

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 105**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/44 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2005** **E 05794777 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 1796750**

54 Título: **Implante antimicrobiano con una estructura flexible, porosa, formado como tejido no tejido pulverizado**

30 Prioridad:

24.09.2004 DE 102004047568

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

06.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOLDMANN, HELMUT;
LANGANKE, DENNIS y
FRIEDRICH, VOLKER**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 446 105 T3

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

DESCRIPCIÓN

Implante antimicrobiano con una estructura flexible, porosa, formado como tejido no tejido pulverizado

- 5 [0001] La invención se refiere a un implante antimicrobiano con una estructura porosa flexible de un plástico biocompatible.
- 10 [0002] Recientemente se ha procedido de forma creciente a configurar implantes, como prótesis vasculares, de forma antimicrobiana, para contener infecciones primarias o también infecciones secundarias. Así es descrito en el documento US 5,019,096 un método, para hacer implantes de diferentes tipos resistentes a infecciones. A tal objeto los implantes u otros artículos médicos, como catéteres y guantes de goma, son provistos sobre su superficie con un material de recubrimiento, que contiene cantidades sinérgicas de una sal de plata y una biguanida.
- 15 [0003] Del documento EP 0 184 465 se conoce un producto de poliuretano termoplástico, en el que está prevista sobre un substrato al menos una capa de poliuretano termoplástico, en la que pueden estar contenidos materiales antitrombogénicos y materiales antibióticos, para evitar después de una implantación trombosis e infecciones en su caso.
- 20 [0004] El documento DE 100 43 151 A1 describe un cemento de hueso con eficacia antimicrobiana. Para la producción de esta eficacia se mezcla plata nanodispersa hasta microdispersa en cantidades de hasta el 2 % en peso en el material de cemento. En el documento DE 43 44 306 A1 es descrito un objeto de plástico, que presenta sobre y/o bajo la superficie plata metálica. El objeto, p.ej. un tubo flexible, puede presentar un revestimiento de plata metálica. También es posible, incorporar polvos de plata en masas por ser extrudidas. Del documento WO 2004/060210 A1 es conocido para la fabricación de prótesis vasculares radio opacas, mezclar partículas PTFE antes de su tratamiento en prótesis a partir de PTFE expandido con partículas de material radio opaco, p.ej. plata. Al margen de que aquí existe el riesgo del suministro de partículas de plata en la corriente sanguínea, puesto que las partículas de plata no se almacenan en las partículas PTFE mismas, las posibilidades de variación son limitadas.
- 25 [0005] El documento WO 96/03165 A1 describe implantes de hernias con una estructura porosa en forma de una membrana microporosa o una malla. La estructura porosa puede ser impregnada con un material reabsorbible, que contiene un medio antimicrobiano.
- 30 [0006] En el documento EP 0 633 032 B1 se configura una prótesis vascular de un cuerpo poroso en forma de tubo de forma antibacteriana de modo tal que un tubo flexible, una fibra o una lámina de un material polimérico, que está provista de una sustancia antibacteriana, se envuelve alrededor de la prótesis vascular de tal manera, que la superficie de la prótesis vascular permanece en parte sin cubrir.
- 35 [0007] En el documento WO 98/31404 se configuran prótesis de tejido biológico o polímero biológico de forma antimicrobiana de tal manera que la prótesis es provista de material exógeno, que contiene iones de plata.
- 40 [0008] En el documento US 5,019,096 está un método para la fabricación de materiales antimicrobianos, en el que se introduce un material antimicrobiano, que contiene una sal de plata y una biguanida en una matriz polimérica.
- 45 [0009] En el documento WO 98/57680 A2 son descritas productos médicos a base de un material poroso y una sal de plata terapéutica, insoluble en agua.
- [0010] Objeto del documento US 2001/0010022 A1 es un producto médico con una estructura fundida soplada de fibra, donde en el producto pueden ser introducidas sustancias activas antimicrobianas.
- 50 [0011] Objeto del documento JP 2004 256794 es una espuma de poliuretano, que presenta sustancias activas antibacterianas inorgánicas como por ejemplo platas y dióxido de titanio.
- [0012] El documento WO 96/03165 A1 se refiere a prótesis para la pared abdominal, que pueden absorber o desprender medios antimicrobianos, donde en los materiales de prótesis se puede tratar entre otras cosas de materiales no tejidos.
- 55 [0013] Del documento JP 2001 340375 se conoce un material para la cura de heridas de varias capas, donde el material para la cura de heridas presenta una capa de un material no tejido y un medio antibacteriano.
- [0014] El documento JP 06 293611 A se refiere a un material antimicrobiano a base de un material básico polimérico y de partículas metálicas ultrafinas, que existen dispersas en el tejido de base.
- 60 [0015] En el documento WO 03/045448 A1 se divulgan substratos poliméricos, que son impregnados con una sustancia antimicrobiana, de la que se puede tratar entre otros de metales como plata, cinc, cobres o mezclas de estos.
- 65 [0016] La invención se basa en la tarea de fabricar un implante antimicrobiano con una estructura porosa flexible de un plástico biotocompatible fácilmente de tal manera, que se logra un efecto antimicrobiano persistente durante mucho

tiempo. Esto se logra de forma que la sustancia activa antimicrobiana existe en el plástico del implante.

[0017] Objeto de la invención es por consiguiente un implante antimicrobiano con una estructura de tela no tejida porosa flexible de un plástico biocompatible, en el que están contenidas partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana, donde el implante está formado como tela no tejida pulverizada. Estando la sustancia activa antimicrobiana contenida en el plástico, es decir, en las fibras del material no tejido, es posible la fabricación del implante poroso con técnicas conocidas, sin que se deban aplicarse posteriormente revestimientos particulares. Una ventaja esencial de la invención se encuentra también en que los poros del implante están libres según la invención, es decir no están cerrados a través de cualesquiera materiales de recubrimiento, que contienen la sustancia activa antimicrobiana o a través de la partícula de sustancia activa misma. El implante según la invención es también manejable o elaborable de forma usual. Así se puede esterilizar según los métodos de esterilización convencionales, particularmente con óxido de etileno.

[0018] El implante según la invención se puede formar como implante superficial, por ejemplo como parche, particularmente para cubrir o cerrar las heridas. Así, se puede formar como implante de hernias. Ventajosamente el implante también está formado como órgano hueco para el recambio de órganos huecos del cuerpo humano o animal. Así, el implante según la invención se forma en una forma de realización preferida de la invención como prótesis vascular. Órganos huecos adecuados según la invención son formados como tubos flexibles porosos, particularmente con un diámetro interior de 2 hasta 38 mm. Especialmente adecuados son tubos flexibles de pequeño calibre con un diámetro interior de 2 hasta 24 mm, particularmente de 2 hasta menos de 14 mm. La estructura porosa es preferiblemente una estructura microporosa, particularmente con una permeabilidad del aire de 5 hasta 500 ml/cm²/minuto con una diferencia de presión de 1,2 kPa. Por procedimientos de fabricación adecuados se puede ajustar la porosidad de la estructura particularmente tridimensional. De esta manera se pueden ajustar áreas preferidas de la porosidad en el área de 10 hasta 200 ml, particularmente 10 hasta 100 ml o 100 hasta 200 ml/cm²/minuto.

[0019] El plástico biocompatible es con ventaja un plástico no reabsorbible. Así el implante según la invención es duradero. Se ha demostrado, que el plástico puede liberar para la eficacia antimicrobiana cantidades suficientes de sustancia activa antimicrobiana, incluso cuando no es degradable. Como plástico biocompatible sirven ventajosamente materiales sintéticos térmicamente plastificables, particularmente termoplastos. También son adecuados plásticos solubles en solventes orgánicos. Así entran en consideración como plásticos ventajosamente poliésteres, p.ej. Dacron®, polipropileno, polivinilideno fluoruro, poliamida, poliétercetonas, politetrafluoretilenos y poliuretano. Para determinadas aplicaciones se prefieren plásticos con características hidrófobas, como poliuretano y polipropileno.

[0020] El implante según la invención es preferiblemente de pared delgada y posee particularmente un espesor de pared de 0,1 hasta 2 mm, preferiblemente 0,3 hasta 0,6 mm.

[0021] Según de la invención la estructura de tejido no tejido porosa flexible se forma de un material de pared, que no está tejido, es decir, ni una malla ni un tejido. El material no tejido fabricado a través del encargo de material es un material no tejido pulverizado. Los procedimientos para la fabricación de tales tejidos no tejidos son conocidos.

[0022] Las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana se pueden repartir con ventaja esencialmente de forma homogénea en el plástico. La homogeneidad se refiere preferiblemente al plástico de cada fibra individual de la estructura del tejido no tejido. Según la situación de las fibras estas pueden presentar otra concentración de la sustancia activa que las fibras en otra situación de la estructura del tejido no tejido. En formas de realización especiales se puede desear que las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana estén enriquecidas en al menos una superficie del implante. Configuraciones de este tipo se pueden diseñar más fácilmente con la técnica de pulverización. Es posible, en la fabricación de la estructura de tejido no tejido trabajar con soluciones o fusiones de plástico diferentes, que se distinguen particularmente a través de la concentración en las partículas de la sustancia activa antimicrobiana. Las soluciones o fusiones se pueden distribuir desde pistolas pulverizadoras diferentes. De esta manera es posible una estructura de los implantes a capas. Las concentraciones diferentes pueden ser realizadas a través de cantidades diferentes de partículas y/o a través de tamaños diferentes de las partículas en plástico.

[0023] El tamaño de las partículas con efecto antimicrobiano se encuentra preferiblemente en la gama nanométrica. Entran en consideración particularmente tamaños de partícula de 50 hasta 100 nm. Las partículas se pueden unir en aglomerados, que pueden tener particularmente un tamaño de 5 hasta 10 µm. Como material para las partículas con efecto antimicrobiano entran en consideración particularmente metales o aleaciones de metal con efecto antimicrobiano, donde se prefiere particularmente plata metálica. Es conocido el efecto antimicrobiano de la plata. Partículas de plata adecuadas son descritas por ejemplo en el documento WO 02/17984 A1. El contenido en las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana en el plástico del implante según la invención puede variar en gran medida. Preferentemente el contenido se encuentra en 0,1 hasta 10 % en peso, particularmente 0,2 hasta 5 % en peso. Generalmente son especialmente adecuadas cantidades de 0,5 hasta 2,5 % en peso.

[0024] La invención se refiere a también a un procedimiento para la fabricación del implante según la invención. Según el método el plástico se mezcla con las partículas de la sustancia activa antimicrobiana a más tardar durante, preferiblemente antes de la formación de la estructura del tejido no tejido poroso del implante. Preferentemente el implante de plástico, que está provisto de las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana, se forma en

una fase de operación a través de la aplicación de material sobre un soporte a través de la técnica de pulverización. Como ya se ha mencionado anteriormente, como técnica de pulverización es adecuada la técnica de pulverización de tejido no tejido pulverizado. Se pueden trabajar soluciones de plástico biocompatible, que contienen las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana, sin cambiar la técnica de pulverización. Las partículas de sustancia activa, particularmente en forma de nanopartículas, se pueden distribuir homogéneamente en la solución.

[0025] Otras características y ventajas de la invención resultan de la descripción que sigue de ejemplos preferidos junto con las reivindicaciones secundarias. A este respecto las características individuales se pueden realizar respectivamente por si solas o varias en combinación.

1. Fabricación de una prótesis vascular de poliuretano

[0026] 1200 g de granulado de poliuretano y 13500 g (9 litros) de cloroformo se introducen en un tazón de mezcla y con aprox. 260 r.p.m. durante 72 horas se agitan hasta la completa dilución.

[0027] A continuación la solución se mezcla con 73,5 g de nanoplatina con un tamaño de partícula de aprox. 50 hasta 100 nm (aglomerado 5 hasta 10 μm) y se homogeneiza a través de la agitación (3 h). La suspensión obtenida se pulveriza por medio de dos pistolas pulverizadoras (p.ej. Krautzberger de tipo A-7) a una presión de aire de 3.5 bar. Las pistolas están dispuestas a una distancia de 350 mm entre sí y a un ángulo de 60° respecto a un rodillo giratorio de 300 r.p.m.. En primer lugar se pulverizan 150 ciclos con una distancia de las pistolas al rodillo de 23,5 cm, a continuación 280 ciclos con una distancia de 11 cm al rodillo y para terminar de nuevo 100 ciclos con una distancia de 23,5 cm. Se puede trabajar también particularmente en los ciclos diferentes, con suspensiones de diferentes contenido de plata. El contenido de plata puede ser particularmente en al menos una superficie de prótesis más elevado que en el interior de la pared de prótesis. Después de terminar el proceso de pulverización son sumergidos el rodillo y el tejido no tejido durante 10 segundos en un disolvente orgánico, de modo que el tejido no tejido queda completamente mojado en su totalidad. Después de un tiempo de escurrido de 5 min. la tela no tejida es secada de forma giratoria. La prótesis vascular obtenida tiene un diámetro interior de 6 mm y un diámetro externo de 7 mm. Ella posee una ligera coloración gris.

[0028] El contenido de plata de una prótesis vascular fabricada así es de 6,1 \pm 0,4 % en peso. De esta manera se obtienen con un contenido de plata prefijado de la solución de pulverización los siguientes contenidos de la prótesis:

Contenido de plata de la solución de pulverización 0,1 % \rightarrow 1,2 % en peso del contenido de plata de la prótesis
 Contenido de plata de la solución de pulverización 0,5 % \rightarrow 6,1 % en peso del contenido de plata de la prótesis
 Contenido de plata de la solución de pulverización 1,0 % \rightarrow 12,3 % en peso del contenido de plata de la prótesis

Porosidad y tamaño de poros de la prótesis de PUR

[0029]

Porosidad: 50 % (volumen libre)

Tamaño de poros: 95 % de los poros tienen un tamaño de poros entre 0,1 y 100 μm . La mayor parte (más del 50 % de los poros) tiene un tamaño entre 1 y 10 μm . El tamaño de poros más frecuente es 1 μm .

Presión de paso de agua

[0030]

Método: las prótesis de prueba son llenadas de agua e impulsadas con presión ascendente. En cuanto se observa agua sobre la superficie externa, se anota la presión y la prueba ha terminado. Esta presión es la presión de paso de agua. La presión de paso de agua de las prótesis vasculares de PUR se encuentra a 333,3 hPa (250 mm Hg) hasta 426,6 hPa (320 mm Hg).

2. Prueba respecto a eficacia antimicrobiana

1) Método de control

[0031] Los cuerpos de prueba se incuban con células de la cepa de prueba y se detecta la proliferación de células secundarias en el ambiente por la densidad óptica.

Cepa de prueba

[0032] Staphylococcus Epideridis 9142 ($\sim 10^6$ CFU/ml)

2) Realización

[0033] Las prótesis vasculares se cortaron en cuerpos de prueba de 7 X 4 mm y los exámenes se realizaron en un número de cuerpos de prueba n = 8.

5 [0034] El ensayo se realizó en este caso una vez con y una vez sin preincubación en plasma humano. En la preincubación en plasma humano fueron incubadas las muestras durante 2 horas a 37°C en esta y a continuación lavadas con solución tamponada de fosfato.

10 [0035] Todos los cuerpos de prueba fueron incubados en primer lugar durante 1 hora a 37°C con células de la cepa de prueba, para conseguir una adhesión completa de las células en la superficie del cuerpo de prueba. Mediante un lavado único en solución tamponada de fosfato fueron enjuagados los gérmenes no adheridos a la superficie. A continuación los cuerpos de prueba para el despliegue de las características antimicrobianas se incubaron durante otras 24 horas a 37°C con las células de la cepa de prueba y a continuación se eliminaron del medio de incubación.

15 [0036] En la suspensión de bacterias que queda fueron registradas de forma óptica durante un período de 48 horas las células secundarias que proliferan, donde el tiempo necesario hasta sobrepasar un valor umbral determinado como retraso de crecimiento celular fue indicado en horas.

3) Material

20 [0037] Prótesis de poliuretano equipadas con plata.

[0038] Los porcentajes de nanoplatina añadida, con respecto a la solución de salida de PUR/cloroformo, eran de 0,1%, 0,5 % y 1,0 % (% en peso con respecto al PUR 1,2%, 6,1%, 12. 3 %).

25 4) Resultados

[0039] El retraso de crecimiento celular del modelo de control que contiene plata resulta de la diferencia temporal medida del cuerpo de prueba que contiene plata respecto al valor de referencia del cuerpo de prueba que no contiene plata.

30 Sin preincubación

[0040]

Denominación de muestras (% en peso Ag)	Retraso del crecimiento (h)	Resultado
Control de PUR	3,9	no antibacteriano
PUR 0,1 %	14,7	antimicrobiano
PUR 0,5 %	20,5	antimicrobiano
PUR 1,0 %	33,2	antimicrobiano

35

[0041] Con preincubación en plasma humano

Denominación de muestras (% en peso Ag)	Retraso de crecimiento celular (h)	Resultado
Control de PUR	3,9	no antibacteriano
PUR 0,1 %	16,6	antimicrobiano
PUR 0,5 %	27,0	antimicrobiano
PUR 1,0 %	32,1	antimicrobiano

40

[0042] Tanto sin como también con preincubación adicional en plasma humano se detectan en las prótesis de poliuretano que no contienen plata ya después de poco tiempo células secundarias que proliferan de la cepa de prueba, mientras que por el contrario en el caso de las prótesis dotadas adicionalmente de plata, hay claros retrasos temporales de crecimiento celular.

45

[0043] La eficacia antimicrobiana depende en este caso de la concentración de plata y aumenta así en el orden de 0,1 % < 0,5% < 1,0% .

REIVINDICACIONES

- 5 1. Implante antimicrobiano con una estructura de tejido no tejido flexible, poroso de un plástico biocompatible, en el que están contenidas partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana, **caracterizado por el hecho de que** el implante se forma como tejido no tejido pulverizado.
2. Implante según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** está formado como órgano hueco, particularmente como prótesis vascular.
- 10 3. Implante según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** está formado como implante superficial, particularmente como parche.
- 15 4. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la estructura porosa es una estructura microporosa, particularmente con una permeabilidad al aire de 5 hasta 500 ml/cm²/minuto con una diferencia de presión de 1,2 kPa, preferiblemente de 10 hasta 200 ml/cm²/minuto.
- 20 5. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el plástico es un plástico no reabsorbible.
6. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el plástico es un plástico térmicamente plastificable, particularmente es un termoplasto.
- 25 7. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el plástico es un plástico soluble en disolventes.
8. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el plástico es un plástico hidrófobo.
- 30 9. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** está formado con pared delgada, particularmente posee un espesor de pared de 0,1 hasta 2 mm, preferiblemente 0,3 hasta 0,6 mm.
- 35 10. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las partículas de la sustancia activa antimicrobiana están repartidas homogéneamente en el plástico de fibras individuales de las estructuras de tejido no tejido.
- 40 11. Implante según una de las reivindicaciones 1 hasta 10, **caracterizado por el hecho de que** las partículas de la sustancia activa antimicrobiana enriquecen al menos una superficie del implante.
12. Implante según la reivindicación 11, **caracterizado por el hecho de que** las fibras situadas en la superficie de la estructura del tejido no tejido tienen una concentración más alta de sustancia activa antimicrobiana que las fibras que están bajo la superficie.
- 45 13. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana tienen un tamaño de 50 hasta 100 nm.
- 50 14. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana consisten en al menos un metal que actúa de forma antimicrobiana, particularmente en plata.
- 55 15. Implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el contenido en las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana es de 0,1 hasta 10 % en peso, particularmente 0,2 hasta 5 % en peso.
16. Procedimiento para la fabricación del implante según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el plástico biocompatible se mezcla con las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana a más tardar durante, preferiblemente antes de la formación de la estructura porosa del implante.
- 60 17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado por el hecho de que** el implante de plástico, que está provisto de las partículas de al menos una sustancia activa antimicrobiana, se forma en una fase de operación, particularmente a través de la aplicación de material sobre un soporte.