

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 024**

51 Int. Cl.:

A61L 17/00 (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 06792085 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014** **EP 1924297**

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

30 Prioridad:

15.09.2005 WO PCT/EP2005/009917

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

11.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 476 024 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 biocompatible antimicrobiano.

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

10 [0002] Actualmente se llevan a cabo diariamente innumerables intervenciones con fines diagnósticos o terapéuticos en el cuerpo humano o animal. Con estas intervenciones se introducen los más diversos implantes, particularmente materiales de filamento, de forma temporal o duradera en el cuerpo, se realizan exámenes mediante sondas que permanecen en el cuerpo más o menos tiempo, se garantiza el abastecimiento o eliminación de sustancias mediante catéteres así como se cierran las más diversas heridas después de intervenciones médicas o lesiones. En cualquiera de estas intervenciones existe un riesgo considerable de infección de herida a través de la introducción de gérmenes patógenos en el cuerpo. Particularmente en materiales de filamento reabsorbibles, por ejemplo para el cierre de la herida, en los que no se prevé ninguna otra intervención para eliminar el cuerpo ajeno reabsorbible, es extremadamente importante que la herida o el material así como el entorno del material permanezca libre de infecciones hasta la reabsorción completa del material o la curación de la herida. Sobre todo en las dos primeras semanas después de la intervención existe un riesgo elevado de infecciones a través de agentes patógeno introducidos indeseados y por el aumento de gérmenes patógenos a causa de la debilitación de la defensa inmune y del proceso de curación de una heridas.

25 [0003] Por lo tanto ya se han emprendido muchos esfuerzos para prevenir las complicaciones por gérmenes patógenos, donde los implantes se equiparon con agentes activos que favorecen la defensa inmune natural y matan los gérmenes patógenos introducidos o al menos evitan su crecimiento. Así por ejemplo se conoce del documento US 4,024,872 (US 3,991,766, US 6,528,107) así como del WO 03/009879 la impregnación o la asignación de una reserva de un antibiótico de amplio espectro. Además entre otras cosas los documentos EP 350147, US 5,091,442, WO 03/009879, US 2002/0193879 así como WO 96/22114 describen la utilización de triclosano en forma de recubrimientos o aditivos al fabricar materiales poliméricos médico-técnicos. Los productos médico-técnicos ahí descritos emplean todos o bien antibióticos específicos o antibióticos de amplio espectro o la sustancia activa antimicrobiana difundida, el triclosano, para la lucha contra gérmenes patógenos. La desventaja de estas sustancias activas consiste en la formación generalmente conocida y ya muy temida en hospitales de resistencias de los microorganismos patógenos contra los antibióticos empleados.

35 [0004] También para el triclosano, para el cual hasta ahora se ha adoptado un mecanismo de acción no específico, se ha propagado desde finales de los años 90 un mecanismo de acción específico que interviene en la síntesis del ácido graso de las bacterias. A causa de esta especificidad del efecto del agente activo de triclosano existe el riesgo de que cepas microbianas desarrollen resistencias en el caso de concentraciones en triclosano no eficaces como bactericidas, como se usan sobre todo con el recubrimiento de productos empleados temporalmente como catéteres, guantes o similares. Además existe el riesgo de la creación de resistencias cruzadas, es decir que por ello las bacterias también pueden ser resistentes contra determinados antibióticos.

45 [0005] En el documento US 2004/0082925 A1 se divulga un vendaje medicinal de varias capas que contiene polihexametilen biguanida (PHMB) como agente antimicrobiano. Un vendaje de celulosa con PHMB como agente antimicrobiano es conocido del documento WO 02/03899 A1. En el documento US 5,786,282 se describe uno con masa de fibra de celulosa impregnado de PHMB.

50 [0006] La tarea de la presente invención es por lo tanto proporcionar un material de filamento biocompatible con un acabado antimicrobiano no específico pero no obstante altamente eficaz, el cual impide la colonización por gérmenes patógenos y a la vez evita la formación de resistencias contra el acabado antimicrobiano.

55 [0007] Esta tarea se resuelve a través de un material de sutura biocompatible con un acabado antimicrobiano, particularmente en forma de una capa superficial, donde el acabado presenta el polihexametilen biguanida (PHMB) como componente activo antimicrobiano no específico. El material de sutura incluyendo el acabado antimicrobiano se presenta preferiblemente en forma seca.

60 [0008] La ventaja del material de sutura provisto de PHMB es el mecanismo de acción no específico del PHMB frente a gérmenes patógenos, lo cual excluye el riesgo de formación de una resistencia contra los componentes PHMB de sustancia activa. El PHMB es bien aceptable y se utiliza en la depuración del agua de piscina sin que se conozcan efectos secundarios indeseados sobre el organismo humano. El material de sutura según la invención con una capa antimicrobiana preferiblemente superficial presenta el polihexametilen biguanida (PHMB) como componente activo antimicrobiano no específico.

65 [0009] En una forma de realización se puede prever según la invención, que el acabado antimicrobiano presente junto con el PHMB otros componentes antimicrobianos específicos o no específicos. Preferiblemente, el material de sutura según la invención presenta exclusivamente polihexametilen biguanida como componente activo

antimicrobiano no específico.

[0010] El material de sutura se encuentra preferiblemente en una forma máxima bidimensional. Tiene preferiblemente una forma unidimensional o bidimensional.

5 [0011] El material de sutura puede ser particularmente un material mono o multifilar, aunque se prefiere un material de sutura multifilar. Según la invención, el material de sutura puede tratarse de un trenzado.

10 [0012] En otra forma de realización de la invención, el componente activo antimicrobiano no específico PHMB está presente sobre la superficie del material de sutura. Ventajosamente, el material de sutura posee una impregnación antimicrobiana.

15 [0013] En otra forma de realización preferida, el componente activo antimicrobiano no específico está presente en el material de sutura y preferiblemente en la capa exterior de la superficie. El componente activo antimicrobiano no específico PHMB se introduce ventajosamente a través de disolventes en las capas bajo la superficie de materiales de sutura preferiblemente hinchables.

20 [0014] Con ventaja, el PHMB está libre de ligamentos covalentes para el material de sutura. En una forma de realización especial, el PHMB puede formar ligamentos iónicos en aniónicos, es decir materiales cargados negativamente.

25 [0015] Según otra configuración de la invención, el PHMB está disponible libremente y particularmente es apto para la difusión en el tejido de cuerpo circundante. Según la fuerza del enlace entre el PHMB y el material de sutura, el PHMB puede ser liberable a través del lavado del material de sutura.

[0016] El material de sutura tiene preferiblemente una actividad antimicrobiana durante al menos 7 días, preferiblemente durante 10 hasta 14 días.

30 [0017] Además se puede desear según la invención que el material de sutura sea un material bioreabsorbible. Esto se puede lograr particularmente si el material de sutura presenta polímeros hidrolizables in-vivo. Con ventaja, los polímeros hidrolizables in vivo son polímeros a base de láctido, glicólido, trimetilencarbonato (TMC) y/o dioxanona, donde se prefiere un material de sutura de polímero láctido y/o glicólido, preferiblemente de polímero de glicólido. Según la invención se puede prever por consiguiente, que la sustancia activa polihexametilen biguanida (PHMB) en cada caso esté disponible libremente después de la reabsorción completa o después de la reabsorción de las capas superficiales del material de sutura y es apta para la difusión en el tejido. Según esta realización especial, el PHMB en su radio eficaz no está limitado a la superficie del material de sutura según la invención, sino que también tiene una actividad antimicrobiana en el entorno directo del material de sutura.

40 [0018] Según otra forma de realización, el material de sutura presenta una sustancia no bioreabsorbible, particularmente un polímero, preferiblemente polietileno y/o polipropileno. También es posible que el material de sutura sea un material parcialmente reabsorbible.

45 [0019] Ventajosamente, el contenido de PHMB sobre la superficie del material de sutura acabado es de entre 0,1 y 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. En el caso del PHMB presente en el material de sutura, el contenido de PHMB en el material de sutura con acabado antimicrobiano, particularmente en un material de sutura polimérico, es ventajosamente de 2 - 3000 ppm.

50 [0020] Según otra realización, el material de sutura presenta sobre la superficie un recubrimiento diferente del acabado antimicrobiano. El recubrimiento superficial puede ser reabsorbible o no reabsorbible, donde se prefiere un recubrimiento reabsorbible. Con ventaja, el recubrimiento reabsorbible presenta un polímero bioreabsorbible, particularmente un polímero hidrolizable bajo condiciones in vivo. En relación a otros detalles se remite a la descripción anterior.

55 [0021] Ventajosamente se puede prever un recubrimiento para aumentar la facultad de deslizamiento del material de sutura, para facilitar el manejo. Es posible que un material de sutura no reabsorbible presente un recubrimiento de un material reabsorbible. Mediante el material de recubrimiento reabsorbible, el suministro y difusión del componente activo antimicrobiano no específico PHMB es controlable desde la superficie del material de sutura en el tejido circundante, donde el PHMB solamente es eficaz después de la reabsorción del material de recubrimiento.

60 [0022] En otra forma de realización, el material de recubrimiento es un material no reabsorbible. En este caso, el recubrimiento del material no reabsorbible ventajosamente está provisto de aperturas de paso sobre la superficie total del recubrimiento para un suministro retardado y controlado del componente activo antimicrobiano no específico PHMB en el tejido, para garantizar el contacto entre el componente activo antimicrobiano no específico sobre o dentro del material de sutura y el tejido circundante.

65 [0023] Con ventaja, la proporción de material de recubrimiento en el material total (material de recubrimiento

incluyendo el material de sutura) es de 0,1 hasta 5 % en peso, correspondiente a 1000 ppm hasta 50 000 ppm.

[0024] El material de recubrimiento es preferiblemente al menos un material del grupo comprendiendo polietileno, poliéster, silicona y poliuretano. De especial preferencia el material de recubrimiento consiste en materiales reabsorbibles que contienen láctido, glicólido, trimetilencarbonato (TMC), ϵ -caprolactona (ECL) o dioxanona, que pueden presentarse como monómero o polímero.

[0025] Según otra configuración de la invención, el material de sutura está libre de envolturas y el componente activo antimicrobiano no específico PHMB se encuentra directamente en la superficie de producto.

[0026] Preferiblemente son liberables directamente aprox. el 60 % del PHMB después de la aplicación del material de sutura, mientras que aprox. el 40 % del PHMB todavía están ligados al material después de 14 días y por lo tanto el material de sutura posee además una actividad antimicrobiana directamente en su superficie.

[0027] Según la invención, el PHMB se encuentra al menos en parte en forma de agua o en una forma difícilmente soluble en un ambiente fisiológico acuoso. Mediante la aplicación del PHMB difícilmente soluble puede por un lado ampliarse la duración de la liberación de PHMB del material de sutura o de su superficie, de modo que la actividad antimicrobiana también perdure durante un período de más de 14 días. A la vez, con un suministro retardado de PHMB se puede detener un poco su actividad citotóxica. Especialmente favorables son las combinaciones de diferentes formas de PHMB. Se sabe que el PHMB puede presentarse con pesos moleculares diferentes. Además se conoce que el PHMB puede presentarse bien en forma de agua y en derivados menos solubles o difícilmente solubles. Las mezclas de al menos dos formas de PHMB son especialmente favorables. De este modo se puede ajustar el efecto antiséptico y su duración. Es preferible una combinación de al menos una variante de PHMB en forma difícilmente soluble y al menos una variante de PHMB en forma soluble relativamente buena. Así por ejemplo la forma soluble buena se puede introducir en el material de sutura o en las fibras individuales, mientras que la forma difícilmente soluble se deposita en la superficie. Al elegir disolventes apropiados, en especial disolventes orgánicos se pueden producir mediciones adecuadas o mezclas de solución, que particularmente se encuentran en el ámbito de concentración deseado. Las formas difícilmente solubles de PHMB son sales de ácidos grasos con un radical de ácido graso no ramificado de número par de 8 hasta 20 átomos de carbono. La solubilidad de los compuestos PHMB difícilmente solubles se encuentra preferiblemente en menos de 1 g/l de agua, preferiblemente menos de 0,1 g/l de agua.

[0028] En el caso de que el material de sutura consista en polímeros orgánicos sintéticos, lo cual se prefiere, ventajosamente el disolvente respectivo se selecciona de forma que el material de sutura no se disuelva. Sin embargo, en muchos casos puede ser ventajoso un hinchamiento.

[0029] El objeto de la invención es además un procedimiento para la fabricación de un material de sutura según la presente invención, incluyendo los pasos:

- fabricación de una solución de sustancia activa del componente activo antimicrobiano no específico PHMB y un disolvente,
- transferencia del PHMB de la solución de sustancia activa sobre y/o dentro del material de sutura y
- secado del material de sutura con el PHMB transferido.

[0030] El disolvente particularmente puede ser al menos un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol, una cetona o un disolvente aromático. En especial los disolventes son isopropanol, etilacetato, toluol y/o xileno, donde se prefiere especialmente etilacetato. En otra forma de realización del procedimiento según la invención, el disolvente es agua. También es posible que se utilicen mezclas de distintos disolventes, particularmente de los disolventes que se acaban de nombrar, entre sí o con agua.

[0031] La concentración de PHMB en la solución de sustancia activa depende del objetivo del componente activo antimicrobiano no específico. En el caso de una actividad bactericida se prefiere una concentración más alta que en el caso de una actividad bacteriostática del PHMB. Preferiblemente la concentración de PHMB en la solución de sustancia activa es de 0,1 hasta 20 % en peso, particularmente de 0,3 hasta 8 % en peso.

[0032] En una forma de realización particularmente preferida, la transferencia del componente activo antimicrobiano no específico PHMB se realiza a través de la inmersión del material de sutura en la solución de sustancia activa. Alternativamente a esto puede ser ventajoso que la transferencia se efectúe a través de la pulverización de la solución de sustancia activa sobre el material de sutura.

[0033] Preferiblemente el procedimiento según la invención es un procedimiento totalmente automatizado, especialmente un procedimiento de recubrimiento totalmente automatizado. Así, el material de sutura, partiendo de una desbobinadora, puede transportarse preferiblemente con un ojal sumergible en un baño de inmersión entre dos así llamados rodillos tipo Abgautschwalzen (como un rodillo de succión), cuya presión de apriete se puede ajustar. El material de sutura se puede guiar a continuación sobre varios rodillos de metal móviles y particularmente se puede secar mediante radiación infrarroja y secador de convección. Antes del enrollamiento de hilos, el material de sutura

pasa preferiblemente una llamada unidad de atravesamiento. El transporte de hilos está dimensionado ventajosamente sobre una tensión del hilo constante durante todo el proceso de enrollamiento.

[0034] El procedimiento de aplicación de la solución de la sustancia activa depende de la geometría y de la composición de material, particularmente la absorbibilidad del material de sutura. En formas espaciales geométricamente exigentes se ha demostrado que es ventajoso pulverizar eventualmente varias veces el material de sutura en todas las direcciones espaciales con la solución de sustancia activa, mientras en materiales de sutura absorbentes preferiblemente se realiza un procedimiento de inmersión para la impregnación del material de sutura con la solución de sustancia activa.

[0035] En una configuración especial del procedimiento se inmerge un material de sutura hinchable en la solución de sustancia activa y permanece en la solución tanto tiempo hasta que se haya hinchado el material de sutura hasta la profundidad de penetración deseada. En este caso el PHMB con el disolvente penetra en el interior del material de sutura. 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 el PHMB permanece también después de la eliminación del disolvente en las capas anteriormente hinchadas del material de sutura.

[0036] Según otra forma de realización del procedimiento, la solución de sustancia activa también puede ser una suspensión o emulsión del PHMB en un agente de suspensión o emulsión adecuado, con el que el material de sutura según la invención se prevé según el procedimiento descrito anteriormente.

[0037] En una forma de realización especial, el componente activo antimicrobiano no específico PHMB se disuelve junto con un material de recubrimiento según la invención y a continuación se aplica sobre el material de sutura. De este modo, el acabado antimicrobiano al igual que el recubrimiento del material de sutura es posible en una etapa de trabajo y simultáneamente se garantiza un suministro del componente activo antimicrobiano no específico PHMB al tejido circundante inmediatamente después de la aplicación del material de sutura. Para el caso en el que el recubrimiento se aplica después del componente activo antimicrobiano no específico, es especialmente ventajoso que el material de recubrimiento sea reabsorbible, de manera que después de la reabsorción del recubrimiento se pueda liberar la sustancia activa antimicrobiana (PHMB).

[0038] Según el procedimiento de aplicación de la solución de sustancia activa puede variar la concentración de material de recubrimiento en la solución. En una aplicación única de la solución de sustancia activa se elige ventajosamente una concentración de la sustancia activa más alta que en una exposición muy larga del material de sutura, particularmente en la inmersión en la solución de sustancia activa. Con ventaja, la concentración del material de recubrimiento en la solución de sustancia activa es de 0,5 hasta 5 % en peso, preferiblemente de 1 hasta 3,5 % en peso.

[0039] Para garantizar una buena adherencia del componente activo antimicrobiano no específico PHMB sobre el material de sutura o una buena penetración de la solución de sustancia activa en el material de sutura, el material de sutura se puede tratar superficialmente antes de la aplicación de la solución antimicrobiana. Preferiblemente, el material de sutura se somete a un tratamiento superficial antes del acabado antimicrobiano, particularmente llamada una pulverización o una activación de plasma, donde se prefiere un tratamiento de plasma. Se prefiere usar para la activación de plasma el procedimiento APPLD (Atmospheric Pressure Plasma Liquid Deposition, en inglés y deposición de plasma líquido a presión atmosférica, en español). A través del tratamiento previo superficial mejora la capacidad de absorción y/o adherencia, particularmente el componente activo antimicrobiano no específico PHMB, sobre la superficie del material de sutura.

[0040] Además, la invención comprende la puesta a disposición de un material de sutura según la presente invención para una aplicación en el organismo humano o animal. El material de sutura se puede usar tanto en el interior como también en el exterior. Es preferible la puesta a disposición para una aplicación interna en el organismo humano. El material de sutura según la invención se usa preferiblemente para el cierre de heridas y/o en hernias.

Descripción de las figuras:

[0041]
 Figura 1: esquema de funcionamiento de una instalación de recubrimiento de hilo: desde una desbobinadora 1 se transporta el hilo 2 a través de un ojal sumergible 3 en un baño de inmersión 4 entre dos rodillos tipo Abgautschwalzen (rodillos de succión) 5 móviles, cuya presión de apriete se puede ajustar de manera variable. El hilo 2 se guía sobre varios rodillos de metal 6 móviles y se seca mediante emisores infrarrojos 7 y secadores de convección 8. Antes de la bobina receptora 10, el hilo pasa por una unidad de atravesamiento 9.
 Figura 2: microscopía electrónica reticulada de un hilo Safil[®] recubierto con PHMB-HCl.
 Figura 3: microscopía electrónica reticulada de un hilo Safil[®] recubierto con estearato PHMB.

[0042] Otras características de la invención resultan de la siguiente descripción de las formas de realización preferidas en forma de ejemplos en relación con las reivindicaciones secundarias. A este respecto, las características individuales de la invención pueden realizarse solas o en combinación entre sí. Las formas de

realización descritas sirven únicamente como aclaración y para comprender mejor la invención y de ninguna manera se deben entender de una forma restrictiva.

Material y métodos

5 [0043] El nitroprusiato (di-sodio pentaciano nitrosil (II) dihidrato), el hexacianoaferrato de potasio (II), el hidróxido de sodio, el ácido sulfúrico (1 M), el peróxido de hidrógeno (perhidrol, 30 %), el ácido esteárico y sulfato de hierro(II) fueron adquiridos de la empresa (Darmstadt) KGaA Merck, el tampón de borato (pH=11) de la empresa Riedel-de-Haen (Seelze) y el polihexametilen biguanida (abreviado: PHMB) de Arch Chemicals GmbH (Ratingen) como
10 solución al 20 % y para los ensayos diluido al 15 %, 10 %, 5 % y 1 %. Como material de sutura fue utilizado Safil beige USP 2/0 de B. Braun.

15 [0044] Para los recubrimientos se utilizó una instalación de recubrimiento completamente automática (véase figura 1).

[0045] Las microscopías electrónicas reticuladas se llevaron a cabo con un microscopio electrónico de barrido del tipo 435 VP de la marca Zeiss (Oberkochen).

20 [0046] Los análisis microbiológicos para los recubrimientos de PHMB-HCl se realizaron por la compañía Medical Device Testing GmbH (Ochsenhausen) y para los recubrimientos de estearato PHMB por la compañía Medical Device Service Dr. Rossberger GmbH (Gilching).

25 [0047] Las pruebas de citotoxicidad para los recubrimientos de PHMB-HCl se realizaron por la compañía Medical Device Service Dr. Rossberger GmbH (Gilching) y para los recubrimientos de estearato PHMB por la agencia NAMSA (Estados Unidos).

30 [0048] El recubrimiento se puede realizar de tal manera que el multifilamento cubra el recubrimiento sin penetración, al aplicar una suspensión acuosa u orgánica de una sal PHMB difícilmente soluble y/o que tenga lugar una penetración del recubrimiento en el interior del multifilamento, donde los filamentos individuales se revistan con el recubrimiento.

Ejemplo 1: PHMB-HCl

1.1 Analítica de soluciones PHMB-HCl

35 [0049] La analítica de PHMB ya fue descrita en la bibliografía (H. Bratt, D. E. Hathway "Characterization of the Urinary Polymer-related Material from Rats given Poly[biguanidine-1,5-diylhexamethylene hydrochlorid]", Makromol. Chem. 1976, 177, 2591-2606). La solución reactiva se preparó como sigue:

40 [0050] Se mezclaron 10 mL de una solución de nitroprusiato (el 10 %), 10 mL de una solución de potasio hexacianoaferrato (II) (el 10 %) y 10 mL de lejía de sosa (el 10 %) y 30 mL de agua y se almacenaron por 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 de PHMB en solución se añadió 5 mL de una muestra a 1 mL de la solución reactiva. En lugar del calentar a 45 – 55 °C, como se describe en la bibliografía, la reacción podía terminarse mediante una sonorización de 5 minutos en el baño por ultrasonido. La absorción se determinó con 530 nm con un fotómetro espectral.

1.3 Analítica de PHMB sobre hilos de ácido glicólico

50 [0052] Para analizar el PHMB sobre el hilo, antes debe destruirse el ácido glicólico y el colorante D&C violeta n.º 2 eventualmente presente en el hilo como componentes perturbantes. A tal objeto se procedió del modo siguiente:

55 [0053] 6 cm de hilo se colocaron en un matraz volumétrico de 25 mL y se añadió 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 horas y luego se dejan durante algunas horas en el baño, hasta que el baño haya alcanzado la temperatura ambiente. Se neutraliza con lejía de sosa (pH = 7) y para destruir el ácido glicólico excedente se añade 0,1 mL de una solución de sulfato de hierro (II) (0,1 M) y el matraz se sonoriza durante otras 4 horas en el baño por ultrasonido. La solución se recarga a 25 mL mediante un tampón de borato (pH=11). A 1 mL de la solución anterior se añadieron entonces 0,2 mL del reactivo y 1 mL del tampón de borato y se mide.

1.4 Recubrimiento del hilo con soluciones PHMB-HCl

65 [0054] En una instalación de recubrimiento (compárase también con la figura 1) se recubrieron continuamente aprox.

100 m de hilo Safil® beige (ácido poliglicólico) del grosor USP 2/0. Como recubrimiento se utilizó una solución acuosa de PHMB al 20 %. La presión de apriete de los rodillos tipo Abgautschwalzen (rodillos de succión) ascendía a 100 N, la velocidad de recubrimiento a 5 m/min, la temperatura de secado a 350 °C.

5 [0055] Sobre el hilo permaneció según la determinación analítica a partir de 5 mediciones $1786 \pm 143 \text{ mg/m}^2$ de PHMB-HCl.

[0056] Dependiendo de la concentración del recubrimiento se obtuvieron grados de recubrimiento sobre los hilos de 90 - 130 mg/m^2 .

10

1.5 Examen de la superficie

15 [0057] Para el examen de la superficie se realizaron microscopías electrónicas. Las microscopías se obtuvieron con una tensión de aceleración de 20 kV, una distancia de trabajo de 25 mm y a través de la detección de electrones secundarios a una ampliación de 1060 veces. Los círculos indican el material de recubrimiento (compárase también con la figura 2).

[0058] El recubrimiento aparece como un forro granulado (compárase también con la figura 2). Esto se puede reconocer claramente en los intersticios. La adhesión se realiza relativamente uniforme.

20

1.6 Actividad antimicrobiana de PHMB-HCl

25 [0059] Se determinó una actividad antimicrobiana según un método descrito en la farmacopea europea de 2004. A tal objeto se añadió 1,00 gramo de Safil del grosor de hilo USP 2/0, recubierto con una solución PHMB, en 5 ml de solución de sal común fisiológica. A continuación, la solución se inoculó con 106 UFC (unidades formadoras de colonias, KBE según sus siglas en alemán) por gramo de material de sutura, se suspendió y se determinó el número de gérmenes en la suspensión tras una hora, tras 24 horas y tras 72 horas de tiempo de exposición a temperatura ambiente. A tal objeto se tomaron 0,5 ml por tiempo, por germen y por concentración y se prepararon cultivos directamente en placas de agar cada 100 μl y 10 μl y el resto se filtró por membranas. La determinación del número de gérmenes se realizó por incubación en un número alto de gérmenes (> 200 UFC) sobre placas de agar, en un número esperado bajo de gérmenes a través del método de la filtración por membrana.

30

Tabla 1. Safil beige USP 2/0 recubierto con una solución PHMB-HCl 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 = número de gérmenes					

35

Tabla 2. Safil beige USP 2/0 recubierto con una solución PHMB-HCl 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 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	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 = número de gérmenes					

5

Tabla 3. Safil beige USP 2/0 recubierto con una solución PHMB-HCl 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 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	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 = número de gérmenes					

Tabla 4. Safil beige USP 2/0 recubierto con una solución PHMB-HCl 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 = número de gérmenes					

10 [0060] Se comprobó una actividad antimicrobiana eficiente contra bacterias gram positivas y gram negativas y contra un blastomiceto por consiguiente ya para una concentración de recubrimiento de 1,00 g/l de PHMB-HCl.

5. Citotoxicidad de PHMB-HCl

[0061] La prueba se llevó a cabo según la norma EN ISO/IEC 17025. Los pedazos 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 rellenó a un volumen, de modo que la proporción superficie/volumen corresponde a $9 \text{ cm}^2/\text{ml}$. Como control negativo, el DMEM-FBS se incubó sin material de prueba durante 7 días a 37 ± 2 °C. El 7,5 % v/v de DMSO se emplea como control positivo. Los extractos y los controles negativos se diluyeron en cinco etapas con una solución DMEM-FBS (proporción de dilución 2:3). 100 μl de las soluciones diluidas de los extractos y los controles negativos así como 100 μl de los controles positivos se añadieron por triplicado en cavidades de una placa de porcelana. Entonces se añadieron 50 μl de una suspensión celular recién preparada ($7,5 \times 10^4$ células/ml) a todas las cavidades excepto a aquellas destinadas a determinar el fondo. Las concentraciones finales de los extractos eran por consiguiente 66,7 %, 44,5 %, 29,6 %, 19,8 %, 13,2 % y 8,8 % v/v. Las placas se incubaron después 72 ± 2 horas en aire humedecido (5 % $\text{CO}_2/95$ % aire) a 37 ± 2 °C. Luego el contenido de proteína de las muestras se determinó colorimétricamente en una longitud de onda de 550 nm (método de ensayo BCA).

[0062] Como organismos de prueba se utilizaron células L929 (DSM ACC2, fibroblastos de ratón, clon del Stang L). En el medio de cultivo (Dulbecco's modified Eagle Medium, DMEM por sus siglas en inglés) se superpusieron capas con el 10 % de suero fetal bovino (FBS, por sus siglas en inglés), 100 U/ml de penicilina (P) y 100 mg/ml de estreptomicina (S). El DMSO fue referido por la empresa Merck (Darmstadt). FBS y P/S por la empresa Biochrom (Berlín) y el lote de cuantificación de proteínas BCA por la empresa Interchim (Francia).

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

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

[0063] Los hilos Safil, que se recubrieron con soluciones en concentración más elevada (5 %, 10 %, 15 %), muestran una cierta citotoxicidad.

[0064] Tanto las pruebas antimicrobianas como también los exámenes de citotoxicidad muestran que es especialmente adecuada una concentración de recubrimiento más pequeña del 5 % particularmente del 1 % como solución de recubrimiento.

Ejemplo 2: Estearato PHMB

2.1. Síntesis de estearato PHMB

[0065] En un agitador estándar fueron agitados 900 mL de agua con 10,8 g de galletas de hidróxido de sodio, 88,8 g de ácido esteárico y mezclados con 300 mL de una solución PHMB-HCl (al 20 %). Entonces la suspensión fue calentada durante 2 horas a 80 °C, después enfriada en el baño helado a 4 °C y filtrada. La resuspensión triple en agua con filtración sucesiva y una liofilización por la noche proporcionó un polvo amorfo, que estaba libre de impurezas según la designación de pureza espectroscópica infrarroja.

2.2 Recubrimiento del hilo con estearato PHMB

[0066] En una instalación de recubrimiento (compárase también con la figura 1) se recubrieron continuamente aprox. 100 m de un hilo Safil® beige del grosor USP 2/0. Como recubrimiento se utilizó una solución al 20 % de estearato PHMB completamente saturada en toluol. La presión de apriete de los rodillos tipo Abgautschwalzen (rodillos de succión) ascendía a 100 N, la velocidad de recubrimiento a 5 m/min, la temperatura de secado a 350 °C. Una

determinación de la concentración no podía llevarse a cabo con la analítica descrita en el ejemplo 1.

[0067] Una valoración da una concentración de aprox. $90 \pm 20 \text{ mg/m}^2$ sobre el hilo.

- 5 [0068] El estearato PHMB es muy difícilmente soluble en agua (<0,1 g/l) sin embargo es muy soluble en cloroformo (aprox. un máximo de 30 g/l).

2.3 Examen de la superficie

- 10 [0069] Para el examen de la superficie se realizaron microscopías electrónicas. Las microscopías se obtuvieron 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 un agrandamiento de 2060 veces. Los círculos en la ilustración indican material de recubrimiento (compárase también con la figura 3).

- 15 [0070] El recubrimiento parece uniforme. No se aprecian granos ni adherencias entre los filamentos (compárase también con la figura 3). La adhesión del recubrimiento es uniforme.

2.4 Actividad antimicrobiana

- 20 [0071] Una actividad antimicrobiana fue comprobada en el momento $t=0$ tras 24 horas de almacenaje de un trozo de hilo con una longitud de 10 cm de la muestra mencionada anteriormente en una salina (pH = 7) tamponada en 20 mL de fosfato después de la inoculación con 5×10^4 UFC (unidades formadoras de colonias) por germen. Los resultados están listado en la siguiente tabla 6.

- 25 **Tabla 6.** Safil beige USP 2/0 recubierto con una solución saturada de estearato PHMB

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 = número de gérmenes

2.5 Citotoxicidad de estearato PHMB

- 30 [0072] Para la determinación de la citotoxicidad se produjo un extracto del artículo de muestra con el Minimum Essential Medium (medio esencial mínimo), se añadió el 5 % de suero fetal bovino y el 2 % de antibióticos (1X MEM). Este extracto de muestra fue aplicado sobre tres mononiveles confluentes separados de fibroblastos de ratón L-929, que fueron propagados previamente en aire humedecido (5 % CO₂/95 % aire) a 37 ± 2 °C. Tres mononiveles separados fueron incubados a 37 °C con el 5 % de CO₂ durante 48 horas. El mononivel en la muestra (hilos Safil), en el control positivo (DMSO) y el control negativo (muestra sin hilos) fueron analizados de manera microscópica tras 48 horas, para constatar las variaciones en la morfología celular. Esto no podía constatar en pruebas ningún signo de citotoxicidad. Sobre una escala de 0 a 4 se clasificó el material de prueba con 0.

0 = ninguna citotoxicidad

- 40 1 = citotoxicidad ligera (< 20 % de inhibición del crecimiento)
 2 = citotoxicidad intermedia (20 - 50 % de inhibición del crecimiento)
 3 = citotoxicidad moderada (50 - 70 % de inhibición del crecimiento)
 4 = citotoxicidad pesada (70 - 100 % de inhibición del crecimiento)

- 45 [0073] De la tabla 6 surge que el recubrimiento posee una actividad de inhibición del crecimiento frente a agentes bacteriales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material de sutura biocompatible con un acabado antimicrobiano, particularmente en forma de una capa superficial, donde el acabado presenta como componente activo antimicrobiano no específico polihexametilen biguanida (PHMB), **caracterizado por el hecho de que** el PHMB presenta una forma difícilmente soluble en agua, donde la forma difícilmente soluble de PHMB es una sal de ácido graso con un radical de ácido graso no ramificado de número par de 8 hasta 20 átomos de carbono.
- 10 2. Material de sutura según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** se presenta como trenzado.
3. Material de sutura según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el componente activo antimicrobiano no específico PHMB está presente en la superficie.
- 15 4. Material de sutura según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** presenta una actividad antimicrobiana durante al menos 7 días, preferiblemente al menos durante 10 a 14 días.
5. Material de sutura según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** presenta un polímetro reabsorbible, particularmente hidrolizable, preferiblemente consiste en este.
- 20 6. Material de sutura según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el contenido de PHMB en la superficie del material recubierto asciende a 0,1 hasta 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.
7. Material de sutura según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el contenido de PHMB en el material de sutura con acabado antimicrobiano asciende a 2 - 3000 ppm.
- 25 8. Material de sutura según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el material presenta en la superficie un recubrimiento diferente del acabado antimicrobiano.
9. Material de sutura según la reivindicación 8, **caracterizado por el hecho de que** la proporción de material de recubrimiento respecto al material total (material de sutura incluyendo material de recubrimiento) asciende a 0,1 - 5 % en peso.
- 30 10. Material de sutura según la reivindicación 8 o 9, **caracterizado por el hecho de que** el material de recubrimiento es al menos uno del grupo que comprende polietileno, poliéster, silicona y poliuretano.
- 35 11. Material de sutura según una de las reivindicaciones 1 hasta 7, **caracterizado por el hecho de que** el producto está libre de un recubrimiento.
- 40 12. Material de sutura según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el PHMB está presente en forma de al menos dos formas PHMB diferentes, donde una forma PHMB es difícilmente soluble en agua.
- 45 13. Material de sutura según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la solubilidad del PHMB difícilmente soluble se encuentra preferiblemente en menos de 1 g/l de agua, preferiblemente menos de 0,1 g/l de agua.
- 50 14. Procedimiento para la fabricación de un material de sutura biocompatible según una de las reivindicaciones 1 hasta 13, incluyendo los pasos:
- fabricación de una solución de sustancia activa del componente activo antimicrobiano no específico PHMB y un disolvente,
- transferencia de PHMB de la solución de sustancia activa sobre y/o dentro del material de sutura y
- 55 - secado del material de sutura con el PHMB transferido.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por el hecho de que** como disolvente se usa al menos un disolvente orgánico, particularmente un alcohol, cetona y/o un disolvente aromático, donde el disolvente preferiblemente es insoluble para el material de sutura.
- 60 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 o 15, **caracterizado por el hecho de que** se usa agua como disolvente.
- 65 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 hasta 16, **caracterizado por el hecho de que** la concentración del PHMB es en la solución de sustancia activa asciende a 0,1 hasta 20 % en peso, preferiblemente 0,3 hasta 8 % en peso.

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 hasta 17, **caracterizado por el hecho de que** la transferencia se efectúa a través de la inmersión del material de sutura en la solución de sustancia activa.
- 5 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 hasta 18, **caracterizado por el hecho de que** la transferencia se efectúa a través de la pulverización de la solución de sustancia activa sobre el material de sutura.
- 10 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 hasta 19, **caracterizado por el hecho de que** un material de recubrimiento se disuelve junto con el componente activo antimicrobiano PHMB y a continuación se aplica sobre el material de sutura.
- 15 21. Procedimiento según la reivindicación 20, **caracterizado por el hecho de que** la concentración del material de recubrimiento en la solución de sustancia activa asciende a 0,5 hasta 5 % en peso, preferiblemente 1 hasta 3,5 % en peso.
- 20 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 hasta 21, **caracterizado por el hecho de que** el material de sutura es tratado en superficie antes de la aplicación de la solución de sustancia activa, particularmente a través de la pulverización o a través de activación de plasma, particularmente a través de activación de plasma.
23. Material de sutura biocompatible según una de las reivindicaciones 1 hasta 13 para la aplicación en el cierre de heridas y/o en hernias.

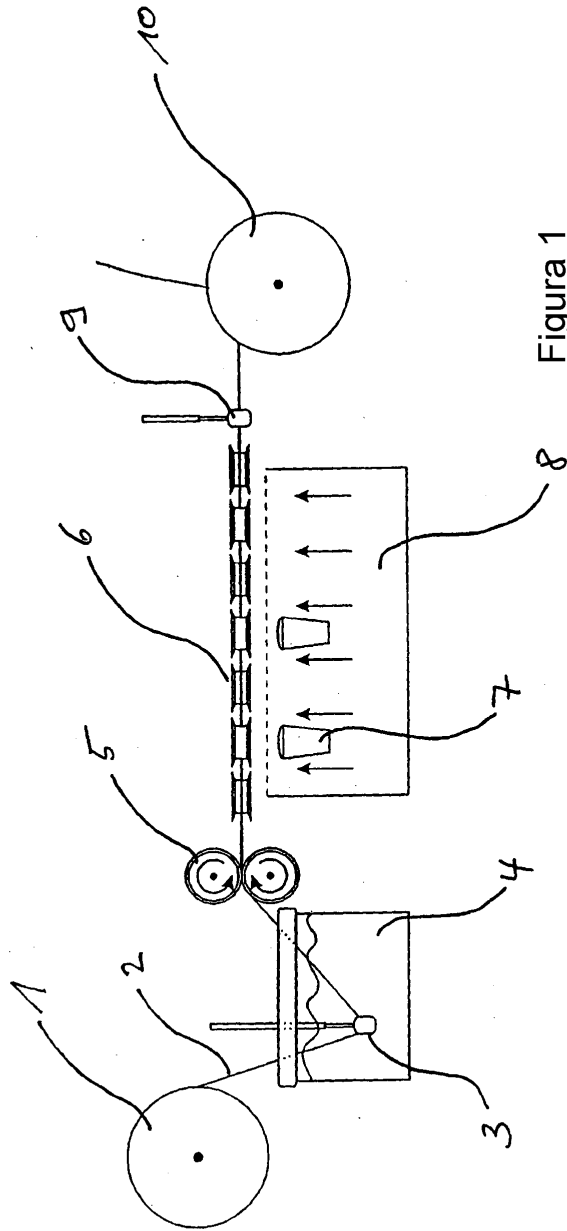


Figura 1



Figura 2

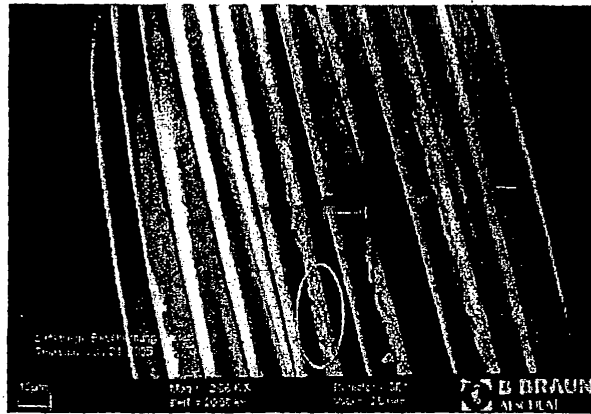


Figura 3