

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 940**

51 Int. Cl.:

A61L 27/44 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 29/12 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 31/12 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2001** **E 05023356 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 1621217**

54 Título: **Polvo y material antimicrobiano**

30 Prioridad:

31.08.2000 DE 10043151

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

16.09.2016

73 Titular/es:

BIO-GATE AG (100.0%)
NEUMEYERSTRASSE 48
90411 NÜRNBERG, DE

72 Inventor/es:

BECHERT, THORSTEN y
STEINRÜCKE, PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 582 940 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

Polvo y material antimicrobiano

La invención se refiere a al uso de un polvo de plata.

5 Se conoce por la publicación EP 0 190 504 una composición antimicrobiana, que contiene entre un 5 y un 10 % en peso de plata. Para mejorar las propiedades antimicrobianas se ha aportado además un óxido hidratable o un óxido hidratado.

La publicación DE 31 10 681 C2 describe un material para implantes óseos. El material se prepara a partir de un polímero, al que se ha aportado fosfato de plata a título de producto activo antimicrobiano.

10 Se conoce por la publicación WO 81/02667 un implante quirúrgico antimicrobiano. Se ha aportado al implante plata metálica a título de producto activo antimicrobiano.

La publicación WO 82/01990, correspondiente al objeto aquí considerado, describe un cemento óseo a base de polimetacrilato de metilo como componente principal, al cual se ha aportado una sal de plata como principio activo antimicrobiano en un 5 % en volumen.

15 La publicación US 5,837,275 divulga un material antimicrobiano que contiene, entre otras cosas, partículas de plata con un tamaño de grano menor que 200 nm. La red cristalina de la plata presenta perturbaciones de la red cristalina y puntos de dislocación con objeto de facilitar la liberación de los iones de plata. las partículas de plata pueden alcanzar un tamaño de grano de hasta 5 µm.

La publicación US 5,595,750 se refiere a una composición antimicrobiana, en el cual partículas producidas con sulfato de bario u óxido de zinc están dotadas con un recubrimiento que contiene plata.

20 Se conoce por la publicación WO 84/01721 un material dotado con sulfato de plata o con acetato de plata. Este material libera en un fluido circundante en el transcurso de 24 horas, en una concentración mayor que 1 µM de iones plata.

25 La publicación DE 32 288 849 A1 describe un material con un recubrimiento constituido por plata. Se ha aportado al material carbono elemental o titanio elemental. El aporte debería facilitar una mayor liberación de los iones de plata en el medio circundante.

La publicación US 4,849,233 divulga un cemento óseo, al cual se ha aportado aproximadamente un 10 % en peso de plata elemental así como de óxido de titanio o de óxido de tántalo. El cemento óseo se caracteriza por una elevada velocidad de liberación de los iones plata.

30 La actividad antimicrobiana de los materiales, conocidos en el estado de la técnica, se ha puesto de manifiesto con la denominada medición de la zona de inhibición. Esta medición de la zona de inhibición ha sido descrita por ejemplo en la publicación de Raad I. et al. , J. Infec. Dis. 173 (1996). En este caso se incrusta el material que debe ser ensayado en un medio nutritivo, por ejemplo en agar. Como consecuencia de la liberación de los iones metálicos de acción antimicrobiana se forma alrededor del material una zona de inhibición. En el estado de la técnica se ha evaluado la formación y el tamaño de dicha zona de inhibición como indicación de la actividad antimicrobiana del material. Los materiales, que son conocidos por el estado de la técnica, tienen en parte el inconveniente de que únicamente liberan durante un tiempo relativamente corto una concentración suficientemente elevada de iones plata. Su actividad antimicrobiana está limitada a este tiempo. Con el fin de contrarrestar este inconveniente, se aportan, de conformidad con el estado de la técnica, cantidades relativamente elevadas de metales de acción antimicrobiana. Esto conduce a su vez in vivo a efectos tóxicos a desde el punto de vista celular no deseados.

40 La tarea de la invención consiste en eliminar los inconvenientes del estado de la técnica. De manera especial, debe ser proporcionado un método para la producción de un material antimicrobiano con propiedades mejoradas. El material debe ser tan compatible como sea posible con los pacientes. De la misma manera, se proporciona un implante.

45 Esta tarea se resuelve con ayuda de las características de la reivindicación 1. A partir de las características de la reivindicación 2 se desprenden configuraciones convenientes.

Las partículas primarias pueden ser identificadas todavía en los agregados formados de plata, de conformidad con la invención, como consecuencia de su forma externa. Las partículas primarias están enlazadas entre sí esencialmente a través de cuellos de sinterización. Los agregados forman una estructura principal altamente porosa. Un material

- 5 producido usando el polvo de plata se caracteriza por una excelente eficacia antimicrobiana. Sobre la superficie del material se proporciona una concentración suficientemente elevada de iones plata. En este caso es especialmente reducida la velocidad de la difusión de los iones plata en el tejido circundante. De este modo queda limitada la actividad antimicrobiana sobre la superficie del material. Con el material, de conformidad con la invención, pueden fabricarse, por ejemplo, cementos óseos, implantes o incluso dispositivos implantables, tales como catéteres, con propiedades antimicrobianas mejoradas. No se presentan efectos citotóxicos no deseados. La actividad antimicrobiana del material se mantiene durante un tiempo especialmente prolongado. El paciente está sometido a una menor carga farmacológica.
- 10 Los agregados formados de plata presentan un tamaño de grano medio comprendido entre 1 y 20 μm . La superficie de los agregados está comprendida, de manera conveniente, entre 3 y 6 m^2/g . Estos agregados pueden presentar una porosidad de hasta un 95 % inclusive. De manera conveniente, la porosidad está comprendida entre un 70 y un 95 %. Las características que han sido citadas precedentemente contribuyen a una liberación de los iones de plata sobre la superficie del material, homogénea e inocua desde el punto de vista citotóxico.
- 15 Los agregados pueden ser fabricados por medio de evaporación con gas inerte y condensación, preferentemente a una presión de los gases inertes comprendida entre 10 y 100 mbars. El metal puede estar constituido, aparte de plata, por uno o por varios de los constituyentes siguientes: Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Zn. De manera conveniente, el metal presenta una estructura de red cristalina esencialmente no perturbada. De este modo se evita una liberación indeseablemente elevada de iones plata en el tejido circundante.
- 20 En un material con propiedades antimicrobianas puede estar contenido como máximo un 2 % en peso, de manera preferente está contenido entre un 0,01 y un 2 % en peso de plata con relación al peso de un material de la matriz. El aporte propuesto de plata es relativamente pequeño. El material puede ser fabricado de una manera económica.
- 25 Por otra parte, se ha revelado como conveniente el que los agregados estén completamente infiltrados con el material de la matriz. Los agregados están dispersados o bien están distribuidos ventajosamente de manera homogénea en el material de la matriz. Estas características contribuyen a que en todos los puntos de la superficie del material sea liberada siempre una cantidad de igual magnitud de iones plata.
- El material de la matriz puede estar constituido por un polímero, que puede estar formado, de manera preferente, por varios componentes. El polímero puede contener esencialmente ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico. Sin embargo, también son adecuados como material de la matriz otros materiales de la matriz empleados en el estado de la técnica para la fabricación de cementos óseos.
- 30 Un material antimicrobiano producido usando polvo de plata es adecuado para la fabricación o incluso para el recubrimiento de implantes o de un dispositivo medicinal implantable, por ejemplo catéter o tubos intratraqueales. De manera especial, pueden estar recubiertos o pueden ser fabricados con el material antimicrobiano propuesto implantes de articulación de cadera fabricados por ejemplo de titanio o de cerámica, válvulas cardíacas, endoprótesis, implantes de articulación de rodilla, empastes dentales, lentes de contacto o lentes intraoculares.
- 35 para la fabricación de un material con efecto antimicrobiano pueden realizarse las etapas siguientes:
- a) la evaporación y la condensación del metal bajo atmósfera de gas inerte, ajustándose la presión del gas inerte y la temperatura de la evaporación de tal manera, que se formen agregados constituidos a partir de las partículas primarias, con un tamaño de grano medio comprendido entre 10 y 100 nm y
- b) la formación de una mezcla de los agregados con un material de matriz endurecible.
- 40 El procedimiento propuesto es llevado a cabo de una manera relativamente sencilla. Con el mismo puede ser fabricado el material antimicrobiano con una calidad constante y de una manera relativamente económica.
- 45 De conformidad con una característica de configuración, los agregados son clasificados después de la etapa lit. a. De manera conveniente, se forma la mezcla de una fracción de grano de los agregados situada en el intervalo comprendido entre 1 y 20 μm , de manera preferente situada entre 10 y 20 μm , con el material de la matriz, que se presenta, de manera preferente, en estado líquido. La fracción de grano puede ser incorporada bajo agitación en el material de la matriz.
- Se ha revelado como conveniente la utilización de un gas inerte que contenga, como un componente esencial, al menos uno de los gases siguientes: argón, criptón, xenón, helio.
- 50 Se hace referencia a las realizaciones que han sido citadas precedentemente debido a las otras configuraciones ventajosas. Las características que han sido allí descritas pueden encontrar aplicación de manera correspondiente también en el caso del procedimiento.

A continuación se explican con mayor detalle ejemplos de realización de la invención por medio del dibujo. Se muestra:

en la figura 1 la proliferación bacteriana sobre cementos óseos en comparación entre polvos de plata según el estado de la técnica y el polvo de plata de conformidad con la invención,

5 en la figura 2 una fotografía realizada con el microscopio electrónico de barrido de un agregado de plata,

en la figura 3 la función entre la citotoxicidad de un cemento óseo en función del contenido en plata y

en la figura 4 un ensayo de la zona de inhibición para diversos cementos óseos.

10 Los resultados, que están mostrados en la figura 1, han sido determinados de conformidad con el procedimiento conocido por la publicación DE 197 51 581 A1. Este procedimiento ha sido descrito, así mismo, en la publicación Bechert, Thorsten et al., Nature Medicine, Vol. 6, No. 8 (09/2000).

En primer lugar se preparan, respectivamente, 8 muestras en paralelo (A - H) de la misma carga de cemento óseo. Las muestras están configuradas usualmente en forma cilíndrica. Estas muestras cilíndricas presentan una longitud de aproximadamente 1 cm y un diámetro comprendido entre 2 y 5 mm. A continuación se cargan en cada pocillo de la placa de microtitulación 200 µl de una solución que contiene bacterias. Las muestras se incuban a 37°C durante una hora. Las muestras se retiran a continuación y se lavan tres veces con tampón fisiológico. A continuación se disponen las muestras en los pocillos de una placa de microtitulación, que están cargados con un medio mínimo. Por cada pocillo se cargan 200 µl de medio mínimo. Las muestras se incuban durante 24 horas a 37°C. A continuación se retiran las muestras y se eliminan. Se aportan a cada pocillo de la placa de microtitulación 50 µl de un medio completo (Trypcasesoja). A continuación se mide la turbidez de la solución a intervalos de 30 minutos, durante un período de tiempo de 48 horas. En este caso, la solución se mantiene a una temperatura de 37°C. La medida de la turbidez se lleva a cabo con luz con una longitud de onda de 578 nm por medio de un dispositivo láser adecuado. Una turbidez indica que han sido desprendidas, en el medio circundante, bacterias de la superficie de la muestra.

25 La figura 1 muestra una comparación de un cemento óseo, al que se le han aportado contenidos diferentes de polvo de plata tradicional de la firma Chempur (columnas 2 - 6), con un segundo cemento óseo, al que se le han aportado cantidades comparables de agregados de plata de conformidad con la invención (columnas 7 a 11).

A las muestras de las columnas 2 y 7 se ha aportado un 2,0 % en peso de plata, a las muestras de las columnas 3 y 8 se ha aportado un 1,0 % en peso de plata, a las muestras de las columnas 4 y 9 se ha aportado un 0,5 % en peso de plata, a las muestras de las columnas 5 y 10 se ha aportado un 0,1 % en peso de plata y a las muestras de las columnas 6 y 11 se ha aportado un 0,05 % en peso de plata. La columna 12 indica los resultados de las muestras sin aporte de plata (control).

Se ha observado que ya un aporte de un 1,0 % en peso de agregados de plata de conformidad con la invención tiene ya como consecuencia una actividad antimicrobiana excelente. Cuando se utiliza el polvo de plata tradicional no se alcanza una actividad antimicrobiana fiable incluso con una adición de un 2,0 % en peso.

35 La figura 2 muestra una fotografía tomada con el microscopio electrónico de barrido del agregado de plata de conformidad con la invención. El agregado de plata está constituido, esencialmente, por partículas primarias esféricas con un tamaño medio de grano de 20 nm aproximadamente. Las partículas primarias están unidas entre sí esencialmente a través de cuellos de sinterización. Estas partículas primarias forman una estructura altamente porosa. El agregado de plata mostrado en este caso tiene un tamaño de 10 µm aproximadamente.

40 La figura 3 muestra los resultados del efecto tóxico a desde el punto de vista celular de los cementos óseos de conformidad con la invención. Como procedimiento sirvió en este caso el ensayo según los autores Greil et al. (Infection, Vol. 27, 1999, Suppl. 1, páginas 34 - 37). En este caso se transforma un colorante de tetrazol (MTT) en un formazan intensamente coloreado por medio de una línea celular vital para la actividad de la respiración (células MRC-5 o linfocitos estimulados por medio de polihemaglutinina). La cuantía de la coloración, que se genera durante un intervalo de tiempo predeterminado, es la medida de la vitalidad de las células. La realización del ensayo se llevó a cabo según la norma ISO. Con esta finalidad, se obtienen en primer lugar muestras de extractos del cemento óseo con medio de cultivo durante 24 horas a 37°C. Las muestras se incuban junto con las células durante un período de 72 horas en el ensayo con formazan. La citotoxicidad se define como la pérdida de actividad de respiración como consecuencia del aporte del extracto por formación de formazan, definida en porcentaje relativo.

50 Como control positivo sirvieron en experimentos independientes extractos obtenidos a partir de PVC de acuerdo con la norma ISO. Los valores de la citotoxicidad mayores o iguales que un 30 % son evaluados como efectos tóxicos a desde el punto de vista celular. Como controles sirvieron extractos de PE (control negativo) o bien de PVC (control positivo).

La figura 3a muestra el resultado de un extracto diluido a 1:10 para el control positivo con linfocitos. En este caso la citotoxicidad fue del 100 %.

La figura 3b muestra el resultado del control positivo con células MRC-5. En este caso la citotoxicidad fue del 60 %.

- 5 La figura 3c muestra el resultado con empleo de un cemento óseo de conformidad con la invención con un aporte de un 1,0 % en peso de agregado de plata. En este caso la citotoxicidad fue únicamente del 8,4 % para los linfocitos y del 4,8 % para las células MRC-5 (figura 3d).

La figura 4 muestra los resultados de una medida de zona de inhibición de cementos óseos de conformidad con la invención en comparación con los cementos óseos tradicionales. La composición de las muestras era la siguiente:

- Muestra lit. a: cemento óseo con un 0,05 % en peso de agregados de plata,
- 10 Muestra lit. b: cemento óseo con un 0,1 % en peso de agregados de plata,
- Muestra lit. c: cemento óseo con un 0,5 % en peso de agregados de plata,
- Muestra lit. d: cemento óseo con un 2,0 % en peso de agregados de plata,
- Muestra lit. e: cemento óseo con un 5,0 % en peso de agregados de plata,
- Muestra lit. f: cemento óseo tradicional que contiene gentamicina (firma Merck, "Palacos")
- 15 Muestra lit. g, h: cemento óseo tradicional sin adición (firma Merck, "Palacos").

- 20 Las muestras a hasta h están incrustadas en un agar de Müller-Hinton para llevar a cabo la medición de la zona de inhibición, que se habían reproducido con estafilococos negativos de coagulasa como germen de ensayo durante 24 horas. En el caso de los cementos óseos que contienen el agregado de plata no puede reconocerse cualquier tipo de zona de inhibición. El cemento óseo tradicional, que contiene gentamicina, muestra, por el contrario, una clara zona de inhibición. Los cementos óseos, de conformidad con la invención, liberan por lo tanto únicamente una pequeña concentración de iones plata en el medio circundante.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Uso de un polvo de plata en el cual agregados formados de plata presentan un tamaño medio de grano comprendido entre 1 y 20 μm y una estructura principalmente altamente porosa, forman partículas primarias unidas entre sí por medio de cuellos de sinterización, en la que las partículas primarias presentan un tamaño medio de grano comprendido entre 10 y 100 nm, para la producción de un material con efecto microbiano.
- 2.- Uso según la reivindicación 1 en el que los agregados presentan un tamaño de grano promedio de 10 a 20 μm .
- 3.- uso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que los agregados presentan una superficie comprendida entre 3 y 6 m^2 por gramo.
- 10 4.- Uso según una de las reivindicaciones precedentes, en el que los agregados presentan una porosidad de hasta 95 %.
5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que los agregados son producidos por medio de evaporación en gas inerte y condensación, preferiblemente a una presión de gas inerte de 10 a 100 mbar
- 6.- Uso según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la plata contiene uno o varios de los componentes siguientes: Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Zn.

15

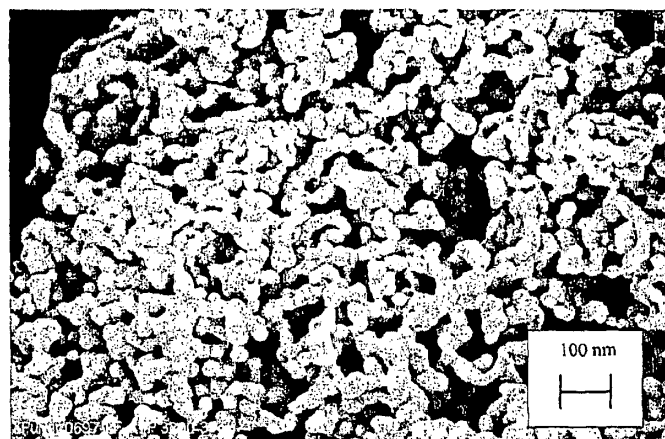


Fig. 2

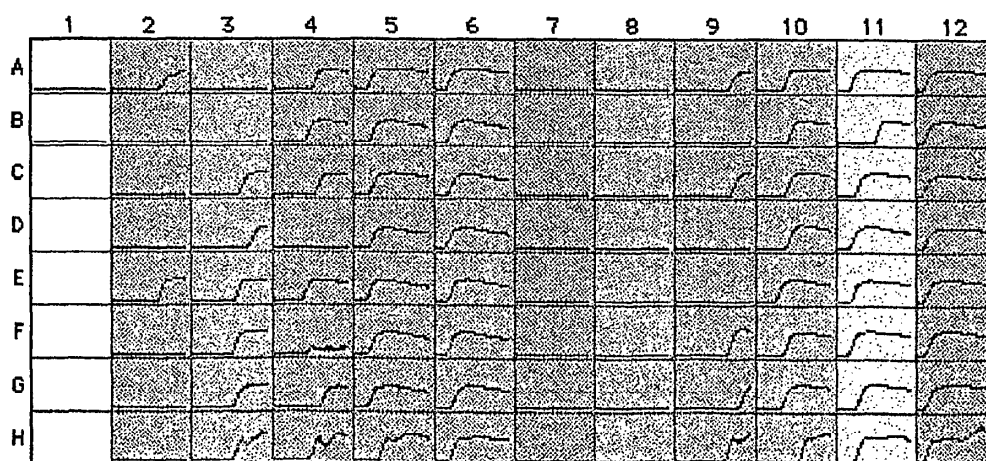


Fig. 1

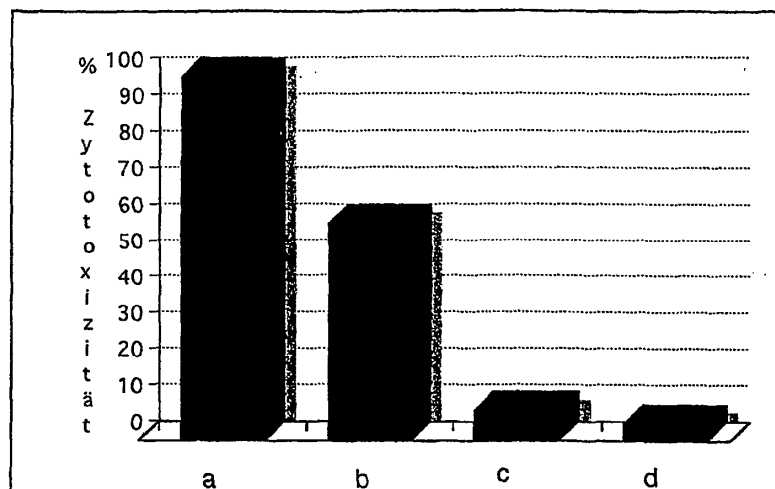


Fig. 3

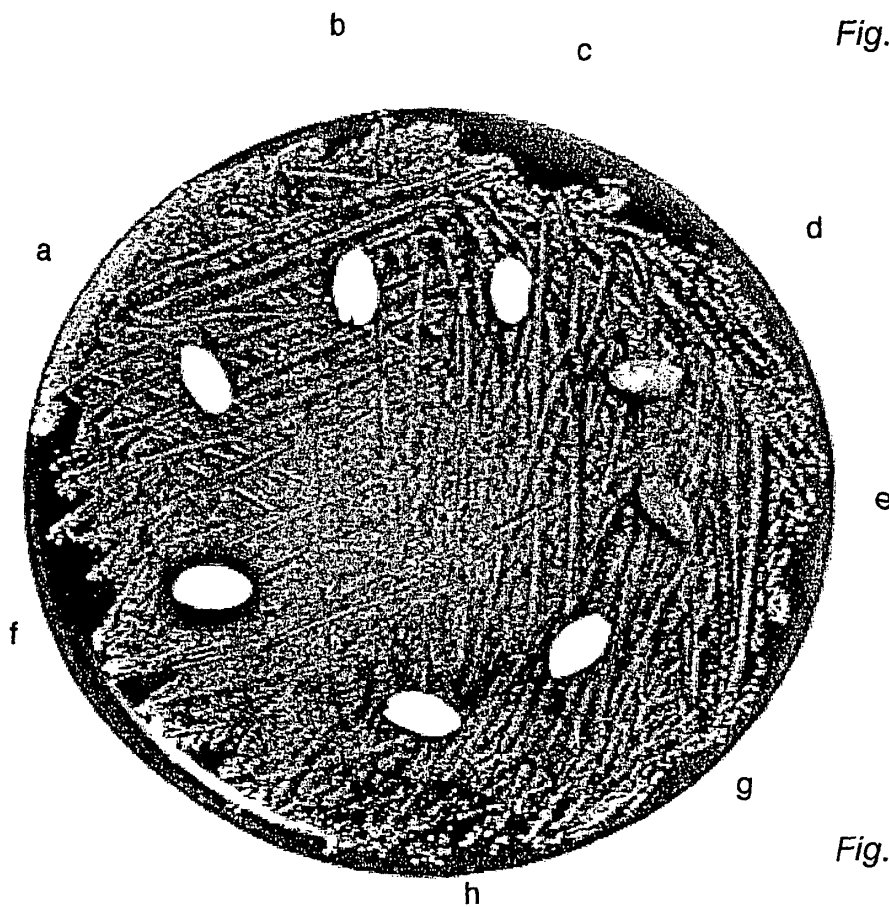


Fig. 4