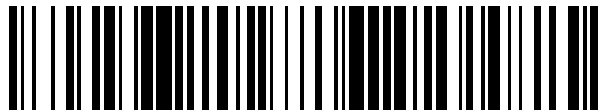


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 385**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

A61F 2/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2009 PCT/IB2009/053897**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10026557**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2009 E 09787118 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2331152**

54 Título: **Dispositivo médico revestido y método de revestimiento de un dispositivo médico para reducir, fibrosis y formación de cápsulas**

30 Prioridad:

05.09.2008 EP 08163816

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

26.10.2017

73 Titular/es:

**ECOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE
LAUSANNE (EPFL) (100.0%)
EPFL-TTO, EPFL Innovation Park J
1015 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**MAJD, HICHAM;
PIETRAMAGGIORI, GIORGIO y
HINZ, BORIS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 639 385 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

Dispositivo médico revestido y método de revestimiento de un dispositivo médico para reducir, fibrosis y formación de cápsulas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una tecnología de revestimiento que modula la adhesión celular sobre la superficie de dispositivos médicos. El revestimiento evita la formación de cápsulas y disminuye la fibrosis inducida por cuerpos extraños tales como dispositivos médicos.

Antecedentes de la invención

10 Los dispositivos médicos en contacto con células y tejidos vivos inducen una reacción de cuerpo extraño debido a sus propiedades físicas y químicas. Este proceso da como resultado una formación de cápsulas alrededor del implante que a menudo se contraen y da como resultado un mal funcionamiento del dispositivo y complicaciones clínicamente relevantes tales como dolor y dismorfia del paciente que en última instancia requieren operaciones quirúrgicas adicionales.

15 La reacción de las células con un material extraño tal como, por ejemplo, un implante estético y de mama de silicona, una banda gástrica, un implante dental, un implante ortopédico, una válvula cardiaca, etc., que no puede ser fagocitado, digerido enzimáticamente o eliminado de otro modo, es la formación de una cápsula fibrótica a su alrededor.

20 Ha sido reportado por Prantl L., y al. (Condiciones clínicas y morfológicas en contractura capsular formadas alrededor de implantes mamarios de silicona, *Plast Reconstr Surg* 2007, 120: 275-284) que en hasta 20-30% de prótesis implantadas desarrollan formación de cápsulas. La formación de la cápsula es excesiva y conduce a contracturas clínicamente relevantes, dolorosas alrededor del dispositivo. Los pacientes con formación capsular excesiva necesitan recibir una segunda operación para retirar la cápsula alrededor del dispositivo, lo que aumenta considerablemente la morbilidad y los costes. Este proceso acorta significativamente la vida útil del dispositivo.

25 Esta cápsula es el resultado de un proceso inflamatorio crónico alrededor del material que se resuelve sólo después de la formación de la propia cápsula. Los miofibroblastos juegan un papel principal en la formación de cápsulas y la contracción en los tejidos de curación. La propia cápsula es depositada y contraída por miofibroblastos. En el proceso de curación de heridas, estas células altamente activas proliferan y crecen para ocupar defectos de tejido y los reemplazan con una cicatriz. Alrededor del implante, el miofibroblasto deposita las fibras de colágeno alrededor del material extraño y eventualmente lo contrae. Esta reacción produce una contracción capsular.

30 El problema de la formación de cápsulas también se ha discutido en la literatura de patentes. En el documento US 4,772,285 se describe una prótesis de tejido blando revestida con colágeno para reducir la formación de cápsulas. Aunque esta patente propone una estrategia para disminuir la formación de cápsulas, no se proporciona ningún mecanismo a efecto de la formación de miofibroblastos. Además, la evidencia clínica es escasa. US 4,955,907; 4,731,081; 5,571,183; 5,207,709; 5,354,338; 4,428,082 y 4,298,998 también proponen soluciones para evitar o
35 disminuir la formación de cápsulas.

Todos estos documentos tienen varios denominadores comunes que tienen el potencial de hacerlos inadecuados para resolver este problema en seres humanos.

40 Por ejemplo, el documento US 4,298,998 describe la formación de una cápsula a una distancia predeterminada y controlada desde la superficie del implante, dando como resultado la misma cápsula, pero en un lugar diferente. El resultado final clínicamente parece ser una cápsula dura para el paciente y no resuelve el problema.

45 De forma similar, el implante descrito en el documento US 5,207,709 incluye una pluralidad de proyecciones finas que se extienden desde la superficie exterior dispuesta en un patrón similar al de una cesta, en forma de espiga u otro patrón adecuado para crear una trayectoria sinuosa para la formación de colágeno alrededor del dispositivo implantado. Parece que este implante realmente crea o invita a la formación de colágeno de nuevo en otra ubicación alrededor del implante y, de nuevo, por lo tanto, no está resolviendo el problema.

Aún otras patentes se refieren al implante que está rodeado por un elastómero de calidad médica o como se describe en el documento US 4,944,749 un revestimiento de gel viscoso con las membranas construidas de un material adecuado tal como caucho de silicona de grado médico que no reacciona con tejido humano. La membrana externa contiene una cantidad de gel viscoso, por ejemplo, un gel de caucho de silicona de grado médico.

50 Al final parece que esta patente todavía tiene una interfaz de tejido de silicona que ha representado problemas.

El documento US 4,610,690 se dirige a un implante con una capa lubricante de una radiación de polímero de acrilamida unida a por lo menos una superficie de pared de una envoltura o bolsa de silicona. No se discuten los efectos potenciales a largo plazo en seres humanos de una interfaz polimérica de acrilamida.

5 Todas estas patentes mencionadas continúan teniendo productos químicos no naturales como interfaz con el tejido humano, que es exactamente lo que los pacientes no quieren en su cuerpo y lo que normalmente causa problemas.

En el documento US 4,995,882 se propone una solución de relleno orgánico para resolver el problema. El implante propone el uso de una sustancia de relleno de triglicéridos como aceite de cacahuete o aceite de semilla de girasol como sustancia de relleno.

10 Ha sido reportado por Parker J.A.T.C. Et al. (Respuesta de tejidos blandos a silicona micro textura e implantes de poli-L-ácido láctico: tratamiento de pre-revestimiento de fibronectina frente al tratamiento de descarga de radiación de radiofrecuencia, Biomaterials 23, 2002. 3545-3553) que los implantes de silicona y ácido poli-L-láctico que están modelados con microsurcos de 1 micra de profundidad y 10 micras de ancho que están recubiertas con una capa de fibronectina, no mejoraron significativamente la reacción tisular alrededor de los implantes.

15 Aunque algunos implantes de este tipo se implantaron en Europa, nunca fueron autorizados para ser implantados en los Estados Unidos y posteriormente fueron sacados del mercado mundial debido a varios problemas.

Aunque se han desarrollado muchas estrategias para reducir la formación de cápsulas, desde las modificaciones de la superficie de los implantes hasta los revestimientos químicos, sólo se han reportado resultados mixtos y, con el aumento de la demanda de dispositivos implantables, el problema clínico está en aumento.

Resumen de la invención

20 Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar un revestimiento de un dispositivo médico y un método para producirlo, con lo que la fibrosis y la contracción de la cápsula pueden disminuirse o incluso evitarse.

Esto puede conseguirse mediante un dispositivo médico en donde una superficie del dispositivo médico está recubierta con proteínas adhesivas celulares depositadas en una matriz de islotes como se describe en la reivindicación 1.

25 Esta superficie recubierta, que se supone que entra en contacto con células y tejidos vivos para modular la adhesión celular se compone de dos regiones específicas:

1. Área (islotes) donde la célula (tejido) puede fijar específicamente (parte recubierta), y
2. Otra región donde la célula (tejido) no puede fijarse específicamente (parte no recubierta).

30 Esta invención se refiere en general a un método y dispositivo para guiar la adhesión celular en dispositivos médicos. La invención se refiere a un método que comprende islotes proteicos para recubrir dispositivos (implantables y externos) en contacto con cualquier célula y tejido del cuerpo.

Específicamente, la invención contempla el uso de tal técnica en combinación con dispositivos implantados o aplicados externamente al cuerpo.

35 Esta propuesta esboza una nueva estrategia basada en islas de proteínas para disminuir la formación de la reacción de fibrosis y la contracción alrededor de los dispositivos médicos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el dispositivo médico comprende silicona como un material del dispositivo médico.

Otras realizaciones preferidas incluyen el uso de plástico, metal y/o colágeno como material del dispositivo médico.

40 De acuerdo con una realización de la invención, el dispositivo médico según la invención comprende islotes de proteínas con formas geométricas uniformes.

Otra posibilidad sería el uso de diferentes formas geométricas.

En general, para reducir la diferenciación de miofibroblastos y la fibrosis, el área de los islotes individuales es menor de $12 \mu\text{m}^2$.

45 La topografía de los islotes que mejor reduce la fibrosis está compuesta por islotes individuales, en donde los islotes tienen preferiblemente una longitud que es $<6 \mu\text{m}$, una anchura que es $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos de $<6 \mu\text{m}$

En una realización preferida de la invención, el dispositivo médico comprende además un sustrato adicional para facilitar la transferencia de los islotes de proteínas.

El sustrato que se aplica preferiblemente al dispositivo médico antes de revestirlo con proteínas podría ser silicona, plástico, materiales bioresistentes, etc...

5 Además, la invención describe un método de revestimiento de un dispositivo médico, en donde el dispositivo médico está recubierto con proteínas adhesivas celulares en forma de islotes individuales.

Como ya se ha mencionado, podría ser en algunas realizaciones de ventaja si el dispositivo médico está recubierto por un sustrato antes de ser recubierto por las proteínas.

10 De acuerdo con una realización de la invención, las proteínas se aplican al dispositivo médico mediante una plantilla o molde (una plantilla con orificios del tamaño y distribución de los islotes).

Para aplicar las proteínas de acuerdo con otra realización, la plantilla o molde podría ponerse en contacto con la superficie del dispositivo médico y las proteínas son transferidas a la superficie a través de los orificios de la plantilla.

15 La fijación de las proteínas al dispositivo médico podría hacerse por cualquier posibilidad conocida en la técnica. Como ejemplo, se debe mencionar la unión covalente, electro deposición o precipitación de proteínas sobre el dispositivo médico y/o el sustrato.

El dispositivo médico tal como se describe puede usarse, por ejemplo, para implantes mamarios, expansores tisulares, protuberancias inflables, implantes, transplantes, prótesis, bombas de insulina, sistemas de suministro de fármacos, dispositivos cardiovasculares, sustitutos de la piel, vendajes para heridas y/o tubos.

Descripción detallada de la invención

20 Estos y otros objetos, características, aspectos y ventajas de la presente invención resultarán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la presente invención cuando se toma en conjunción con los dibujos adjuntos.

La figura 1 muestra un dispositivo médico antes y después de ser recubierto de acuerdo con una realización de la invención; y

25 La figura 2 muestra ejemplos de formas de islotes de acuerdo con una realización preferida de la invención.

La invención describe un nuevo método de micro deposición de proteínas y moléculas adhesivas celulares sobre la superficie de dispositivos médicos (tales como, pero no limitados a silicona), titanio, plástico, poliuretano y generalmente todos los materiales utilizados para dispositivos médicos e implantes.

30 Los islotes micro-depositados de proteínas guían la adhesión celular en dispositivos médicos con el objetivo de reducir la reacción fibrótica de las células y tejidos en contacto con el dispositivo.

35 Como se muestra en la figura 1 de acuerdo con una realización de la invención, una plantilla o molde micro perforado se utiliza para transferir proteínas para recubrir un dispositivo 1 médico. La deposición de las proteínas y moléculas está en forma de islotes 2 específicos. Los islotes de proteínas incluyen cualquier posible forma geométrica y organización espacial y área individual. Los islotes (2) de proteínas se depositan para modular la adhesión celular y tisular a dispositivos (1) médicos.

La distancia entre los islotes puede variar de 1 a 50 μm . El área de los islotes individuales es menor de 12 μm^2 .

La distribución de islotes de proteína según una realización preferida de la invención para reducir mejor la fibrosis incluye islotes individuales, en donde los islotes tienen una longitud que es $<6 \mu\text{m}$, una anchura que es $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos que es $<6 \mu\text{m}$.

40 En otra realización, los islotes depositados podrían tener cualquier forma geométrica. Ejemplos a los que la invención no está limitada se ilustran en la figura 2.

El molde o una plantilla para transferir los islotes es micro fabricada usando tecnología como por ejemplo fotolitografía, grabado en seco y en húmedo, corte por láser.

45 Como tipo de molde o plantilla deben mencionarse plantillas blandas hechas de silicona y polímeros flexibles y plantillas duras de silicio, polímero duro y metal.

5 Para depositar proteínas en un dispositivo médico como por ejemplo una superficie de implante, La plantilla se pone primero en contacto conformado con la superficie y luego las proteínas se transfieren en la superficie a través de los micro-agujeros de la plantilla por unión covalente usando 3-aminopropiltriétoxisilano (APTES) y glutaraldehído o formaldehído. Después de la reticulación de las proteínas, la plantilla se retira y el patrón permanece sobre la superficie del implante.

Otro método posible es la precipitación o electro deposición de proteínas en la superficie del implante o del dispositivo médico a través de los micro-agujeros de la plantilla o molde. Estas posibilidades son sólo ejemplos y no deben limitar la invención a este enfoque de deposición.

10 Nuestros resultados in vitro e in vivo ilustran la importancia del tamaño de los islotes en la reducción de la fibrosis y la contracción alrededor de los implantes que demuestran la relevancia de esta invención. Encontramos que el principal mecanismo responsable de limitar la diferenciación de los fibroblastos dérmicos humanos en los miofibroblastos (la célula principal responsable de la fibrosis y la contracción) es el área de adhesión.

15 En nuestros experimentos, los islotes representan áreas de adhesión (adherencias focales) para las células y dimensiones de los islotes de una longitud que es $<6 \mu\text{m}$, una anchura que es $<2 \mu\text{m}$ y la distancia entre ellos que es $<6 \mu\text{m}$ perjudicó la formación de miofibroblastos (Figura 3).

20 El tamaño y distribución específicos de los islotes con una longitud $<6 \mu\text{m}$, una anchura $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos $<6 \mu\text{m}$ no permite que los fibroblastos ejerzan fuerzas sobre la superficie donde se fijan y se convierten en miofibroblastos (la célula principal responsable de la fibrosis y la contracción). In vitro, se demostró que este tamaño específico y la distribución de las proteínas redujo 10 veces la diferenciación de los fibroblastos dérmicos humanos a miofibroblastos en comparación con los dispositivos recubiertos con otro tamaño y la distribución de las proteínas (Figura 4). La deposición de islotes de mayor tamaño permitió la diferenciación de los fibroblastos en los miofibroblastos. Estas últimas células se observaron en alto porcentaje (hasta 20%) cuando la superficie se recubría con islotes mayores que los específicos proporcionados por esta invención (figura 5).

25 In vivo, las almohadillas de silicona (1x1 cm) recubiertas covalentemente con una plantilla o molde, como se describe en los métodos, en ambos lados con islotes de proteína con una longitud $<6 \mu\text{m}$, una anchura $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos $<6 \mu\text{m}$, se insertaron en bolsas subcutáneas, en ratas hembra Wistar (250-350 g). En la región escapular del dorso de estos animales, se colocaron 4 almohadillas de silicona recubiertas. Cada animal recibió cuatro implantes: dos implantes recubiertos con islotes con una longitud $<6 \mu\text{m}$, una anchura $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos $<6 \mu\text{m}$; y dos implantes de silicona no recubiertos, alternando la localización en animales sucesivos. Los resultados a los 6 meses muestran una disminución de 3 veces en la formación de cápsulas alrededor de los implantes revestidos con islotes de proteínas con una longitud $<6 \mu\text{m}$, una anchura $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos $<6 \mu\text{m}$ (Figura 6).

35 Los resultados in vitro e in vivo muestran que la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos es crucial en el desarrollo de la fibrosis y la contracción de la cápsula alrededor de los implantes médicos y subrayan la importancia de esta invención que limita específicamente este evento.

La deposición optimizada de islotes de proteína con, por ejemplo, una longitud $<6 \mu\text{m}$, una anchura $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos $<6 \mu\text{m}$ puede aplicarse a cualquier dispositivo médico tal como, pero sin limitarse a:

- Implantes mamarios de silicona
- Expansores de tejidos y bombas inflables
- 40 • Implantes óseos y de cartílago y ortopédicos
- Trasplantes, sustitutos e implantes de tendones, nervios y ligamentos
- Bombas implantables, como bombas de insulina y sistemas de administración de fármacos
- Dispositivos cardiovasculares, tales como marcapasos, prótesis vasculares, válvulas cardíacas, stents vasculares
- Sustitutos de la piel y andamios de células
- 45 • Apósitos para heridas, incluidos los vendajes y las interfaces de heridas conectadas a un vacío (apósitos de presión negativa)
- Ondas acústicas (como la terapia de ondas de choque)
- Implantes de oído, garganta, nariz y ojo

- Implantes y prótesis del sistema nervioso central y periférico
- Tubos, tubos de conexión, sistemas de tubos de drenaje

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo médico que comprende un revestimiento, en donde el revestimiento comprende proteínas adhesivas celulares que tienen la capacidad de reducir la reacción fibrosa, proteínas que están compuestas de colágeno o compuestas de fibronectina o vitronectina o combinaciones de fibronectina y vitronectina, estando dicho revestimiento en forma de islotes separados que tienen un área individual que es inferior a $12 \mu\text{m}^2$ y en donde la distancia entre los islotes está entre $1 \mu\text{m}$ y $50 \mu\text{m}$.
2. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la distancia entre los islotes es inferior a $6 \mu\text{m}$.
3. Dispositivo médico según una de las reivindicaciones anteriores, en donde los islotes tienen una forma geométrica uniforme.
- 10 4. Dispositivo médico según una de las reivindicaciones anteriores 1 a 3, en donde los islotes tienen una forma geométrica no uniforme.
- 5 5. Dispositivo médico según una de las reivindicaciones anteriores, en donde los islotes tienen una longitud inferior a $6 \mu\text{m}$, una anchura inferior a $2 \mu\text{m}$ y una distancia entre islotes inferior a $6 \mu\text{m}$.
- 15 6. El dispositivo médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende un sustrato adicional, que está adaptado para facilitar la transferencia de los islotes de proteínas.
7. Un procedimiento para fijar un revestimiento como se define en una de las reivindicaciones anteriores sobre un dispositivo médico, comprendiendo dicho procedimiento una etapa durante la cual las proteínas son aplicadas/transferidas mediante una plantilla.
- 20 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha plantilla se pone en contacto con la superficie del dispositivo médico y las proteínas se fijan a la superficie a través de agujeros en la plantilla.
9. Una plantilla o molde que se utilizará con el procedimiento de la reivindicación 7 u 8, estando dicha plantilla o molde obtenida opcionalmente por fotolitografía, grabado en seco o en húmedo o corte por láser, en donde la plantilla o molde tiene orificios de un tamaño y distribución para producir islotes separados que tienen un área individual que es menor de $12 \mu\text{m}^2$ y en donde la distancia entre los islotes está entre $1 \mu\text{m}$ y $50 \mu\text{m}$.
- 25 10. La plantilla de acuerdo con la reivindicación 9, que es suave y está hecha de silicona o un polímero flexible.
11. La plantilla de acuerdo con la reivindicación 9, que es dura y está hecha de silicio, un polímero duro o metal.

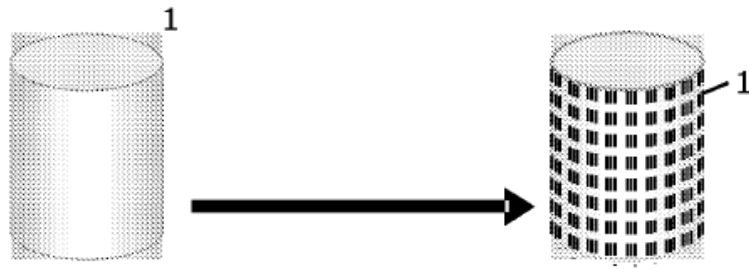


Figura 1

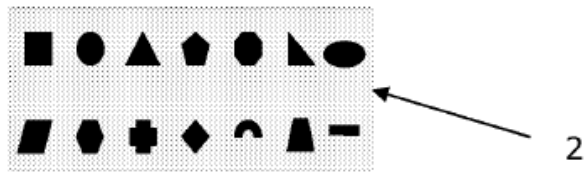


Figura 2

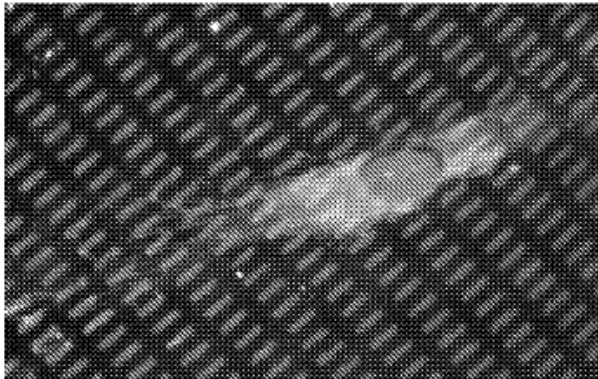


Figura 3. Las proteínas depositadas sobre el revestimiento se organizan en islotes de una longitud que es $<6 \mu\text{m}$, una anchura que es $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos que es $<6 \mu\text{m}$. Los fibroblastos se adhieren a la superficie y no se convierten en miofibroblastos .

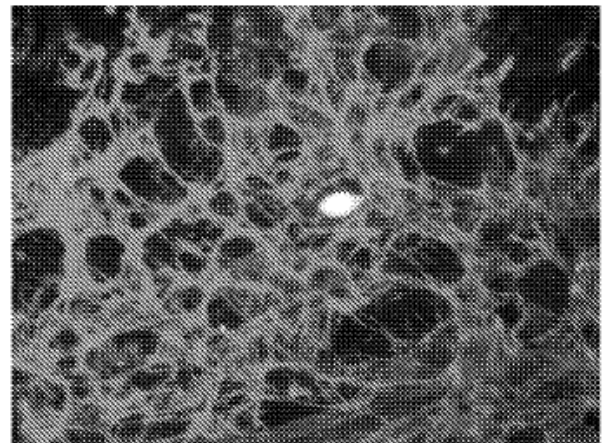
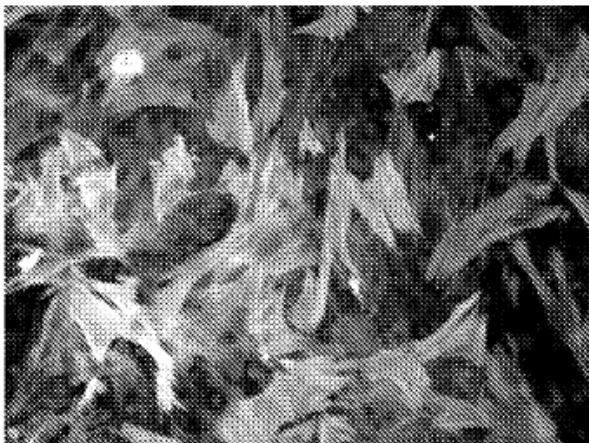


Figura 4. A la izquierda, los fibroblastos se convierten en miofibroblastos (células blancas) superficies de control sin revestimiento. En la derecha, islotes de una longitud que es $<6 \mu\text{m}$, una anchura que es $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos de $<6 \mu\text{m}$ dificulta la formación de miofibroblastos.

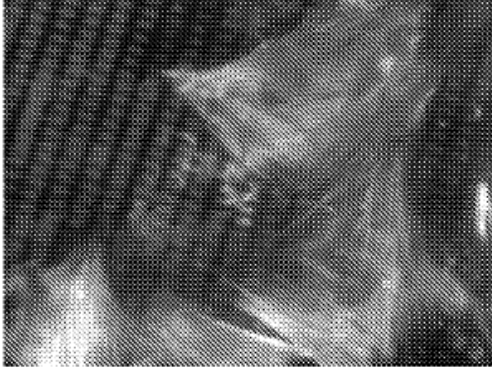


Figura 5. En presencia de un revestimiento con islotes $>6 \mu\text{m}$ en longitud, una anchura $>2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos $>6 \mu\text{m}$, el fibroblasto se adhiere y se convierte en miofibroblastos (células blancas)



Figura 6. Implantes control, en la izquierda inducen fibrosis (en negro, miofibroblastos) y contracción capsular en la interfaz con el tejido vivo. El revestimiento organizado en islotes de proteínas en una longitud que es $<6 \mu\text{m}$, una anchura que es $<2 \mu\text{m}$ y una distancia entre ellos que es $<6 \mu\text{m}$ reduce esta reacción varios dobleces.