



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 024**

51 Int. Cl.:
A61L 31/12 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **02008830 .8**
86 Fecha de presentación : **19.04.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1252905**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.10.2002**

54 Título: **Parche-implante reabsorbible y procedimiento para su producción.**

30 Prioridad: **27.04.2001 DE 101 22 128**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **Leibniz-Institut für Polymerforschung
Dresden e.V.
Hohe Strasse 6
01069 Dresden, DE**

72 Inventor/es: **Schmack, Gerhilt;
Gliesche, Konrad;
Nitschke, Mirko y
Tändler, Bernhard**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 289 024 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

Parche-implante reabsorbible y procedimiento para su producción.

Sector de aplicaciones del invento

El invento se refiere a los sectores de la medicina, de la química, de la tecnología textil y de la tecnología de procesos, y se refiere a parches-implantes reabsorbibles y a un procedimiento para su producción, los cuales se pueden emplear por ejemplo como cubrimientos quirúrgicos, como redes o como un material de soporte para células y sustancias activas.

Estado de la técnica

Los materiales poliméricos constituyen una parte esencial de los implantes empleados en medicina. En cuanto a estos polímeros se plantean elevadas exigencias en lo que se refiere a su biocompatibilidad, su pureza, su elaborabilidad y sus valores característicos mecánicos.

Al contrario que los implantes, que quedan permanentemente en el cuerpo, se producen unos implantes provisionales, cuyas funciones deben ser tomadas a su cargo escalonadamente de nuevo por un tejido propio del cuerpo, sobre la base de polímeros reabsorbibles.

Los conceptos de ingeniería de tejidos (del inglés Tissue Engineering) establecen elevados niveles de importancia en lo referente a la funcionalidad, la cinética de degradación y la formación de correspondientes estructuras de los parches-implantes. Hasta ahora, se empleaban parches-implantes degradables [von Wild, K.R.H., Surg. Neurol. 52. (1999) 4, 418-425] sobre la base de un poli(ácido glicólico) o respectivamente de un poli(ácido láctico) o respectivamente de sus copolímeros y poli-(éter-ésteres). Correspondiendo al pretendido efecto, estos polímeros se degradan en el cuerpo ya después de unas pocas semanas. Se producen redes en lo esencial sobre la base de polímeros no reabsorbibles o respectivamente a partir de unos materiales, que combinan polímeros reabsorbibles y polímeros no reabsorbibles [Vypro® Netz, ©Ethicon, 6Le 06.98, B-N° 97].

Para finalidades de empleo médico a más largo plazo y para problemas especiales, como material de soporte (para sustancias activas y células, para el acoplamiento con un tejido epitelial), como un parche-implante (para la impermeabilización frente a líquidos corporales) y como una red (para el cuidado de hernias cicatriciales) se buscan polímeros alternativos, que se diferencian especialmente por un comportamiento adaptado de degradación y en las propiedades químicas y físicas y en las estructuras textiles de los materiales utilizados hasta ahora.

No existe actualmente ningún material para parches que corresponda de un modo amplio a los requisitos medicinales mencionados.

Los conocidos implantes sobre la base de un poli(ácido glicólico) o respectivamente un poli(ácido láctico) o respectivamente sus copolímeros y poli(éter-ésteres), se han de mejorar especialmente en lo que se refiere a la cinética de degradación y en las propiedades químicas y físicas y en las estructuras textiles, para la resolución de determinados problemas planteados. Las redes, que combinan polímeros reabsorbibles y polímeros no reabsorbibles [Vypro® Netz, ©Ethicon, 6Le 06.98, B-N° 97] están sobredimensionadas en lo que se refiere a las resistencias mecánicas.

Se conocen además dispositivos flexibles para

aplicaciones médicas, que son un material compuesto, que se compone de un poli(hidroxialcanoato), un correspondiente copolímero o una mezcla y un componente lipídico, en el intervalo de concentraciones comprendidas entre 0,01 y 60% en peso, debiendo el componente lipídico ser incorporado en términos generales con el fin de conseguir el pretendido perfil de propiedades de la flexibilidad, y superar la original fragilidad del material de partida (documento de solicitud de patente europea EP 0.560.984 A1). En este caso, unos hilos de partida a base del material compuesto se producen por un proceso de extrusión y se tratan ulteriormente en un proceso fuera de línea (offline) con nitrógeno líquido y por subsiguiente estiramiento a la temperatura ambiente. La producción de hilos en general es posible tan sólo mediante el empleo de los componentes lipídicos, realizándose que estos hilos siguen siendo todavía difícilmente elaborables en cuanto a la tecnología textil. También, mediante el empleo de los componentes lipídicos se dificulta el empleo médico.

No se conocen aplicaciones prácticas de esta solución al problema.

Además, de acuerdo con el documento EP 0.628.586 A1 se conoce una aplicación médica de un material compuesto, que se compone de un poli(hidroxialcanoato) (homopolímero de PHB o copolímero de PHB y de un polihidroxi-valerato) y de un agente de nucleación. Este agente de nucleación es empleado en unas concentraciones de 0,5 o 1,0% y debe generalmente ser incorporado con el fin de superar la baja velocidad de cristalización del poli(hidroxi-alcanoato) y conseguir una cristalinidad suficiente para la elaboración. También en este caso es necesario el agente de nucleación, con el fin de mejorar la defectuosa elaborabilidad del poli(hidroxialcanoato). No se conocen aplicaciones prácticas de esta solución del problema.

Problema del invento

El problema del invento es presentar un parche-implante sobre la base de polímeros reabsorbibles con nuevas propiedades en lo que se refiere a la funcionalidad y a la cinética de degradación, que se pueda producir de una manera relativamente sencilla.

Solución del problema

El problema planteado es resuelto mediante el invento expuesto en las reivindicaciones. Ciertos perfeccionamientos son objeto de las reivindicaciones secundarias.

Partiendo de la premisa fundamental para parches-implantes reabsorbibles, la pureza química de los polímeros de partida, la exclusión de concentraciones críticas de catalizadores, plastificantes, inhibidores y respectivamente impurezas, las posibilidades de la capacidad de esterilización, de la capacidad de reabsorción y de la metabolización por el cuerpo y de la comprobación de que mediante los parches-implantes no se desencadenan en el cuerpo reacciones tóxicas, cancerígenas, alérgicas o inflamatorias, se descubrieron ciertos poliésteres alifáticos y en particular el material poli(ácido 3-hidroxi-butírico), seguidamente denominado PHB, sus mezclas preparadas y/o sus copoliésteres, como un polímero especialmente apropiado para el problema planteado.

Para la finalidad de empleo considerada es especialmente apropiado un PHB producido por vía biotecnológica. A causa de su origen bacteriológico, este PHB se puede preparar en una forma extremadamen-

te pura, sin residuos de catalizador, como un poliéster isotáctico, ópticamente activo y estéreamente regular. Bajo este punto de vista y tomando en consideración su elaborabilidad termoplástica, así como su combinación de propiedades de biodegradabilidad e hidrofobia, y por consiguiente su efecto de barrera y su compatibilidad, el PHB es especialmente relevante para aplicaciones médicas.

A un empleo amplio para los mencionados problemas planteados se oponían sin embargo hasta ahora las insuficientes propiedades físicas textiles de los PHB, especialmente la fragilidad y el bajo nivel de resistencia mecánica y alargamiento.

Tan sólo mediante los más recientes trabajos acerca de la hilatura en fusión de los PHB [Schmack, G. y colaboradores: J. Polymer Sci., parte B: Polymer Physics, 38. (2000)21, 2841-2850] se pudieron mejorar las propiedades físicas textiles de los filamentos hilados de PHB, de tal manera que se pudiera hilar una cantidad suficiente de material para hilos de PHB y se hiciera posible una transformación ulterior en elementos superficiales textiles.

Como material de partida para las investigaciones, se utilizó un PHB producido bacteriológicamente en forma de polvo, con un peso molecular medio de 360.000 g/mol.

Los multifilamentos de PHB se hilaron en un proceso de hilatura en fusión, en particular en un proceso de estiramiento durante la hilatura en una sola etapa [Schmack, G. y colaboradores: J. Polymer Sci., Parte B: Polymer Physics, 38 (2000)21, 2841-2850]. Las mencionadas condiciones de hilatura y estiramiento, en particular las condiciones térmicas y la tensión de hilatura en la zona de formación de hilos, hacen posible una cristalización iniciada por tensión en el hilo, de manera tal que se pueden hilar filamentos de PHB con una alta orientación, con estructuras fibrilares y buenas propiedades físicas textiles en lo referente al nivel de resistencia mecánica y de alargamiento.

El proceso de bordado es especialmente apropiado para la producción de estructuras textiles con una pequeña extensión de producción en las aplicaciones médicas, puesto que solamente se necesita una bobina. Mediante variación de parámetros de la tecnología textil, tales como la tensión del hilo superior, la longitud de puntada, la distancia entre costuras, la modalidad de puntada (puntada en zigzag, puntada en línea recta, puntada en combinación) se pueden producir elementos superficiales textiles de diferentes tamaños, geometrías exteriores y estructuras sobre una lámina hecha de un poli(alcohol vinílico). La lámina se retiró en la fase complementaria con agua a 80°C y la formulación oleosa existente sobre los hilos se retiró con n-heptano.

Son asimismo aplicables otras conocidas tecnologías textiles.

Las láminas se produjeron a partir de soluciones concentradas de PHB en cloroformo mediante una tecnología de moldeado por colada.

Otros procedimientos para la producción de láminas son asimismo aplicables.

A continuación, tanto una o varias láminas como también uno o varios elementos superficiales textiles se pueden disponer unas/os sobre otras/os de una manera alternada o también de una manera no alternada.

En el caso de una tal constitución de capas múltiples, existe entre el o los elementos superficiales textiles y/o la o las láminas una unión física y/o química,

que puede estar constituida de una manera distribuida superficialmente por toda la zona de contacto o también sólo parcialmente.

La unión física se puede realizar mediante bonderización, pegamiento o mediante un proceso térmico.

La producción de una unión entre el elemento superficial textil de PHB y la lámina de PHB se efectuaba por ejemplo por bonderización puntualmente con ayuda de una estampa provista de puntas en distancias definidas, para la transferencia de soluciones concentradas de PHB en cloroformo.

Otros procedimientos para la unión entre láminas y elementos superficiales textiles son aplicables asimismo.

Las láminas y respectivamente los elementos superficiales textiles se sometieron a un tratamiento con plasma de NH₃.

Por medio de la combinación de dos materiales de base, un elemento superficial textil y una lámina, a partir de poliésteres reabsorbibles, eventualmente con diferentes modificaciones superficiales, existen fundamentalmente más grados de libertad al realizar la adaptación al respectivo problema médico planteado, en lo que se refiere a la constitución estructural, a las propiedades mecánicas, a la adhesión a las células, al acoplamiento de sustancias activas, a la degradación y a la biocompatibilidad.

Una constitución asimétrica de parche-implante, mediante combinación de elementos superficiales textiles fuertemente estructurados superficialmente, con láminas lisas conduce a superficies conformadas de manera diversa de las caras delantera y trasera de los parches-implantes, que se diferencian por lo tanto gravemente a su capacidad de adhesión a las células. Actúan ayudando en este caso también unas funcionalizaciones de los elementos superficiales textil p.ej. mediante modificaciones con plasma. La constitución asimétrica permite ajustarse a problemas especiales.

La estructura global del parche-implante tiene un aguante mecánico alto a causa de la óptima formación del material compuesto entre un elemento superficial textil y una lámina, junto con una flexibilidad simultáneamente suficiente, de manera tal que los parches-implantes se pueden coser bien en el cuerpo. Una ventaja esencial de los parches-implantes consiste además en el hecho de que ellos dentro de la operación por un cirujano se pueden adaptar al defecto concreto mediante recorte. Mediante variación de la constitución superficial textil y/o del grosor de la lámina, se pueden modificar las propiedades mecánicas o respectivamente la forma del parche-implante.

La capacidad de aguante mecánico de los elementos superficiales textiles, en la aplicación de redes de PHB, se puede aumentar mediante un refuerzo de las regiones de borde.

A continuación, el invento se explica con mayor detalle con ayuda de un ejemplo de realización.

Ejemplo

El invento abarca las siguientes etapas:

En primer lugar se hilaron hilos de PHB en un proceso de hilatura en fusión [Schmack, G. y colaboradores: J. Polymer Sci., Parte B: Polymer Physics, 38 (2000)21, 2841-2850].

En este caso los hilos se generaron en un proceso de hilatura y estiramiento en línea a una temperatura de la masa fundida de 180°C y con una velocidad de enrollamiento de 1.875 m/min, con una relación de

estiramiento de 7,5. Ellos tenían un título de 19,8 tex y se componían de 24 hilos elementales. El nivel de resistencia mecánica estaba situado en 315 MPa con un alargamiento residual de 40% y un módulo E (de elasticidad) de 4,8 GPa.

En una 2ª etapa, los hilos se elaboraron en un proceso de costura para formar elementos superficiales textiles. Mediante variación de los parámetros técnicos textiles, tales como la longitud de puntada, la distancia entre costuras, la modalidad de puntada (puntada en zigzag, puntada en línea recta) se produjeron elementos superficiales textiles con diferentes tamaños, geometrías exteriores y estructuras ajustadas a la carga.

Se cosen los elementos superficiales textiles sobre una lámina de un poli(alcohol vinílico). La lámina se retiró en la fase posterior con agua a 80°C.

En el ejemplo de realización se empleó un hilo continuo de PHB con un grosor de 19,8 tex, sin retorcer, con 24 filamentos. La anchura de puntada y la distancia de costura fueron cada una de 2 mm. El modelo se elabora dos veces, estando desfasado el segundo modelo cada vez en 1 mm en las direcciones longitudinal y transversal con respecto al primer modelo. (Para redes, se puede llevar a cabo una duplicación adicional del modelo en la zona de borde a lo largo de una anchura de 30 mm). El modelo es producido por una puntada con doble pespunte (recta). El parche tiene en la zona no reforzada un grosor de $d = 0,03$ mm y en la zona reforzada (red) un grosor de $d = 0,045$ mm.

Los elementos superficiales textiles transparentes así obtenidos se pueden emplear como materiales de

soporte y como redes. El refuerzo en la zona de borde sirve para el mejor aguante del borde durante la costura del elemento superficial textil en el cuerpo.

Cuando, por el contrario, se necesitan parches impermeables a los líquidos, la constitución del parche se debe complementar de un modo correspondiente a las siguientes etapas.

La 3ª etapa abarcaba la formación de láminas. Las láminas eran producidas a partir de una solución al 2% de PHB en cloroformo mediante una tecnología de moldeo por colada. El grosor de la lámina en el ejemplo de realización fue de $d = 0,04$ mm.

En una 4ª etapa, tanto las láminas como también los elementos superficiales textiles se sometieron a una modificación superficial, por ejemplo por un tratamiento con plasma de NH_3 . En el ejemplo de realización, el tratamiento con plasma se efectuó en un plasma a baja presión. La potencia efectiva de microondas era de 20 W. El flujo gaseoso de NH_3 estaba situado en 15 centímetros cuadrados y la presión estaba situada en $7 \cdot 10^{-3}$ mbar. El período de tiempo de tratamiento estaba situado en 100 s (segundos).

La quinta parte del proceso abarcaba la producción de la unión entre el elemento superficial textil de PHB y la lámina de PHB mediante bonderización puntual con ayuda de una estampa provista de puntas ($d = 1,5$ mm) a unas distancias de $8 \text{ mm} * 8 \text{ mm}$ para la aplicación de una solución al 10% de PHB en cloroformo sobre la lámina de PHB. Después de la aplicación de la solución al 10% de PHB, la lámina se aplica por prensado sobre el elemento superficial textil de PHB bajo una presión de 0,1 bar durante 20 min.

REIVINDICACIONES

1. Parche-implante reabsorbible, que se compone de un material compuesto de una o varias láminas y de uno o varios elementos superficiales textiles, componiéndose el elemento superficial textil y la lámina a base de un poli(ácido 3-hidroxibutírico) (PHB) y/o de mezclas preparadas y/o copoliésteres del PHB, y estando estructurados superficialmente los elementos superficiales textiles.

2. Parche-implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la unión física y/o química entre el o los elementos superficiales textiles y la o las láminas se compone de un modo distribuido puntual y/o superficialmente sobre todas las superficies de contacto o también solo parcialmente.

3. Parche-implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno o varios elementos superficiales textiles y una o varias láminas están dispuestos/as de manera alternativa o no alternativa unos/as sobre otros/as.

4. Parche-implante de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 3, en el que sobre una cara de un elemento superficial textil está colocada una lámina y entre el elemento superficial textil y la lámina existe por lo menos parcialmente una unión física y/o química.

5. Parche-implante de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 3, en el que los elementos superficiales textiles y las láminas dispuestos/as unos/as sobre otros/as, se disponen en cada una de las capas o en capas individuales cubriéndose sólo parcialmente y/o no cubriéndose de igual manera.

6. Parche-implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el o los elementos superficiales textiles están estructurados superficialmente de igual o diferente manera y/o están estructurados superficialmente de manera diversa dependiendo de la dirección y/o están configurados asimétricamente en las caras delantera y trasera.

7. Parche-implante de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la lámina tiene en una cara una superficie lisa.

8. Parche-implante de acuerdo con la reivindicación 1, en que capas individuales o todas las capas de los elementos superficiales textiles y/o de las láminas

están conformadas de una manera modificada superficialmente de igual o diferente modo.

9. Parche-implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el o los elementos superficiales textiles y la o las láminas se componen del mismo material.

10. Procedimiento para la producción de un parche-implante de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que a partir de un poli(ácido 3-hidroxibutírico) (PHB) y/o a partir de mezclas preparadas y/o copoliésteres del PHB se producen elementos superficiales textiles y láminas, y a continuación el o los elementos superficiales textiles y la o las láminas se unen entre sí por vía química y/o física en sus superficies de contacto, por lo menos de una manera parcial.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que a partir de un poli(ácido 3-hidroxibutírico) (PHB) y/o a partir de mezclas preparadas y de copoliésteres se producen hilos de PHB y éstos se elaboran según un proceso de bordado para constituir elementos superficiales textiles.

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que a partir de un poli(ácido 3-hidroxibutírico) (PHB) y/o a partir de mezclas preparadas y/o copoliésteres del PHB se producen láminas mediante un proceso de moldeo por colada.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que los elementos superficiales textiles y/o las láminas se modifican superficialmente.

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que las superficies de los elementos superficiales textiles y/o de las láminas se funcionalizan por medio de un plasma o mediante una irradiación junto a la superficie.

15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la modificación superficial se lleva a cabo en un plasma a baja presión de NH_3 .

16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la formación de la unión química entre el o los elementos superficiales textiles y la o las láminas se lleva a cabo por bonderización, pegamiento o mediante un proceso químico.

17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la bonderización se lleva a cabo con ayuda de una estampa provista de puntas.