



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 748**

51 Int. Cl.:
A61F 13/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05786516 .4**

96 Fecha de presentación : **16.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1778144**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Barrera anti-adhesión.**

30 Prioridad: **17.08.2004 US 602225 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2011

73 Titular/es: **TYCO HEALTHCARE GROUP L.P.**
Mail Stop: 8 N-1 555 Long Wharf Drive
New Haven, Connecticut 06511, US

72 Inventor/es: **Stopek, Joshua B.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 748 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

ANTECEDENTES

Campo técnico

5 La invención se refiere a dispositivos de múltiples capas para evitar la adhesión de tejido y favorecer el crecimiento del tejido.

Antecedentes de la técnica anterior

10 En el campo del cuidado médico, tal como la cirugía interna, existe la necesidad de dispositivos de regeneración de tejidos que puedan evitar complicación tales como adhesiones en el periodo de curación post-operatorio. Las adhesiones que se pueden formar incluyen la adhesión de tejido a tejido o de tejido al hueso. Se conoce separar superficies corporales internas adyacentes interponiendo una malla o película de manera que durante la regeneración siguiente a la cirugía no exista contacto entre las superficies. Un material que ha sido empleado para evitar adhesiones es un material de tetrafluoroetileno expandido conocido como Goretex®. Este material, sin embargo no es hemostático y no es degradable por el cuerpo humano. De este modo, el implante permanece en el cuerpo y, si fuera necesario, debe ser retirado quirúrgicamente después del proceso de curado. 15 Otro material es una barrera de malla de carboximetilcelulosa conocida como Interceed®. Este material, sin embargo, no puede ser aplicado en un ambiente rico en sangre ya que bajo tales circunstancias el material rápidamente pierde su función de barrera. Las películas formadas a partir de poli (etilen oxido) y tereftalato de polietileno se han propuesto como materiales barrera para evitar las adhesiones quirúrgicas.

20 El documento WO 93/21858 expone un dispositivo para evitar la unión del tejido con el tejido o del tejido al hueso. El dispositivo comprende un compuesto de una primera capa y una segunda capa. Cada una de la primera y la segunda capa comprende un polímero biodegradable, siendo la primera o bien una capa no porosa o bien una capa porosa en la que esencialmente todos los poros tienen un tamaño de poro no mayor de 3 µm. La segunda capa incluye poros que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 30µm a aproximadamente 250 µm.

25 El documento WO 97/35533 expone una prótesis de malla quirúrgica que comprende primera y segunda capas exteriores. La primera capa exterior está formada de un material adaptado para favorecer la adherencia de tejido biológico a la misma. La segunda capa está acoplada a la primera capa y opuesta a la misma, y está formada de un material adaptado para evitar la adherencia del tejido biológico a la misma.

30 Sería ventajoso proporcionar un dispositivo para evitar la unión de tejido con tejido o tejido con hueso en donde el dispositivo evite tal unión a la vez que es suficientemente maleable como para favorecer el crecimiento del tejido, tal como el tejido fibroso, en el dispositivo.

SUMARIO

35 Los dispositivos anti-adhesión de acuerdo con esta invención tienen una primera capa de película y una segunda capa de gel. El lado de la película inhibe la formación de adhesiones post-operatorias y de cicatrices y el lado del gel actúa como un soporte de tejido y favorece el curado de las heridas, la infiltración celular, la angiogénesis, etc. La primera capa que actúa como un favorecedor de crecimiento de tejido, tiene un contenido en agua de más de aproximadamente el 40%.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 La Figura 1 es una vista en perspectiva esquemática de un dispositivo de anti-adhesión de acuerdo con la invención.

La Fig. 2 es un diagrama de flujo esquemático que muestra las etapas de un proceso a modo de ejemplo para fabricar el dispositivo anti-adhesión de acuerdo con la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

45 La Fig. 1 es un dispositivo anti-adhesión (generalmente designado con el número 10) de acuerdo con esta invención tiene una primera capa relativamente lisa 11, y una segunda capa de gel. El lado de la película inhibe la formación de adhesiones post-operatorias y cicatrices, y el lado del gel actúa como un soporte de tejido y favorece la curación de las heridas, la infiltración celular, la angiogénesis, etc.

50 Las capas de los dispositivos actuales anti-adhesión están hechas de un biomaterial hidrofílicos. Ejemplos de biomateriales hidrofílicos adecuados incluyen polímeros formados a partir de uno o más de los siguientes monómeros: ácido metacrílico, ácido acrílico, n-vinil pirrolidona, sulfopropilacrilato de potasio, sulfopropilmetacrilato de potasio, acrilamida, dimetilacrilamida, 2-metacrililoiloxyetil fosforilcolina, hidroxietilmetacrilato o monómeros de vinilo solubles en agua biocompatibles. En una realización particularmente útil, al menos una de las capas está formada a partir de una solución que contiene hidroxietilmetacrilato.

Los dispositivos actuales son preparados utilizando técnicas dentro del ámbito de los expertos en la técnica. La Fig. 2 muestra esquemáticamente un proceso de preparación a modo de ejemplo. Como se puede

observar, el primer lado de película del dispositivo puede estar formado rellenado un molde 5 con una composición 6 que contiene el(los) monómero(s) y, si se desea o es necesario, iniciador, enlazadores, plastificador y/o agente biológico, y polimerizar la composición dentro del molde para formar la capa de película 11. La elección de iniciadores particulares, enlazadores, etc. se determinará por la elección específica del(los) monómero(s).

5 El contenido en agua de equilibrio (EWC), el hinchamiento, y las propiedades mecánicas de la capa de película pueden ser controladas por la densidad del enlazador (condiciones de radiación o concentración de enlazador). Los espesores del lado de la película se pueden controlar por el volumen de la composición de monómero polimerizado en el molde. Los espesores adecuados para el lado de película pueden estar comprendidos entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm.

10 El segundo lado de gel puede ser preparado in situ sobre el primer lado de película exponiendo la capa anteriormente preparada 11 a una solución acuosa 8 que contiene uno o más de los monómeros anteriormente mencionados adecuados para la fabricación de los polímeros. Esto hará que la película original se hinche. La película hinchada mientras se apoya en la segunda solución de monómero o comonómero biodegradable, puede ser incubada para aumentar más el hinchamiento de la película antes de la polimerización. La segunda solución de monómero 7 es entonces polimerizada en presencia de la película hinchada 11 utilizando bajas dosis de radiación gamma o polimerización de radical libre iniciada química o cualquier otro método de polimerización dentro del ámbito de los expertos en la técnica para formar la capa de gel 12. La estructura resultante es un compuesto que contiene dos capas; a saber, una primera capa de película 11 de contenido en agua relativamente bajo y una segunda capa de gel 12 que tiene un contenido en agua relativamente alto.

20 El contenido de agua de equilibrio (EWC), hinchamiento, y las propiedades mecánica del lado del gel se pueden controlar por la densidad del enlazador (condiciones de radiación o concentración DEOGMA). El espesor de la segunda capa de gel polimerizada en la parte superior de la primera capa de película, se controla variando el volumen de la solución de monómero. A medida que el volumen del segundo monómero aumenta, el espesor de la capa de gel aumenta también. Típicamente, el espesor del de la segunda capa estará comprimido entre aproximadamente 0,1 y 5 mm.

30 En el compuesto resultante, la capa de gel está íntimamente asociada con la película delgada relativamente lisa en la interfaz 13 entre las dos capas (véase la Fig. 1). Durante la polimerización, el gel puede formar una red interpenetrante (IPN) de monómero/comonómeros de gel dentro de la película delgada unida y/o interacciones covalentes, es decir injertos de monómeros de gel a la película delgada durante la polimerización in situ. Además, el contenido en agua del compuesto resultante aumenta cuando se mueve de la interfaz 13 a la superficie exterior 14 de la segunda capa.

35 El tamaño, estructura y morfología del gel puede ser controlado a través de la selección del monómero y la concentración, condiciones de reacción (es decir dosis gamma y régimen de dosis) solventes (agua, salina amortiguador, medios, etc.), agentes incorporados (proteínas, fármacos, agentes AM.) y otros parámetros. Los compuestos también pueden ser liofilizados para producir una morfología a modo de esponja, en el segundo lado de capa, para ayudar en la infiltración de célula o tejido y el curado de heridas, a la vez que retiene una superficie laminar lisa en el lado de película.

40 En las realizaciones en las que el lado de película delgada, relativamente lisa de los dispositivos anti-adhesión de la presente invención está hecho de poli-(hidroxietil metacrilato) (PHEMA), tales películas pueden ser sintetizadas utilizando radiación ⁶⁰Cogamma, radiación UV, o polimerización de radicales libres química iniciada convencional (AIBN, BPO, redox, etc.). En un método de preparación típico, una composición que contiene monómero HEMA, AIBN como iniciador y dietilenoglicol dimetacrilato (DEGDMA) como enlazador es vertida en un molde vidrio y polimerizada a aproximadamente 65°C durante 1,5 horas. Las películas resultantes son lavadas repetidamente con agua y secadas al vacío. En otro método de preparación, PHEMA el primer lado del dispositivo se puede preparar utilizando polimerización de radiación (fuente de 600 mC, 295-1180 rad/min, 0,05-1 Mrad) sin la necesidad de iniciador químico o enlazador, y utilizando el mismo régimen de lavado/secado.

45 Los dispositivos anti-adhesión pueden tener cualquier forma, y pueden normalmente tener forma de lámina. Los dispositivos pueden estar fabricados a medida o preparados como una lámina grande desde la cual las formas deseadas son cortadas o pinchadas. Los dispositivos anti-adhesión pueden de manera ventajosa estar dispuesto como láminas de 38,7 cm² cuadradas que puede ser cortadas en cualquier tamaño y forma deseada por el cirujano antes de la aplicación al tejido.

50 Los dispositivos anti-adhesión actuales también pueden ser modificados superficialmente después de la formación de la película. Por ejemplo, un dispositivo anti-adhesión PHEMA puede ser modificado superficialmente con fosfolípidos polímeros para mejorar la hemocompatibilidad y la interacción del tejido utilizando injertos de radiación gamma.

55 En otra realización, la superficie de los dispositivos anti-adhesión puede estar diseñada o templada a nano-meso-micro escala para adaptarse a la interacción de tejido preferencial y en la interfaz tejido/apoyo. Tal arquitectura o diseños pueden evitar o reducir al mínimo las adhesiones de tejido post-operatorias o deposición de colágeno superfluo, pero ofrecen el soporte mecánico y biológico deseado para la curación de heridas.

La composición a partir de la cual cada lado del dispositivo anti-adhesión está fabricado puede también contener uno o más sustancias médica y quirúrgicamente útiles, tales como fármacos, enzimas, factores de crecimiento, péptidos, proteínas, tintes, agentes de diagnóstico o agentes de hemostasis o cualquier otro fármaco utilizado en la prevención de estenosis. Ejemplos no limitativos de sustancias médicamente adecuadas y/o sustancias quirúrgicamente útiles incluyen: antimicrobiales, antibióticos, antihongos, antivirales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, proteínas/péptidos antimicrobianos (completas o fragmentos), encimas, terapia de genes, partículas virales, quimioterapias, anti-inflamatorios, NSAIDS, esteroides, inhibidores de telomerasa, factores de crecimiento (familia TGC, superfamilia de interleucina, fibroblast derivado GFs, macrophage derivado GFs, etc.), moléculas de matriz extracelular (laminina, trombospondina, colágeno, fibronectín, EMC sintético, etc.), moléculas de adhesión de célula, polisacáricos (ácido hialurónico, carboximetil celulosa, alginado, dextran sulfurado, sulfato de heparina, chitosan, etc.) y otros. Estos agentes se pueden incorporar in situ en la composición utilizada haciendo cada lado del dispositivo anti-adhesión o post-cargado en cada lado polimerizado del dispositivo anti-adhesión utilizando técnicas dentro del campo de los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sustancias médica y/o quirúrgicamente útiles se pueden mezclar o cargar libremente, electrónicamente o unidas iónicamente, covalentemente inmovilizadas, formado quelatos o encapsuladas en partículas, micelas, agregados, o cualesquiera nano-meso-micro sólidos de dimensiones variadas, morfología y capacidad de dispersión/suspensión.

Se ha de entender que la composición de la primera y segunda capas puede ser la misma o diferente, dependiendo de la composición de las soluciones de monómero empeladas en la fabricación de cada capa y la presencia de cualesquiera sustancias médica y/o quirúrgicamente útiles empeladas o ingredientes opcionales. El uso de ingredientes opcionales incluye, pero no se limita a, plastificadores, emulsificadores, solventes, agentes espumantes, agentes de soplado, surfactantes, marcadores de radio opacos, colores, tintes, fragancias, etc. Estos ingredientes opcionales, cuando está presentes, pueden estar presentes en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso de la primera capa y/p de la segunda capa.

En otra realización, la segunda capa puede estar recubierta con un adhesivo tal como, pero no limitado a, celulosa (tal como carboximetil celulosa, o CMC, y hidroxipropil metil celulosa, o PIPMC); mucoadhesivos, tales como, pero no limitados a, mucina, mucopolisacáridos, policarbofilo, tragacanto, alginato de sodio, gelatina, pectina, acacia y providona; acrilatos (tales como ácido poliacrílico y metil metacrilato); polioxietileno glicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 4.000.000; mezclas de óxido de cinc y eugenol; una capa de pegamento de fibrina; una capa de citosan; y glucosamina. Tales revestimientos mejoran la adhesión inicial de la segunda capa del dispositivo al tejido, tal como el peritoneo.

También se contempla que un elemento de refuerzo fibroso (no mostrado), tal como una malla de grado quirúrgico, puede ser incorporado en los dispositivos anti-adhesión de acuerdo con la presente invención. Elementos de refuerzo fibrosos pueden estar fabricados a partir de un material biocompatible no absorbente (es decir permanente), tal como, por ejemplo "TEFLÓN" que es una marca registrada perteneciente a DuPont de Nemours & Co. o un material absorbente biocompatible. Los materiales biocompatibles pueden ser tricotados, tejidos o no tricotados. Los materiales bioabsorbentes incluyen los fabricados a partir de homopolímeros, copolímeros o mezclas obtenidas de uno o más monómeros seleccionados a partir del grupo de consta de glicólido, ácido glicólico, láctido, ácido láctico, p-dioxanon, ϵ -caprolactona y carbonato de trimetileno. Los materiales no absorbentes incluyen a los que son fabricados a partir de tales polímeros como polietileno, polipropileno, nylon, tereftalato de polietileno, politetrafluoroetileno, fluoruro de polivinilideno y similares. Materiales no absorbentes adicionales incluyen y no se limitan a, acero inoxidable, titanio o similar. Para incorporar un elemento de refuerzo fibroso en los dispositivos anti-adherencia presentes, el elemento de refuerzo se puede añadir al molde antes de añadir la solución de monómero utilizada para formar la capa de película. Alternativamente, el elemento de refuerzo puede estar situado en la parte superior de la capa de película después se forma, con la posterior adición de la solución utilizada para formar la segunda capa de gel. La polimerización de la segunda solución dará lugar a la incorporación del elemento de refuerzo en o cerca de la interfaz de las dos capas.

Los dispositivos de la presente invención se pueden emplear como barreras entre tejidos o barreas entre tejido y huesa para evitar la unión del tejido con el tejido o del tejido con el hueso. Ejemplos de usos de los dispositivos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, barreras entre los órganos reproductores femeninos internos (por ejemplo, trompas de Falopio, ovarios); barreras entre los órganos reproductores femeninos internos y el peritoneo; barreras para utilizar durante la laparoscopia; barreras entre el tejido peridontal; barreras entre cartílagos y entre cartílago y hueso; barreras entre órganos digestivos y el peritoneo; barreas entre el epicardio y las estructuras circundantes tales como el pericardio, grasa mediastinal, pleura, y esternón; barreras entre los tendones y cubierta de tendones, tales como los de la muñeca y el tobillo; envueltas de fractura de hueso; barreras entre el tejido del músculo y el hueso; barreras entre el esófago y en mediasterno; barreras entre la vejiga hiel o el páncreas y el peritoneo; y barreras para cirugía escrotal, es decir, hernias.

Los dispositivos de la presente invención también se pueden utilizar para la regeneración guiada del tejido. Por ejemplo, los dispositivos se pueden utilizar para cubrir las perforaciones internas, tales como, por ejemplo, perforaciones de los vasos sanguíneos, órganos internos, el septo nasal, y la membrana del tímpano, y se pueden utilizar para reconstruir la pared abdominal, para reforzar las áreas propensas a, o que muestran formación de cicatrices, tales como por ejemplo las hernias inguinales. El dispositivo por lo tanto actúa como un parche para cubrir la perforación hasta la curación completa, después se consigue la absorción de monómero. También se

contempla que los dispositivos se pueden emplear como una cubierta para quemaduras, por lo que el dispositivo actúa como un parche hasta que la quemadura se ha curado.

5 Los dispositivos de la presente invención se pueden emplear como un soporte para tratar úlceras. La segunda capa de promoción de crecimiento estimula la proliferación de tejido fibroso, como consecuencia de lo cual, por ejemplo, en el caso de úlceras, la cama de herida se vuelve más óptima para la regeneración de la piel.

Los dispositivos de la presente invención se pueden emplear también en redirigir el curado, mediante lo cual los dispositivos se emplean para proteger nervios y cubiertas de órganos, y mucosas durante el proceso de curación, por lo que la formación de tejido sobre dichos nervios, órganos y mucosas se evita.

10 Los dispositivos también se pueden emplear para evitar la formación de coágulos de sangre internos después de la cirugía o heridas traumáticas.

Los dispositivos también se pueden emplear para cubrir superficies epiteliales desnudas, o áreas debilitadas, tales como la mucosa del oído medio u otras superficies de mucosa, paredes vasculares delgadas, o áreas quirúrgicamente despojadas, tales como por ejemplo áreas quirúrgicamente despojadas de la pelvis.

15 Los dispositivos también se pueden emplear como barras de crecimiento anti-fibroblástico, o como envueltas de captación de nervios para conectar o reparar extremos de nervios severos o para reparar nervios inflamados.

Dado que los compuestos resultantes de la presente exposición son fácilmente moldeables, maleables y se pueden doblar, estos dispositivos también se pueden utilizar con una amplia variedad de diferentes dispositivos médicos, tales como suturas, anclajes, implantes, soportes, grapas, etc.

20 Los presentes dispositivos anti-adhesión se pueden esterilizar y empaquetar utilizando técnicas dentro del ámbito de los expertos en la técnica. El método de esterilización se debería elegir para preservar la eficacia de cualesquiera sustancias quirúrgica y médicamente útiles contenidas en el dispositivo. El dispositivo se puede empaquetar en un estado pre-hinchado o "mojado" que puede reducir la propia vida de los dispositivos. También, el dispositivo se puede empaquetar en un estado "seco" o no hinchado en el que el dispositivo podría ser pre-hinchado antes de utilizarse o podría hincharse in situ en contacto con los fluidos naturales del cuerpo. Tal empaquetamiento puede alargar la propia vida útil del dispositivo.

25 Aunque la exposición anterior se ha referido generalmente a realizaciones específicas de dispositivos anti-adhesión y a su uso, se ha de entender sin embargo que el campo de la presente invención no está limitado a las realizaciones específicas descritas anteriormente. Por ejemplo, en lugar de láminas, los dispositivos de la presente invención pueden estar formados en estructuras tubulares. Como otro ejemplo, los dispositivos presentes no están limitados a los capas, sino que en su lugar se pueden preparar más de dos capas, si se desea utilizando las técnicas descritas actualmente. Por tanto, la descripción anterior no debe ser limitativa, sino meramente un ejemplo de las realizaciones preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo anti-adhesión (10) que comprende:

un compuesto de una primera capa (11) y una segunda capa (12), en el que la primera capa es una capa de película que comprende un primer polímero biodegradable y la segunda capa es una capa de gel que comprende un segundo polímero biodegradable, y en el que el contenido en agua de la primera capa es menor que aproximadamente el 40% y el contenido en agua de la segunda capa está entre aproximadamente 40 y 90%.

2. El dispositivo anti-adhesión de la reivindicación 1, en el que el primer polímero biodegradable está formado a partir de uno o más de los siguientes monómeros: ácido metacrílico, ácido acrílico, n-vinil pirrolidona, sulfopropilacrilato de potasio, sulfopropilmetacrilato de potasio, metacrilato de hidroxietil, acrilamida, dimetilacrilamida, 2-metacrililoietil fosforilcolina.

3. El dispositivo anti-adhesión de la reivindicación 1, en el que el primer polímero biodegradable es poli(hidroxietil metacrilato).

4. El dispositivo anti-adhesión de la reivindicación 1, en el que el segundo polímero biodegradable está formado a partir de uno o más de los siguientes monómeros: ácido metacrílico, ácido acrílico, n-vinil pirrolidona; sulfopropilacrilato de potasio, sulfopropilmetacrilato de potasio, hidroxietilmetacrilato, acrilamida, dimetilacrilamida, 2-metacrililoietil fosforilcolina.

5. El dispositivo anti-adhesión de la reivindicación 1, en el que el segundo polímero biodegradable es poli(hidroxietil metacrilato).

6. El dispositivo anti-adhesión de la reivindicación 1, en el que el contenido en agua de la primera capa está comprendido entre aproximadamente el 5% y el 35%.

7. El dispositivo anti-adhesión de la reivindicación 1, en el que el contenido en agua de la segunda capa está comprendido entre aproximadamente el 45% y aproximadamente el 85%.

8. El dispositivo anti-adhesión de la reivindicación 1, que además comprende un agente biológico seleccionado del grupo compuesto de antimicrobiales, antibióticos, antimitóticos, antihongos, antivirales, anticuerpos mono y policlonales, proteínas antimicrobianas, péptidos antimicrobianos completos, péptidos antimicrobianos fragmentados, enzimas, terapia genética, partículas virales, quimioterapéuticos, anti-inflamatorios, NSAIDS, esteroides, inhibidores de telomerasa, factores de crecimiento, moléculas ECM, moléculas de adhesión de células, polisacáridos, tintes y combinaciones de los mismos.

9. Un proceso para formar un dispositivo anti-adhesión como el definido en la reivindicación 1, en el que el proceso comprende:

polimerizar un primer monómero biodegradable para formar una primera capa de película que comprende un primer polímero biodegradable, hinchar la primera capa en una segunda solución de monómero, y polimerizar la segunda solución de monómero en presencia de la primera capa hinchada para formar la segunda capa, que es una capa de gel.

10. El proceso de la reivindicación 9, que además comprende la etapa de incubar la primera capa de hinchamiento en la segunda solución de monómero antes de la polimerización.

11. El dispositivo anti-adhesión como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para utilizar en un método para evitar la unión del tejido con el tejido o del tejido con el hueso, comprendiendo el método:

colocar el dispositivo entre dos tejidos o entre el tejido y el hueso.

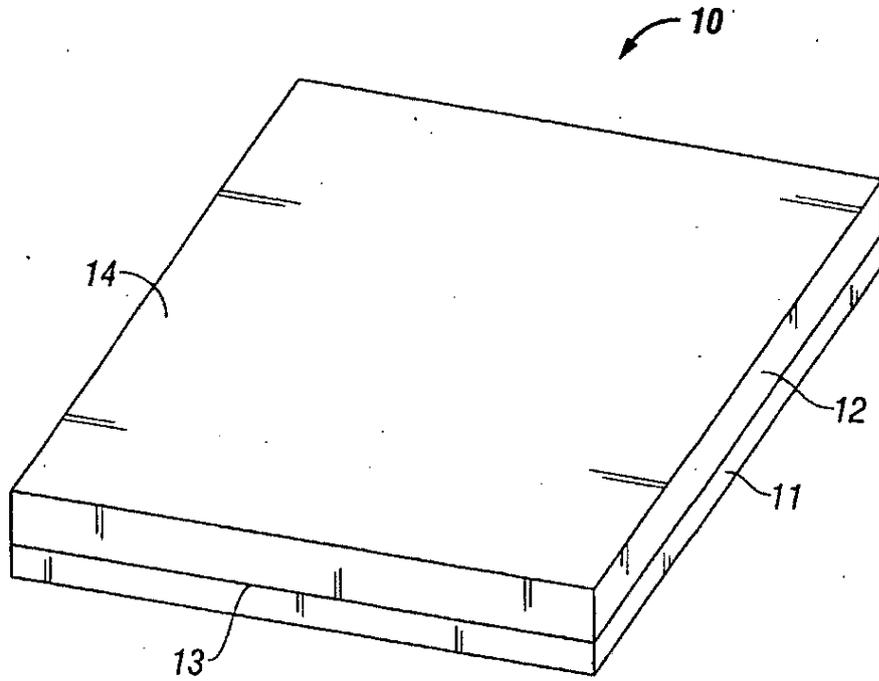


FIG. 1

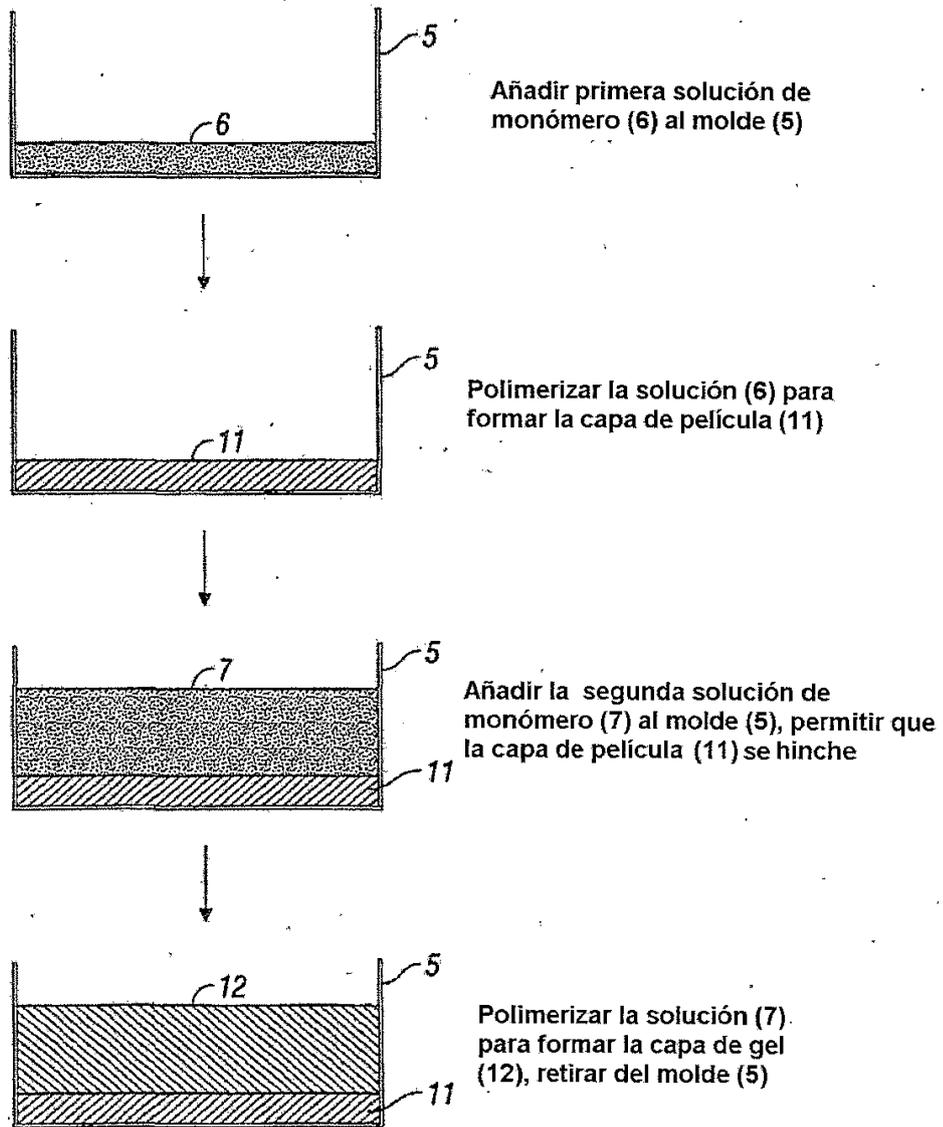


FIG. 2