

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 359 321**

21 Número de solicitud: 200930975

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 27/44 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **10.11.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2011**

Fecha de la concesión: **13.03.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **26.03.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
26.03.2012

73 Titular/es:
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS (CSIS)
SERRANO, 117
28006 MADRID, ES**

72 Inventor/es:
**SAN ROMÁN DEL BARRIO, JULIO;
FERNÁNDEZ GUTIÉRREZ, MARÍA DEL MAR y
BELLÓN CANEIRO, JUAN M.**

74 Agente/Representante:
Pons Ariño, Ángel

54 Título: **POLÍMEROS HIDRÓFILOS COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE COMPUESTOS
BIOACTIVOS EN MALLAS DE APLICACIÓN QUIRÚRGICA.**

57 Resumen:

Polímeros hidrófilos como sistemas de liberación de compuestos bioactivos en mallas de aplicación quirúrgica.

La presente invención se refiere a una prótesis de malla que comprende una malla médica impregnada con un copolímero acrílico bioactivo, caracterizada porque la cantidad de copolímero acrílico bioactivo está entre el 5 y el 40% p/p respecto al total y el copolímero acrílico bioactivo comprende: entre un 30 y un 95 % p/p de uno o varios monómeros con grupos hidroxilo; entre un 5 y un 55 % p/p de uno o varios monómeros con grupos sulfónicos; y entre 0,01 % y un 50% p/p de un agente bioactivo, y al uso de dicha prótesis de malla intervenciones quirúrgicas para la reparación de procesos herniarios.

ES 2 359 321 B1

DESCRIPCIÓN

Polímeros hidrófilos como sistemas de liberación de compuestos bioactivos en mallas de aplicación quirúrgica.

La presente invención se refiere al desarrollo de sistemas de liberación de agentes bioactivo, preferiblemente anti-bióticos, en base a polímeros hidrófilos para ser utilizados como recubrimientos de prótesis en forma de malla polimérica con especial interés en aplicaciones quirúrgicas abdominales. Por lo tanto la presente solicitud se engloba dentro del campo de la medicina.

Estado de la técnica anterior

La reparación de procesos hemiarios es una de las intervenciones quirúrgicas más frecuentes en cirugía general por detrás de la de cataratas en EEUU. Cuando se intervienen grandes defectos de la pared abdominal: hernias incisionales, (generalmente secundarias a laparotomías previas), eliminación de tumores, etc. La colocación de un biomaterial de sustitución y/o refuerzo está hoy en día casi plenamente consensuado por parte de todos los cirujanos. La introducción por primera vez de una malla de polipropileno por Uscher en 1962 fue considerado uno de los mejores avances conseguidos en esta cirugía [Uscher, *Hernia repair with marlex mesh*. Arch Surg., 1962. 84: p. 325-8.]. Los efectos positivos derivados del uso de mallas abdominales ha estimulado la búsqueda de mallas óptimas con alta biocompatibilidad y baja adhesión celular. Existen en el mercado gran cantidad de mallas hechas de materiales sintéticos reabsorbibles, no reabsorbibles o de material orgánico derivado de humanos o de cerdo. Esta amplia variedad de sistemas implica importantes diferencias en la interacción de la malla con los microorganismos después de su implantación. Una de las más devastadoras consecuencias del uso de un material prostético es la aparición de una infección. En la reparación de grandes hernias donde el paciente se somete a varias intervenciones quirúrgicas, la incidencia de infección puede alcanzar un 10%. Los microorganismos implicados en dichas infecciones corresponden a bacterias de la piel del paciente, concretamente a *Staphylococcus aureus* (Sa) y *Staphylococcus epidermidis* (Se). La infección puede alterar la integración del biomaterial en el tejido y por tanto el proceso de curación del paciente que puede sufrir otra hernia y por tanto otra operación. La adhesión de una bacteria a la superficie de un biomaterial es el paso determinante en la patogénesis de la infección. Algunos microorganismos son capaces de formar una biopelícula o biofilm sobre la malla que los protege del sistema inmunitario y de la acción de los antibióticos. La bacteria se envuelve y se protege, con lo que consigue una adhesión fuerte e irreversible a la superficie del implante sobreviviendo sobre la misma.

Una vez que la malla ha sido infectada no existe tratamiento posible y la única solución es extraer la prótesis. En la estrategia de prevención de infección es una buena técnica quirúrgica (menos traumática), minimizar la contaminación durante la cirugía, antibióticos perioperatorios sistémicos. La administración de antibióticos sistémicos profilácticos en monodosis es una medida estándar y ha demostrado ser una medida eficaz en la cirugía de diversos implantes, entre ellos los ortopédicos y las prótesis mamarias (Pittet B, Montandon D, Pittet D. Infection in breast implants. Lancet Infect Dis. 2005 Feb; 5(2):94-106. Review.) pero no en la hernioplastia con malla primaria lo que podría justificar el uso de la malla como modelo de infección local con recubrimiento liberador de antibiótico además de su simplicidad. La mejor forma de tratar la infección de un implante es prevenir la colonización de los microorganismos en las fases iniciales, evitando la formación de biofilm, que hace que persistan en el biomaterial a pesar de los tratamientos. Es necesario prevenir la adhesión inicial de la bacteria y un método es modificar la superficie del implante, recubriéndolo de polímeros que liberen antibiótico e impidan esa colonización. Hasta la fecha esta aproximación no ha sido desarrollada ni experimental ni comercialmente.

En cuanto a los polímeros formadores de recubrimientos los sistemas acrílicos hidrófilos han sido ampliamente utilizados, concretamente sistemas en base al ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico (AMPS) y/o metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA). El AMPS es un monómero aniónico, portador de un grupo sulfónico (ácido fuerte) ionizado en prácticamente todo el rango de pHs [Tong Z., L.X., *Swelling equilibria and volume phase transition in hydrogels with strongly dissociating electrolytes*. Macromolecules, 1994. 27].

Por otra parte, tanto los polímeros como los copolímeros de HEMA tienen amplias aplicaciones en cirugía y medicina, entre las que cabe destacar: lentes de contacto [Rostoke M.V., L.L., *Hema copolymers having high oxygen permeability*. N.P.D. Corp, Editor. 1977: EEUU.], cicatrizantes, recubrimientos hemocompatibles, sistemas de liberación de fármacos, prótesis quirúrgicas, membranas de diálisis, córneas artificiales ... etc. [López G.P., R.B.D., Rapoza R.J., Horbett T.A., *Plasma deposition of ultrathin films of poly(hydroxyethylmethacrylate): Surface Analysis and protein adsorption measurements*. Macromolecules, 1993. 26(13): p. 3247-3253]. Esto se debe a su capacidad para formar hidrogeles biocompatibles con una excelente tolerancia y buena estabilidad [Montheard J.P., C.M., Chappard D., *2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA): chemical properties and applications in the biomedical fields*. Macromol Sci Macromol Rev, 1992. 32: p. 1-34],

Descripción de la invención

A la vista del estado de la técnica descrito, un primer objeto o aspecto, de la presente invención es proporcionar una prótesis de malla que comprende una malla médica impregnada con un copolímero acrílico bioactivo, caracterizada porque la cantidad de copolímero acrílico bioactivo está entre el 5 y el 40% p/p (peso/peso) respecto al total y el copolímero acrílico bioactivo comprende: entre un 30 y un 95% p/p de uno o varios monómeros con grupos hidroxilo; entre un 5 y un 55% p/p de uno o varios monómeros con grupos sulfónicos; y entre 0,01% y un 50% p/p de un agente bioactivo.

Estas prótesis tienen la ventaja de que los polímeros son reabsorbidos en pocos días evitando así los posibles efectos secundarios, pero a la vez permitiendo la aplicación y la dosificación de forma controlada y localizada de compuestos bioactivos. Por ejemplo en el caso de que el agente bioactivo sea un antibiótico, estos se liberan de una manera adecuada para evitar las infecciones post implante en las críticas primeras 48 h. Además los recubrimientos de las prótesis de malla de la invención demuestran una solubilidad óptima y liberan el principio activo de una manera adecuada. Si estos recubrimientos tuvieran una solubilidad extremada se disolverían en unos pocos minutos/horas, o por el contrario si fueran muy insolubles, no dejarían liberar al principio activo.

Adicionalmente, un segundo aspecto de la presente invención es un proceso para la manufacturación de estas prótesis de malla del primer aspecto que comprende al menos las siguientes etapas:

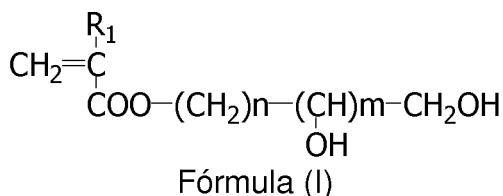
- i) se disuelve el copolímero acrílico bioactivo en etanol;
- ii) se deposita la disolución resultante sobre la malla médica;
- iii) se evapora el disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente.

Este procedimiento es conocido en el estado de la técnica como "casting" (F. Lecomte J. Siepmann, M. Walther, R.J. MacRae, R. Bodmeier, Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns. Journal Control release 89, 2003, 457-471) y siendo una de sus ventajas principales la sencillez de llevarlo a cabo. Una etapa importante del proceso es que la deposición de la etapa (ii) sea lo más homogénea posible, por lo ésta se puede realizar mediante deposición de la disolución gota a gota hasta el recubrimiento total o por simple inmersión en la solución etanólica. El etanol es importante por su prácticamente nula toxicidad, y sus características que hacen que durante el secado se disminuyan la formación de grumos en comparación con otros disolventes.

Como se puede absorber el copolímero acrílico bioactivo de diferentes maneras conocidas para los expertos en la materia un tercer aspecto es el uso de un copolímero acrílico bioactivo que comprende entre un 30 y un 95% p/p de uno o varios monómeros con grupos hidroxilo; entre un 5 y un 55% p/p de uno o varios monómeros con grupos sulfónicos; y entre 0,01% y un 50% p/p de un agente bioactivo para la impregnación de mallas médicas, preferiblemente malla abdominales.

Descripción detallada de la invención

Una realización preferida de la invención son las prótesis de malla caracterizadas porque el monómero con grupos hidroxilo comprende al menos un acrilato de hidroxialquilo o un metacrilato de hidroxialquilo de fórmula general (I):



donde:

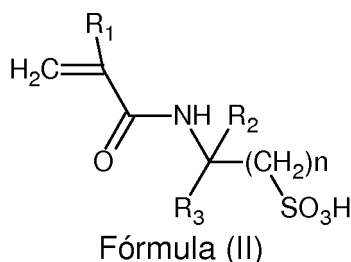
n es de 0 a 4;

m es de 0 a 1;

R₁ es un hidrógeno o un radical metilo.

Siendo metacrilato de 2-hidroxietilo el monómero con grupos hidroxilos preferido.

Respecto los monómeros con grupos sulfónicos preferidos son los de fórmula general (II):



donde:

R_1 es un hidrógeno o radical metilo;

5 R_2 y R_3 son iguales o diferentes entre sí y representan un hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_3);

n es un valor de 1 a 6.

10 El monómero con grupos sulfónicos más preferido es 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.

En una realización aún más preferida el copolímero acrílico bioactivo comprende monómeros de 2-hidroxietilo y monómeros de 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.

15 Los agentes bioactivos pueden ser de diferente naturaleza, pero para aplicaciones biomédicas los más importantes son los antibióticos, los antitrombogénicos, los antiangiogénicos, los proangiogénicos y cualquiera de sus mezclas. Los antibióticos son los más preferidos para evitar las operaciones post implantación.

20 Se conocen diferentes antibióticos que pueden ser útiles para la presente invención como por ejemplo las quinolonas, los glucopéptidos, las tetraciclinas, las oxazolidinonas, los macrolidos, las licosamidas, las estreptograminas, sulfonamidas, polipéptidos, penicilinas, ansamicinas o cualquiera de sus mezclas. Los glucopéptidos son los antibióticos preferidos. Los glucopéptidos incluyen vancomicina, eritromicin, neomicin estreptomycin, daptomicin, rifamicin, puromicin, lincomicin o cualquiera de sus combinaciones, preferiblemente es vancomicina.

25 En otra realización la cantidad de copolímero acrílico bioactivo está entre el 15 y el 30% p/p. Estos porcentajes permiten la incorporación de una cantidad adecuada de agente bioactivo, recubriendo correctamente el dispositivo, sin zonas descubiertas y sin poros bloqueados.

30 El copolímero acrílico bioactivo muestra buenos perfiles de liberación del agente bioactivo cuando este copolímero comprende entre un 45 y un 75% p/p de uno o varios monómeros con grupos hidroxilo.

Con un contenido de monómeros con grupos sulfónicos en el copolímero acrílico bioactivo entre un 10 y un 35% p/p se obtienen buenos niveles de biocompatibilidad, y ayuda a que la liberación tenga lugar durante las 24 h post operacionales.

35 El agente bioactivo puede estar preferentemente entre un 5 y un 30% p/p en relación con en total de copolímero acrílico bioactivo.

40 Además otros componentes pueden estar en la composición para mejorar la adhesión, liberación de agente bioactivo o para mejorar el proceso de impregnación. Por ejemplo el copolímero acrílico bioactivo puede comprender adicionalmente polietilenglicol, preferiblemente entre un 10 y un 30% p/p el cual es un intervalo adecuado para conseguir un recubrimiento homogéneo sin formación de grumos.

45 La malla médica puede tener diferentes naturalezas, pero preferiblemente ésta se selecciona entre los siguientes tipos: Polipropileno monofilamento de bajo peso molecular; Polipropileno monofilamento de alto peso molecular; Polipropileno doble filamento de alto peso molecular; Polipropileno poro grande multifilamento; Poliéster de alto peso molecular multifilamento; Politetrafluoroetileno (Gore-Tex®).

50 Respecto al método de síntesis de las prótesis de mallas, preferiblemente en la etapa (i) se disuelve el copolímero acrílico bioactivo en una proporción entre el 1 y el 5% p/v en etanol, obteniéndose viscosidades adecuadas para el recubrimiento de la malla médica. La viscosidad es un parámetro crítico por que si se obtuvieran disoluciones de baja viscosidad el recubrimiento podría ser escaso y, en cambio, viscosidades muy elevadas incentivarían la formación de grumos.

55 Normalmente se deposita entre 5 y 20 mL de disolución por gramo de malla.

La evaporación de la etapa (iii) se debe realizar de un modo que el producto obtenido sea homogéneo. Esto se puede conseguir simplemente dejando evaporar el disolvente a temperatura ambiente.

60 En una realización aún más preferida el proceso de obtención del copolímero acrílico bioactivo comprende:

i') se disuelve el agente bioactivo, preferiblemente junto con polietilenglicol, en agua destilada;

ii') se añade el copolímero acrílico y se agita;

65 iii') se congela la mezcla y se liofiliza.

En la etapa (i') la concentración preferiblemente de agente bioactivo en la solución de acuosa está entre 5 mg/mL y 40 mg/mL.

En la etapa (i') la concentración preferiblemente de polietilenglicol en la solución de acuosa está entre 5 mg/mL y 40 mg/mL.

En una realización todavía más preferida el procedimiento para la obtención del copolímero acrílico comprende las siguientes etapas:

- i") disolver los monómeros con un iniciador de polimerización radical en una mezcla de agua:isopropanol;
- ii") desoxigenación del medio de reacción;
- iii") someter a tratamiento térmico a una temperatura entre 40 y 75°C;
- iv") aislar el producto de reacción por evaporación del disolvente, y purificar mediante disolución en agua y lavado mediante membrana de diálisis;
- v") liofilizar el copolímero acrílico.

El iniciador de polimerización radical puede ser cualquiera de los conocidos por los expertos en la materia, siendo preferentemente azobis-isobutironitrilo (AIBN), y estando preferiblemente en una proporción entre 0,25 y 2% p/p.

La mezcla se desoxigena y esta se puede llevar a cabo con una corriente de nitrógeno.

En la etapa (iii") el tratamiento térmico se puede efectuar a una temperatura entre 60 y 80°C.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Definiciones

El término malla en el contexto de la presente invención se refiere a una red polimérica tejida o entrelazada de polímeros biocompatibles y bioestables: poliolefinas, poliésteres, poliéteres, poliuretanos o polímeros biodegradables: polihidroxicanoatos, polilácticos, polibutiratos, poliglicólicos utilizados en diversos procedimientos quirúrgicos por ejemplo abdominales, dentales u ortopédicos con objeto del aislamiento de tejidos u órganos. Preferentemente la malla es abdominal, entre otras cosas por la gran relevancia que tiene las infecciones a los pacientes.

Breve descripción de las figuras

Figura 1.- Espectros normalizados de ATR-FTIR de copolímeros HA80, HA80rec y HA80recV. Se representa transmitancia vs longitud de onda.

Figura 2.- Primera derivada de los termogramas obtenidos por TGA para el sistema HEMA-AMPS.

Figura 3.- Curva de liberación de vancomicina desde los sistemas HA70recV, HA80recV.

Figura 4.- Halo de inhibición a las 48 h para el sistema HA80recV.

Figura 5.- Curva de muerte para a) *S. aureus* y b) *S. epidermidis*.

Figura 6.- Grupos y esquema de localización de lugar de implante.

Figura 7.- Fotos macroscópicas de los conejos tratados con los distintos sistemas e infectados con a) *S. aureus* y b) *S. epidermidis*.

Figura 8.- Fotos microscópicas de los conejos tratados con los distintos sistemas e infectados con a) nada, b) *S. aureus* y c) *S. epidermidis*.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 *Preparación de sistemas en base de copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietilo- ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico y vancomicina*

En primer lugar, se prepararon copolímeros de HEMA/AMPS a partir de composiciones de la alimentación 80/20 y 70/30%-p (nombrados HA80 y HA70 respectivamente. La reacción se llevó a cabo en disolución, usando agua:isopropanol (50:50) como disolvente, a 50°C y AIBN como iniciador en concentración $1,5 \times 10^{-2}$ M. Se utilizó isopropanol como disolvente con el fin de obtener copolímeros de peso molecular controlado debido a su baja toxicidad (clasificado por la Food and Drugs Administration (FDA) como clase 3) Guidance for the Industry Q3C Impurities: Residual Solvents. Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 62 FR67377 (1997) y alta constante de transferencia [Brandrup J., I.E.H., Grulke E.A., Polymer Handbook, ed. I.E.H. Brandrup J., Grulke E.A. (ed.). 1999, New York: Wiley]. La disolución fue desoxigenada burbujando nitrógeno durante 30 minutos. La concentración total de monómeros fue 0,50 M. Transcurridas 24 horas de reacción, se eliminó el disolvente de las muestras, se disolvieron en agua, se lavaron mediante membrana de diálisis y se liofilizaron.

Posteriormente, se realizó la incorporación del antibiótico al correspondiente copolímero para lo cual se disolvió la vancomicina (20%-p) junto con polietilenglicol (20%-p) en agua destilada y a continuación se añadió el copolímero correspondiente (HA80). Esta mezcla se dejó en agitación magnética durante 24 h y posteriormente se congeló y liofilizó. El sistema se nombró como HA80recV. Se preparó el polímero control en ausencia de vancomicina (HA80rec).

La caracterización estructural de los copolímeros se realizó por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier por Reflectancia Total Atenuada, ATR-FTIR, en un equipo Perkin-Elmer Spectrum One. Para ello se depositó una muestra del correspondiente copolímero sobre la ventana del equipo ejerciendo una presión controlada sobre el mismo para así asegurar un buen contacto ventana-copolímero (figura 1).

La estabilidad térmica de los copolímeros se evaluó utilizando una termobalanza (TA Instruments TGAQ500). Para ello se registró la pérdida de peso de la muestra sometida a un ritmo de calentamiento constante de 10°C/min entre 50 y 500°C, en atmósfera de N₂. Cada ensayo se realizó por duplicado (figura 2).

El grado de hidratación de estos copolímeros se determinó sumergiendo la muestra en un tampón fosfato (0.1 M PBS) de pH = 7,4 que se preparó de acuerdo con la siguiente composición: NaCl: 0.138M; KCl: 0.0027 M.

Se sumergieron tres muestras de cada uno de los distintos copolímeros HEMA/AMPS, 80/20PEG sin y con vancomicina, en la disolución tampón y se incubaron a 37°C para simular las condiciones fisiológicas. Se extrajo la muestra a distintos tiempos, se secó su superficie cuidadosamente con papel de filtro y se pesó hasta alcanzar una pesada constante. A ese tiempo se calculó el porcentaje del grado de hidratación (H) mediante la ecuación siguiente.

$$H(\%) = \frac{P_H - P_S}{P_S} \cdot 100$$

donde P_H es el peso de la muestra hinchada una vez alcanzado el equilibrio; P_S es el peso inicial de la muestra seca.

Los valores de hidratación se muestran en la tabla I

t (min)	%H HA80rec	%H HA80recV
0	0	0
1	25.65	19.97
5	41.01	32.94
10	41.82	36.46
20	42.76	38.79
30	32.92	35.95
50	31.38	34.24
80	31.88	38.78

Ejemplo 2

Estudio de la liberación in vitro de vancomicina desde prótesis recubiertas con polímero mas antibiótico

En primer lugar se utilizaron prótesis recubiertas con polímero-antibiótico de 1 cm² de tamaño (HA70recV; HA80recV) que fueron sumergidas en 10 ml de tampón fosfato (composición detallada en le apartado anterior) e incubadas a 37°C. Durante determinados periodos de tiempo (tabla I) se tomaron muestras del medio de liberación (0.5 ml) que se sustituyeron por medio fresco (0.5 ml).

TABLA II

Días	% Liberación	
	HA70	HA80
0,04	25,45	2,77
0,25	32,53	7,12
1,13	33,72	13,44
2,00	35,30	19,09
5,00	36,99	25,23
7,00	38,78	31,32
9,00	40,45	37,70
13,00	42,15	44,32
16,00	44,20	49,94
19,00	46,07	57,41
25,00	48,03	64,60
44,00	50,13	70,05

Para analizar la cantidad liberada se utilizó como técnica analítica la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) de Perkin Elmer con bomba peristáltica LC-250 y detector UV-Vis Perkin Elmer LC-95. La columna corresponde a una C-18 μ Boundapack (Waters) de 3.9 x 300 mm. La longitud de onda utilizada fue 215 nm. Como fase móvil se utilizó una solución acuosa Metanol/PIC A (60:40) y un flujo de elución de 1 ml/min. Todas las muestras fueron
 5 ensayadas por triplicado. El tiempo de retención del antibiótico fue de 2.95 ± 0.05 min. (media $\pm$ S.D., n=200). La curva de calibración realizada mostró un coeficiente de correlación de 0.9957.

Ejemplo 3

10 Actividad bactericida de las prótesis recubiertas en medio líquido

La fase experimental *in vitro* en medio líquido consiste en la realización de una curva de muerte. La curva de muerte, es un método microbiológico para conocer las concentraciones en las que un antibiótico mata a una cepa
 15 bacteriana conocida. Es un protocolo descrito por la NCCLS (Nacional Committee for Clinical Laboratory Standards), de manera que los resultados son reproducibles y comparables. En los estudios de curva de muerte se prueba una concentración conocida de antibiótico y se cuantifican a cada tiempo las unidades formadoras de colonias viables (UFC/ml). En estos estudios se considera que un descenso de $3 \log_{-10}$ UFC/ml comparado con el grupo control (sin antibiótico) indica una adecuada respuesta bactericida. Se considera bactericida la dosis que consiga ese descenso en
 20 UFC.

Se hicieron tres grupos: malla de polipropileno desnuda (PP), que era el grupo control, malla de polipropileno recubierta de polímero sin antibiótico (POL) y malla recubierta de polímero con vancomicina (VC). Cada grupo contaba con tres mallas. Se utilizó también un control de esterilidad. Todas las mallas fueron esterilizadas mediante
 25 óxido de etileno. La malla que se utilizó en los diferentes ejemplos de la presente memoria fue la polipropileno monofilamento de bajo peso molecular (Parietene[®], K991400 Sofradim, Trevoux (Francia)).

La curva de muerte se realizó con dos microorganismos, por separado, *Staphylococcus epidermidis*, de una muestra de un catéter vascular de un paciente, y *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), con sensibilidad demostrada a la vancomicina (CMI= 1 mg/L). A tiempo cero se consigue una concentración bacteriana de aproximadamente $1,5 \times 10^6$ UFC/ml en tubos con 10 ml de medio Mueller Hinton líquido. Para ello se preparó previamente una suspensión bacteriana equivalente a un estándar de 0,5 McFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC/ml) por nefelometría. Para cada tubo de 10 cc se inocularon 100 microlitros de la suspensión bacteriana 0,5 McFarland. Los tubos se incubaron a una temperatura de 37°C y se obtuvieron muestras a las 0, 3, 6, y 24 horas para *S. aureus* y 0, 2, 4, 6, y 24 horas para *S. epidermidis*.
 30 Para cada tiempo el conteo microbiológico, vorteoando previamente, con el método de las diluciones seriadas en Agar Mueller Hinton, con una muestra de 100 microlitros, siendo el límite de detección de 10 UFC/ml.

La medición de los niveles de vancomicina, se realizó con una técnica automatizada de inmunoensayo de polarización fluorescente (Tdx/Flx[®], de laboratorios Abbott), cuyo umbral mínimo de detección 2 μ g/ml.
 40

Se aprecia una diferencia significativa mayor de $3 \log_{-10}$ UFC/ml entre el grupo control de polipropileno desnudo (PP) y vancomicina y el grupo de malla con polímero y vancomicina (VC), lo que indica una adecuada respuesta bactericida en la muestra de las 24 horas, tanto para *S. aureus* como *S. epidermidis* (figura 3). No parece haber diferencia entre el grupo PP control y el grupo de malla recubierta de polímero (POL) por lo que la actividad bactericida se debe a la vancomicina.
 45

Ejemplo 4

50 Actividad bactericida de las prótesis recubiertas. Test de Agar

La actividad bactericida de las prótesis recubiertas se determina mediante el método de difusión sobre agar en placa. Se utilizaron placas de Agar sangre comerciales y se cultivaron a 37°C durante veinticuatro horas y catorce días. Como cultivos modelo se usan las cepas *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) y *Staphylococcus epidermidis* de una muestra de un catéter vascular de un paciente. Ambos cultivos se preservan almacenándolos a -80°C en mezclas de glicerina/agua (20% v/v).
 55

Se trabajó con tres grupos de placas, para cada tiempo. Uno sin siembra bacteriana, otro con *Staphylococcus aureus* y otro con *Staphylococcus epidermidis*. El inóculo hizo por siembra de una colonia, de veinticuatro horas de edad, por cada cuadrante. Cada placa se dividió en 4 cuadrantes, de los cuales uno quedó libre y en cada uno de los otros 3 se colocó un fragmento de 1 cm² de cada una de las mallas a estudiar: Prótesis reticular monofilamento de Polipropileno (PP), polipropileno con recubrimiento polimérico (Pol) y Polipropileno con polímero y vancomicina (Vaneo). En cada grupo se emplearon 5 placas para cada uno de los tiempos de estudio, los cuales fueron establecidos a las 24 horas, y 14 días. El área del halo se mide mediante el programa morfométrico ImageJ, en fotos de las placas de agar sangre, y se procesan estadísticamente con el test estadístico U-Mann Whitney para la media de datos apareados independientes del halo de las placas con *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.
 65

En este ensayo se mide la actividad bactericida del polímero evaluando la inhibición o el retardo del desarrollo de colonias justo en las zonas de contacto directo con la superficie de la prótesis.

En todas las placas con inóculo bacteriano, y hasta el día 14, se aprecia halo de inhibición en la malla de polipropileno recubierta de polímero con vancomicina, frente a la malla desnuda o con polímero sin vancomicina, en la que su cuadrante en la placa está cubierta de gérmenes.

La media de halo para *Staphylococcus aureus* fue de 1,75 centímetros cuadrados (0,59 de desviación estándar) y para *Staphylococcus epidermidis* fue de 1,84 centímetros cuadrados (0,12 de desviación estándar). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tamaño del halo para el epidermidis o el aureus. (Figura 4).

Ejemplo 5

15 *Modelo experimental in vivo: Defectos en pared abdominal de conejo*

Como animal de experimentación se utilizó el conejo blanco Nueva Zelanda macho. El peso de los animales se encontraba comprendido entre los 3,200 y 3,500 Kg al comienzo del estudio.

20 El manejo de los animales se hizo conforme a la Normativa Internacional vigente sobre animales de experimentación (609/86/CEE y ETS 123).

Los animales fueron divididos en 3 grupos de estudio, en total se utilizaron 84 conejos, 12 de grupo control, 36 conejos a 14 días y 36 conejos a 30 días. Los grupos de estudio son los siguientes:

25 - Grupo Control, sin inóculo bacteriano: Se utilizó el mismo conejo para los subgrupos control de PP y POL, implantando cada malla a un lado de la línea alba.

Subgrupos: PP (n=6), Pol (n=6), Vaneo (n=6).

30 - Infectados con *S. aureus* (1 implante por animal):

Subgrupos: PP (n=6), Pol (n=6), Vaneo (n=6).

35 - Infectados con *S. epidermidis* (1 implante por animal):

Subgrupos: PP (n=6), Pol (n=6), Vaneo (n=6).

40 Previamente a la cirugía, los animales fueron anestesiados con una mezcla de clorhidrato de ketamina, 70 mg/kg, diazepam, 1.5 mg/kg y clorpromazina, administrada por vía intramuscular. En algunos de los animales fue necesario administrar una dosis adicional por vía intraperitoneal durante la intervención.

45 Tras el rasurado y desinfección con povidona yodada de toda la pared anterior del abdomen, se seccionó de la piel y el tejido celular subcutáneo.

Se crearon defectos en la pared muscular anterior del abdomen (flanco lateral derecho e izquierdo en el grupo control y flanco derecho en los grupo infectados), que comprendían el oblicuo externo e interno, conservando el músculo transverso, la fascia transversalis y el peritoneo parietal para evitar el contacto de los microorganismos con el peritoneo visceral. La superficie final del defecto fue de 15 cm², correspondiente a un defecto rectangular de 5 cm de eje longitudinal y 3 cm de eje transversal. Dicho defecto fue reparado por una de las mallas objeto de estudio (PP, Pol, o Vaneo). El biomaterial fue fijado a los bordes del defecto (interfaz prótesis-tejido de anclaje) mediante una sutura continua de polipropileno de 4/0 interrumpida únicamente en las esquinas. La incisión cutánea fue cerrada con una seda de 3/0. La técnica se puede observar en las fotos de técnica quirúrgica.

55 En los grupos en los que se contaminó el lecho del defecto, se inoculó con 0,5 ml de suspensión de 10⁸ CFU/ml de *Staphylococcus aureus* (Sa) o *Staphylococcus epidermidis* (Se), antes de colocar el biomaterial. La concentración de microorganismos se obtuvo por nefelometría (0,5 McFarland). Los animales fueron sacrificados a los 14 y 30 días y las piezas de pared abdominal se dividieron en tres y se procesaron para estudio histológico a microscopía óptica y electrónica de barrido, y para estudio inmunohistoquímico.

Para el estudio morfológico se tomaron muestras de la interfaz prótesis/tejido receptor para su estudio histológico a microscopía óptica.

65 Las piezas fueron fijadas en solución F13, incluidas en parafina, cortadas en secciones de 5 µm y teñidas con hematoxilina-eosina o tricómico de Masson (variedad Goldner-Gabe). Por último, fueron observadas en un microscopio Zeiss Axiophot (Cari Zeiss, Oberkochen, Germany).

El estudio inmunohistoquímico fue efectuado empleando un anticuerpo monoclonal específico para *Staphylococcus aureus* (Abcam, ab8067, Cambridge, UK) y *Staphylococcus epidermidis* (Abcam, ab20942, Cambridge, UK). Tras la rehidratación de las muestras en solución de buffer fosfato salino (PBS) pH 7.4 y el bloqueo específico con albúmina de suero bovino (BSA) al 3%, las muestras se incubaron con el anticuerpo primario durante 12 h a 4°C. A continuación las preparaciones fueron lavadas con PBS-BSA, e incubadas con un anticuerpo anti-ratón biotinado (IgG, Sigma, St. Louis, USA) durante 1 h, lavadas con PBS-BSA, incubadas con Estreptoavidina-Fostatasa alcalina (Sigma, St. Louis, USA). El mareaje fue detectado empleando un sustrato cromogénico, Fast red. Los núcleos fueron contrastados con hematoxilina.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el empleo del programa Graph Pad Prism 4. Los resultados fueron expresados como los valores medios $\pm$ la desviación estándar. Se utilizó el test de la U de Mann Withney para comparar los datos de los diferentes grupos de estudio. El nivel de significación estadística se consideró con $p < 0.05$.

No hubo signos de infección ni otras alteraciones en los animales del grupo control. Los animales del grupo PP y del grupo POL infectados con *S. aureus* en los primeros días tras la intervención presentaron clínica de infección con pérdida de apetito y pérdida de peso y una tasa de mortalidad que fue de un 16,67% en el grupo PP, y del 8,33% en grupo Pol. En el grupo VC no hubo esa repercusión clínica de pérdida de peso y la mortalidad fue de un 0%.

El análisis macroscópico de la zona del defecto permitió observar la presencia de importantes abscesos, y casos de dehiscencia y necrosis cutánea en los implantes de PP y Pol infectados con *S. aureus* tanto a los 14 como a los 30 días post-implante. Sin embargo, las prótesis portadoras de vancomicina, mostraron un aspecto similar al observado en el grupo control sin inoculación bacteriana.

En el grupo infectado con *S. epidermidis* todos los animales sobrevivieron hasta el final del estudio. El grupo PP y Pol mostraron tres casos de infección de la herida quirúrgica superficial. Un conejo del grupo PP presentó necrosis cutánea. Un conejo del grupo POL desarrolló un importante seroma. El grupo VC demostró mejor curación de la herida cutánea, sin infección y sin abscesificación.

A microscopía óptica, en el grupo control, el tejido neoformado se disponía de forma concéntrica alrededor de los filamentos protésicos. Estaba constituido por fibras de colágeno y células inflamatorias. En los biomateriales con polímero (Pol y Vaneo) dicho recubrimiento aparecía también rodeado por células macrofágicas y células gigantes de cuerpo extraño, siendo evidente en algunas de las muestras estudiadas, signos de degradación (figura 8).

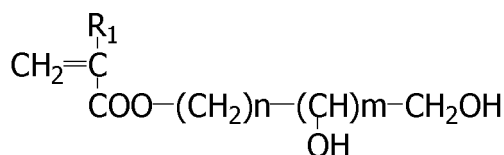
En el grupo infectado con *S. aureus* los filamentos protésicos de PP y Pol aparecían en la mayor parte de las muestras estudiadas infiltradas por tejido de granulación compuesto por matriz extracelular, células blancas y microorganismos *S. aureus* positivos, tal como evidenció el mareaje inmunohistoquímico (mareaje rojo). En ocasiones el mareaje podía apreciarse en el interior de las células macrofágicas. A los 30 días, los abscesos eran rodeados por tejido fibroso compacto. En el grupo de Vancomicina fue evidente la ausencia de esos grandes abscesos purulentos frente a los otros grupos, observándose únicamente en una de las muestras restos de infección de forma aislada. El resto de las muestras observadas de este grupo presentó un aspecto similar al del grupo control (figura 8).

En general, el grupo infectado con *S. epidermidis* no mostró grandes diferencias respecto al grupo control. El mareaje inmunohistoquímico para *S. epidermidis* fue leve, apreciándose solo en algunas muestras de forma aislada y en la mayoría de las ocasiones, en el citoplasma de los macrófagos (mareaje rojo, figura 8).

REIVINDICACIONES

1. Una prótesis de malla que comprende una malla médica impregnada con un copolímero acrílico bioactivo, **caracterizada** porque la cantidad de copolímero acrílico bioactivo está entre el 5 y el 40% p/p respecto al total y el copolímero acrílico bioactivo comprende: entre un 30 y un 95% p/p de uno o varios monómeros con grupos hidroxilo; entre un 5 y un 55% p/p de uno o varios monómeros con grupos sulfónicos; y entre 0,01% y un 50% p/p de un agente bioactivo.

2. La prótesis de malla según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque el monómero con grupos hidroxilo comprende al menos un acrilato de hidroxialquilo o un metacrilato de hidroxialquilo de fórmula general (I):



Fórmula (I)

donde:

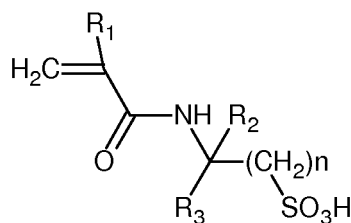
n es de 0 a 4;

m es de 0 a 1;

R₁ es un hidrógeno o un radical metilo.

3. La prótesis de malla según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque el monómero con grupos hidroxilo comprende metacrilato de 2-hidroxietilo.

4. La prótesis de malla según cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el monómero con grupos sulfónicos comprende monómeros con la fórmula general (II):



Fórmula (II)

donde:

R₁ es un hidrógeno o radical metilo;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes entre sí y representan un hidrógeno o un radical alquilo (C₁-C₃);

n es un valor de 1 a 6.

5. La prótesis de malla según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque el monómero con grupos sulfónicos comprende 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.

6. La prótesis de malla según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque comprende monómeros de metacrilato de 2-hidroxietilo y monómeros de 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico.

7. La prótesis de malla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el agente bioactivo se selecciona entre un antibiótico, un antitrombogénico, un antiangiogénico, un proangiogénico y cualquiera de sus mezclas.

8. La prótesis de malla según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque el bioactivo es un antibiótico.

9. La prótesis de malla según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque el antibiótico es una quinolona, un glucopéptido, una tetraciclina, una oxazolidinona, un macrólido, una liposamida, un estreptogramin sulfonamidas, polipeptidos, penicilinas, ansamicinas o cualquiera de sus mezclas.

10. La prótesis de malla según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque el bioactivo es un glucopéptido.

11. La prótesis de malla según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque el glucopéptido es vancomicina, eritromicin, neomicin, estreptomycin, daptomicin, rifamicin, puromicin, lincomicin o cualquiera de sus combinaciones.

12. La prótesis de malla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la cantidad de copolímero acrílico bioactivo está entre el 15 y el 30% p/p.

13. La prótesis de malla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el copolímero acrílico bioactivo comprende entre un 45 y un 75% p/p de uno o varios monómeros con grupos hidroxilo.

14. La prótesis de malla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el copolímero acrílico bioactivo comprende entre un 10 y un 35% p/p de uno o varios monómeros con grupos sulfónicos.

15. La prótesis de malla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el copolímero acrílico bioactivo comprende entre un 5 y un 30% p/p de agente bioactivo.

16. La prótesis de malla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el copolímero acrílico bioactivo comprende polietilenglicol, preferiblemente entre un 10 y un 30% p/p.

17. La prótesis de malla según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la malla médica está compuesta por polipropileno monofilamento de bajo peso molecular, polipropileno monofilamento de alto peso molecular, polipropileno doble filamento de alto peso molecular, polipropileno poro grande multifilamento, poliéster de alto peso molecular multifilamento, politetrafluoroetileno o cualquiera de sus combinaciones.

18. Procedimiento para la obtención de la prótesis de malla como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado** porque:

iv) se disuelve el copolímero acrílico bioactivo en etanol;

v) se deposita la disolución resultante sobre la malla médica, preferiblemente gota a gota hasta el recubrimiento total o por inversión;

vi) se evapora el disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente.

19. El procedimiento según la reivindicación anterior, **caracterizado** porque en la etapa (i) se disuelve el copolímero acrílico bioactivo en una proporción entre el 1 y el 5% p/v en etanol.

20. El procedimiento según cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en la etapa (ii) se deposita entre 5 y 20 ml_ de disolución por gramo de malla.

21. El procedimiento según cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en la etapa (iii) se evapora el disolvente a temperatura ambiente.

22. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, **caracterizado** porque el proceso de obtención del copolímero acrílico bioactivo comprende:

i') se disuelve el agente bioactivo, preferiblemente junto con polietilenglicol, en agua destilada;

ii') se añade el copolímero acrílico y se agita;

iii') se congela la mezcla y se liofiliza.

23. El procedimiento según cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en la etapa (i') la concentración de agente bioactivo en la solución de acuosa está entre 5 mg/mL y 40 mg/mL.

24. El procedimiento según cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en la etapa (i') la concentración de polietilenglicol en la solución de acuosa está entre 5 mg/mL y 40 mg/mL.

25. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24, **caracterizado** porque el procedimiento para la obtención del copolímero acrílico comprende las siguientes etapas:

- i'') disolver los monómeros con un iniciador de polimerización radical en una mezcla de agua:isopropanol;
- ii'') desoxigenación del medio de reacción;
- iii'') someter a tratamiento térmico a una temperatura entre 40 y 75°C;
- iv'') aislar el producto de reacción por evaporación del disolvente, y purificar mediante disolución en agua y lavado mediante membrana de diálisis;
- v'') liofilizar el copolímero acrílico.

26. El procedimiento según la reivindicación anterior, **caracterizado** porque el iniciador de polimerización radical es el azobis-isobutironitrilo (AIBN), y está en una proporción entre 0,25 y 2% p/p.

27. El procedimiento según cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en (ii'') la mezcla de reacción se desoxigena con una corriente de nitrógeno.

28. El procedimiento según cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en la etapa (iii'') el tratamiento térmico se efectúa a una temperatura de entre 60 y 80°C.

29. El uso de un copolímero acrílico bioactivo que comprende entre un 30 y un 95% p/p de uno o varios monómeros con grupos hidroxilo; entre un 5 y un 55% p/p de uno o varios monómeros con grupos sulfónicos; y entre 0,01% y un 50% p/p de un agente bioactivo para la impregnación de mallas médicas.

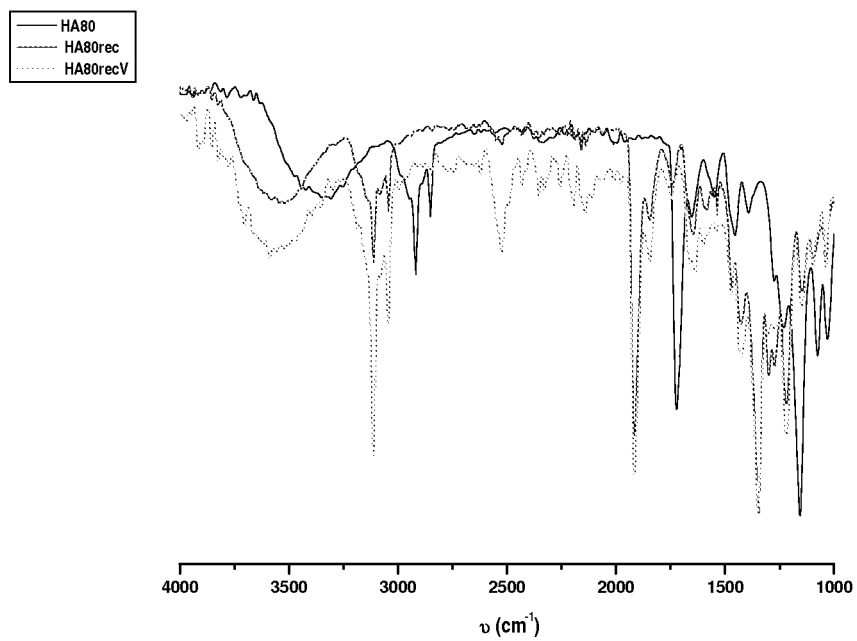


FIG. 1

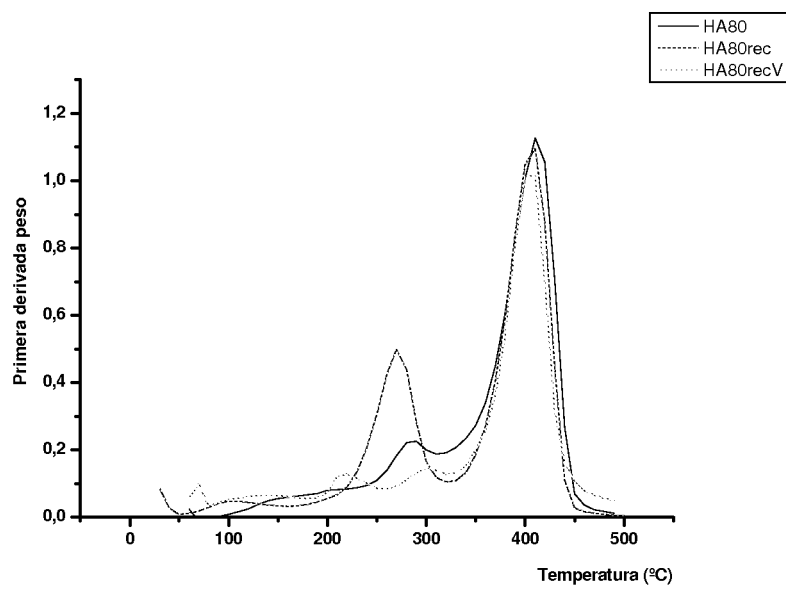


FIG. 2

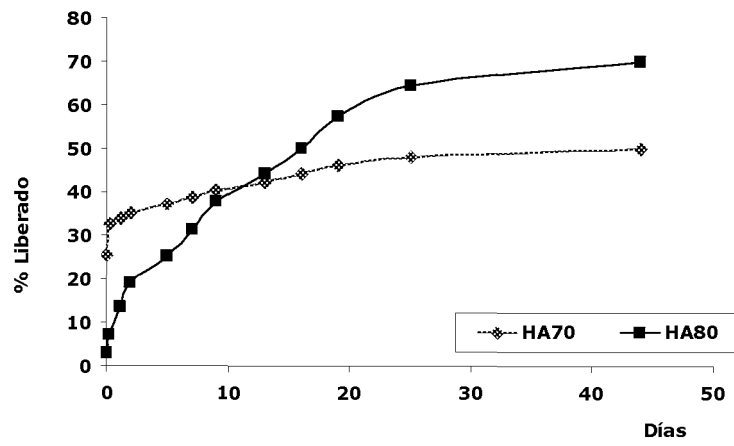


FIG. 3

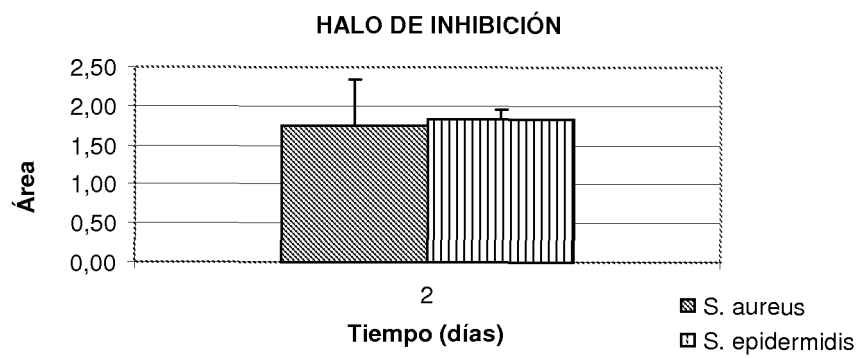
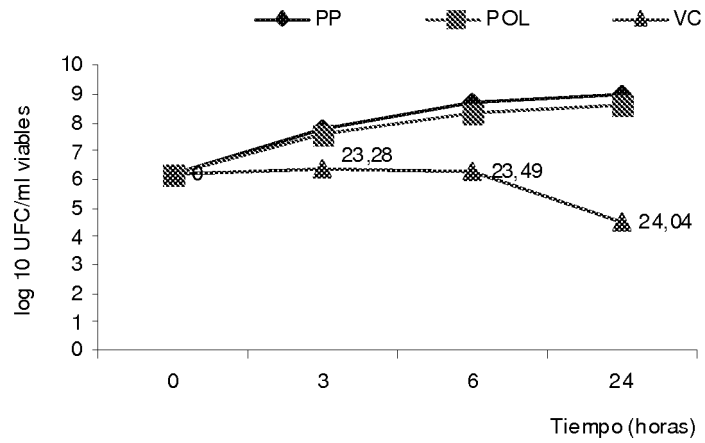


FIG. 4

S. aureus



S. epidermidis

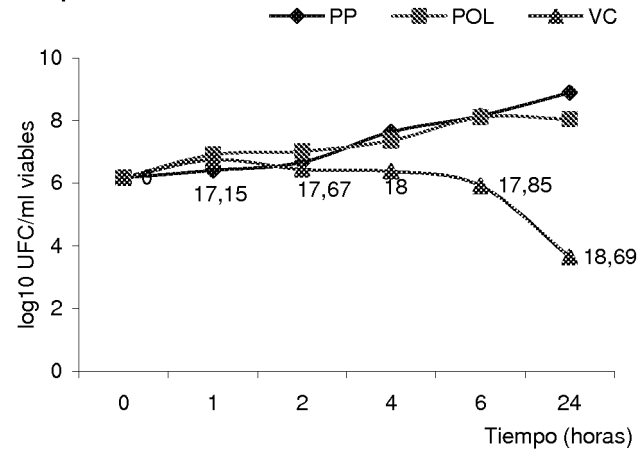


FIG. 5

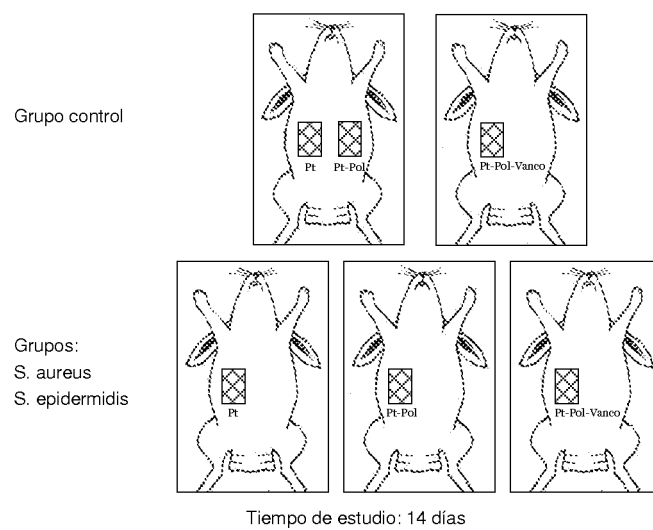


FIG. 6

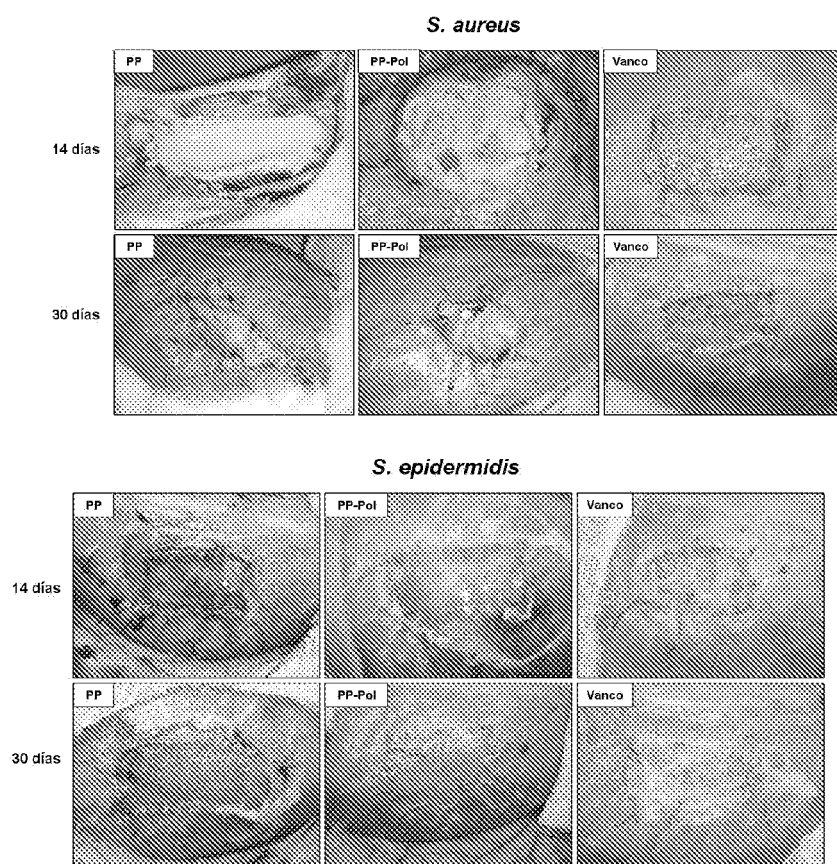


FIG. 7

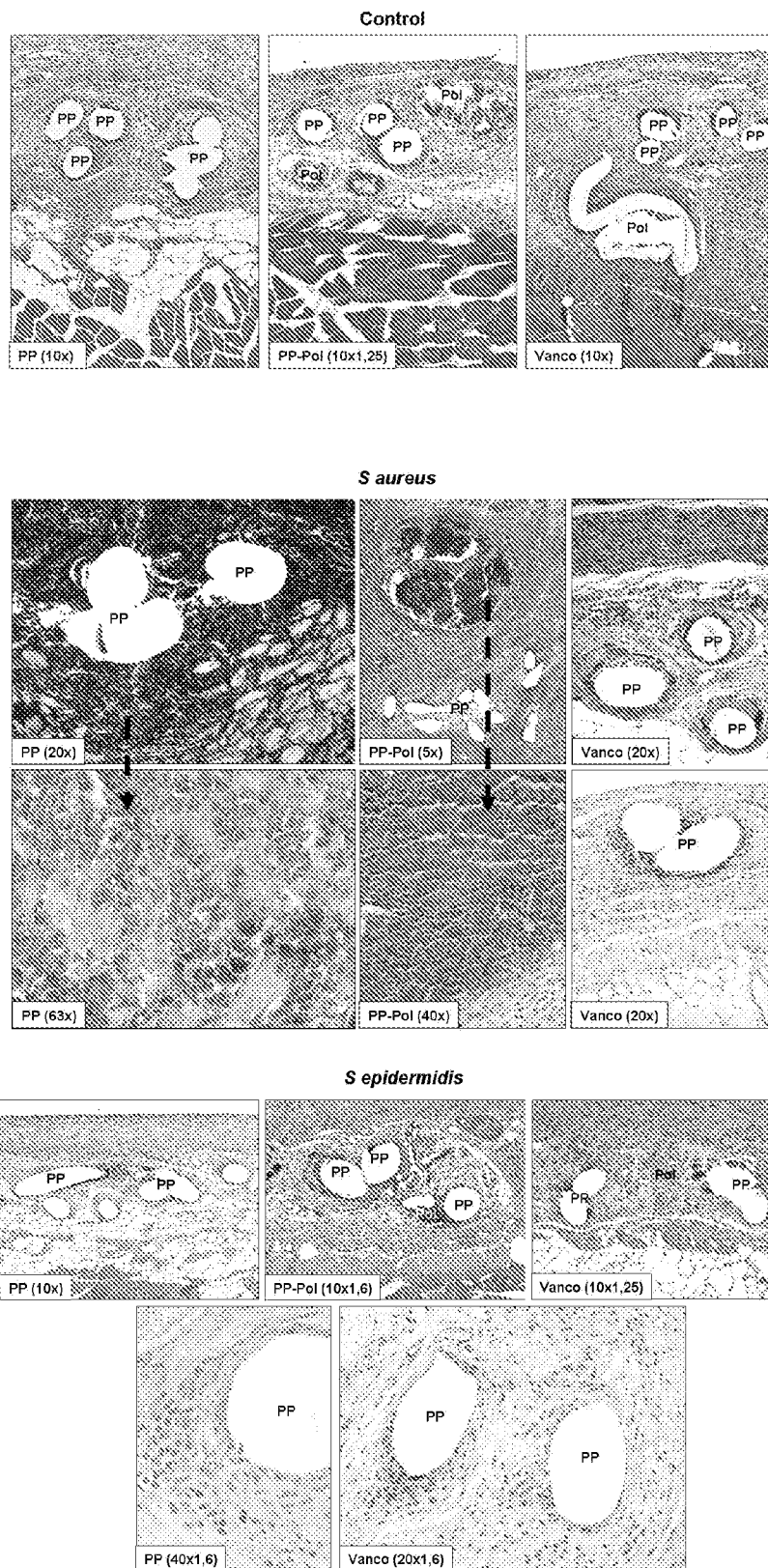


FIG. 8



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200930975

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.11.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 0596615 A1 (MEDTRONIC INC) 11.05.1994, páginas 2-5; ejemplo 27; reivindicaciones 1,4.	1-29
A	WO 0213871 A2 (SURMODICS INC) 21.02.2002, página 11, líneas 15-26; página 13, líneas 6-8; página 16, líneas 4 – página 18, línea 18.	1-29
A	WO 2008109098 A2 (BOSTON SCIENT SCIMED INC et al.) 12.09.2008, párrafos [0016],[0017],[0067],[0068].	1-29
A	WO 2008024510 A2 (BOSTON SCIENT SCIMED INC et al.) 28.02.2008, párrafos [0005],[0012],[0067]-[0069],[0074].	1-29

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
02.03.2011

Examinador
M. Bautista Sanz

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61L27/34 (01.01.2006)

A61L27/44 (01.01.2006)

A61L27/54 (01.01.2006)

A61L27/58 (01.01.2006)

A61F2/00 (01.01.2006)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L, A61F, C09D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.03.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-29	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-29	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	EP 0596615 A1	11/05/1994
D02	WO 0213871 A2	21/02/2002
D03	WO 2008109098 A2	12/09/2008
D04	WO 2008024510 A2	28/02/2008

El objeto de la invención es una prótesis de malla impregnada con un copolímero acrílico bioactivo que comprende uno o varios monómeros con grupos hidróxilos, uno o varios monómeros con grupos sulfónicos y hasta el 50% de un agente bioactivo. La solicitud también comprende un procedimiento para la obtención de la prótesis de malla y del polímero acrílico bioactivo y su uso para impregnar mallas médicas.

El documento D01 divulga un dispositivo médico formado por un sustrato al que se injerta un copolímero acrílico formado por copolimerización de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS) (ejemplo 27, reivindicaciones 1 y 4). Además el copolímero tiene acoplado un antibiótico o agente antimicrobiano como agentes bioactivos que combaten las posibles infecciones. Ejemplos de agentes bioactivos son neomicina, vancomicina, estreptomina o eritromicina. El procedimiento de obtención del dispositivo médico consiste en llevar a cabo la copolimerización en medio acuoso con Ce(IV) como iniciador y, posteriormente, incorporar el agente bioactivo. Ver páginas 2-5; ejemplo 27; reivindicaciones 1, 4.

El documento D02 divulga una composición de recubrimiento de dispositivos médicos (mallas) que permite la liberación controlada de un medicamento (antibióticos tales como vancomicina, neomicina, eritromicina, etc). La composición está formada por un copolímero que contiene, además de otros monómeros, entre el 30 y el 70% de un monómero hidrofílico (AMPS). Para la preparación, el copolímero se disuelve en isopropanol, se recubre el dispositivo médico por inmersión y se seca. El agente bioactivo se incorpora posteriormente. Ver página 11, líneas 15-26; página 13, líneas 6-8; página 16, líneas 4-página 18, línea18.

Los documentos D03 y D04 recogen mallas quirúrgicas recubiertas con una composición polimérica biodegradable que contiene agentes bioactivos como antibióticos y su procedimiento de fabricación por inmersión en composiciones que contienen el polímero y el agente bioactivo. Ver D03: párrafos [0016], [0017], [0067], [0068]; D04: párrafos [0005], [0012], [0067]-[0069], [0074].

Sin embargo, ninguno de los documentos citados (D01-D04), tomado solo o en combinación con los otros, revela ni contiene sugerencia alguna que dirija al experto en la materia hacia una prótesis de malla que tenga entre el 5 y el 40% de un recubrimiento de un copolímero acrílico con un agente bioactivo (0,01-50%) en el que el copolímero esté formado entre un 30 y un 95% de uno o varios monómeros con grupos hidroxilos y entre un 5 y un 55% de uno o varios monómeros con grupos sulfónicos como la malla recogida en la solicitud.

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1 a 29 cumple los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial, según lo establecido en los Artículos 6.1. y 8.1. de la ley de patentes 11/1986.