



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 457**

51 Int. Cl.:
A61L 2/08 (2006.01)
A61L 2/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07871285 .8**
96 Fecha de presentación : **30.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2086593**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **Esterilización mejorada de materiales polímeros.**

30 Prioridad: **31.10.2006 US 555016**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2011

73 Titular/es: **ETHICON, Inc.**
Rt. 22 West, P.O. Box 151
Somerville, New Jersey 08876-0151, US

72 Inventor/es: **Comolli, James y**
Yeadon, Stephen, C.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 457 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).

DESCRIPCION

Esterilización mejorada de materiales polímeros

La presente invención se refiere a procedimientos para la esterilización de materiales polímeros radiosensibles para la reducción de contaminantes biológicos activos.

5 Los dispositivos médicos diseñados para implantación están compuestos frecuentemente de materiales que son gradualmente deshechos por el cuerpo en productos que son excretados o metabolizados. Los dispositivos producidos a partir de estos materiales bioabsorbibles tienden a ser más sensibles a ciertos tratamientos físicos y químicos, incluyendo los necesarios para esterilizar dispositivos médicos. En particular, la integridad mecánica de los dispositivos médicos producidos a partir de polímeros bioabsorbibles sufre frecuentemente cuando se esterilizan usando técnicas de irradiación convencionales.

10 Los tratamientos de radiación ionizante tales como irradiación por rayos gamma, irradiación por haz de electrones, e irradiación por rayos x, generan radicales libres y otras moléculas activadas que dañan los componentes biológicos de las bacterias, hongos, y virus contaminantes y, en consecuencia, aseguran su inactivación. Sin embargo, los átomos constituyentes de los materiales bioabsorbibles son también dañados por radicales libres y moléculas activadas, lo cual reduce la integridad estructural del material.

15 Relacionado con los productos para esterilización, está el hecho de que la esterilización con vapor es incompatible con polímeros térmica o hidrolíticamente lábiles. El óxido de etileno, un esterilizante común y ampliamente usado, frecuentemente reacciona con dichos polímeros, al tiempo que requiere también periodos prolongados de desgasificación.

20 A la vista de estos productos, muchos nuevos avances médicos no pueden ser implementados dado que la industria de la esterilización no es capaz de proporcionar un esterilizante adecuado como parte del procedimiento de fabricación. Tal como se ha indicado anteriormente, los dispositivos médicos, tales como stents, suturas, catéteres y endoscopios, están fabricados a partir de, o recubiertos con, polímeros sensibles que no pueden tolerar el vapor, la irradiación, o el óxido de etileno. Más aún, se ha mostrado que la esterilización con plasma es incompatible con algún equipo médico y deja residuos tóxicos.

25 Igualmente, existen en otras áreas de tratamiento médico productos que implican la esterilización, tales como transfusiones de sangre, terapia de sustitución del factor de la sangre, trasplantes de órganos y otras formas de terapia humanada corregida o tratada mediante inyección intravenosa, intramuscular u otras formas de inyección o introducción. Igualmente, la esterilización es crítica para los diversos materiales biológicos que se preparan en medios que contienen diversos tipos de plasma y/o derivados de plasma u otros materiales biológicos y, los cuales, pueden contener priones, bacterias, virus y otros contaminantes o patógenos biológicos perjudiciales.

30 La Patente de EE.UU. No. 5.362.442, propone un procedimiento para la esterilización de productos con el fin de eliminar contaminantes biológicos tales como virus, bacterias, levaduras, mohos, micoplasmas y parásitos. El procedimiento propuesto requiere el suministro del producto en una forma que contiene menos del 20% de sólidos y posteriormente la irradiación del producto con irradiación gamma durante un periodo de tiempo prolongado. El producto es irradiado durante un periodo no inferior a 10 horas. El tiempo de irradiación prolongado conjuntamente con la baja proporción de sólidos en el producto, se dice que reduce substancialmente el daño al producto. Se dice que el procedimiento es útil en la esterilización de materiales sensibles tales como sangre y componentes de la sangre.

35 La Patente de EE.UU. No. 6.187.572, propone un procedimiento para la inactivación de la contaminación vírica y/o bacteriana en la materia celular de la sangre, tal como eritrocitos y plaquetas, o fracciones de proteínas. Se propone que las células o las fracciones de proteínas se mezclen con sensibilizadores químicos, se congelen o criodesequen, y se irradian, por ejemplo, con radiación UV, visible, gamma o rayos X mientras están en el estado sólido.

40 La Patente de EU.UU. No. 6.239.048, propone un substrato tal como una tela tejida o no tejida unida con un colorante activado por la luz solo o en combinación con agentes antimicrobianos convencionales adicionales. El substrato propuesto está impregnado con un colorante no lixiviable activado por la luz del que se dice que tiene características antimicrobianas y/o antivíricas que pueden ser impartidas al substrato. Tras exposición a la luz, se dice que el colorante genera singletes de oxígeno que se dice matan los microorganismos y virus.

45 La Patente de EE.UU. No. 6.908.591, propone procedimientos para la esterilización de materiales biológicos con el fin de reducir el nivel de uno o más contaminantes o patógenos biológicamente activos, tales como virus, bacterias, levaduras, mohos, hongos, priones o agentes responsables similares, para TSEs y/o parásitos sencillos o multicelulares. Los procedimientos propuestos implican el uso de estabilizadores flavonoides/flavonol en la esterilización de materiales biológicos con irradiación.

50 La Patente de EE.UU. No. 6.875.400, propone proporcionar un artículo con un purificador de oxígeno y la formación del artículo dentro de un envase para un producto médico, tal como una solución intravenosa. A continuación el recipiente en conjunto puede irradiarse, por ejemplo, con radiación gamma para esterilizar el envase y activar el purificador de oxígeno.

55

La Patente de EE.UU. No. 6.051.648, propone diversas composiciones polímeras reticuladas adecuadas para uso como bioadhesivos, aumento de tejido y otros fines médicos.

5 A pesar de estos avances en la técnica, ninguno de los cuales orientado a la aparición de materiales polímeros bioabsorbibles esterilizantes, existe una necesidad de procedimientos de esterilización de dichos materiales que sean eficaces para la reducción del nivel de contaminantes o patógenos biológicos activos, sin un efecto adverso sobre el material.

10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de esterilización de un material polímero bioabsorbible que es sensible a radiación, que comprende las etapas de aplicación de al menos un radiosensibilizador al material polímero y la irradiación del material polímero con una radiación adecuada a una dosis y tiempo eficaz para esterilizar el material polímero, tal como se establece en la reivindicación 1.

El presente procedimiento puede usarse para proporcionar un dispositivo médico polímero, que comprende una composición polímera en la forma de un dispositivo médico, conteniendo el dispositivo médico al menos una primera superficie y al menos un radiosensibilizador aplicado a al menos la primera superficie del dispositivo médico; en el que el dispositivo médico es eficaz para su uso destinado después de esterilización con radiación.

15 El presente procedimiento puede usarse en un procedimiento de fabricación de un dispositivo médico polímero, que comprende la formación de un dispositivo médico a partir de una composición polímera, conteniendo el dispositivo médico al menos una primera superficie y la aplicación de al menos un radiosensibilizador a al menos la primera superficie del dispositivo médico polímero; en el que el dispositivo médico es eficaz para su uso destinado después de esterilización con radiación.

20 El presente procedimiento puede usarse en un procedimiento de producción de un artículo, que comprende el proporcionar una composición polímera, el calentamiento del polímero a una temperatura de procesamiento por fusión, la formación de un artículo a partir de la composición polímera usando un aparato de procesamiento por fusión, conteniendo el artículo al menos una primera superficie y la aplicación de al menos un radiosensibilizador a al menos la primera superficie del artículo; en el que el artículo es eficaz para su uso destinado después de esterilización con radiación.

25 El presente procedimiento puede usarse en un procedimiento de potenciación de la capacidad de un dispositivo médico para resistir la esterilización por radiación, que comprende la etapa de aplicación de al menos un radiosensibilizador al dispositivo médico, en el que el artículo es eficaz para su uso destinado después de esterilización con radiación.

30 La invención se describirá a continuación con más detalle con referencia a las formas divulgadas en la presente invención, dadas únicamente a modo de ejemplo, y con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

La FIG. 1 presenta representaciones de cfu recuperada como una función de la dosis de irradiación para los datos de la Tabla 2;

35 La FIG. 2 presenta representaciones de cambio log frente al inóculo como una función de la dosis de irradiación para los datos de la Tabla 2;

La FIG. 3 presenta representaciones de cfu recuperada como una función de la dosis de irradiación para los datos de las Tablas 3 y 4;

40 La FIG. 4 presenta representaciones de cfu recuperado como una función de la dosis de irradiación para las muestras de gelatina Spongostan[®] tratadas con 50 µl/ml de azul de metileno o con 2,5 mg/ml de riboflavina o dejadas sin tratar como un control; y

La FIG. 5 presenta un resumen del cambio log frente al control sin tratar como una función de la dosis de irradiación para los datos de los Ejemplos 1 a 4.

45 Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente invención, están destinados a tener el mismo significado que el comúnmente conocido para un experto normal en la técnica adecuada.

Tal como se usa en la presente invención, las formas singulares “un”, “uno”, y “el” incluyen la referencia en plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

50 Tal como se usa en la presente invención, el término “esteriliza” está destinado a indicar una reducción en el nivel de al menos un contaminante o patógeno biológico activo o potencialmente activo encontrado sobre los materiales bioabsorbibles radiosensibles a tratar de acuerdo con la presente invención.

Tal como se usa en la presente invención, el término “contaminante o patógeno biológico” está destinado a indicar un contaminante o patógeno que, tras el contacto directo o indirecto con un material polímero radiosensible, puede tener un efecto perjudicial sobre un receptor del mismo. Tal como se usa en la presente invención, el término “con-

taminante o patógeno biológico activo” está destinado a indicar un contaminante o patógeno biológico que es capaz de causar un efecto perjudicial, solo o en combinación con otro factor, tal como un segundo contaminante o patógeno biológico o un anticuerpo o proteína nativa, sobre un receptor del material polímero radiosensible.

5 Tal como se usa en la presente invención, el término “radiosensibilizador” está destinado a indicar una sustancia que de manera selectiva identifica contaminantes o patógenos biológicos, incluyendo diversos virus, bacterias (incluyendo bacterias inter- e intracelulares, tales como micoplasmas, ureaplasmas, nanobacterias, clamidias, rickettsias), levaduras y mohos, que les vuelven más sensibles a inactivación radiación, permitiendo, de esta forma, el uso de una dosis menor de radiación que en la ausencia del sensibilizador.

10 Tal como se usa en la presente invención, el término “radiación” está destinado a indicar radiación de energía suficiente como para esterilizar al menos algún componente del material polímero irradiado. Los tipos de radiación incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes: (i) corpuscular (corrientes de partículas subatómicas tales como neutrones, electrones, y/o protones), (ii) electromagnética (originada por una diversidad de campos electromagnéticos, tales como ondas de radio, luz visible (tanto mono como policromática) como invisible, infrarroja, radiación ultravioleta, radiación de rayos x, y rayos gamma y mezclas de las mismas); y (iii) ondas de sonido y presión. Tal radiación se define frecuentemente o bien como radiación ionizante (capaz de producir iones en materiales irradiados), tal como rayos gamma, o bien radiación no ionizante, tal como luz visible. Las fuentes de dicha radiación pueden variar y, en general, la selección de una fuente específica de radiación no es crítica siempre y cuando que se dé la radiación suficiente en un tiempo apropiado y a una dosis apropiada para efectuar la esterilización. En la práctica, la radiación gamma se produce usualmente mediante isótopos de Cobalto o Cesio, en tanto que los rayos UV y X son producidos por máquinas que emiten radiación UV y X, respectivamente, y los electrones se usan frecuentemente para esterilizar materiales en un procedimiento denominado como irradiación de “haz E” que implica su producción mediante una máquina. La luz visible, tanto mono- como policromática, se produce mediante máquinas y, en la práctica, puede combinarse con luz invisible, tal como infrarroja y UV, que es producida por la misma máquina o una máquina diferente.

25 Tal como se ha indicado anteriormente, muchos dispositivos médicos implantados están compuestos de materiales que son deshechos gradualmente por el cuerpo en productos que son excretados o metabolizados. En consecuencia, estos “materiales bioabsorbibles” son más sensibles a ciertos tratamientos físicos y químicos, particularmente los necesarios para esterilizar dispositivos médicos. Esto es especialmente cierto en el caso de exposición de estos materiales a radiación ionizante tal como irradiación gamma, irradiación por haz de electrones, e irradiación con rayos X. Dichos tratamientos generan radicales libres y otras moléculas activadas que dañan los componentes biológicos de bacterias, hongos, y virus contaminantes y, de esta forma, aseguran su inactivación. Los átomos constituyentes de los materiales bioabsorbibles son también dañados por los radicales libres y las moléculas activadas, lo cual reduce la integridad estructural del material.

35 En una forma, se divulga un procedimiento de esterilización que reduce la dosis eficaz de radiación ionizante necesaria para la desinfección de un material polímero hasta un nivel en el cual las propiedades estructurales del material no son significativamente afectadas. El procedimiento incluye las etapas de aplicación de al menos un radiosensibilizador a un material polímero y la irradiación del material polímero con una radiación adecuada a una dosis eficaz para esterilizar dicho material polímero. La combinación del radiosensibilizador con baja dosis de irradiación se ha encontrado que permite la esterilización eficaz de dispositivos médicos que contienen materiales radiosensibles.

40 El presente procedimiento puede proporcionar un dispositivo médico polímero, que comprende: una composición polímera en la forma de un dispositivo médico, conteniendo el dispositivo médico al menos una primera superficie; al menos un radiosensibilizador aplicado a al menos una primera superficie del dispositivo médico; en el que el dispositivo médico es eficaz para su uso destinado después de esterilización con radiación.

45 De acuerdo con el ello, el presente procedimiento puede usarse en un procedimiento de producción de un dispositivo médico polímero, que comprende: la formación de un dispositivo médico a partir de una composición polímera, conteniendo el dispositivo médico al menos una primera superficie; y la aplicación de al menos un radiosensibilizador a al menos una primera superficie del dispositivo médico en el que el dispositivo médico es eficaz para su uso destinado después de esterilización con radiación.

50 El presente procedimiento puede usarse en un procedimiento de producción de un artículo polímero, que comprende: proporcionar una composición polímera; calentamiento del polímero a una temperatura de procesamiento del fundido; formación de un artículo a partir de la composición polímera usando un aparato de procesamiento del fundido, conteniendo el artículo al menos una primera superficie; y la aplicación de al menos un radiosensibilizador a al menos una primera superficie del artículo polímero, en el que el artículo polímero es eficaz para su uso destinado después de esterilización con radiación.

55 El presente procedimiento puede usarse en un procedimiento de potenciación de la capacidad de un dispositivo médico polímero para resistir la esterilización por radiación, que comprende la etapa de aplicación de al menos un radiosensibilizador al dispositivo médico polímero, en el que el artículo polímero es eficaz para su uso destinado después de esterilización con radiación. En una forma, se contempla la incorporación de riboflavina dentro del recubrimiento del material polímero de Polygalactin 910. Tal como es conocido por los expertos en la técnica, el Polyga-

lactin 910 se usa para producir material de sutura Vicryl[®]. Cuando se selecciona el azul de metileno como el radiosensibilizador, una cantidad eficaz a usar estará dentro del intervalo de desde aproximadamente 20 µg/ml hasta aproximadamente 75 µg/ml (aproximadamente 20 ppm hasta aproximadamente 75 ppm). Cuando se selecciona la riboflavina como el radiosensibilizador, una cantidad eficaz a usar estará dentro del intervalo de desde aproximadamente 200 µg/ml hasta aproximadamente 5 mg/ml (aproximadamente 200 ppm hasta aproximadamente 5 ppt).

El radiosensibilizador puede introducirse dentro de un material polímero de acuerdo con cualquiera de los procedimientos y técnicas conocidas y disponibles para un experto en la técnica, que incluyen, por ejemplo, pero sin limitarse a ellas, sacudida del material polímero en una solución que contiene el radiosensibilizador(es) a presión atmosférica y temperatura ambiente. Como alternativa, el al menos un radiosensibilizador puede introducirse mediante sacudida del material polímero en una solución que contiene el radiosensibilizador(es) bajo presión, a temperatura elevada, y/o en la presencia de un potenciador de penetración, tal como dimetilsulfóxido.

Otros procedimientos de introducción del radiosensibilizador dentro de un material polímero incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes: inyección de la solución que contiene el radiosensibilizador directamente dentro del material polímero; disposición del material polímero bajo presión reducida y, a continuación, introducción de la solución que contiene el radiosensibilizador; deshidratación del material polímero, tal como mediante el uso de un tampón de alta concentración iónica y/o osmótica, y rehidratación del material polímero con una solución que contiene el radiosensibilizador; aplicación de un disolvente de alta concentración iónica que contiene el radiosensibilizador, lo cual opcionalmente puede estar seguido por una reducción controlada de la concentración iónica del disolvente; tratamiento cíclico del material polímero entre soluciones de alta concentración iónica y/o osmótica y soluciones de baja concentración iónica y/o osmótica que contienen el radiosensibilizador; aplicación de al menos un radiosensibilizador dentro de, o como un componente, de una microemulsión; y combinación de dos o más de esos procedimientos.

El mecanismo de acción de muchos de los radiosensibilizadores implica su unión al ácido nucleico (ADN/ARN) del microbio contaminante. Tras la irradiación, el compuesto absorbe la energía y causa localmente daños al ácido nucleico, previniendo, de esta forma, la replicación del microorganismo. Puesto que los materiales polímeros no contienen ácido nucleico se les causa poco daño por el radiosensibilizador después de la irradiación. De manera ventajosa, puesto que muchos de los radiosensibilizadores se consideran seguros para la esterilización de productos de la sangre, su perfil de seguridad/toxicidad es generalmente favorable y pueden permanecer sobre un dispositivo médico con pequeño riesgo para el paciente.

El procedimiento descrito en la presente invención es eficaz contra dichos contaminantes o patógenos biológicos, incluyendo los diversos virus, bacterias (incluyendo bacterias inter e intracelulares, tales como micoplasmas, ureaplasmas, nanobacterias, clamidias, rickettias), levaduras y mohos.

La radiación usada en los procedimientos descritos en la presente invención puede ser cualquier radiación ionizante eficaz para la esterilización del material polímero a ser tratado. La radiación puede ser corpuscular, incluyendo radiación por irradiación con electrones acelerados (haz E). La radiación puede ser radiación electromagnética, incluyendo rayos X. La radiación puede ser radiación gamma a partir de una fuente de cobalto u otra fuente isotópica o irradiación con rayos X.

De acuerdo con los procedimientos divulgados en la presente invención, el material polímero se irradia con la radiación a una dosis eficaz para la esterilización del material polímero, al mismo tiempo que no se produce un nivel inaceptable de daño a dicho material. Las dosis adecuadas de irradiación pueden variar dependiendo de la naturaleza y características del material polímero en particular a ser irradiado, la forma particular de radiación implicada y/o los contaminantes o patógenos biológicos particulares a ser inactivados. Las dosis adecuadas de irradiación pueden ser determinadas empíricamente por un experto en la técnica. La dosis de irradiación puede ser constante durante la duración del procedimiento de esterilización. Cuando esto es impracticable o de alguna forma no deseada, puede usarse una irradiación variable o discontinua.

De acuerdo con los procedimientos divulgados en la presente invención, la dosis de irradiación puede optimizarse con el fin de producir la combinación la más ventajosa de recuperación de producto y de tiempo requerido para completar la operación. La dosis de irradiación se selecciona con el fin de minimizar el daño estructural al material polímero mientras se está aún esterilizando al material polímero.

De acuerdo con una forma, la dosis de irradiación está entre aproximadamente 0,1 kGy y 1,0 kGy, o entre aproximadamente 0,1 kGy y aproximadamente 0,5 kGy, o entre aproximadamente 0,1 kGy y 0,3 kGy.

De acuerdo con los procedimientos divulgados en la presente invención, el material polímero a esterilizar se irradia con una dosis eficaz para la esterilización del material polímero. Las dosis adecuadas de irradiación pueden variar dependiendo de la forma particular de irradiación implicada y/o la naturaleza y características del material polímero en particular a ser irradiado. Como puede comprenderse, las dosis adecuadas de irradiación pueden ser determinadas empíricamente por un experto en la técnica.

En ciertas formas divulgadas en la presente invención, cuando el material polímero a ser tratado contiene un disolvente acuoso o no acuoso, o una mezcla de dichos disolventes, se introduce al menos un estabilizador de acuerdo

con cualquiera de los procedimientos y técnicas conocidas y disponibles para un experto en la técnica, incluyendo la sacudida del material polímero en una solución que contiene el estabilizador(es), preferiblemente bajo presión, a temperatura elevada y/o en la presencia de un potenciador de la penetración, tal como dimetilsulfóxido, y más preferiblemente, cuando el estabilizador(es) es una proteína, a una alta concentración. Otros procedimientos de introducción de al menos un estabilizador dentro de un material polímero incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes: aplicación de un gas que contiene el estabilizador(es), preferiblemente bajo presión y/o a temperatura elevada; inyección del estabilizador(es) o una solución que contiene el estabilizador(es) directamente dentro del material polímero; disposición del material polímero bajo presión reducida y, a continuación, introducción de un gas o la solución que contiene el estabilizador(es); deshidratación del material polímero, tal como mediante el uso de un tampón de alta concentración iónica y/o osmótica, y rehidratación del material polímero con una solución que contiene el estabilizador(es); aplicación de un disolvente de alta concentración iónica que contiene el estabilizador(es), lo cual opcionalmente puede estar seguido por una reducción controlada de la concentración iónica del disolvente; tratamiento cíclico del material polímero entre soluciones de alta concentración iónica y/o osmótica y soluciones de baja concentración iónica y/o osmótica que contienen el estabilizador(es); aplicación de al menos un estabilizador dentro de, o como un componente, de una microemulsión; y combinación de dos o más de esos procedimientos.

En ciertas formas divulgadas en la presente invención, se introduce al menos un crioprotector dentro de un material polímero de acuerdo con cualquiera de los procedimientos y técnicas conocidas y disponibles para un experto en la técnica, incluyendo la sacudida del material polímero en una solución que contiene el crioprotector(s), preferiblemente bajo presión, a temperatura elevada y/o en la presencia de un potenciador de la penetración, tal como dimetilsulfóxido. Otros procedimientos de introducción de al menos un crioprotector dentro de un material polímero incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes: aplicación de un gas que contiene el crioprotector(s), bajo presión y/o a temperatura elevada; inyección del crioprotector(s) o una solución que contiene el crioprotector(s) directamente dentro del material polímero; disposición del material polímero bajo presión reducida y, a continuación, introducción de un gas o solución que contiene el crioprotector(s); deshidratación del material polímero, tal como mediante el uso de un tampón de alta concentración iónica y/o osmótica, y rehidratación del material polímero con una solución que contiene el crioprotector(s); aplicación de un disolvente de alta concentración iónica que contiene el crioprotector(s), lo cual opcionalmente puede estar seguido por una reducción controlada de la concentración iónica del disolvente; tratamiento cíclico del material polímero entre soluciones de alta concentración iónica y/o osmótica y soluciones de baja concentración iónica y/o osmótica que contienen el crioprotector(s); aplicación de al menos un crioprotector dentro de, o como un componente, de una microemulsión; y combinación de dos o más de esos procedimientos.

De acuerdo con ciertas formas divulgadas en la presente invención, el material polímero puede ser sometido a un tratamiento eficaz para potenciar la penetración de uno o más estabilizadores y/o crioprotectores y/o sensibilizadores dentro del material polímero. Dichos tratamientos incluyen tratamientos físicos y tratamientos químicos.

Por ejemplo, con respecto al tratamiento químico, el material polímero puede ser tratado con uno o más compuestos que causan un incremento en la distancia entre moléculas en el material polímero, promoviendo, de esta forma, la penetración de los estabilizadores y/o crioprotectores y/o sensibilizadores dentro del material polímero. Como alternativa, el tratamiento químico puede incluir el tratamiento del material polímero con una microemulsión eficaz para potenciar la penetración de los estabilizadores y/o crioprotectores y/o sensibilizadores dentro del material polímero.

De manera similar, el material polímero puede ser tratado con uno o más compuestos que dan lugar a que las macromoléculas en el material polímero lleguen a estar menos compactas, o relajadas, promoviendo, de esta forma, la penetración del estabilizador(es) y/o conservantes y/o sensibilizador(es) dentro del material polímero o proporcionando un mayor área superficial de material polímero que esté en contacto con el estabilizador(es) y/o crioprotectores y/o sensibilizador(es). Los compuestos que dan lugar a que las macromoléculas en el material polímero lleguen a estar menos compactas, o relajadas, pueden aplicarse también antes de la introducción del estabilizador(es) y/o crioprotectores y/o sensibilizador(es), el cual puede, a continuación, introducirse de una manera similar seguido de la aplicación de una solución que contiene una cantidad similar del estabilizador(es) y/o crioprotectores y/o sensibilizador(es) pero con una cantidad reducida de los compuestos que dan lugar a que las macromoléculas en el material polímero lleguen a estar menos compactas, o relajadas. Posteriormente, pueden realizarse aplicaciones repetidas de dichas soluciones, con cantidades progresivamente menores de compuestos que dan lugar a que las macromoléculas en el material polímero lleguen a estar menos compactas, o relajadas,

Los compuestos que promueven la penetración pueden usarse solos o en combinación, tal como una combinación de un compuesto que da lugar a que las macromoléculas en el material polímero lleguen a ser menos compactas y un compuesto que da lugar a un incremento en la distancia entre moléculas en el material polímero.

Además, en aquellas formas en las que el estabilizador(es) y/o crioprotectores y/o sensibilizador(es) es catiónico, pueden agregarse uno o más compuestos aniónicos a la solución que contiene el estabilizador(es) y/o crioprotectores y/o sensibilizador(es) antes y/o durante la aplicación de los mismos al material polímero. El compuesto(s) aniónico puede aplicarse igualmente antes de la introducción del estabilizador(es) y/o crioprotectores y/o sensibilizador(es), el cual, a continuación, puede introducirse en una solución similar seguido de la aplicación de una solución que contiene una cantidad similar del estabilizador(es) y/o crioprotectores y/o sensibilizador(es) pero con una

cantidad reducida del compuesto(s) aniónico. Posteriormente, pueden realizarse aplicaciones repetidas de dichas soluciones, con cantidades progresivamente menores de compuesto(s) aniónico.

De manera similar, en aquellas formas en las que el estabilizador(es) y/o criopreservantes y/o sensibilizador(es) son aniónicos, pueden agregarse uno o más compuestos catiónicos a la solución que contiene el estabilizador(es) y/o criopreservantes y/o sensibilizador(es) antes y/o durante la aplicación de los mismos al material polímero. El compuesto(s) catiónico puede aplicarse igualmente antes de la introducción del estabilizador(es) y/o criopreservantes y/o sensibilizador(es), el cual, a continuación, puede introducirse en una solución similar seguido de la aplicación de una solución que contiene una cantidad similar del estabilizador(es) y/o criopreservantes y/o sensibilizador(es) pero con una cantidad reducida del compuesto(s) catiónico. Posteriormente, pueden realizarse aplicaciones repetidas de dichas soluciones, con cantidades progresivamente menores de compuesto(s) catiónico.

Con respecto a tratamientos físicos eficaces para potenciar la penetración de uno o más estabilizador(es) y/o criopreservante(s) y/o sensibilizador(es) dentro del material polímero, los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, agitación física, tal como sacudida o tratamiento por ultrasonidos.

De acuerdo con las formas que usan la agitación física, tal como tratamiento por ultrasonidos o sacudida, la agitación física se lleva a cabo durante un tiempo eficaz para potenciar la penetración del uno o más estabilizador(es) y/o criopreservante(s) y/o sensibilizador(s) dentro del material polímero. La duración de dicho tratamiento dependerá, entre otros factores, de la naturaleza del uno o más material polímero, la naturaleza del disolvente(s) usado, y la naturaleza del uno o más estabilizador(es) y/o criopreservante(s) y/o sensibilizador(es). Los tiempos adecuados pueden ser fácilmente determinados empíricamente por un experto normal en la técnica.

Los polímeros contemplados para uso en los dispositivos médicos y los artículos divulgados en la presente invención, incluyen polímeros bioabsorbibles tales como poli(láctido), incluyendo la forma láctida L(-), D(+), meso y racémica, poli(glicólido), poli(dioxanona), poli(ϵ -caprolactona), poli(hidroxibutirato), poli(β -hidroxibutirato), poli(hidroxi-valerato), poli(tetrametil carbonato), y poli(aminoácidos) y copolímeros y terpolímeros de los mismos. Igualmente, se contempla en la presente invención una mezcla copolímera que comprende poli(láctido)-co-poli(glicólido) en una relación 50/50% en peso que tiene un primer copolímero de un peso molecular promedio en peso de entre aproximadamente 40.000 hasta aproximadamente 100.000 Daltons, y un segundo copolímero de un peso molecular promedio en peso entre aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 30.000 Daltons.

Tal como se ha indicado anteriormente, lo contemplado para uso en la presente invención es ácido poliláctico (PLA o poli(láctido)), el cual se prepara a partir del diéster cíclico de ácido láctico (láctido) mediante polimerización por apertura de anillo. Tal como es sabido, el ácido láctico existe en la forma de dos isómeros o enantiómeros ópticos. El enantiómero L- se produce en la naturaleza, y a partir de la preparación sintética de ácido láctico se produce una mezcla racémica D, L. Las fibras hiladas a partir de poli(láctido) "L" (p.fus. 170°C) tienen alta cristalinidad, cuando se estiran, en tanto que las fibras hiladas a partir de DL-láctido son amorfas. El poli-láctido cristalino es más resistente a la degradación hidrolítica que la forma DL amorfa.

El polímero PLA de alto peso molecular puede prepararse fácilmente, con muestras de fibras que tienen altas resistencias a la tracción comercialmente disponibles y producidas mediante el hilado de filamentos por estiramiento en caliente a partir de solución. La exposición de ácido poliláctico a radiación gamma se ha mostrado que da como resultado una disminución en el peso molecular.

A diferencia del PLA, el cual es absorbido lentamente, el PGA es absorbido en unos pocos meses post-implantación, debido a la mayor susceptibilidad hidrolítica. Los experimentos *in vitro* han mostrado un efecto de degradación por enzimas, tampón, pH, tratamientos de recocido, y radiación gamma. La aceleración de la degradación *in vitro* debida a la irradiación gamma se ha aprovechado para crear dispositivos en los que se desea una pronta fragmentación. El ácido poliglicólico (PGA o poli(glicólido)) es un polímero absorbible totalmente sintético contemplado para uso en la presente invención.

Igualmente contemplado para uso en la presente invención, son los copolímeros de PGA y PLA, fundamentalmente poli(láctido-co-glicólido). Los copolímeros son amorfos dentro del intervalo de composición de 25 a 70 moles por ciento de glicólido. El poliglicólido puro es aproximadamente un 50% cristalino, en tanto que se ha informado que el poli-L-láctido puro es aproximadamente un 37% cristalino. Al igual que el PGA puro y el PLA puro, un PGA/PLA 90/10 es también debilitado por la irradiación gamma. Otra vía para la copolimerización incluye el uso de un monómero de partida que no es ni láctido ni glicólido, sino más bien un diéster cíclico asimétrico que contiene un resto lactato y uno glicolato. Este monómero produce un polímero con la misma fórmula empírica que el poli(láctido-co-50%-glicólido), pero posee diferentes propiedades debido a una configuración más estereoregular.

Otro polímero contemplado para uso en la presente invención es la polidioxanona. El monómero p-dioxanona, es análogo al glicólido pero proporciona un poli-(éter-éster). Las fibras de monofilamento de poli(dioxanona) es sabido que retienen la resistencia a la tracción más tiempo que el poliglicólido trenzado y son absorbidas dentro de aproximadamente los seis meses con una respuesta mínima del tejido. La degradación de la poli(dioxanona) *in vitro* está afectada por la dosificación de irradiación gamma, pero no substancialmente por la presencia de enzimas.

Igualmente contemplado para uso en la presente invención es el polímero de poli(ϵ -caprolactona). La poli(ϵ -caprolactona) se sintetiza a partir de ϵ -caprolactona. Adicionalmente, se contemplan para uso en la presente invención copolímeros de ϵ -caprolactona y L-láctido. Es sabido que se comportan como elastómeros cuando se preparan a partir de 25% de ϵ -caprolactona, 75% de L-láctido y son rígidos cuando se preparan a partir de 10% de ϵ -caprolactona, 90% de L-láctido.

Igualmente contemplados para uso en la presente invención son los polímeros bioabsorbibles de poli(hidroxitirato) y poli(hidroxivalerato). El poli(β -hidroxitirato) (PHB) es un polímero biodegradable que se produce tanto en la naturaleza como puede producirse fácilmente *in vitro*. Sin embargo, el PHB sintético, no muestra la estereoregularidad encontrada en el producto natural. El PHB de alto peso molecular, cristalino, y ópticamente activo, ha sido extraído a partir de bacterias. El polímero de PHB es procesable en estado fundido y ha sido propuesto para uso como sutura absorbible. Recientes mejoras en el procedimiento de extracción han dado como resultado un renovado interés por el PHB tanto para aplicaciones médicas como no médicas. Se han desarrollado copolímeros de hidroxitirato e hidroxivalerato con el fin de proporcionar una amplia diversidad de propiedades mecánicas y una más rápida degradación de la que puede lograrse con el PHB puro, y los cuales se contemplan también para uso en la presente invención.

Igualmente potencialmente beneficiados a partir de los procedimientos descritos en la presente invención, está la clase de polímeros absorbibles conocida como poli(aminoácidos). El uso de aminoácidos como bloques de construcción para polímeros absorbibles sintéticos ha logrado grandes avances.

Igualmente contemplados para uso en la presente invención son los polímeros bioabsorbibles de la categoría de polímeros proteínicos. Dichos polímeros incluyen, sin limitación, albúminas de alginatos, proteínas de algas, apoproteínas, lectinas, lipoproteínas, metaloproteínas, poliproteínas, colágeno, elastina, fibronectinas, laminina, tenascina, vitronectina, fibroína, gelatina, queratina, reticulina, poli(alfa-aminoácido), poli(beta-aminoácido), poli(gamma-aminoácido), poliiminoácido, polipéptido y derivados de cualquiera de los anteriores. Tal como se mostrará con más detalle más adelante, el polímero proteínico puede comprender gelatina.

Igualmente contemplados para uso en la presente invención son los polímeros no absorbibles, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, poliolefinas, policarbonatos, policloruros de vinilo, estirenos, incluyendo acrilonitrilo butadieno estirenos, nilones, acrílicos, uretanos termoplásticos, elastómeros termoplásticos, plásticos termoestables, poliamidas, poliésteres y tereftalato de polietileno. Los ejemplos de poliolefinas para uno en la presente invención, incluyen, pero sin limitarse a ellos, alfa-olefinas producidas mediante catalizadores Ziegler-Natta o metalloceno, tales como polietileno, polipropileno, copolímeros y terpolímeros de los mismos.

Los dispositivos médicos producidos de acuerdo con la presente invención, no se estima que sufren daño físico o mecánico durante la esterilización, cuando dicha esterilización se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos divulgados en la presente invención. En la producción de los dispositivos médicos divulgados en la presente invención, los radiosensibilizadores podrían recubrirse sobre el dispositivo médico o el material de envasado, inyectarse dentro de un envase, o suministrarse de alguna otra manera antes de la irradiación. Los dispositivos médicos contemplados en la presente invención incluyen los seleccionados a partir del grupo constituido por suturas, clips, grapas, pins, tornillos, fibras, películas, stents, tapas de gel, comprimidos, microesferas y soluciones de polímeros inyectables.

A continuación, se describirán con más detalle, a modo de ejemplo, realizaciones específicas de la presente invención. Aunque los ejemplos siguientes demuestran ciertas realizaciones de la invención, no deben de interpretarse como limitativos del ámbito de la invención, sino más bien como contribución a una completa descripción de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Radiosensibilización de bacterias recubiertas sobre una superficie de material

Se desarrollaron *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, durante una noche, en caldo de soja tréptico a 37°C sin sacudida, se centrifugaron y se volvieron a suspender en glucosa al 2% a una concentración de aproximadamente 5×10^7 cfu/ml. Se agregaron los compuestos radiosensibilizadores listados a continuación, riboflavina, azul de metileno, ácido ascórbico, nitrato sódico, y azul de toluidina, a las bacterias a las concentraciones indicadas y, a continuación, se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente con sacudida. La cfu contenida en cada muestra se cuantificó mediante siembra por dilución y los valores se listaron como "cfu agregada post-tratamiento". Ninguno de los tratamientos con radiosensibilizadores solos pareció tener un efecto adverso significativo sobre las bacterias.

Después del tratamiento con radiosensibilizador, se mancharon 0,05 ml de cada mezcla (conteniendo aproximadamente 1×10^6 cfu) sobre discos de papel de 12 mm estéril y los discos se secaron al aire durante 30 minutos. A continuación, los discos se colocaron en tubos estériles y se dejaron sin tratar o se irradiaron con 0,3 kGy. Las cfu se recuperaron de los discos mediante batido con esférulas de vidrio durante 1 minuto en solución salina al 0,85% con 0,35 g/l de lecitina y 2,5 ml/l de Tween 80. A continuación se llevó a cabo la cuantificación de las cfu mediante sembrado por dilución sobre agar de soja tréptico.

Comparado con las muestras no irradiadas, el porcentaje de cfu recuperada a partir de las muestras tratadas con radiosensibilizador irradiado fue más bajo que el del control sin tratar. De acuerdo con ello, el tratamiento con radiosensibilizador potenció la eficacia de destrucción de la irradiación, teniendo el efecto más grande el azul de metileno, ácido ascórbico, azul de toluidina y nitrato sódico.

5

Tabla 1

Tratamiento	Conc. (µg/ml)	CFU agregada post-tratamiento	0 kGy	0,3 kGy	Porcentaje de supervivencia con 0,3 frente a 0 kGy
Control		9,00+05	990	51	5,15
Rivoflavina	200	8,50E+05	1080	3	0,28
	1000	8,00E+05	1080	9	0,83
Azul de metileno	20	7,80E+05	2250	3	0,13
Acido ascórbico	200	8,55E+05	3270	9	0,28
Nitrato sódico	5000	8,15E+05	420	0	0,00
Azul de toluidina	20	7,70E+05	87	0	0,00
	100	4,65E+05	72	0	0,00

Ejemplo 2: Radiosensibilización de bacterias recubiertas sobre un dispositivo médico que comprende polímero sintético

10 Se desarrollaron *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, durante una noche, en caldo de soja triptico a 37°C sin sacudida, se centrifugaron y se volvieron a suspender en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 2×10^9 cfu/ml. A continuación, las bacterias se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente con o sin 50 µg/ml de azul de metileno. La cfu contenida en cada muestra después de esta incubación se cuantificó mediante siembra por dilución. La muestra no tratada contenía $1,8 \times 10^9$ cfu/ml y la muestra tratada con azul de metileno contenía $1,6 \times 10^9$ cfu/ml, lo que indica que la incubación con azul de metileno no afectó significativamente al número de bacterias.

15

Después del tratamiento con radiosensibilizador, se mancharon 0,01 ml de cada mezcla (conteniendo aproximadamente 2×10^7 cfu) sobre nueve cuadrados de 1 cm x 1 cm de malla de Vicryl®, los cuales, a continuación, se secaron al aire durante 60 minutos. A continuación, se colocaron muestras por triplicado en tubos estériles y se dejaron sin tratar o se irradiaron con 0,1 ó 0,2 kGy. Las cfu se recuperaron de la malla mediante batido con esférulas de vidrio durante 1 minuto en solución salina al 0,85% con 0,35 g/l de lecitina y 2,5 ml/l de Tween 80. A continuación se llevó a cabo la cuantificación de la cfu mediante sembrado por dilución sobre agar de soja triptico.

20

Tabla 2

	kGy	Inóculo	CFU sembrada	CFU rec. total	CFU rec. promedio	Desv. Std.	Log CFU total	Log CFU promedio	Log Desv. Std.
Control	0	1,80E+07	8,80E+05	4,40E+06	2,70E+06	1,68E+06	6,64	6,36	0,32
			5,30E+05	2,65E+06			6,42		
			2,10E+05	1,05E+06			6,02		
	0,1		6,10E+04	3,05E+05	3,85E+05	7,09E+04	5,48	5,58	0,08
			8,80E+04	4,40E+05			5,641		
			8,20E+04	4,10E+05			5,61		
	0,2		1,05E+04	5,25E+04	8,00E+04	4,05E+04	4,72	4,87	0,20
			2,53E+04	1,27E+05			5,10		
			1,22E+04	6,10E+04			4,79		

Tabla 2 (Cont.)

	kGy	Inóculo	CFU sembrada	CFU rec. total	CFU rec. promedio	Desv. Std.	Log CFU total	Log CFU promedio	Log Desv. Std.
50 µg/ml de MB	0	1,60E+07	2,33E+05	1,17E+06	7,40E+05	5,38E+05	6,07	5,72	0,51
			1,84E+05	9,20E+05			5,96		
			2,70E+04	1,35E+05			5,13		
	0,1		7,60E+02	3,80E+03	1,04E+04	9,28E+03	3,58	3,90	0,38
			4,20E+03	2,10E+04			4,32		
			1,27E+03	6,35E+03			3,80		
	0,2		5,20E+02	2,60E+03	1,83E+03	1,37E+03	3,41	3,08	0,59
			5,30E+02	2,65E+03			3,42		
			5,00E+01	2,50E+02			2,40		

La FIG. 1 presenta representaciones de cfu recuperada como una función de la dosis de irradiación para los datos de la Tabla 2. La FIG. 2 presenta representaciones de cambio de log frente al inóculo como una función de la dosis de irradiación para los datos de la Tabla 2. Tal como puede verse, se observó un 15% de recuperación respecto de la muestra no irradiada, de control. Igualmente, se observó un 4,6% de recuperación respecto de la muestra no irradiada, tratada con azul de metileno. También, puede verse que el azul de metileno tenía un efecto pequeño sobre la recuperación bacteriana en este experimento. Una dosis de 0,1 kGy dio lugar a una reducción de 0,8 log en el control no tratado, en tanto que una dosis de 0,2 kGy dio lugar a una reducción de 1,5 log en el control no tratado. La combinación de azul de metileno y una dosis de 0,1 kGy dio lugar a una reducción de 3 a 4 log en la cfu recuperada.

Ejemplo 3: Radiosensibilización de bacterias recubiertas sobre un dispositivo médico que comprende polímeros sintéticos de Prolene® y Vicryl®

Se desarrollaron *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, durante una noche, en caldo de soja triptico a 37°C sin sacudida, se centrifugaron y se volvieron a suspender en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 5×10^8 cfu/ml. A continuación, las bacterias se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente con o sin 50 µg/ml de azul de metileno. La cfu contenida en cada muestra después de esta incubación se cuantificó mediante siembra por dilución. La muestra no tratada contenía $4,8 \times 10^8$ cfu/ml y la muestra tratada con azul de metileno contenía $4,2 \times 10^8$ cfu/ml, lo que indica que la incubación con azul de metileno no afectó significativamente al número de bacterias.

Después del tratamiento con radiosensibilizador, se mancharon 0,01 ml de cada mezcla (conteniendo aproximadamente 5×10^8 cfu) sobre nueve cuadrados de 1 cm x 1 cm de malla de Prolene®, los cuales, a continuación, se secan al aire durante 60 minutos. A continuación, se colocaron muestras por triplicado en tubos estériles y se dejaron sin tratar o se irradiaron con 0,1 ó 0,3 kGy. Las cfu se recuperaron de la malla mediante batido con esférulas de vidrio durante 1 minuto en solución salina al 0,85% con 0,35 g/l de lecitina y 2,5 ml/l de Tween 80. A continuación se llevó a cabo la cuantificación de la cfu mediante sembrado por dilución sobre agar de soja triptico.

Tabla 3

Resultados del ensayo para muestras de Prolene®									
	kGy	Inóculo	CFU sembrada	CFU recuperada total	CFU recuperada promedio	Desv. Std.	Log reduc. frente al inóculo	Log reduc. frente a 0 kGy	Log reduc. frente al control
Control	0,0	4,80E+06	4,60E+04	1,15E+05	8,33E+04	3,25E+04	-1,8	0,0	0,0
			2,00E+04	5,00E+04					

Tabla 3 (Cont.)

	kGy	Inóculo	CFU sembrada	CFU recuperada total	CFU recuperada promedio	Desv. Std.	Log reduc. frente al inóculo	Log reduc. frente a 0 kGy	Log reduc. frente al control
			3,40+04	8,50E04					
	0,3		4,00E+00	1,00E+01	1,50E+01	4,33E+00	-5,5	-3,7	0,0
			7,00E+00	1,75E+01					
			7,00E+00	1,75E+01					
50 µg/ml	0,0	4,20E+06	5,90E+02	1,48E+03	2,38E+03	1,49E+03	-3,2	0,0	-1,5
Azul de metileno			6,20E+02	1,55E+03					
			1,64E+02	4,10E+03					
	0,3		0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	0,00E+00	-6,6	-3,4	-1,2
			0,00E+00	0,00E+00					
			0,00E+00	0,00E+00					

- 5 Después del tratamiento con radiosensibilizador, se mancharon 0,01 ml de cada mezcla (conteniendo aproximadamente 5×10^8 cfu) sobre nueve cuadrados de 1 cm x 1 cm de malla de Vicryl®, los cuales, a continuación, se secaron al aire durante 60 minutos. A continuación, se colocaron muestras por triplicado en tubos estériles y se dejaron sin tratar o se irradiaron con 0,1 ó 0,3 kGy. Las cfu se recuperaron de la malla mediante batido con esférulas de vidrio durante 1 minuto en solución salina al 0,85% con 0,35 g/l de lecitina y 2,5 ml/l de Tween 80. A continuación se llevó a cabo la cuantificación de la cfu mediante sembrado por dilución sobre agar de soja triptico.

Tabla 4

Resultados del ensayo para muestras de Vicryl®									
	kGy	Inóculo	CFU sembrada	CFU recuperada total	CFU recuperada promedio	Desv. Std.	Log reduc. frente al inóculo	Log reduc. frente a 0 kGy	Log reduc. frente al control
Control	0,0	4,80E+06	1,60E+04	4,00E+04	2,63E+05	2,30E+05	-1,3	0,0	0,0
			2,00E+04	5,00E+05					
			1,00E+05	2,50E+05					
	0,3		7,00E+02	1,75E+03	6,60E+02	9,49E+02	-3,9	-2,6	0,0
			8,00E+00	2,00E+01					
			8,40E+01	2,10E+02					
50 µg/ml	0,0	4,20E+06	3,80E+03	9,50E+03	1,79E+04	8,14E+03	-2,4	0,0	-1,2
Azul de metileno			7,40E+03	1,85E+04					
			1,03E+02	2,58E+04					
	0,3		6,30E+01	1,58E+02	9,83E+01	8,57E+01	-4,6	-2,3	-0,8
			5,50E+01	1,38E+02					

Tabla 4 (cont.)

Resultados del ensayo para muestras de Vicryl®									
	kGy	Inóculo	CFU sembrada	CFU recuperada total	CFU recuperada promedio	Desv. Std.	Log reduc. frente al inóculo	Log reduc. frente a 0 kGy	Log reduc. frente al control
			0,00E+00	0,00E+00					

La FIG. 3 presenta representaciones de cfu recuperada como una función de la dosis de irradiación para los datos de las Tablas 3 y 4. Tal como puede verse, la combinación de azul de metileno y de irradiación redujo de manera significativa el número de bacterias recuperadas a partir de muestras de malla de Prolene® y Vicryl® en comparación con el azul de metileno o la irradiación solamente. El azul de metileno y la irradiación parecen actuar de una forma sinérgica para eliminar bacterias de la superficie del dispositivo médico, es decir, el azul de metileno potenció el efecto de la irradiación en la esterilización del dispositivo.

Ejemplo 4: Radiosensibilización de bacterias recubiertas sobre un dispositivo médico que comprende esponja de gelatina Spongostan®

Se desarrollaron *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, durante una noche, en caldo de soja triptico a 37°C sin sacudida, se centrifugaron y se volvieron a suspender en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de aproximadamente 5×10^8 cfu/ml. A continuación, las bacterias se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente con 50 µg/ml de azul de metileno o con 2,5 mg/ml de riboflavina o sin ningún tratamiento adicional. Las cfu contenidas en cada muestra después de esta incubación se cuantificaron mediante siembra por dilución. La muestra no tratada contenía $4,8 \times 10^8$ cfu/ml, la muestra tratada con azul de metileno contenía $4,2 \times 10^8$ cfu/ml, lo que indica que la incubación con azul de metileno no afectó significativamente al número de bacterias y la muestra tratada con riboflavina contenía igualmente $4,2 \times 10^8$ cfu/ml, lo cual indica nuevamente que la incubación con riboflavina no afectó significativamente al número de bacterias.

Después del tratamiento con radiosensibilizador, se mancharon 0,01 ml de cada mezcla (conteniendo aproximadamente 5×10^8 cfu) sobre nueve cuadrados de 1 cm x 1 cm de esponja de gelatina Spongostan®, los cuales, a continuación, se secaron al aire durante 60 minutos. (Spongostan® es una esponja artificial seca de fibrina preparada mediante coagulación con trombina, una espuma o solución de fibrinógeno. Se usa conjuntamente con trombina como un hemostático en cirugía en sitios en los que no puede controlarse la hemorragia por procedimientos más comunes). A continuación, se colocaron muestras por triplicado en tubos estériles y se dejaron sin tratar o se irradiaron con 0,1 ó 0,3 kGy. Las cfu se recuperaron de la esponja mediante batido con esférulas de vidrio durante 1 minuto en solución salina al 0,85% con 0,35 g/l de lecitina y 2,5 ml/l de Tween 80. A continuación se llevó a cabo la cuantificación de la cfu mediante sembrado por dilución sobre agar de soja triptico.

La FIG. 4 presenta representaciones de cfu recuperada como una función de la dosis de irradiación para las muestras de gelatina Spongostan® tratadas con 50 µg/ml de azul de metileno o con 2,5 mg/ml de riboflavina o dejadas sin tratar como controles. La FIG. 5 presenta un resumen del cambio de log frente al control no tratado como una función de la dosis de irradiación para los datos de los Ejemplos 1 a 4.

Tal como se ha demostrado anteriormente en la presente patente, el uso de un radiosensibilizador se ha encontrado que reduce de manera significativa la dosis de radiación usada para desinfección, asegurando, de esta forma, que las características estructurales del material polímero no son afectadas de manera significativa. El procedimiento descrito en la presente invención proporciona una ventaja clara sobre los procedimientos de esterilización comúnmente usados, tales como tratamientos con óxido de etileno, debido a la reducción de costes, de impacto ambiental, y de tiempo de tratamiento de esterilización de dispositivos médicos que contienen materiales polímeros.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de esterilización de un material polímero que es sensible a la radiación, caracterizado por:

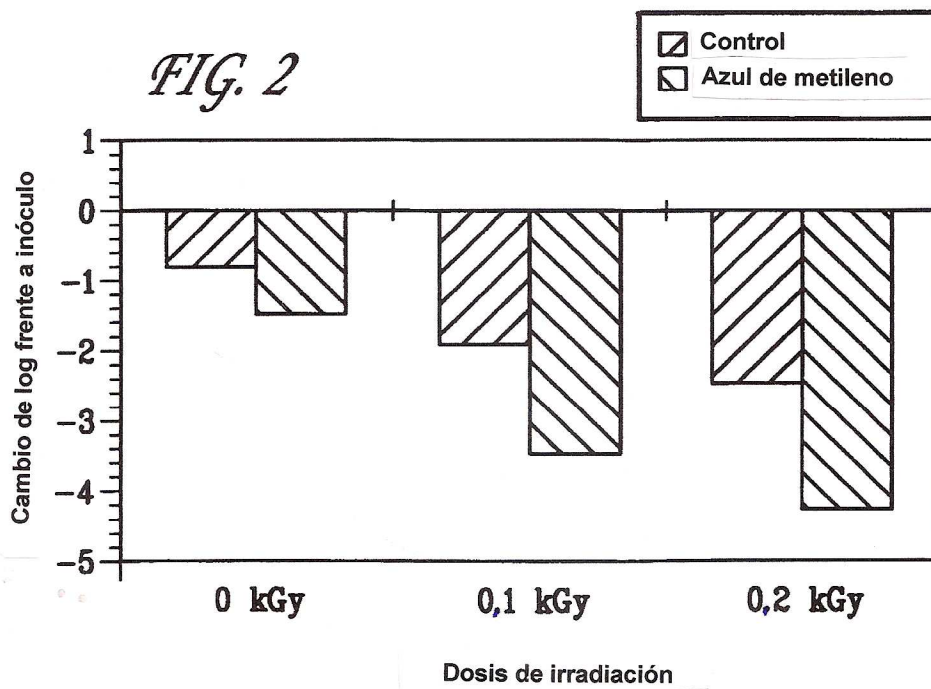
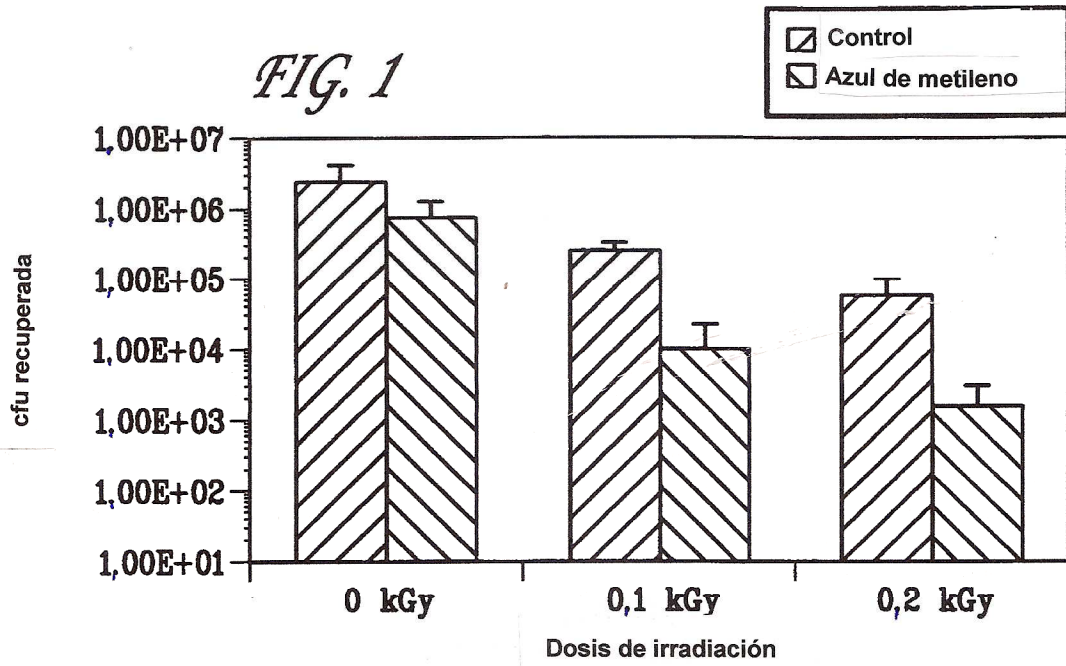
5 (a) la aplicación de al menos un radiosensibilizador al material polímero, en el que dicho material polímero es un polímero bioabsorbible seleccionado entre el grupo constituido por poli(láctido), poli(glicólido), poli(dioxanona), poli(ϵ -caprolactona), poli(hidroxitirato), poli(β -hidroxibutirato), poli(hidroxicaprolactona), poli(tetrametil carbonato), poli(láctido-co-glicólido), poli(aminoácidos), y copolímeros y terpolímeros de los mismos; y siendo dicho radiosensibilizador una solución que comprende azul de metileno presente en una cantidad de desde 20 $\mu\text{g/ml}$ hasta 75 $\mu\text{g/ml}$ o una solución que comprende riboflavina presente en una cantidad de desde 200 $\mu\text{g/ml}$ hasta 5 mg/ml ; y

10 (b) la irradiación del material polímero con una cantidad ionizante adecuada a una dosis y tiempo eficaz para esterilizar el material polímero, en el que dicha dosis eficaz es menor de 1,0 kGy.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la radiación ionizante está seleccionada entre el grupo constituido por radiación gamma, radiación de haz E, radiación de rayos X y combinaciones de las mismas.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la dosis eficaz es menor de 0,3 kGy.

15



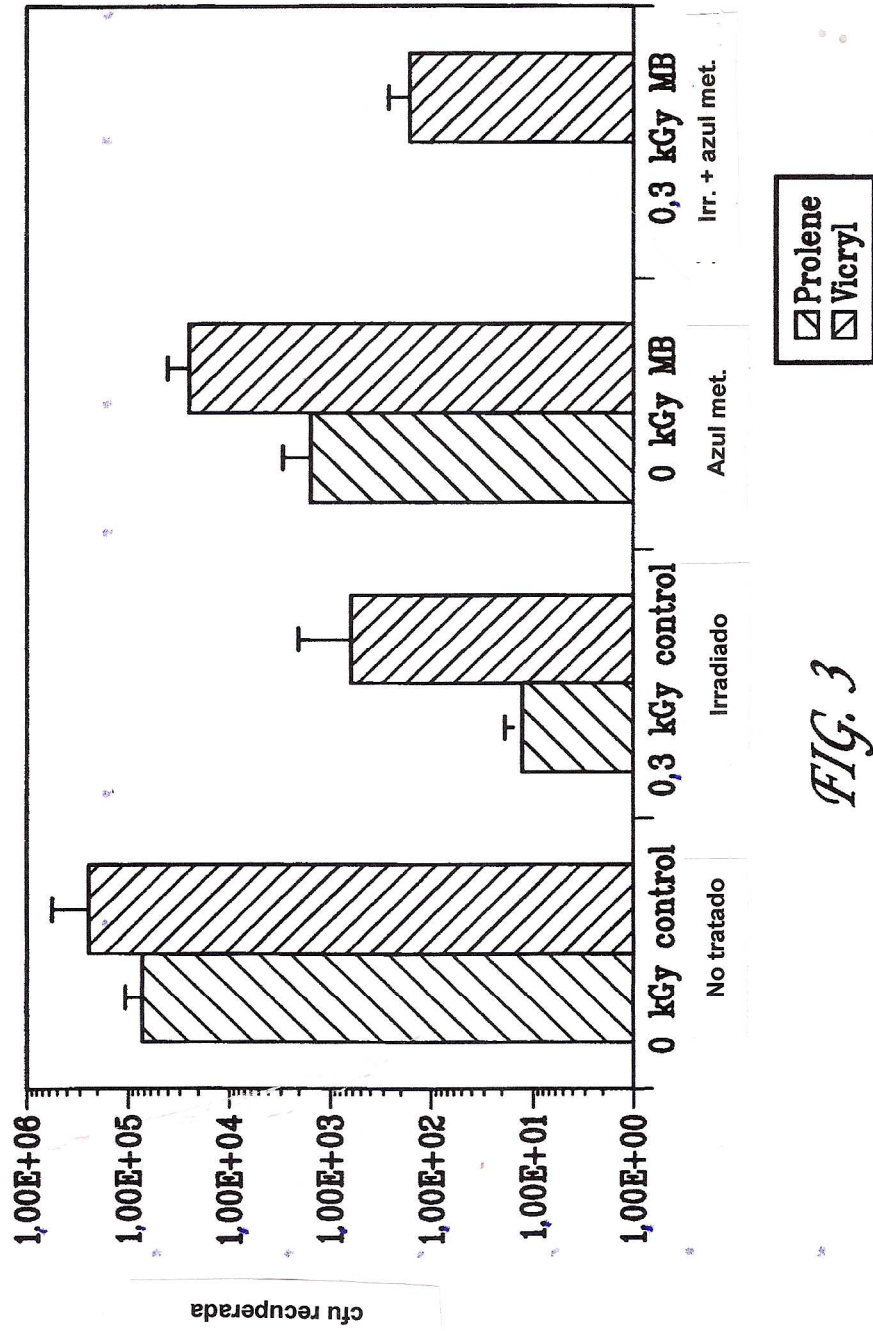


FIG. 3

FIG. 4

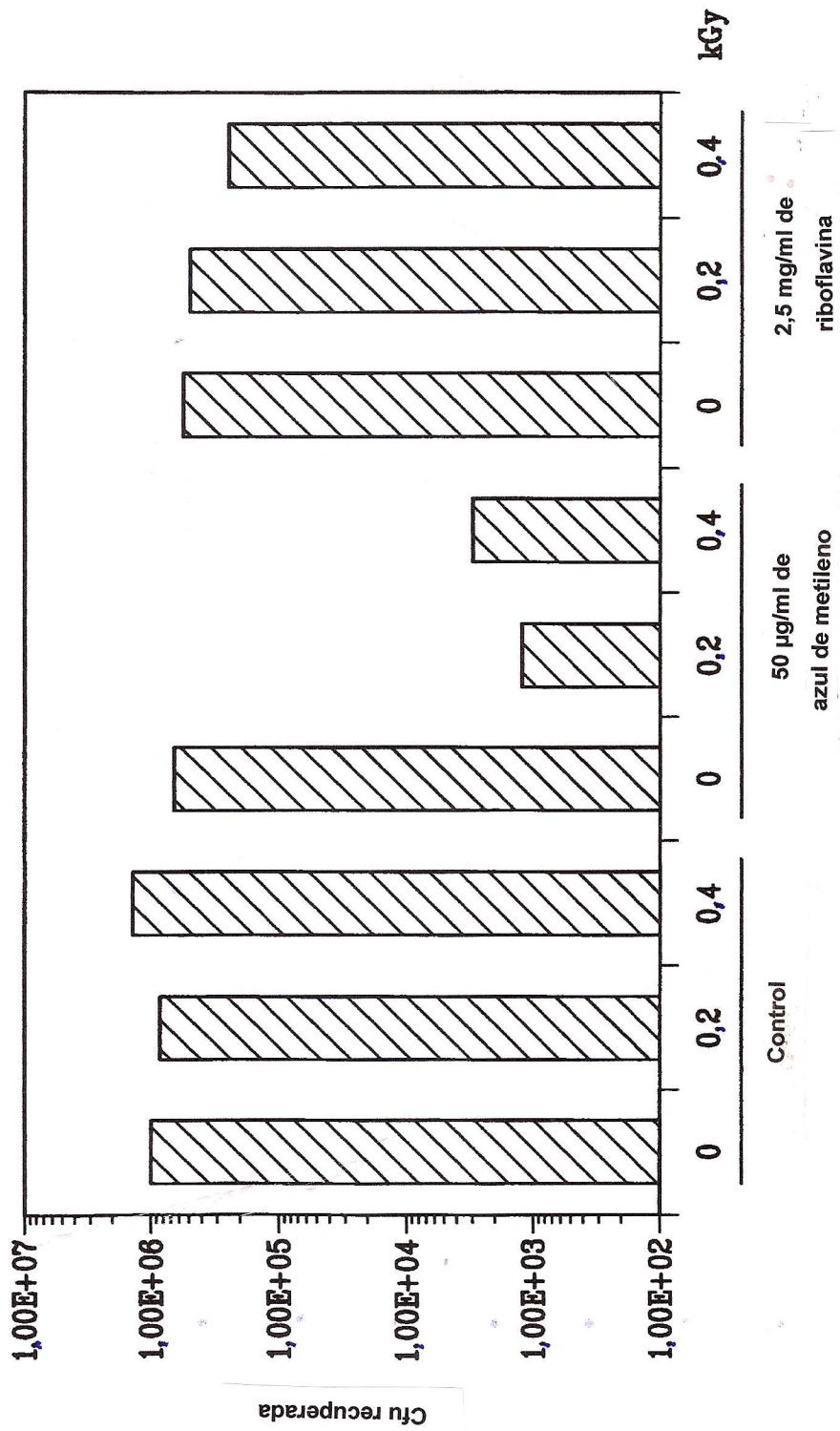




FIG. 5