

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 371**

51 Int. Cl.:

A61B 17/00 (2006.01)

A61B 17/04 (2006.01)

A61B 17/06 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

A61K 31/075 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03808096 .6**

96 Fecha de presentación: **25.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1555944**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Dispositivo médico antimicrobiano envasado y procedimiento de preparación del mismo**

30 Prioridad:
04.10.2002 US 416114 P
15.02.2003 US 367497
15.02.2003 US 367565

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.10.2012

73 Titular/es:
ETHICON, INC. (100.0%)
U.S. ROUTE 22 WEST
SOMERVILLE, NJ 08876, US

72 Inventor/es:
SCALZO, HOWARD;
FISCHER, JEROME, A.;
MCDIVITT, JAMES, R.;
ROTHENBURGER, STEPHEN y
CERWIN, ROBERT

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 371 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo médico antimicrobiano envasado y procedimiento de preparación del mismo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo médico antimicrobiano envasado y a sus procedimientos de fabricación.

Antecedentes de la invención

10 Cada año, los pacientes experimentan una inmensa cantidad de procedimientos quirúrgicos en los Estados Unidos. Los datos actuales muestran que se realizan aproximadamente veintisiete millones de procedimientos por año. Suceden infecciones postoperatorias o en el sitio quirúrgico ("ISQ") en aproximadamente el dos al tres por ciento de todos los casos. Estos ascienden a más de 675.000 ISQ cada año.

15 La incidencia de ISQ a menudo está asociada con bacterias que pueden colonizar los dispositivos médicos implantables usados en cirugía. Durante un procedimiento quirúrgico, las bacterias de la atmósfera circundante pueden entrar en el sitio quirúrgico y adherirse al dispositivo médico. Específicamente, las bacterias pueden propagarse usando el dispositivo médico implantado como vía hasta el tejido adyacente. Dicha colonización bacteriana sobre el dispositivo médico puede conducir a infección y traumatismo en el paciente. Por consiguiente, las ISQ pueden aumentar significativamente los costes del tratamiento de los pacientes.

20 Se han descrito dispositivos médicos implantables que contienen agentes antimicrobianos aplicados o incorporados en los mismos y/o se han ejemplificado en la técnica. Se desvelan ejemplos de dichos dispositivos en la solicitud de patente europea N° EP 0 761 243. Los dispositivos actuales ejemplificados en la solicitud incluyen los catéteres franceses Percuflex. Los catéteres se recubrieron por inmersión en un baño de recubrimiento que contenía 2,4,4'-tricloro-2-hidroxidifenil éter (Ciba Geigy Irgasan (DP300)) y otros aditivos. Los catéteres después se esterilizaron con óxido de etileno y se almacenaron durante treinta días. Los catéteres recubiertos con dichas soluciones mostraron propiedades antimicrobianas, es decir, producían una zona de inhibición cuando se situaban en un medio de crecimiento y se exponían con microorganismos, durante treinta días después de recubrirse. No es evidente, a partir de la solicitud, la temperatura a la que se almacenaron los catéteres recubiertos y esterilizados.

30 La mayoría de los dispositivos médicos implantables se fabrican, esterilizan y confinan en envases hasta que se abren para su uso en un procedimiento quirúrgico. Durante la cirugía, el envase abierto que contiene el dispositivo médico, los componentes de envasado contenidos en el mismo, y el dispositivo médico, se exponen a la atmósfera de la sala de operaciones, donde las bacterias del aire pueden introducirse. Incorporando propiedades antimicrobianas en el envase y/o los componentes de envasado contenidos en el mismo, se evita sustancialmente la colonización bacteriana en el envase y los componentes una vez se ha abierto el envase. El envase y/o los componentes de envasado antimicrobianos en combinación con la incorporación de propiedades antimicrobianas en el propio dispositivo médico asegurarían sustancialmente un entorno antimicrobiano alrededor del dispositivo médico esterilizado.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a dispositivos médicos antimicrobianos envasados y procedimientos para preparar dichos dispositivos médicos envasados de acuerdo con las reivindicaciones 1, 11, 21 y 25. De acuerdo con realizaciones de la presente invención, se dispone un agente antimicrobiano sobre las superficies del dispositivo médico. El dispositivo médico se coloca dentro de un envase o dentro de un componente de envasado tal como un compartimiento de contención dentro de un envase, y después de someterse a condiciones suficientes, se transfiere una parte del agente antimicrobiano del dispositivo médico al envase y/o el compartimiento de contención. La transferencia del agente antimicrobiano es en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano sobre y alrededor del dispositivo médico, el envase y/o el compartimiento de contención.

45 El dispositivo médico antimicrobiano envasado de acuerdo con la reivindicación 11 incluye al menos un envase que tiene una superficie interior con un agente antimicrobiano dispuesto sobre la misma, seleccionándose el agente antimicrobiano entre hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el envase; y al menos un dispositivo médico posicionado dentro del envase, teniendo el dispositivo médico una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose el agente antimicrobiano entre hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el dispositivo médico.

55 Otra realización del dispositivo médico antimicrobiano envasado incluye un envase que tiene una superficie interior y un compartimiento de contención para proteger el dispositivo médico y que se encuentra dentro del envase. En esta realización, al menos una superficie del compartimiento de contención incluye un agente antimicrobiano dispuesto sobre la misma, presente en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el compartimiento de contención. En una realización alternativa, la superficie interior del envase y al menos una

superficie del compartimiento de contención incluyen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, presente en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el envase y el compartimiento de contención. El dispositivo médico envasado también incluye al menos un dispositivo médico posicionado dentro del compartimiento de contención. El dispositivo médico también tiene una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas. El agente antimicrobiano está presente sobre el dispositivo médico en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el dispositivo médico. El agente antimicrobiano dispuesto sobre el envase, el compartimiento de contención y el dispositivo médico puede seleccionarse entre compuestos antimicrobianos que incluyen hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos.

Un ensamblaje de sutura antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un compartimiento de contención que comprende una o más superficies que tienen agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose el agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el compartimiento de contención; y una sutura posicionada dentro del compartimiento de contención, comprendiendo la sutura una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose el agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre la sutura.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un dispositivo médico antimicrobiano envasado, que incluye las etapas de proporcionar un envase y/o un compartimiento de contención que está sustancialmente libre de un agente antimicrobiano; posicionar un dispositivo médico dentro del envase o el compartimiento de contención, incluyendo el dispositivo médico una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose el agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos; someter el envase y/o el compartimiento de contención y el dispositivo médico a condiciones suficientes para transferir una primera parte del agente antimicrobiano del dispositivo médico al envase y/o el compartimiento de contención, reteniendo al mismo tiempo una segunda parte del agente antimicrobiano sobre la superficie del dispositivo médico, inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana sobre el dispositivo médico, el envase y/o el compartimiento de contención.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que ilustra la transferencia de un agente antimicrobiano del dispositivo médico a un compartimiento de contención a 55C como función del tiempo.
 La Fig. 2 es una representación fotográfica de un compartimiento de contención en una placa TSA expuesta a Staphylococcus aureus.
 La Fig. 3 es una representación fotográfica de una sutura en una placa TSA expuesta a Staphylococcus epidermidis.
 La Fig. 4 es una imagen de microscopía electrónica de barrido ("MEB") de hilos de sutura recubiertos con una composición antimicrobiana y expuestos a Staphylococcus epidermidis resistente a meticilina.
 La Fig. 5 es una imagen de microscopía electrónica de barrido ("MEB") de hilos de sutura, que no están recubiertos con una composición antimicrobiana, expuestos a Staphylococcus epidermidis resistente a meticilina.

Descripción detallada de realizaciones de la invención

Dispositivo médico antimicrobiano envasado

Una realización del dispositivo médico antimicrobiano envasado incluye al menos un envase que tiene una superficie interior. La superficie interior incluye un agente antimicrobiano dispuesto sobre la misma, presente en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el envase. El dispositivo médico envasado también incluye al menos un dispositivo médico posicionado dentro del envase. El dispositivo médico también tiene una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas. El agente antimicrobiano está presente sobre el dispositivo médico, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el dispositivo médico. El agente antimicrobiano dispuesto sobre el envase y el dispositivo médico puede seleccionarse entre compuestos antimicrobianos que incluyen hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos.

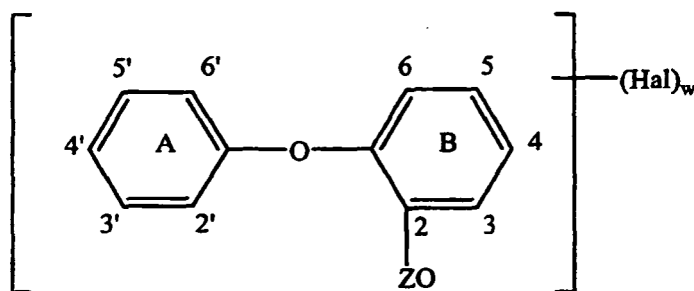
En otra realización, el dispositivo médico envasado incluye un envase que tiene una superficie interior y un compartimiento de contención para proteger el dispositivo médico y que se encuentra dentro del envase. En esta realización, al menos una superficie del compartimiento de contención incluye un agente antimicrobiano dispuesto sobre la misma, presente en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el compartimiento de contención. En una realización alternativa, la superficie interior del envase y al menos una superficie del compartimiento de contención incluyen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, presente en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el envase y el

compartimiento de contención. El dispositivo médico envasado también incluye al menos un dispositivo médico posicionado dentro del compartimiento de contención. El dispositivo médico también tiene una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas. El agente antimicrobiano está presente sobre el dispositivo médico, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el dispositivo médico. El agente antimicrobiano dispuesto sobre el envase, el compartimiento de contención y el dispositivo médico puede seleccionarse entre compuestos antimicrobianos que incluyen hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos.

Otra realización es un ensamblaje de sutura antimicrobiana que comprende un compartimiento de contención que comprende una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose el agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre el compartimiento de contención; y una sutura posicionada dentro del compartimiento de contención, comprendiendo la sutura una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose el agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre la sutura.

Los dispositivos médicos descritos en el presente documento generalmente son dispositivos médicos implantables, incluyendo, aunque sin limitación, suturas mono y multifilamento, matrices quirúrgicas tales como matrices de reparación de hernias, tapones para hernias, espaciadores de grano para braquiterapia, clips de sutura, anclajes con sutura, matrices y películas para la prevención de la adhesión, y clips de nudo de sutura. También se incluyen dispositivos médicos implantables que son absorbibles y no absorbibles. Un polímero absorbible se define como un polímero que, cuando se expone a condiciones fisiológicas, se degradará y absorberá por el cuerpo durante un periodo de tiempo. Los dispositivos médicos absorbibles típicamente se forman a partir de polímeros absorbibles convencionales, generalmente conocidos incluyendo, aunque sin limitación, glicólido, láctido, co-polímeros de glicólido, o mezclas de polímeros, tales como polidioxanona, policaprolactona y equivalentes de los mismos. Preferiblemente, los polímeros incluyen materiales poliméricos seleccionados entre el grupo que consiste en glicólico polimerizado a más de aproximadamente el 70%, láctido polimerizado a más del 70%, 1,4-dioxan-2-ona polimerizado, polipéptido a más de aproximadamente el 70%, copolímeros de glicólido y láctido, compuestos celulósicos y derivados celulósicos a más de aproximadamente el 70%. Ejemplos de dispositivos médicos absorbibles incluyen suturas mono y multifilamento. La sutura multifilamento incluye suturas en las que se forma una pluralidad de filamentos en una estructura trenzada. Los ejemplos de dispositivos médicos no absorbibles incluyen suturas mono y multifilamento, matrices quirúrgicas tales como matrices de reparación de hernias, tapones para hernias y espaciadores de grano para braquiterapia, que pueden ser poliméricas o no poliméricas.

Los agentes antimicrobianos adecuados pueden seleccionarse entre, aunque sin limitación, hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, o combinaciones de los mismos. En particular, el agente antimicrobiano puede ser un 2-hidroxi difenil éter halogenado y/o un 2-aciloxi difenil éter halogenado, como se describe en la patente de Estados Unidos N° 3.629.477, y representado por la siguiente fórmula:



En la fórmula anterior, cada Hal representa átomos de halógeno idénticos o diferentes, Z representa hidrógeno o un grupo acilo, y w representa un número entero positivo que varía de 1 a 5, y cada uno de los anillos benceno, pero preferiblemente el anillo A, también puede contener uno o varios grupos alquilo inferior que pueden estar halogenados, un grupo alcoxi inferior, el grupo alilo, el grupo ciano, el grupo amino, o grupo alcanóilo inferior. Preferiblemente, los grupos metilo o metoxi están entre los grupos alquilo inferior y alcoxi inferior útiles, respectivamente, como sustituyentes en los anillos benceno. Se prefiere un grupo alquilo inferior halogenado, grupo trifluorometilo.

La actividad antimicrobiana similar a la de los halógeno-o-hidroxi-difenil éteres de la fórmula anterior también se obtiene usando los derivados O-acilo de los mismos que hidrolizan parcial o completamente en las condiciones de uso en la práctica. Los ésteres de ácido acético, ácido cloroacético, ácido metil o dimetilcarbámico, ácido benzoico, ácido clorobenzoico, ácido metilsulfónico y ácido clorometilsulfónico son particularmente adecuados.

Un agente antimicrobiano particularmente preferido dentro del alcance de la fórmula anterior es 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, habitualmente mencionado como triclosán (fabricado por Ciba Geigy con el nombre comercial Irgasan DP300 o Irgacare MP). El triclosán es un agente antimicrobiano de amplio espectro que se ha usado en una diversidad de productos, y es eficaz contra varios organismos habitualmente asociados con las ISQ. Dichos microorganismos incluyen, aunque sin limitación, el género *Staphylococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* resistente a metilicina, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, y combinaciones de los mismos.

Es ventajoso usar una composición de recubrimiento como vehículo para suministrar el agente antimicrobiano a la superficie del dispositivo donde dicho recubrimiento ya se usa de forma convencional en la fabricación del dispositivo, tal como, por ejemplo, suturas multifilamento absorbibles y no absorbibles. Pueden encontrarse ejemplos de dispositivos médicos, así como recubrimientos que pueden aplicarse a los mismos, en las patentes de Estados Unidos N° 4.201.216, 4.027.676, 4.105.034, 4.126.221, 4.185.637, 3.839.297, 6.260.699, 5.230.424, 5.555.976, 5.868.244, y 5.972.008. Como se divulga en la patente de Estados Unidos N° 4.201.216, la composición de recubrimiento puede incluir un polímero formador de película y una sal sustancialmente insoluble en agua de un ácido graso C₆ o superior. Como otro ejemplo, una composición de recubrimiento absorbible que puede usarse para un dispositivo médico absorbible puede incluir poli(oxilatos de alquileo) en los que los restos alquileo se obtienen de dioles C₆ o mezclas de dioles C₄ a C₁₂, que se aplica a un dispositivo médico a partir de una solución disolvente, como se divulga en la patente de Estados Unidos N° 4.105.034. Las composiciones de recubrimiento de la presente invención pueden incluir un polímero o co-polímero, que pueden incluir láctido y glicólido, como agente aglutinante. Las composiciones también pueden incluir estearato de calcio, como lubricante, y un agente antimicrobiano. Los dispositivos médicos que no emplean de forma convencional un recubrimiento en el procedimiento de fabricación, sin embargo, también pueden recubrirse con una composición que comprende un agente antimicrobiano. El recubrimiento puede aplicarse al dispositivo por, por ejemplo, recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por goteo suspendido, o cualquier otro medio de recubrimiento convencional.

Los dispositivos médicos absorbibles son sensibles a la humedad, es decir, son dispositivos que se degradarán si se exponen a la humedad en la atmósfera o en el cuerpo. Los especialistas en la técnica saben que los dispositivos médicos hechos de polímeros absorbibles pueden deteriorarse o perder su resistencia si entran en contacto con vapor de agua antes de su uso durante la cirugía. Por ejemplo, la propiedad deseable de retención de resistencia a tracción in vivo para suturas se perderá rápidamente si las suturas se exponen a la humedad durante cualquier periodo significativo de tiempo antes de su uso. Por lo tanto, es deseable usar un envase sellado herméticamente para dispositivos médicos absorbibles. Un envase sellado herméticamente se define en este documento para indicar un envase hecho de un material que sirve como barrera estéril y también como barrera para gases, es decir, evita o inhibe sustancialmente la penetración de humedad y gas.

Los materiales útiles para construir el envase para dispositivos médicos absorbibles, por ejemplo, incluyen productos de lámina metálica convencionales de una capa y múltiples capas, a menudo mencionados como láminas termo-sellables. Estos tipos de productos de lámina se divulgan en la patente de Estados Unidos N° 3.815.315. Otro tipo de producto de lámina que puede utilizarse es un laminado de aluminio mencionado en el campo de la técnica como una lámina desprendible. Se desvelan ejemplos de dichas láminas desprendibles y sustratos en la patente de Estados Unidos N° 5.623.810. Si se desea, pueden usarse películas poliméricas no metálicas convencionales además de o en lugar de láminas metálicas para formar el envase para dispositivos médicos absorbibles. Dichas películas son poliméricas y pueden incluir poliolefinas convencionales, poliésteres, acrílicos y similares, combinaciones de los mismos y laminados. Estas películas poliméricas inhiben sustancialmente la penetración de la humedad y el oxígeno y pueden recubrirse con recubrimientos convencionales, tales como, por ejemplo, recubrimientos minerales que disminuyen o reducen la intrusión de gases. El envase puede comprender una combinación de polímero y láminas metálicas, particularmente un compuesto multi-capa de polímero/lámina metálica.

Los dispositivos médicos no absorbibles pueden envasarse en cualquiera de los materiales descritos anteriormente. Además, es deseable envasar dispositivos médicos no absorbibles en un envase hecho de un material que sirve como barrera estéril, tal como un material poroso, es decir, papel de calidad médica, o una película polimérica que es permeable a la humedad y los gases, es decir, película TYVEK, fabricada por DuPont y hecha de fibras de polietileno de alta densidad.

Los envases para agujas quirúrgicas, suturas y combinaciones que incluyen la sutura y una aguja quirúrgica típicamente comprenden una bandeja de sutura como compartimiento de contención, para albergar de forma protegida la sutura y/o la aguja quirúrgica en su sitio. Un tipo de compartimiento de contención típicamente usado para agujas quirúrgicas y/o suturas es un envase plegable hecho de un papel duro de calidad médica. Un envase plegable típicamente tendrá una pluralidad de paneles plegables y pestañas de recorte y bolsillos de pestaña. Los envases plegables para agujas quirúrgicas y suturas se ilustran y desvelan en las siguientes patentes, cada una de las cuales se incorpora por la presente por referencia en su totalidad: patentes de Estados Unidos N° 4.126.221, 4.120.395 y 5.555.976. Otro compartimiento de contención convencionalmente usado para agujas quirúrgicas y/o suturas es una bandeja de plástico moldeada que tiene un fondo central rodeado por un canal bobinado exterior para recibir y retener una sutura, por ejemplo, un canal oval. El compartimiento de contención puede incluir adicionalmente una cubierta de plástico o papel de calidad médica que puede montarse en la parte superior del

canal bobinado, o la bandeja de plástico moldeada puede tener elementos de retención moldeados, para mantener la sutura en el canal. La bandeja de plástico moldeada puede estar fabricada de un material termoplástico seleccionado entre el grupo que consiste en poliéster, poli(cloruro de vinilo), polipropileno, poliestireno, y polietileno. Los compartimientos de contención que tienen canales bobinados se ilustran en las siguientes: patentes de Estados Unidos N° 4.967.902, 5.213.210 y 5.230.424.

Los microorganismos del género *Staphylococcus* son los más predominantes de todos los organismos asociados con infección en el sitio quirúrgico relacionada con el dispositivo. *S. aureus* y *S. epidermidis* están habitualmente presentes sobre la piel del paciente y por tanto se introducen fácilmente en las heridas. Uno de los agentes antimicrobianos más eficaces contra *Staphylococcus* es 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter. Este compuesto tiene una concentración mínima inhibitoria (CMI) contra *S. aureus* de 0,01 ppm, medida en un medio de cultivo adecuado y descrita por Bhargava, H. y col, en la American Journal of Infection Control, Junio 1996, páginas 209-218. La CMI para un agente antimicrobiano particular y un microorganismo particular se define como la concentración mínima de ese agente antimicrobiano que debe estar presente en un medio de cultivo por lo demás adecuado para ese microorganismo, para hacer que el medio de cultivo sea inadecuado para ese microorganismo, es decir, la concentración mínima para inhibir el crecimiento de ese microorganismo. La expresión "una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana" como se usa en este documento se define como la concentración mínima inhibitoria para *S. aureus* o mayor.

Se observa una demostración de esta CMI en el procedimiento de susceptibilidad de difusión en disco. Un disco de papel de filtro, u otro objeto, impregnado con un agente antimicrobiano particular se aplica a un medio de agar que se inocula con el organismo de ensayo. Donde el agente antimicrobiano se difunde a través del medio, y siempre que la concentración del agente antimicrobiano esté por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), ningún organismo susceptible crecerá en o alrededor del disco hasta cierta distancia. Esta distancia se llama zona de inhibición. Suponiendo que el agente antimicrobiano tiene una tasa de difusión en el medio, la presencia de una zona de inhibición alrededor de un disco impregnado con un agente antimicrobiano indica que el organismo está inhibido por la presencia del agente antimicrobiano en el medio de cultivo por lo demás satisfactorio. El diámetro de la zona de inhibición es inversamente proporcional a la CMI.

Como alternativa, la concentración de triclosán sobre la superficie de un dispositivo médico tal como una sutura recubierta puede ser mayor de aproximadamente 0,01 ppm (p/p del recubrimiento) o entre aproximadamente 30 ppm a 5.000 ppm (p/p de la sutura). La concentración de triclosán sobre la superficie del envase o el compartimiento de contención puede ser entre aproximadamente 5 ppm a 5.000 ppm (p/p del envase o el compartimiento). Para otras aplicaciones particulares, sin embargo, pueden ser útiles cantidades mayores de agente antimicrobiano y deben considerarse dentro del alcance de la presente invención.

Procedimiento para fabricar un dispositivo médico antimicrobiano envasado

De acuerdo con diversos procedimientos de la presente invención, puede proporcionarse un envase y un compartimiento de contención que estén inicialmente libres sustancialmente de un agente antimicrobiano, es decir, se pretende que no haya agente antimicrobiano presente sobre las superficies del envase o el compartimiento de contención. Se posiciona un dispositivo médico, que tiene un agente antimicrobiano dispuesto sobre el mismo, dentro del envase o compartimiento de contención. Posteriormente, el envase, el compartimiento de contención si se utiliza y el dispositivo médico se someten a condiciones tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una parte del agente antimicrobiano del dispositivo médico al envase y/o al compartimiento de contención.

La tasa de transferencia de un agente antimicrobiano tal como triclosán del dispositivo médico al envase y/o el compartimiento de contención depende sustancialmente de las condiciones de tiempo, temperatura y presión en las que se procesa, almacena y manipula el envase con el compartimiento de contención y el dispositivo médico. Por ejemplo, la Figura 1 ilustra que el triclosán es capaz de transferirse de una sutura hasta un compartimiento de contención (en un vial cerrado a presión atmosférica) cuando la temperatura se mantiene a 55C durante un periodo de tiempo. Las condiciones para transferir por vapor de forma eficaz un agente antimicrobiano tal como triclosán incluyen un entorno cerrado, presión atmosférica, una temperatura de más de 40C, durante un periodo de tiempo que varía de 4 a 8 horas. También se incluye cualquier combinación de presión y temperatura para dar una presión parcial para el agente antimicrobiano que es igual a la presión parcial dada en las condiciones descritas anteriormente, en combinación con un periodo de tiempo suficiente para dar una cantidad o concentración eficaz del agente antimicrobiano sobre el envase y/o compartimiento de contención, es decir, la concentración mínima inhibitoria (CMI) o mayor. Específicamente, los especialistas en la técnica saben que si la presión se reduce, la temperatura puede reducirse para conseguir la misma presión parcial. Como alternativa, si la presión se reduce, y la temperatura se mantiene constante, puede acortarse el tiempo requerido para dar una cantidad o concentración eficaz del agente antimicrobiano sobre el envase y/o compartimiento de contención. Aunque una parte del agente antimicrobiano se transfiere al envase y/o el compartimiento de contención durante este procedimiento, se retiene una segunda parte sobre la superficie del dispositivo médico. Por consiguiente, después de la transferencia, el dispositivo médico y el envase y/o el compartimiento de contención contienen el agente antimicrobiano en una cantidad eficaz para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre los mismos y a su alrededor.

Los dispositivos médicos típicamente se esterilizan para convertir a los microorganismos localizados sobre los mismos en no viables. En particular, se entiende que estéril, en el campo de la técnica, indica un nivel mínimo de esterilidad asegurada de 10^{-6} . Se describen ejemplos de procedimientos de esterilización en las patentes de Estados Unidos N° 3.815.315, 3.068.864, 3.767.362, 5.464.580, 5.128.101 y 5.868.244. Específicamente, los dispositivos médicos absorbibles pueden ser sensibles a radiación y calor. Por consiguiente, puede ser deseable esterilizar dichos dispositivos usando gases o agentes esterilizantes convencionales, tales como, por ejemplo, óxido de etileno gaseoso.

A continuación se describe un procedimiento de esterilización con óxido de etileno, ya que están presentes las condiciones de tiempo, temperatura y presión para la transferencia por vapor de una parte del agente antimicrobiano del dispositivo médico al envase y/o el compartimiento de contención, en un procedimiento de esterilización con óxido de etileno. Sin embargo, las condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para la transferencia por vapor del agente antimicrobiano del dispositivo médico al envase y/o el compartimiento de contención pueden lograrse solas o en otros tipos de procedimientos de esterilización, y no se limitan a un procedimiento de esterilización con óxido de etileno o a procedimientos de esterilización en general.

Como se ha analizado anteriormente, los dispositivos médicos absorbibles son sensibles a la humedad y, por lo tanto, a menudo se envasan en envases sellados herméticamente, tales como envases de lámina sellados. Sin embargo, los envases de lámina sellados también son impermeables al gas esterilizante. Para compensar esto y utilizar envases de lámina en procedimientos de esterilización con óxido de etileno gaseoso, se han desarrollado procedimientos que usan envases de lámina que tienen aberturas permeables o accesibles a gases (por ejemplo, polímero TYVEK). Las aberturas permeables a gases se montan en un extremo abierto del envase y permiten el paso de aire, vapor de agua y óxido de etileno al interior del envase. Después de completarse el procedimiento de esterilización, el envase se sella cerca de la abertura, y la abertura se corta o elimina de otro modo, produciendo de este modo un envase sellado herméticamente impermeable a gases. Otro tipo de envase de lámina que tiene una abertura es un envase tipo bolsa que tiene una abertura montada cerca de un extremo del envase, donde la abertura se sella en un lado del envase creando una sección ventilada. Después de completarse el procedimiento de esterilización, el envase se sella cerca de la abertura, y el envase se corta por la sección ventilada.

El envase y el compartimiento de contención están sustancialmente libres de, y preferiblemente completamente libres de, agente antimicrobiano antes de la transferencia del agente antimicrobiano desde el dispositivo médico al envase y/o el compartimiento de contención. El dispositivo médico primero puede colocarse dentro del compartimiento de contención, si es necesario, y después dentro del envase. Después de haberse formado el sellado periférico y los sellados laterales en el envase, el dispositivo médico envasado puede colocarse en una unidad de esterilización con óxido de etileno convencional. Si el envase es un envase de lámina, pueden usarse las aberturas permeables a gases descritas anteriormente. Antes de iniciar el ciclo, puede calentarse la unidad de esterilización a una temperatura interna de aproximadamente 25°C. La unidad de esterilización se mantiene a aproximadamente 22 a 37°C durante todo el ciclo de humidificación y esterilización. A continuación, puede extraerse un vacío en la unidad de esterilización para conseguir un vacío de aproximadamente 1,8 a 6,0 kPa. En un ciclo de humidificación, después puede inyectarse vapor para proporcionar una fuente de vapor de agua para el producto a esterilizar. Los dispositivos médicos envasados pueden exponerse a vapor de agua en la unidad de esterilización durante un periodo de tiempo de aproximadamente 60 a 90 minutos. Los tiempos pueden variar, sin embargo, dependiendo del dispositivo médico que se esté esterilizando.

Después de esta parte de humidificación del ciclo, la unidad de esterilización puede presurizarse por la introducción de gas inerte seco, tal como gas nitrógeno, a una presión entre aproximadamente 42 y 48 kPa. Una vez se ha alcanzado la presión deseada, puede introducirse óxido de etileno puro en la unidad de esterilización hasta que la presión alcance aproximadamente 95 kPa. El óxido de etileno puede mantenerse durante un periodo de tiempo eficaz para esterilizar el dispositivo médico envasado. Por ejemplo, el óxido de etileno puede mantenerse en la unidad de esterilización durante aproximadamente 360 a aproximadamente 600 minutos para suturas quirúrgicas. El tiempo necesario para esterilizar otros dispositivos médicos puede variar dependiendo del tipo de producto y el envasado. El óxido de etileno después puede evacuarse de la unidad de esterilización y la unidad puede mantenerse al vacío a una presión de aproximadamente 0,07 kPa durante aproximadamente 150 a 300 minutos para retirar la humedad residual y el óxido de etileno de los dispositivos médicos envasados esterilizados. La presión en la unidad de esterilización puede devolverse a presión atmosférica.

La siguiente fase del procedimiento es un ciclo de secado. El dispositivo médico envasado puede secarse por exposición a nitrógeno seco y vacío durante varios ciclos, suficientes para eliminar de forma eficaz la humedad residual y el vapor de agua del dispositivo médico envasado hasta un nivel preseleccionado. Durante estos ciclos, el dispositivo médico envasado puede someterse a varios aumentos y disminuciones de presión, a temperaturas mayores de la temperatura ambiente. Específicamente, la temperatura de la camisa de la cámara de secado puede mantenerse a una temperatura entre aproximadamente 53°C a 57°C durante todo el ciclo de secado. Sin embargo, pueden emplearse temperaturas mayores, tales como de aproximadamente 65°C a 70°C para suturas, y mayores dependiendo del dispositivo médico que se esté esterilizando. Un ciclo de secado típico incluye las etapas de aumentar la presión con nitrógeno hasta aproximadamente 100 kPa, evacuar la cámara hasta una presión de aproximadamente 0,07kPa durante un periodo de 180 a 240 minutos, reintroducir nitrógeno hasta una presión de 100 kPa y hacer circular el nitrógeno durante aproximadamente 90 minutos, evacuar la cámara hasta una presión de

aproximadamente 0,01 kPa durante un periodo de aproximadamente 240 a 360 minutos y mantener una presión de no más de 0,005 kPa durante 4 a 96 horas adicionales. Al final de los ciclos de humidificación, esterilización y secado, que típicamente duran aproximadamente 24 horas, el recipiente se devuelve a presión ambiente con gas nitrógeno seco. Una vez se ha completado el secado al nivel de humedad preseleccionado, el dispositivo médico envasado puede retirarse de la cámara de secado y almacenarse en un área de almacenamiento de humedad controlada.

Después de completarse el procedimiento de esterilización, el dispositivo médico antimicrobiano, el envase y/o el compartimiento de contención tienen sobre los mismos una cantidad del agente antimicrobiano eficaz para inhibir sustancialmente la colonización de bacterias sobre o cerca del dispositivo antimicrobiano, el envase y/o el compartimiento de contención.

Ejemplo 1

Se recubrió una serie de suturas de poliglactina 910 recubiertas de tamaño USP 5-0 convencionales con una composición de recubrimiento de triclosán al 2% de modo que la sutura contuviera aproximadamente un total de 23,2 µg de triclosán antes de la esterilización. Las suturas recubiertas se colocaron cada una en un envase descrito en este documento anteriormente incluyendo un componente de contención, es decir, una bandeja, para albergar la sutura y un componente de papel para cubrir la sutura en la bandeja. La sutura en el componente de contención y el embalaje se esterilizaron como se ha descrito en este documento anteriormente. Después de la esterilización, se determinó que la sutura contenía aproximadamente 5,5 µg de triclosán, la bandeja aproximadamente 0,2 µg de triclosán, el componente de papel aproximadamente 2,3 µg de triclosán, y el recubrimiento termo-sellable del envase aproximadamente 1,5 µg de triclosán. El triclosán no recuperado después de la esterilización fue de aproximadamente 13,7 µg de triclosán. La Fig. 1 indica la transferencia de triclosán de la sutura antimicrobiana a la bandeja del envase como una función del tiempo a 55°C.

Después de la esterilización, se ensataron el componente de papel y la bandeja del envase esterilizado para las propiedades antimicrobianas utilizando un ensayo de zona de inhibición indicado a continuación en este documento. El ensayo de zona de inhibición es un procedimiento convencional para estimar los efectos inhibidores de sustancias antimicrobianas contra cepas bacterianas específicas de interés. Los ensayos de zona de inhibición son útiles para ensayar agentes difundibles. Según se difunde el agente desde el disco, disminuye logarítmicamente la concentración. La sensibilidad del organismo al agente se juzga por la aparición y tamaño de una zona donde no existe crecimiento, es decir, la zona de inhibición.

También se preparó un ejemplo comparativo de un envase que contenía una sutura disponible en el mercado convencional, es decir, que no tiene triclosán aplicado a la misma, y se ensayó para las propiedades antimicrobianas.

La Fig. 2 es una representación fotográfica de la zona de inhibición con respecto a una bandeja del envase antimicrobiano en una placa TSA expuesta a *Staphylococcus aureus*.

Los resultados de los ensayos de zona de inhibición para el componente de papel y la bandeja se enumeran en la Tabla 1. Las zonas se midieron para la bandeja y el componente de papel tanto tratados como no tratados. Como se muestra en la Tabla 1, estuvieron presentes zonas de inhibición para todos los componentes c tratados tanto contra *Staphylococcus aureus* como contra *Staphylococcus epidermidis*. Los componentes no tratados no mostraron zonas de inhibición.

Tabla 1. Ensayo de zona de inhibición para componente de envase

<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
Componente de envase tratado	Tamaño de zona	Componente de envase no tratado	Tamaño de zona
Bandeja	18 mm	Bandeja	0
Papel	13 mm	Papel	0
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Componente de envase tratado	Tamaño de zona	Componente de envase no tratado	Tamaño de zona
Bandeja	12 mm	Bandeja	0
Papel	13 mm	Papel	0

Ejemplo 2

Este ejemplo es un ensayo de inmersión acuosa de 24 horas. El propósito de este ensayo fue determinar el efecto de la exposición acuosa sobre las propiedades antimicrobianas del material de sutura para un intervalo de diámetros de sutura. Se cortaron asépticamente suturas estériles de tamaños USP 2-0, 3-0, 4-0, y 5-0, con y sin un recubrimiento de triclosán al 1% aplicado a las mismas, en trozos de 5 cm. La mitad de los trozos cortados se almacenó en una placa Petri estéril y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno seco durante 24 horas (sutura seca). La mitad de los trozos cortados se transfirió asépticamente a solución salina estéril al 0,85% y se incubó a 37°C durante 24 horas (suturas húmedas).

Las suturas secas y húmedas después se colocaron asépticamente en placas Petri estériles individuales y se expusieron a 100 microlitros de inóculo que contenía 105 unidades formadoras de colonias (UFC) de *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*. Se usaron diez réplicas de cada tamaño de sutura para cada organismo y para los grupos de muestras tanto secas como húmedas. Se vertió TSA en cada placa y se dejó solidificar. Las placas se incubaron a 37°C durante 48 horas. Después de la incubación, las placas se examinaron en un contador de colonias de campo oscuro y se midieron las zonas de inhibición.

Los resultados de los ensayos de zona de inhibición se enumeran en la Tabla 2. Estuvieron presentes zonas de inhibición para todos los tamaños de sutura de poliglactina 910 recubierta que tenían triclosán aplicado a las mismas. Las muestras tanto secas como húmedas mostraron zonas significativas de inhibición. Los controles de sutura de poliglactina 910 recubierta no tuvieron zonas de inhibición. Se representa una zona de inhibición típica en la Fig. 3.

Tabla 2. Ensayo de inmersión acuosa de 24 horas: diámetro de la zona de inhibición

	<i>Diámetro de zona promedio (mm)</i>			
	<i>S aureus</i>		<i>S epidermidis</i>	
	<i>Seco</i>	<i>Húmedo</i>	<i>Seco</i>	<i>Húmedo</i>
<i>Material de sutura</i>				
Tamaño 2-0				
+ Triclosán	10	9	10	9
Control	0	0	0	0
Tamaño 3-0				
+ Triclosán	10	10	10	8
Control	0	0	0	0
Tamaño 4-0				
+ Triclosán	10	3	10	2
Control	0	0	0	0
Tamaño 5-0				
+ Triclosán	10	3	10	2
Control	0	0	0	0

Todas las muestras de sutura fueron de diferentes lotes. El diámetro de zona promedio se basa en placas por triplicado.

Como se muestra en la Fig. 3, se observaron áreas de crecimiento bacteriano inhibido alrededor de sutura de poliglactina 910 recubierta que contenía triclosán, mientras que la sutura de control sin triclosán tuvo crecimiento bacteriano confluyente. La respuesta fue similar para *Staphylococcus epidermidis* (mostrado), *Staphylococcus aureus*, SARM, y SERM, y fue constante para una diversidad de tamaño de sutura.

Ejemplo 4

Este ejemplo se refiere a un ensayo de inmersión acuosa de 7 días. El propósito de este ensayo fue determinar si el efecto antimicrobiano del tratamiento con triclosán resistiría durante 7 días en un entorno acuoso tamponado.

5 Se cortaron asépticamente sutura de poliglactina 910 recubierta de tamaño USP 2-0 estéril recubierta con una solución de recubrimiento de triclosán al 1%, 2%, y 3%, respectivamente, y sutura de poliglactina recubierta de tamaño USP 2-0 esterilizada con óxido de etileno en trozos de 5 cm. Las muestras se ensayaron cada una para 7 días por triplicado.

10 En el día 1, se colocaron 3 trozos de cada material de sutura en placas Petri estériles individuales y se inocularon con 0,1 ml de organismo de exposición que contenía aproximadamente 10^4 UFC. Se vertió TSA en cada placa y se dejó que solidificara. Todos los trozos restantes de material de sutura se colocaron placed en 100 ml de solución salina al 0,85% (PBS) tamponada con fosfato estéril. Cada 24 horas durante los siguientes 6 días, se retiraron 3 trozos de cada material de sutura del PBS, se inocularon, y se sembraron por vertido en tripticasa/soja/agar (TSA). Todas las placas se incubaron a 37°C durante 48 horas y las placas se examinaron para la presencia o ausencia de una zona de inhibición.

15 Los resultados para el ensayo de 7 días se presentan en la Tabla 4. La sutura de poliglactina 910 recubierta con triclosán produjo zonas de inhibición después de cada exposición. La sutura de poliglactina 910 recubierta de control sin triclosán no produjo inhibición del crecimiento.

Tabla 4. Ensayo de inmersión acuosa de 7 días: diámetro de la zona de inhibición

	Día	Diámetro de zona promedio (mm)						
		1	2	3	4	5	6	7
Recubrimiento con triclosán								
1%		20	18	20	20	19	21	20
2%		24	20	22	21	24	24	23
3%		27	25	15	25	27	30	27
Control (0%)		0	0	0	0	0	0	0

20 Todas las muestras de sutura fueron de diferentes lotes. El diámetro promedio se basa en placas por triplicado.

Este ejemplo es una demostración de la eficacia de la sutura antimicrobiana donde muestras de la sutura antimicrobiana y una sutura convencional se expusieron por separado cada una por inmersión en tampón acuoso como un modelo de las condiciones fisiológicas durante hasta siete días. En cada día, se retiraron muestras tanto de la sutura convencional como de la sutura antimicrobiana de la invención y se colocaron en palcas tripticasa/soja/agar (TSA) que se habían inoculado con una exposición de Staphylococcus de 10^4 unidades formadoras de colonias (UFC). Como se muestra en la Tabla 4, la sutura antimicrobiana de la invención desarrolló una zona de inhibición alrededor de la misma en la placa, incluso después de siete días de inmersión, proporcionando evidencias de que la concentración del agente antimicrobiano en y alrededor de la suture antimicrobiana de la invención aún estaba por encima de la CMI, mientras que las suturas convencionales, tratadas de forma similar, no desarrollaron zonas de inhibición, es decir, los microorganismos crecían libremente en y alrededor de la sutura convencional.

Ejemplo 6

Este ejemplo se refiere a microscopía electrónica de barrido. Se prepararon imágenes por microscopía electrónica de barrido (MEB) usando suturas que se habían expuesto a SERM en caldo de cultivo. Se colocaron hilos individuales de 15,24 cm (6 pulgadas) de sutura de poliglactina 910 recubierta de tamaño USP 2-0 recubierta con solución de recubrimiento de triclosán al 0,5% en tubos diferentes que contenían 30 ml de TSB estéril y se inocularon con 0,1 ml de un cultivo de 24 horas del organismo de exposición en TSB. También se prepararon hilos individuales de 15,24 cm (6 pulgadas) de sutura Polysorb® (lactomer 9-1 trenzado) de tamaño USP 2-0, disponible en United States Surgical Corporation, y que no contenía triclosán, del mismo modo. Los tubos se incubaron durante 24 horas a 37°C. Después de la incubación, las suturas se prepararon para MEB del siguiente modo.

40 Cada hilo de la sutura se retiró del caldo y se aclaró por agitación con vórtice en 100 ml de solución salina estéril durante 10 segundos. Los hilos aclarados se fijaron en formalina tamponada al 10% durante 5 minutos. Los hilos fijados se deshidrataron en etanol usando exposiciones secuenciales de 5 minutos de etanol al 50%, 70%, 85%, 95%, y 100%. Se realizó una deshidratación final usando una exposición de 5 minutos en hexametilenodisilazano. Las muestras se secaron al aire antes de la MEB. La MEB usada para la formación de imágenes de las bacterias fue

con un microscopio electrónico de barrido JSM-5900LV de JEOL (Japan Electronics and Optics Laboratory).

Las Fig. 4 y 5 ilustran las diferencias entre la sutura tratada con triclosán (a) y la sutura no tratada (b). La sutura tratada con triclosán tuvo muy pocas bacterias asociadas con la misma en cualquier parte de la superficie, mientras que la sutura no tratada estaba recubierta de forma uniforme y en gran medida con bacterias.

5 Los datos presentados anteriormente indican que la sutura de poliglactina 910 recubierta con triclosán muestra actividad antimicrobiana in vitro contra *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* en comparación con los controles no tratados. Esta actividad es evidente en un intervalo de diámetros de sutura. La actividad antimicrobiana resiste a pesar de la exposición prolongada a un entorno acuoso tamponado. Las cepas resistentes a metilicina de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* se inhibieron después de 24 horas de extracción acuosa por la poliglactina 910 con triclosán a bajas concentraciones de triclosán. Bajos niveles de triclosán sobre la sutura son suficientes para reducir enormemente la colonización de la sutura en comparación con los controles, como se ilustra por microscopía electrónica de barrido. Estos datos apoyan la conclusión de que la sutura de poliglactina 910 recubierta con triclosán proporciona un efecto antimicrobiano suficiente para evitar la colonización in vitro de la sutura por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

15 Además, los dispositivos médicos recubiertos pueden ser estables durante periodos prolongados de tiempo. Durante el almacenamiento, los dispositivos recubiertos pueden mantener una cantidad suficiente de triclosán para mostrar efectos antimicrobianos deseados. Pueden usarse ensayos de desgaste acelerado convencionales para estimar las propiedades antimicrobianas después de la exposición a condiciones típicas de almacenamiento.

20 Tras la exposición a ensayos de desgaste acelerado, las suturas recubiertas con triclosán mostraron zonas de inhibición contra *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. En particular, las suturas recubiertas con triclosán se expusieron a 50°C durante 157 días. La Tabla 6 indica la pérdida de triclosán a partir de diversas suturas de poliglactina 910 secas recubierta de tamaño USP 2-0 con niveles variables de triclosán después de la exposición de las suturas a 50°C durante 157 días. La exposición tuvo lugar después de que las suturas se hubieran esterilizado con óxido de etileno y se hubieran colocado en una estancia caliente durante tres días. La Tabla 7 muestra las propiedades antimicrobianas de esas suturas después de cada exposición. Como se indica en la Tabla 7, se mostraron zonas de inhibición contra *Staphylococcus aureus* y también contra *Staphylococcus epidermidis* después de la exposición. Aunque no se mostraron zonas de inhibición contra *Streptococcus agalactiae* en estas condiciones de ensayo, se sabe que concentraciones mayores de triclosán inhiben el crecimiento de *Streptococcus agalactiae*. Es importante observar que los ensayos de desgaste acelerado convencionales no emplean condiciones de almacenamiento en hospital reales, y por tanto, típicamente muestran escenarios del peor caso. Por tanto, se cree que la estabilidad de las suturas recubiertas con triclosán es significativamente más duradera en condiciones normales de almacenamiento.

Tabla 6. Pérdida de triclosán a 50°C para sutura de Vicryl seca 2-0 después de esterilización con óxido de etileno y 3 días en estancia caliente

Solución al 1%		Solución al 2%		Solución al 3%	
a 50°C	Irgacare	a 50°C	Irgacare	a 50°C	Irgacare
Días	ppm	Días	ppm	Días	ppm
0	200	0	295	0	333
3	127	3	216	3	266
3	132	3	235	3	291
3	156	3	230	3	291
11	94	11	163	11	227
11	91	11	163	11	213
18	89	18	140	18	189
32	69	32	120	32	155
58	58	58	108	58	164
157	59	157	118	157	130
157	39	157	79	157	101

ES 2 389 371 T3

Tabla 7: Zonas de inhibición para sutura de Vicryl seca 2-0 después de exposición a 50°C durante 157 días

Conc. recubrimiento triclosán (%)	Triclosán sobre la sutura (ppm)	Condiciones almacenamiento/ ciclo esterilización	Zona de inhibición (Sí/No)					
			S. aureus		Strep agalacticae		S. epidermidis	
			24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
			No	No	No	No	No	No
1,0	39	50C durante 157 días / ciclo N	Sí	No	No	No	Sí	Sí
2,0	79	50C durante 157 días / ciclo N	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
3,0	101	50C durante 157 días / ciclo N	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
1,0	59	50C durante 157 días I ciclo N	Sí	No	No	No	Sí	Sí
2,0	118	50C durante 157 días / ciclo N	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
3,0	130	50C durante 157 días / ciclo N	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí

REIVINDICACIONES

1. Un ensamblaje de sutura antimicrobiana que comprende:

5 un compartimiento de contención que comprende una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre dicho compartimiento de contención; y
 10 una sutura posicionada dentro del compartimiento de contención, comprendiendo la sutura una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre la sutura.

2. El ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sutura tiene un recubrimiento polimérico que contiene el agente antimicrobiano.

15 3. El ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sutura está formada a partir de una pluralidad de filamentos poliméricos.

4. El ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sutura es una estructura monofilamento.

5. El ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la pluralidad de filamentos está formada en una estructura trenzada.

20 6. El ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la pluralidad de filamentos está formada a partir de un material que es absorbible en condiciones fisiológicas.

7. El ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende adicionalmente una aguja.

8. El ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compartimiento de contención comprende adicionalmente un canal de bobinado o miembros de retención para asegurar la sutura.

25 9. El ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende adicionalmente una cubierta de papel o plástico posicionada sobre el canal bobinado o miembros de retención, en el que la cubierta comprende una o más superficies que tienen dicho agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre dicha cubierta.

30 10. El ensamblaje de sutura antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compartimiento de contención comprende una o más superficies que tienen entre 5 ppm y 5000 ppm de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter dispuesto sobre las mismas, para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre dicho compartimiento de contención; y
 35 la sutura es una sutura trenzada alargada dispuesta dentro del compartimiento de contención, estando formada dicha sutura trenzada alargada a partir de una pluralidad de filamentos de un material polimérico que comprende glicólido polimerizado a más del 70% y que comprende una o más superficies que tienen un recubrimiento dispuesto sobre las mismas, comprendiendo dicho recubrimiento un polímero absorbible formador de película, una sal sustancialmente insoluble en agua de un ácido graso y entre 30 ppm y 5000 ppm de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre sutura trenzada.

11. Un dispositivo médico envasado que tiene propiedades antimicrobianas, que comprende:

40 al menos un envase que comprende una superficie interior que tiene un agente antimicrobiano dispuesto sobre la misma, seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre dicho envase; y

45 al menos un dispositivo médico implantable posicionado dentro de dicho al menos un envase, seleccionándose dicho dispositivo médico entre el grupo que consiste en suturas, matrices quirúrgicas, tapones para hernias, espaciadores para braquiterapia con semillas, clips de sutura, anclajes con sutura, matrices y películas para la prevención de la adhesión, y clips de nudo de sutura; y comprendiendo dicho dispositivo médico una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas,
 50 seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre dicho dispositivo médico.

12. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende:

un envase exterior que comprende una superficie interior que tiene un agente antimicrobiano dispuesto sobre la misma, seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres

halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre dicha superficie interior de dicho envase exterior; y el dispositivo médico envasado es el ensamblaje de sutura de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 13. El dispositivo médico envasado de la reivindicación 11, en el que el envase que comprende una superficie interior que tiene un agente antimicrobiano dispuesto sobre la misma, seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos, en una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana sobre dicho envase está sellado herméticamente.
- 10 14. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho dispositivo médico tiene un recubrimiento polimérico que contiene el agente antimicrobiano.
- 15 15. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho dispositivo médico está formado a partir de una pluralidad de filamentos.
16. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el dispositivo médico formado a partir de una pluralidad de filamentos es una sutura trenzada.
- 15 17. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la sutura trenzada es absorbible en condiciones fisiológicas.
18. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el dispositivo es una sutura monofilamento.
- 20 19. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la sutura monofilamento está formada a partir de un material polimérico que es absorbible en condiciones fisiológicas.
20. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el dispositivo médico se selecciona entre el grupo que consiste en matrices y películas quirúrgicas, tapones para hernias, espaciadores de grano para braquiterapia y clips de nudo quirúrgicos.
21. Un procedimiento para fabricar una sutura antimicrobiana envasada que comprende las etapas de:
- 25 proporcionar un compartimiento de contención que está sustancialmente libre de un agente antimicrobiano; posicionar una sutura dentro del compartimiento de contención, comprendiendo dicha sutura una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos;
- 30 colocar el compartimiento de contención que tiene sutura en un envase externo; y someter el envase externo, el compartimiento de contención y la sutura a condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano de la sutura al compartimiento de contención, reteniendo al mismo tiempo una cantidad eficaz de dicho agente antimicrobiano sobre la sutura, inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana sobre la sutura y el compartimiento de contención.
- 35 22. El procedimiento para fabricar una sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la cantidad eficaz del agente antimicrobiano se transfiere por vapor al compartimiento de contención durante un procedimiento de esterilización con óxido de etileno.
- 40 23. El procedimiento para fabricar una sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la etapa de someter el envase externo, el compartimiento de contención y la sutura a condiciones suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano comprende las etapas de:
- colocar el envase externo que tiene el compartimiento de contención y la sutura en su interior en una unidad de esterilización;
- 45 calentar la unidad de esterilización hasta una primera temperatura; ajustar la presión en la unidad de esterilización hasta un primer valor de presión; inyectar vapor en la unidad de esterilización para exponer el envase externo, el compartimiento de contención y la sutura a vapor de agua durante un primer periodo de tiempo;
- ajustar la presión dentro de la unidad de esterilización hasta un segundo valor de presión;
- 50 introducir un agente químico de esterilización en la unidad de esterilización; mantener el agente químico de esterilización en la unidad de esterilización durante un segundo periodo de tiempo para convertir a una cantidad suficiente de microorganismos dentro del envase en no viables; eliminar la humedad y el agente químico de esterilización residuales de la sutura; y secar la sutura antimicrobiana envasada a un nivel de humedad deseado.

24. El procedimiento para fabricar una sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la etapa de introducir un agente químico de esterilización comprende introducir óxido de etileno gaseoso en la unidad de esterilización.
- 5 25. El dispositivo médico envasado de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el dispositivo médico se selecciona entre el grupo que consiste en matrices y películas quirúrgicas, tapones para hernias, espaciadores de grano para braquiterapia y clips de nudo quirúrgicos.
- 10 26. Un procedimiento para fabricar un dispositivo médico envasado que comprende las etapas de proporcionar un envase que comprende una superficie interior que está sustancialmente libre de un agente antimicrobiano; posicionar un dispositivo médico dentro del envase, comprendiendo dicho dispositivo médico una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto sobre las mismas, seleccionándose dicho agente antimicrobiano entre el grupo que consiste en hidroxil éteres halogenados, aciloxidifenil éteres, y combinaciones de los mismos; y someter el envase y el dispositivo médico a condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano del dispositivo médico a la superficie interior del envase, reteniendo al mismo tiempo una cantidad eficaz de dicho antimicrobiano sobre el dispositivo médico, inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana sobre el dispositivo médico y la superficie interior del envase.
- 15

FIG. 1

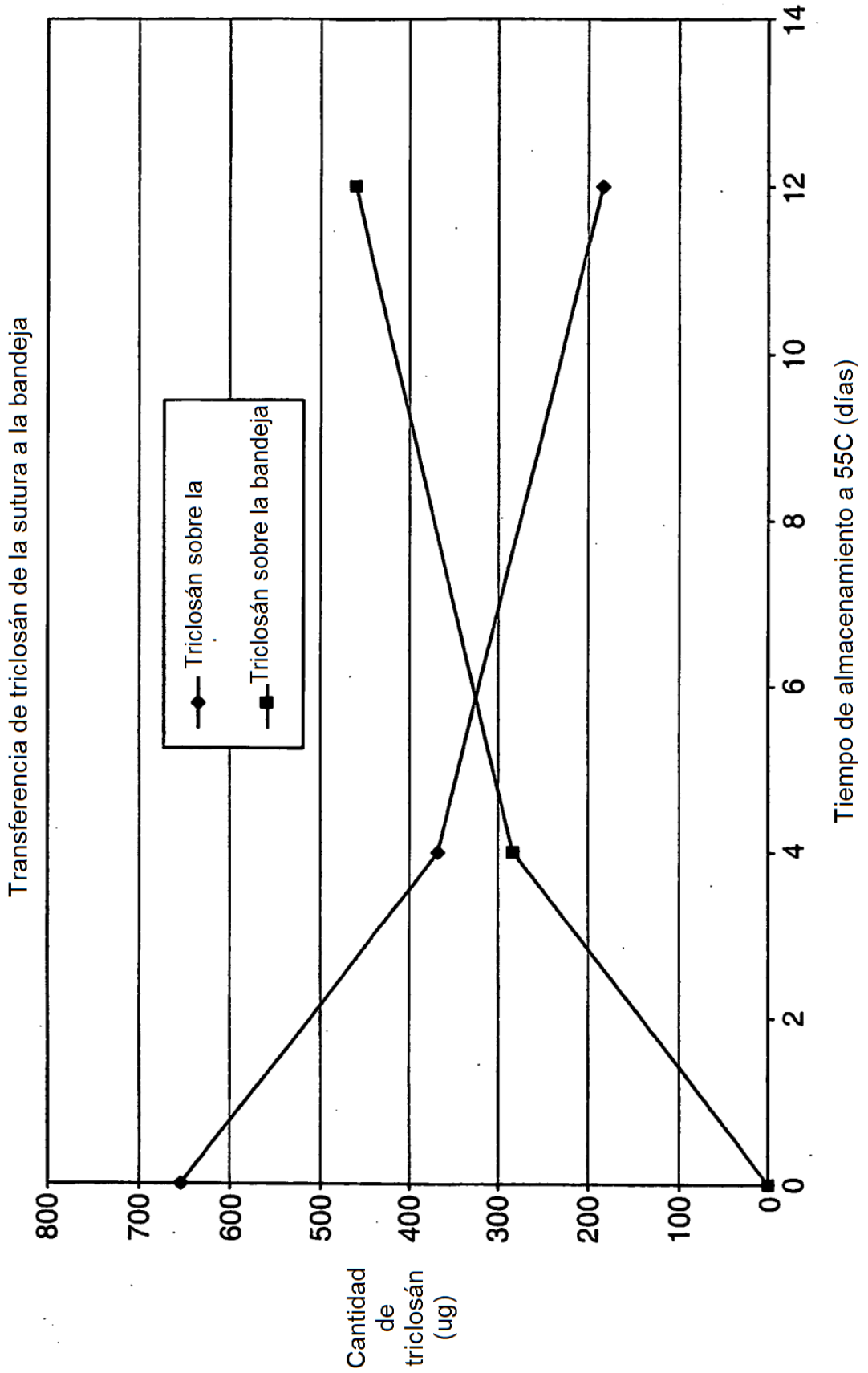


FIG. 2

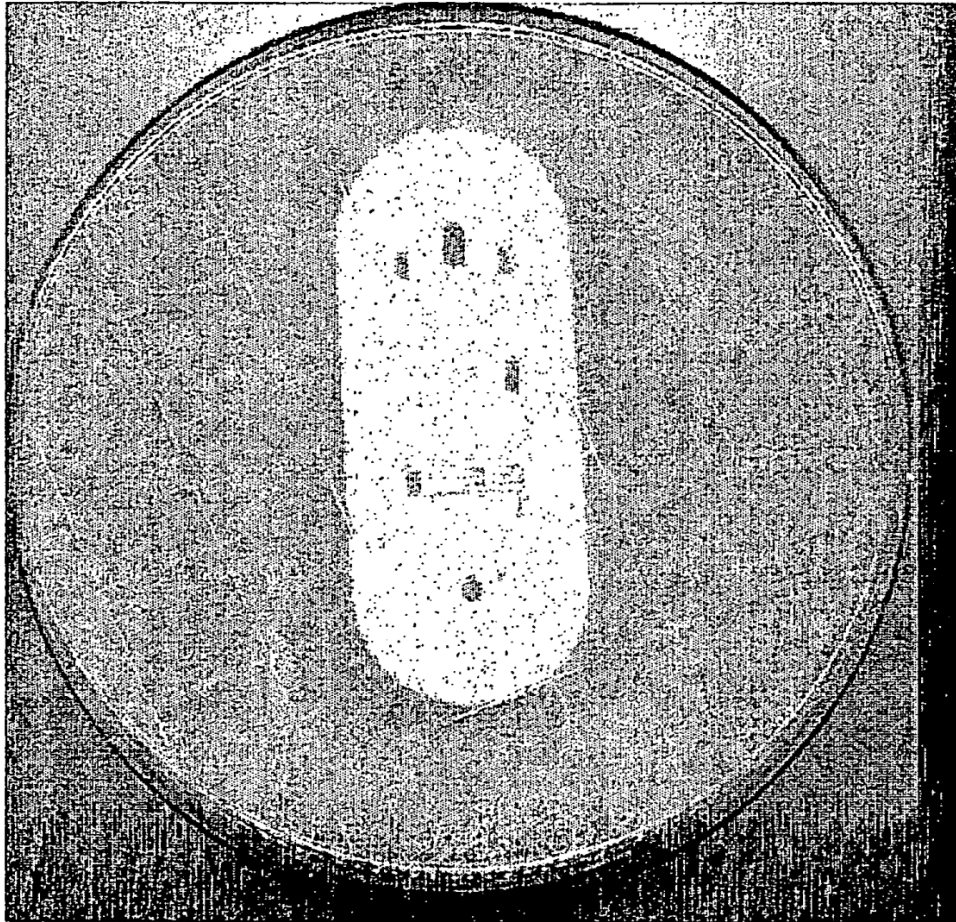


FIG. 3

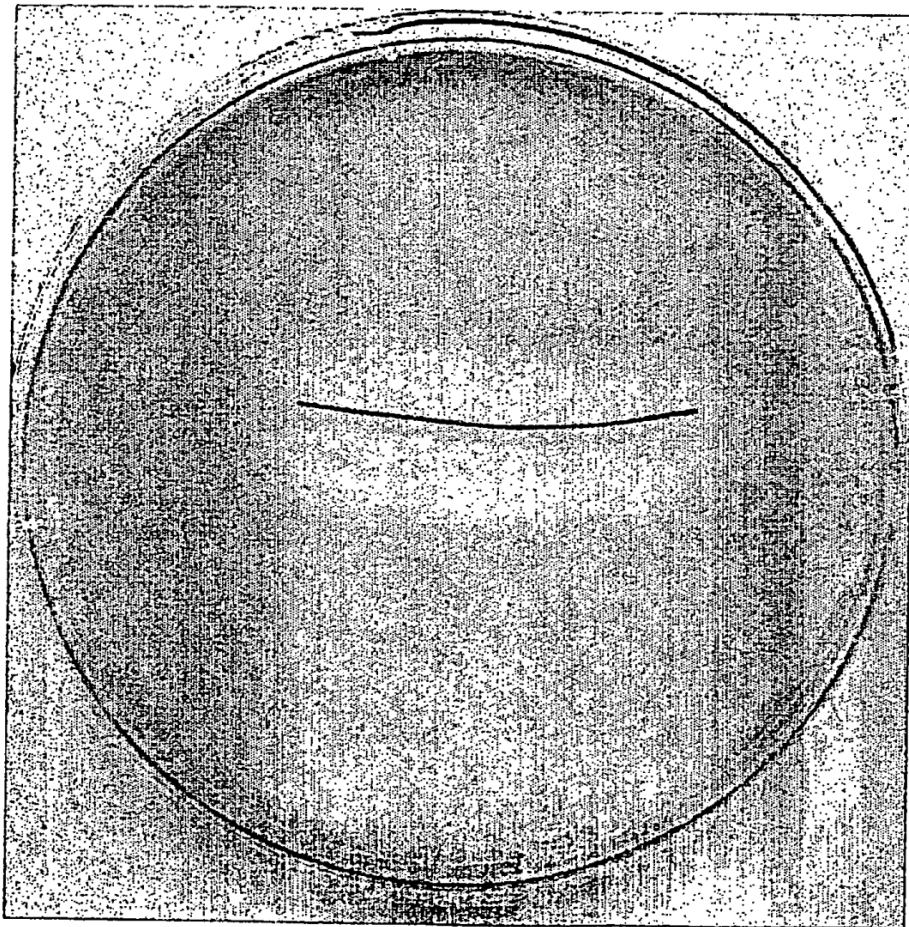


FIG. 4

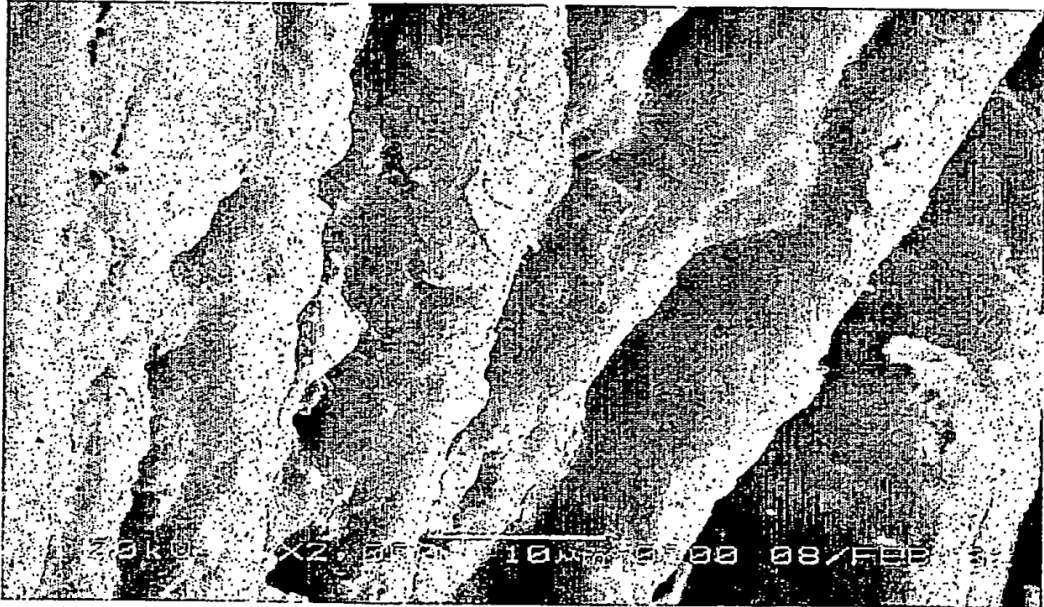


FIG. 5

