

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 428 000**

(51) Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08862267 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2219691**

(54) Título: **Barreras quirúrgicas que tienen propiedades inhibidoras de adhesión**

(30) Prioridad:

18.12.2007 US 958796

(73) Titular/es:

**ETHICON, INCORPORATED (100.0%)
RT. 22 WEST P.O. BOX 151
SOMERVILLE, NJ 08876-0151, US**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2013

(72) Inventor/es:

**VAN HOLLEN, ROBERT W. y
PATEL, JAGDISHCHANDRA C.**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 428 000 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

Barreras quirúrgicas que tienen propiedades inhibidoras de adhesión

5 La presente invención se refiere a barreras inhibidoras de adhesión.

La formación de adhesión es una complicación bien conocida de muchos tipos de procedimientos quirúrgicos, particularmente cirugías abdominales e intestinales. La formación de adhesión típicamente ocurre como resultado de la formación de un coágulo de fibrina, que se transforma en tejido cicatricial que conecta diferentes tejidos que normalmente están separados. Con frecuencia se requiere intervención quirúrgica con el fin de eliminar las adhesiones, aunque la adhesión puede, y a menudo lo hace, reaparecer después de la cirugía. El principal objetivo de las barreras inhibidoras de adhesión es interrumpir el mecanismo de formación de adhesión, que se cree que es el resultado de la difusión de fibrinógeno en el espacio entre los tejidos sometidos a trauma quirúrgico, causando de ese modo la formación de coágulos de fibrina en el espacio.

10
15 Como tales, las adhesiones post-quirúrgicas presentan un serio problema de salud de significativa relevancia económica clínica y médica. Las adhesiones abdominales no son solamente la causa principal de obstrucción del intestino delgado, sino también las principales fuentes de infertilidad y de dolor abdominal y pélvico. Se ha demostrado que las adhesiones post-quirúrgicas causan al menos aproximadamente el 20% de los casos de infertilidad y aproximadamente el 40% de los casos de dolor pélvico crónico.

20
25
30 Aunque se conoce que la incidencia de adhesiones post-quirúrgicas puede reducirse mediante varias mejoras en técnicas quirúrgicas y/o una mejor instrumentación, las adhesiones no se pueden prevenir sin terapia adyuvante, porque cada minuto el trauma puede inducir a su formación. En vista de esto, se han hecho esfuerzos significativos para proporcionar medios efectivos y métodos de tratamiento para reducir o prevenir tales adhesiones conectadas con cirugía. Se han presentado muchas sustancias y construcciones que tienen efectos positivos en las adhesiones quirúrgicas, tales como películas de colágeno, geles de colágeno y película de sodio hialuronato/carboximetilcelulosa y pegamento de fibrina.

35
40 Además de actuar como una barrera de adhesión, una formulación anti-adhesión exitosa debería ser "biocompatible", lo que significa que tiene un mínimo o ningún efecto tóxico o perjudicial médicaamente inaceptable en la función biológica del sujeto, y "bioabsorbible", lo que significa que puede absorberse por el tejido sin que se retenga una cantidad significativa en el sujeto como un dispositivo de implante. Se entenderá que el cuerpo colapsa tales materiales bioabsorbibles, por lo que los productos resultantes se excretan del mismo por varios medios, incluyendo el paso en la orina, heces o como dióxido de carbono en la respiración. De este modo, la formulación debería permanecer en el cuerpo durante un periodo de tiempo suficiente para ser efectiva en la separación de tejido y previniendo adhesiones, mientras el tejido la absorbe una vez que el peligro de formación de adhesión ha finalizado, minimizando de ese modo cualquier efecto a largo plazo que pueda resultar del uso de un dispositivo de implante.

45 La perforación es la segunda complicación más común de úlcera péptica y a menudo se asocia con el uso de AINE especialmente en la población mayor. Véase N Zaji, "Reparación laparoscópica de úlceras pépticas perforadas contra cirugía abierta convencional", Hospital Laparoscópico, Nueva Delhi, India, Julio 2007. Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con úlceras pépticas sufren perforación de estómago o duodeno, donde se desarrolla una peritonitis química inicialmente a partir de la secreción gástrica y duodenal después de contaminación bacteriana superimpuesta en horas. La infección de Helicobacter pylori juega un papel central en la génesis de úlcera péptica. Véase Graham, D. Y., "Tratamiento de úlceras pépticas causadas por Helicobacter pylori", 328 N Engl J Med 349-350 (1993).

50 La perforación de una úlcera duodenal permite la salida de contenidos gástricos y duodenales a la cavidad peritoneal con una resultante peritonitis química inicial. Si hay una pérdida continua de contenidos gastro-duodenales, puede darse una contaminación bacteriana de la cavidad peritoneal. Véase A. J. Donovan "Úlcera duodenal perforada: Un plan Terapéutico Alternativo", 133, ARCH SURG 1166-1171, (Nov 1998).

55
60 La patente de Estados Unidos nº 7.198.786 propone un método de reducción o prevención de adhesiones que se formarían en un paciente durante o después de cirugía mediante la administración a la superficie de la herida de un paciente una solución de fibrinógeno en una cantidad de aproximadamente 0,025 fibrinógeno/cm² a aproximadamente 0,25 ml fibrinógeno/cm² de la superficie que está en riesgo de desarrollo de adhesiones. También se propone el uso de fibrinógeno en una preparación que comprende fibrinógeno en una concentración de 20 a 80 mg/ml para la reducción o prevención de formación de adhesiones post-quirúrgicas.

65 EP 1.341.561 propone una material de vendaje con capas que comprende: una capa de hidrogel orientada a la herida y una capa barrera, donde la capa barrera comprende un material sensible al pH que es sustancialmente insoluble en agua a 25 °C bajo condiciones ácidas, pero sustancialmente soluble en agua a 25 °C bajo condiciones neutras o alcalinas. En uso, la capa de hidrogel se absorbe y se neutraliza gradualmente por el exudado de la herida hasta que su pH asciende a un nivel que causa disolución de la capa barrera, permitiendo de ese modo que el

exceso de exudado fluya de la capa de hidrógeno. También se proponen vendajes que comprenden capas barrera y métodos de uso de tales vendajes.

- 5 US 2004/0258723 A1 desvela una composición para uso como un vendaje oral, por ejemplo una composición blanqueadora dental que se aplica a los dientes que necesitan blanquearse y que se retira cuando se ha alcanzado el grado de blanqueamiento. La composición comprende un polímero hinchable con agua, insoluble en agua o un polímero soluble en agua, una mezcla de polímero hidrofílico y un oligómero complementario capas de un enlace de hidrógeno con el polímero hidrofílico.
- 10 EP 0 275 550 A1 desvela un dispositivo adhesivo para su aplicación al tejido corporal, por ejemplo en la cavidad oral, teniendo el dispositivo una capa adhesiva y una capa de apoyo colocada sobre un lado de la capa adhesiva. La capa adhesiva incluye uno o más polímeros de ácido acrílico que tienen propiedades adhesivas después de su disolución o hinchaón en agua, y al menos un derivado de celulosa insoluble en agua. La capa de apoyo es insoluble en agua o soluble en agua con moderación.
- 15 GB 2 393 655 desvela un dispositivo para tratamiento de heridas que comprende una envoltura impermeable al agua que tiene al menos una abertura donde la al menos una abertura en la envoltura está bloqueada por un material que se rompe en presencia de uno o más componentes de fluido de la herida transmitiendo de ese modo la sustancia terapéutica para contactar con el fluido de la herida.
- 20 20 A pesar de estos avances en la técnica, sería deseable proporcionar una barrera inhibidora de adhesión adecuada para su uso en la reducción o prevención de adhesiones post-quirúrgicas en un paciente. También sigue habiendo la necesidad de una barrera para contener los contenidos gástricos y duodenales de una úlcera perforada con el fin de minimizar el riesgo de más deterioro del área comprometida.
- 25 25 De acuerdo con la presente invención se proporciona una barrera quirúrgica para inhibir la formación de adhesiones en un paciente que ha sufrido un procedimiento quirúrgico. La barrera quirúrgica es como la expuesta en la reivindicación 1. Las características preferentes se exponen en las reivindicaciones 2 a 24. La barrera quirúrgica de la presente invención es adecuada para su uso en un método de inhibición de la formación de adhesiones en un paciente que ha sufrido un procedimiento quirúrgico. En una forma, la barrera quirúrgica incluye un recubrimiento polimérico orientado a la herida que comprende, consiste en, y/o consistente esencialmente en un polímero entérico, un polímero no entérico opcional y un plastificante opcional; y al menos un sustrato flexible, teniendo el al menos un sustrato flexible una superficie exterior, donde el recubrimiento polimérico se aplica a al menos un sustrato flexible para cubrir sustancialmente la al menos una superficie exterior del mismo.
- 30 35 En un aspecto, el polímero entérico se selecciona de hidroxipropilmetylcelulosa ftalato; hidroxipropilmetylcelulosa acetato succinato; derivado de acetato entérico; acetato de dimetylcelulosa; derivados de acrilato entérico; y derivados, sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.
- 35 40 El derivado de acetato entérico se selecciona de polivinil acetato ftalato, acetato butirato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato propionato de celulosa y acetato ftalato de celulosa.
- 40 45 El derivado de acrilato entérico puede incluir un polímero con base de polimetacrilato seleccionado de poli-(ácido metacrílico) poli(metil metacrilato) en una proporción de 1:2; y poli-(ácido metacrílico) poli(metil metacrilato) en una proporción de 1:1.
- 45 50 En otro aspecto más, el polímero entérico y el polímero no entérico opcional pueden estar presentes en el recubrimiento polimérico en una cantidad de 60:40 a 40:60 por peso.
- 50 55 En un aspecto más, el recubrimiento polimérico puede contener, en base al peso total del recubrimiento polimérico, desde 30 a 60 por ciento del polímero entérico; desde 30 por ciento a 60 por ciento del polímero no entérico; y desde 0 por ciento a 40 por ciento del plastificante.
- 55 60 En otro aspecto más, el al menos un sustrato puede estar configurado en una forma plana, forma de tipo paja, forma cilíndrica, forma fibrilar, forma de tipo filamento, o forma esférica y puede incluir una pluralidad de sustratos individuales.
- 60 65 Otro aspecto más, el al menos un sustrato flexible puede seleccionarse de una película, una tela no tejida, o tela tejida y comprende uno o más polisacáridos oxidados.
- 65 En un aspecto, el al menos un sustrato flexible comprende preferentemente por celulosa regenerada oxidada.
- En otro aspecto, la barrera quirúrgica puede haber incorporado en o adherido al recubrimiento polimérico una sustancia seleccionada de factores de coagulación sanguínea, estabilizadores, inhibidores de fibrinólisis, sustancias biológicas activas incluyendo antibióticos, sustancias quimioterapéuticas, factores del crecimiento

fibroblástico, factores del crecimiento celular y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, el recubrimiento polimérico puede aplicarse a al menos un sustrato flexible mediante pulverización, baño o recubrimiento para encapsular al menos un sustrato flexible.

5 En otro aspecto más, el recubrimiento polimérico puede aplicarse al menos a un sustrato flexible mediante laminación o coextrusión.

10 En un aspecto más, el polímero no entérico se selecciona de hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietiletilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa sódica, butirato de celulosa, acetato de acetaldehído dimetilcelulosa y sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.

15 En otro aspecto más, el recubrimiento polimérico comprende preferentemente un acetato ftalato de celulosa e hidroxipropilcelulosa, y dicho al menos un sustrato flexible comprende celulosa regenerada oxidada.

20 La presente barrera quirúrgica puede usarse en un método que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en aplicar una barrera inhibidora de adhesión a un área que se ha vuelto susceptible a la formación de adhesiones, incluyendo la barrera quirúrgica inhibidora de adhesión un recubrimiento polimérico orientado a la herida que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en un polímero entérico, un polímero no entérico opcional y un plastificante opcional; y al menos un sustrato flexible, donde el recubrimiento polimérico se aplica a al meno un sustrato flexible para cubrir sustancialmente la al menos una superficie exterior de la misma.

25 La presente barrera quirúrgica también puede usarse en un método de reparación de perforaciones, tales como gástrica, duodenal u otras perforaciones existentes en un área ácida, el método comprendiendo, consistiendo en, y/o consistiendo esencialmente en: cerrar la perforación con una barrera quirúrgica en forma de un parche, la barrera quirúrgica comprendiendo, consistiendo en, y/o consistiendo esencialmente en: i) un recubrimiento polimérico que comprende un polímero entérico, un polímero no entérico opcional y un plastificante opcional; y ii) al menos un sustrato flexible, teniendo el al menos un sustrato flexible al menos una superficie exterior, donde el recubrimiento polimérico se aplica a al menos un sustrato flexible para cubrir sustancialmente la al menos una superficie exterior del mismo.

30 Como se usa en el presente documento, "sustancialmente cubierto" significará que está cubierto más del 50%, por ejemplo, más del 60%, más del 70%, más del 80%, más del 90%, más del 95%, más del 97%, o más del 99% de un área de superficie exterior.

35 Como se usa en el presente documento, "entérico" significará que es capaz de disolverse en un pH superior al del estómago (de 1,5 a 3,0 pH), es decir, en un pH superior a 3,0 o superior a aproximadamente 5,0 o superior a aproximadamente 5,5 o superior a aproximadamente 6,0 o el que se encuentra en los intestinos, es decir, por ejemplo, superior a aproximadamente 7,0 o el que se encuentra en el duodeno del intestino delgado, es decir, por ejemplo, desde aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0 pH, o el que se encuentra en el intestino ciego o colon del intestino grueso, es decir, por ejemplo, desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0. Véase Vandamme T., "El uso de polisacáridos para fármacos diana al colon", 48 Car Poly 219-231 (2002).

40 45 En el presente documento se desvelan barreras quirúrgicas inhibidoras de adhesión. En una forma, la barrera quirúrgica incluye un recubrimiento polimérico que comprende un polímero entérico, un polímero no entérico opcional y un plastificante opcional; y al menos un sustrato, que puede ser un sustrato flexible, teniendo el al menos un sustrato flexible al menos una superficie exterior, donde el recubrimiento polimérico se aplica a al menos un sustrato flexible para cubrir sustancialmente la al menos una superficie exterior del mismo. El recubrimiento polimérico, que se orienta a la herida, sirve como una capa inhibidora de adhesión.

50 55 60 Ejemplos de componentes entéricos adecuados son hidroxipropilmetylcelulosa ftalato; acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa; derivados de acetato entérico incluyendo, aunque no se limitan a, ftalato de polivinilacetato, acetato ftalato de celulosa ("CAP"), acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato trimetilato de celulosa; y derivados de acrilato entérico incluyendo, aunque sin limitar a, polímeros con base de polimetacrilato tales como poli(ácido metacrílico) poli(metil metacrilato) en una proporción de 1:2 (comercialmente disponible en Rohm Pharma GmbH bajo la marca comercial Eudragit® S 100, Eudragit® L1000, Eudragit® L-30D, Eudragit® FS30D y Eudragit® L 100-55) y poli(ácido metacrílico) poli(metil metacrilato) en una proporción de 1:1 (comercialmente disponible en Rohm Pharma GmbH bajo la marca comercial Eudragit® L), y derivados, sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.

65 En formas en las que se desea tener una mayor flexibilidad del dispositivo quirúrgico, puede añadirse un plastificante al recubrimiento polimérico en una cantidad, en base al peso total de los recubrimientos poliméricos, desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 35 por ciento. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, glicol de polietileno; glicol de propileno; glicerina; sorbitol; citrato de trietilo; citrato de tributilo; sebecato de dibutilo; dietiltalato, dimetil ftalato triacetina, gliceril triacetato, tripionina,

aceites vegetales de glicerina, tales como aceite de ricino, aceite de colza, aceite de oliva y aceite de sésamo; surfactantes tales como polisorbitatos, lauril sulfato de sodio y dioctil sulfosuccinato de sodio; monoacetato de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas naturales; triacetina; citrato de acetil tri-n-butilo; citrato de trietilo; citrato acetiltrietilo, citrato de tri-n-butilo, dietilmalato; dietil fumarato; dietilmalonato; diocitl ftalato; dibutilsuccinato; gliceroltributirato; monoestearato de glicerol; aceite de ricino hidrogenado; triglicéridos y glicéricos sustituidos; y mezclas de los mismos.

Opcionalmente, el recubrimiento polimérico puede también comprender componentes adicionales, no entéricos, incluyendo, aunque sin limitar a, hidroxipropilcelulosa ("HPC"), metilcelulosa ("MC"), hidroxipropilmetylcelulosa ("HPMC"), hidroxietilmetylcelulosa ("HEMC"), hidroxietilcelulosa ("HEC"), hidroxietiletilcelulosa ("HEEC"), acetato de celulosa, carboximetilcelulosa sódica, butirato de celulosa, acetato de acetaldehído dimetilcelulosa, y derivados, sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.

En una forma, el recubrimiento polimérico inhibidor de adhesión incluye una mezcla de acetato ftalato de celulosa y HPC.

En una forma, la proporción de peso del componente entérico y el componente no entérico en el recubrimiento polimérico puede estar comprendida entre 60:40 y 40:60, o 50:50.

En otra forma, el recubrimiento polimérico inhibidor de adhesión puede comprender, en base al peso total en seco del recubrimiento polimérico inhibidor de adhesión, desde 30 por ciento a 60 por ciento o desde 40 por ciento a 50 por ciento de componente entérico; desde 30 por ciento a 60 por ciento o desde 40 por ciento a 50 por ciento de componente celulósico no entérico; y desde 0 por ciento a 40 por ciento o desde 1 por ciento a 35 por ciento de plastificante.

En una forma, donde se incorpora HPC en el recubrimiento polimérico, el peso molecular medio de HPC puede ser superior a aproximadamente 140.000, o superior a o igual a aproximadamente 360.000 o superior a o igual a aproximadamente 370.000.

El recubrimiento polimérico puede también usarse como un transportador para componentes activos conocidos en la técnica, que incluyen aunque no se limitan a agentes termostáticos, factores curativos de tejidos y material antibacteriano. Ejemplos de tales componentes activos, que incluyen pero no se limita a factores de coagulación sanguínea; estabilizadores; inhibidores de fibrinólisis; sustancias activas biológicas, incluyendo antibióticos, sustancias quimioterapéuticas, factores de crecimiento fibroblástico, y factores de crecimiento celular; y combinaciones de los mismos pueden estar dispersos dentro del recubrimiento polimérico o aplicados a la cara del recubrimiento polimérico. Los componentes activos contemplados en el presente documento incluyen además aquellos seleccionados del grupo consistente en albúmina, ancrodo, batroxobina, ecarina, elastina, epinefrina, Factor X/Xa, Factor VII/VIIa, Factor XI/XIa, Factor XII/XIIa, fibrina de cloruro cálcico, ficolina, fibronectina, gelatina, globina, haptoglobina, hemoglobina, heparinasa, inhibina, insulina, interleuquina, laminina, trombina, glicoproteínas de la superficie de plaquetas, protrombina, selectina, transferina, Factor von Willebrand, vasopresina, análogos de vasopresina, veneno procoagulante, agentes activadores de plaquetas y péptidos sintéticos que tienen actividad termostática. Uno o más de estos componentes activos pueden usarse en combinación, como aquellos expertos en la técnica entenderán claramente.

El al menos un sustrato adecuado para su uso en el dispositivo de barrera quirúrgico desvelado en el presente documento puede tener cualquier forma o tamaño que pueda adecuadamente cubrirse sustancialmente por el recubrimiento polimérico. Por ejemplo, el sustrato puede ser plano, de tipo paja, cilíndrico, fibrilar, de tipo filamento o esférico en forma. El al menos un sustrato puede estar comprendido por una pluralidad de los sustratos, que pueden ser el mismo o diferir con respecto a composición, grosor, etc., como aquellos expertos en la técnica entenderán claramente.

En una forma, el al menos un sustrato, incluye una primera superficie exterior que tiene un primer recubrimiento polimérico sobre la misma y una segunda superficie exterior que tiene un segundo recubrimiento polimérico opcional sobre la misma. En otra forma, incorporada en o adherida al primer recubrimiento polimérico hay una primera sustancia seleccionada de factores de coagulación sanguínea, estabilizadores, inhibidores de fibrinólisis, sustancias biológicas activas incluyendo antibióticos, sustancias quimioterapéuticas, factores del crecimiento fibroblástico, factores del crecimiento celular y combinaciones de los mismos, e incorporada en o adherida al segundo recubrimiento polimérico hay una segunda sustancia seleccionada de factores de coagulación sanguínea, estabilizadores, inhibidores de fibrinólisis, sustancias biológicas activas incluyendo antibióticos, sustancias quimioterapéuticas, factores del crecimiento fibroblástico, factores del crecimiento celular y combinaciones de los mismos, donde la primera sustancia es independiente de la segunda sustancia. En una forma, el primer recubrimiento polimérico y el segundo recubrimiento polimérico están comprendidos por acetato ftalato de celulosa y el al menos un sustrato flexible está comprendido por celulosa regenerada oxidada. En una forma, los recubrimientos poliméricos pueden aplicarse a al menos un sustrato mediante pulverización, baño, recubrimiento, laminación o coextrusión para encapsular el al menos un sustrato. Como puede apreciarse, el primer y segundo recubrimiento pueden diferir con respecto a composición, concentración, grosor, método de aplicación, sensibilidad

pH, peso molecular, etc., como aquellos expertos en la técnica entenderán claramente.

En una forma, los sustratos planos pueden tener la forma de una película o una tela. Ejemplos de telas incluyen, aunque no se limitan a, no tejida, tejida, de punto, mate, de guata, o de rizo. Como puede apreciarse, el recubrimiento polimérico protege al menos una superficie de el al menos un sustrato de porciones ácidas que pueden estar presente en el sustrato, por ejemplo en el caso donde se usa celulosa oxidada con carboxílico como el tejido.

El sustrato está comprendido por componentes seleccionados de polisacáridos oxidados y mezclas o combinaciones de los mismos.

El sustrato está comprendido por polisacáridos oxidados, en particular celulosa oxidada y los derivados neutralizados de la misma. Por ejemplo, la celulosa puede ser celulosa oxidada con carboxílico u oxidada con aldehído. En una forma, pueden usarse polisacáridos regenerados oxidados que incluyen, aunque sin limitación, celulosa regenerada oxidada para preparar la segunda tela tejida o de punto absorbible. La celulosa regenerada posee un mayor grado de uniformidad en comparación con la celulosa que no se ha regenerado. La celulosa regenerada y una descripción detallada de cómo hacer celulosa regenerada oxidada se expone en la patente de Estados Unidos nº 3.364.200, patente de Estados Unidos nº 5.180.398 y patente de Estados Unidos nº 4.626.253. Ejemplos de telas que pueden utilizarse incluyen, aunque no se limitan a, barrera de adhesión absorbible Interceed®, hemostato absorbible Surgicel®, hemostato absorbible Surgicel Un-Knit®, y hemostato absorbible fibrilar Surgicel®; cada uno disponible en Johnson & Jonhnson Wound Management Worldwide o Gynecare Worldwide, cada uno una división de Ethicon, Inc. Somerville, Nueva Jersey, Estados Unidos. La patente 5.007.916 desvela la barrera de adhesión absorbible Interceed® anteriormente mencionada y métodos para hacer la misma.

El sustrato puede, además, estar comprendido por una película o tela de polímeros de poliéster alifático, copolímeros o mezclas de los mismos. Los poliésteres alifáticos se sintetizan típicamente en una polimerización que abre un anillo de monómeros que incluye, aunque no se limitan a, láctido (incluyendo formas meso L- y D-), ácido glicólico, glicólido, ε-caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2- uno), y carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-uno). Los poliésteres alifáticos, en algunos casos, pueden estar hechos por policondensación de por ejemplo, ácido D-láctico, ácido L-láctico y/o ácido glicólico. En una forma, la tela comprende un copolímero de glicólido y láctido, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 70 y 95% por base molar de glicólido y el resto láctido.

El sustrato también puede comprender una red de celulosa regenerada oxidada/polipropileno/polidioxanona (PDS), disponible en el mercado en Ethicon, Inc, bajo el nombre comercial, Proceed®. Las patentes de Estados Unidos números 2005/0113849A1 y 2008/0071300A1 desvelan el sustrato de red de celulosa regenerada oxidada/polipropileno/PDS de Proceed® anteriormente mencionada. En una forma, ambas superficies exteriores de la red de celulosa regenerada oxidada/polipropileno/PDS pueden estar sustancialmente cubiertas por el recubrimiento polimérico, y en otra forma solamente una superficie exterior de este sustrato puede estar sustancialmente cubierta con el recubrimiento polimérico.

La película o tela usada para formar el sustrato puede comprender polímeros de poliéster alifático, copolímeros o mezclas de los mismos en combinación con fibras de polisacárido oxidadas.

En una forma, el sustrato puede comprender una o más capas, donde al menos una capa puede comprender los componentes anteriormente mencionados adecuados para la capa del sustrato.

El grosor de el al menos un sustrato puede variar dependiendo, por ejemplo de la técnica de tejido usada, la técnica de recubrimiento usada, etc., pero típicamente puede estar comprendido entre aproximadamente 200 µm y aproximadamente 600 µm o entre aproximadamente 250 µm y aproximadamente 550 µm.

La barrera quirúrgica puede comprender, en base al peso total de la barrera, desde aproximadamente 65 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 30 por ciento de recubrimiento polimérico y desde aproximadamente 35 por ciento a aproximadamente 90 por ciento, por ejemplo desde aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 70 por ciento del sustrato.

Cuando se usa una tela para formar el sustrato de las barreras inhibidoras de adhesión desveladas en el presente documento, la tela puede estar hecha tejiendo, con punto, dando acabado mate, con colocación por hilado, con fibras cortas y no continuas, unión por hilado, colocación en húmedo, colocación en seco o colocación en aire de fibra corta o métodos conocidos para hacer telas no tejidas. La tela utilizada en la presente invención puede estar tejida o hecha con puntos, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.626.253, patente de Estados Unidos nº 5.002.551 y patente de Estados Unidos nº 5.007.916.

La tela utilizada en la presente invención puede ser no tejida, por ejemplo como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos nº 2006/0258995 A1.

En otra forma, en el presente documento se desvela un método para inhibir, es decir, reducir o prevenir, la formación de adhesiones en un paciente que ha sufrido un procedimiento quirúrgico. El método incluye la etapa de aplicar una barrera inhibidora de adhesión a un área que se ha vuelto susceptible a la formación de adhesiones, incluyendo la barrera quirúrgica inhibidora de adhesión un recubrimiento polimérico orientado a la herida que comprende un polímero entérico, un polímero no entérico opcional y un plastificante opcional; y al menos un sustrato flexible, teniendo el al menos un sustrato flexible al menos una superficie exterior, donde el recubrimiento polimérico se aplica a al menos un sustrato flexible para cubrir sustancialmente la al menos una superficie exterior del mismo.

Los cirujanos tienen frecuentemente necesidad de inspeccionar lugares para hemostasia sin alterar el lugar de la herida. En formas donde la barrera comprende, por ejemplo, un sustrato CRO con al menos una capa de acetato ftalato de celulosa que es translúcido en sí mismo, puede ser posible la inspección del lugar del trauma de manera beneficiosa.

La experiencia ha demostrado que la barrera de adhesión no debería disolverse los primeros pocos días, sino que debería permanecer en el órgano que está siendo tratado durante al menos tres o más días. De manera inesperada hemos descubierto que al aplicar un recubrimiento polimérico de los tipos desvelados en el presente documento sobre un sustrato, tal como celulosa regenerada oxidada (CRO), el recubrimiento polimérico se conserva durante aproximadamente de 6 a 10 días, dependiendo de las condiciones ambientales. Beneficiosamente, esto permite al sustrato empleado permanecer intacto.

Como aquellos expertos en la técnica reconocen claramente, una barrera de adhesión debería permanecer en su lugar para ser eficaz. También hemos descubierto inesperadamente que la barrera quirúrgica resultante desvelada en el presente documento proporciona una mayor propensión a permanecer en su lugar en relación con una película entérica sola.

Además, también hemos descubierto inesperadamente que la barrera de adhesión resultante posee mejores características de manipulación. Como puede apreciarse, los cirujanos desean una barrera que mantenga su estructura durante su aplicación, de manera que pueda colocarse fácilmente en el área afectada. Se ha observado que, por ejemplo, una matriz CRO se convierte típicamente en un material gelatinoso blando en menos de aproximadamente un minuto cuando se expone a fluidos corporales. Sin embargo, las barreras desveladas en el presente documento poseen mejores características de manipulación en relación con tales matrices solas.

Actualmente, no se recomiendan muchos materiales de tipo red para su uso en un campo ensangrentado debido al problema de que, cuando se humedecen con sangre, la red puede servir para inducir formación de adhesión en lugar de reducir su existencia. También hemos descubierto inesperadamente que las barreras inhibidoras de adhesión desveladas en el presente documento pueden sumergirse en un pozo de sangre sin inducir formación de adhesión.

Las barreas inhibidoras de adhesión desveladas en el presente documento son también adecuadas para tratar áreas ulceradas del tracto digestivo. Como tal, la barrera puede aplicarse directamente a la localización deseada de la superficie del área ulcerada de manera que el recubrimiento polimérico esté orientado al área ulcerada.

Como aquellos expertos en la técnica reconocen, una parte de pacientes con úlceras pépticas sufren perforación del estómago o duodeno, donde se desarrolla peritonitis química a partir de la secreción gástrica y duodenal, seguida por contaminación bacteriana.

Como se ha indicado anteriormente, las barreras quirúrgicas desveladas en el presente documento son adecuadas en la reparación de perforaciones gástricas y duodenales. De acuerdo con la presente, en una forma, se desvela un método para reparar una perforación gástrica o duodenal, comprendiendo el método cerrar la perforación con una barrera quirúrgica en forma de un parche, comprendiendo la barrera quirúrgica; i) un recubrimiento polimérico que comprende un polímero entérico, un polímero no entérico opcional y un plastificante opcional; y ii) al menos un sustrato flexible, teniendo el al menos un sustrato flexible al menos una superficie exterior, donde el recubrimiento polimérico se aplica a al menos un sustrato flexible para cubrir sustancialmente la al menos una superficie exterior del mismo.

En otra forma más, en el presente documento se desvela un método para hacer una barrera quirúrgica inhibidora de adhesión, comprendiendo la barrera quirúrgica: i) un recubrimiento polimérico orientado a la herida que comprende un polímero entérico, un polímero no entérico opcional y un plastificante opcional; y ii) al menos un sustrato flexible, teniendo el al menos un sustrato flexible al menos una superficie exterior, donde el recubrimiento polimérico se aplica a al menos un sustrato flexible para cubrir sustancialmente la al menos una superficie exterior del mismo.

En una forma donde el sustrato es plano, el sustrato está sustancialmente cubierto sobre una o ambas de sus superficies exteriores planas por el recubrimiento polimérico. Alternativamente, el sustrato puede estar encapsulado con el recubrimiento polimérico. Hemos descubierto inesperadamente que los sustratos, tales como las

telas de los tipos descritos en el presente documento, cubiertos con los recubrimientos poliméricos que contienen acetato ftalato de celulosa e hidroxipropilcelulosa han resultado reducir o prevenir de manera significativa la formación de adhesiones en un modelo de costado de conejo.

5 El recubrimiento polimérico puede aplicarse al sustrato mediante un número de técnicas o una combinación de técnicas. En una forma, antes de la formación del recubrimiento polimérico, la formulación del recubrimiento polimérico orientado a la herida es líquido en sí mismo, permitiendo que el sustrato se cubra con el recubrimiento polimérico mediante pulverización, baño, cepillado o vertiendo el recubrimiento polimérico sobre la superficie del sustrato. Cuando el disolvente orgánico se evapora la formulación se transforma de una consistencia de gel a una película. En una forma alternativa, el recubrimiento polimérico se aplica al sustrato como un gel, o con una mayor evaporación de disolvente orgánico, como una pasta. En otra forma más, el recubrimiento polimérico se aplica al sustrato en forma de una película por medio de, por ejemplo, laminación, revestimiento, moldeo por inyección, y similares. En otra forma más, los recubrimientos poliméricos pueden aplicarse al sustrato por medio de cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. Los métodos de recubrimiento adecuados incluyen granulación muy fina, granulación en lecho fluido, por ejemplo, granulación con rotor, recubrimiento en lecho fluido, recubrimiento Wurster, coacervación, secado con aerosol, solidificación con aerosol, y similares y se describen, por ejemplo, en Formas de Dosis Farmacéuticas: Comprimidos Volumen 3, editado por Herbert A. Lieberman y Leon Lachman, Capítulos 2, 3 y 4 (1982).

10 20 El aumento de peso del sustrato después de la adición del recubrimiento polimérico al mismo es, en base al peso en seco del sustrato solo, desde aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 150 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 130 por ciento o desde aproximadamente 30 por ciento a aproximadamente 100 por ciento, desde aproximadamente 40 a aproximadamente 80 por ciento.

15 25 La formas específicas de la presente invención se describirán más ahora, a modo de ejemplo. Mientras los siguientes ejemplos demuestran ciertas formas de la invención, no deben interpretarse como limitativas del alcance de la invención, sino que deben contribuir a una completa descripción de la invención.

Ejemplo 1: Fabricación de Formulación de Recubrimiento Polimérico AFC

30 35 En un tubo de ensayo se añadieron 0,8 gramos de acetato ftalato de celulosa (AFC), 0,8 gramos de hidroxipropilcelulosa (HPC) con un peso molecular de 370.000, 0,4 gramos de glicerol, 164 ml de acetona y 24 ml de etanol bajo condiciones ambientales y se agitó creando vórtices a aproximadamente 3000 rpm durante aproximadamente 5 minutos hasta que la mezcla fue homogénea y tuvo una viscosidad de aproximadamente 156 cP.

Ejemplo 2: Fabricación de Sustrato

40 Una pieza de 2 cm x 4,5 cm de un sustrato de red con múltiples capas de celulosa regenerada oxidada/polipropileno/polidioxanona (PDS), que está disponible en el mercado por Ethicon, Inc. bajo el nombre comercial "PROCEED", se sumergió en una mezcla que contenía 16 ml de acetona y 24 ml de etanol bajo condiciones ambientales y se agitó creando vórtices a aproximadamente 3000 rpm durante aproximadamente 5 minutos. El sustrato resultante se secó después al aire bajo condiciones ambientales. Los números de publicaciones de patentes de Estados Unidos 2005/0113849A1 y 2008/0071300A1 desvelan métodos para hacer sustrato de red de celulosa regenerada oxidada/polipropileno/PDS.

45 Este procedimiento se repitió para 19 piezas adicionales de tal sustrato.

Ejemplo 3: Recubrimiento del Sustrato con Recubrimiento Polimérico

50 Una pieza del sustrato, preparada de acuerdo con el Ejemplo 2, se cubrió con el recubrimiento polimérico del Ejemplo 1 sumergiendo el sustrato en la mezcla del recubrimiento polimérico bajo condiciones ambientales. La mezcla del recubrimiento polimérico se extendió sobre la superficie del sustrato resultante con una cuchilla. El aumento de peso en seco resultante del material del recubrimiento polimérico en el sustrato fue, en relación con el sustrato cubierto solo, aproximadamente el 50 por ciento.

55 Este procedimiento se repitió con 19 piezas adicionales del sustrato del Ejemplo 2

Ejemplo 4: Resultados del Estudio del Modelo de Adhesión

60 Se realizó un estudio de evaluación de 14 días de prototipos en el modelo de costado de conejo para evaluar la extensión y severidad de la formación de adhesión de prototipos cuando se comparan con un control. Una determinación de la actuación total de cada artículo de test de investigación se basó en una comparación con el control con respecto a la extensión de la formación de adhesión y la severidad de la formación de adhesión.

65 66 Un material del test se considera exitoso cuando demuestra ser superior al del artículo del control negativo,

que, en este estudio, fue el uso de una sutura sola.

Procedimientos quirúrgicos

5 Se hizo una incisión de aproximadamente 12 cm a lo largo de la línea central del abdomen ventral, aproximadamente 4 cm caudal para el proceso de xifoides. El intestino ciego se exteriorizó y desgató limpiando la superficie completa con una esponja de gasa seca hasta que se consiguió un sangrado punteado. Se hizo un defecto sobre cada costado abdominal del peritoneo, aproximadamente de 2 x 4,5 cm, lateral y paralelo a la incisión usando una disección afilada. Se extirpó una ventana del peritoneo de 2 x 4,5 cm. La capa muscular debajo del peritoneo extirpado se desgastó limpiando la superficie completa con una esponja de gasa seca hasta que se consiguió un sangrado punteado. Se hizo el defecto aproximadamente 2 cm lateral a la incisión, y 3 cm caudal al proceso de xifoides.

10
15 En el grupo de control, la periferia del área del defecto se suturó usando sutura de polipropileno PROLENE® (4-0) en un patrón continuo. En el grupo del artículo del test, una pieza rectangular del artículo del test, aproximadamente de 2 x 4,5 cm se suturó sobre el defecto usando una sutura PROLENE® (4-0) en un patrón continuo. La incisión de la línea central de la pared abdominal se cerró con un patrón simple de sutura continuo suturado por varios puntos simples interrumpidos usando sutura 3-0 VICRYL® (Poliglactina 910). Los tejidos subcutáneos se cerraron con un patrón simple de sutura continuo usando el mismo tipo de sutura. La piel se cerró con sutura Monocryl 3-0 y adhesivo de piel tópico DERMABOND® HV.

Puntuación de Adhesión

20 Estimación de extensión de adhesiones a la superficie de red
25 0 = sin adhesiones
1 = 1-25%
2 = 26-50%
3 = 51-75%
4 = 76-100%

30
35 Puntuación de Severidad
Severidad de las adhesiones más significativas
0 = sin adhesiones
1 = adhesión separada con esfuerzo mínimo
2 = adhesión separada con esfuerzo moderado
3 = adhesión separada con dificultad

40 Los resultados se presentan en la Tabla 1, donde cada línea representa un test realizado con un artículo de test sobre un único animal independiente.

Tabla 1
Puntuaciones de Necropsia día 14

	Artículo de test	Extensión Lado Derecho	Severidad Lado Derecho	Extensión Lado Izquierdo	Extensión Lado Izquierdo	Puntuación Total
5						
10	Sutura 4-0 de Control Negativo Alrededor de la Periferia del Defecto	3	3	4	3	13
15		4	2	4	1	11
		4	2	4	2	12
		4	2	4	2	12
20	Puntuación Total Media					12.0
25	Red de CRO/Polipropileno/PDS del Ejemplo 2 Suturada sobre el Defecto	2	2	1	1	6
30		1	1	0	0	2
		4	2	1	1	8
		0	0	0	0	0
35	Puntuación Total Media					4.0
40	Red de CRO/Polipropileno/PDS cubierta con AFC del Ejemplo 3 Suturada sobre el Defecto	1	1	0	0	2
45		0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0
50	Puntuación Total Media					0.5
55	Película ¹ de Ácido Hialurónico/CMC Suturada sobre la Red	3	1	0	0	4
60		1	1	2	2	6
		2	1	0	0	3
		2	1	3	1	7
65	Puntuación Total Media					5.0

¹ Seprafilm® disponible en el mercado en Genzyme de Cambridge, MA.

Como puede apreciarse a partir de una revisión de la Tabla 1, con la excepción de las muestra de control

negativo, todas las muestras examinadas produjeron buenos resultados con respecto a la formación de adhesión inhibidora. Sin embargo, se observó que CRO/polipropileno/PDS cubierto con AFC fue lo más efectivo en la prevención de formación de adhesión en el modelo de costado de conejo predictivo.

5 **Ejemplo 5: Sustrato de Recubrimiento con Formulación de Material de Recubrimiento Polimérico**

Una pieza de 2 cm x 4,5 cm de sustrato de red de celulosa regenerada oxidadada, que está disponible en el mercado en Ethicon, Inc. bajo el nombre comercial "INTERCEED", se cubrió con el material de recubrimiento polimérico del Ejemplo 1 vertiendo el material de recubrimiento polimérico sobre el sustrato y distribuyendo uniformemente el material de recubrimiento polimérico con una cuchilla bajo condiciones ambientales. La mezcla de recubrimiento polimérico se extendió sobre la superficie volteada del sustrato resultante con una cuchilla. El aumento de peso en seco resultante del material de recubrimiento polimérico en el sustrato fue, en relación con el sustrato seco solo, aproximadamente el 50 por ciento.

10 Este procedimiento se repitió con 60 piezas adicionales de sustratos de celulosa regenerada oxidadada.

15 **Ejemplo 6: Resultados Adicionales del Estudio de Modelo de Adhesión**

20 Se realizan evaluaciones adicionales de adhesión los días 14, 28 y 91 de prototipos en el modelo del costado de conejo. El fin de tal estudio es evaluar la extensión y severidad de la formación de adhesión de prototipos cuando se comparan con un control en un modelo de costado de conejo. Una determinación de la actuación total de cada artículo de test de investigación se basó en una comparación con el control con respecto a la extensión de la formación de adhesión y la severidad de la formación de adhesión.

25 Un material del test se considera exitoso cuando demuestra ser superior al del artículo del control negativo.

30 Los procedimientos quirúrgicos empleados fueron como los expuestos en el Ejemplo 4.

35 El sistema de puntuación de extensión de adhesión empleado fue como el expuesto en el Ejemplo 4.

40 Los resultados se presentan más abajo, donde cada línea representa un test realizado con un artículo de test sobre un único animal independiente.

35 **Tabla 2**
Puntuaciones de Necropsia día 14

Artículo de test	Extensión Lado Derecho	Severidad Lado Derecho	Extensión Lado Izquierdo	Extensión Lado Izquierdo	Puntuación Total
Red Cubierta con CRO/AFC del Ejemplo 5 Suturada sobre el Defecto	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Puntuación Total Media					0.0
Película de Ácido Hialurónico/CMC Suturada sobre la Red	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Puntuación Total Media					0.0

¹ Seprafilm® disponible en el mercado en Genzyme de Cambridge, MA.

Tabla 3
Puntuaciones de Necropsia día 28

	Artículo de test	Extensión Lado Derecho	Severidad Lado Derecho	Extensión Lado Izquierdo	Extensión Lado Izquierdo	Puntuación Total
5						
10	Red Cubierta con CRO/AFC del Ejemplo 5 Suturada sobre el Defecto	0	0	0	0	0
15		0	0	0	0	0
20		0	0	0	0	0
25		0	0	0	0	0
30	Puntuación Total Media					0.0
35	Película de Ácido Hialurónico/CMC Suturada sobre la Red	0	0	0	0	0
40		0	0	1	1	2
		0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0
	Puntuación Total Media					0.5

¹ Seprafilm® disponible en el mercado en Genzyme de Cambridge, MA.

Tabla 4
Puntuaciones de Necropsia día 91

	Artículo de test	Extensión		Severidad		Extensión Lado Izquierdo	Extensión Lado Izquierdo	Puntuación Total
		Lado Derecho	Lado Derecho	Lado Derecho	Lado Izquierdo			
10	Red Cubierta con CRO/AFC del Ejemplo 5	0	0	0	0	0	0	0
15	Suturada sobre el Defecto	0	0	0	0	0	0	0
20		0	0	0	0	0	0	0
	Puntuación Total							0.0
25	Media							
	Película ¹ de Ácido	0	0	0	0	0	0	0
30	Hialurónico/CMC Suturada sobre la Red	0	0	0	0	0	0	0
35		0	0	0	0	0	0	0
		0	0	1	3			4
		0	0	0	0	0	0	0
	Puntuación Total							1.0
40	Media							

¹ Seprafilm® disponible en el mercado en Genzyme de Cambridge, MA.

45 Como se ha demostrado anteriormente, la red cubierta con CRO/AFC del Ejemplo 5 proporcionó una actuación superior de prevención de adhesión cuando se comparó con la película de ácido hialurónico/CMC disponible en el mercado.

Ejemplo 7: Colocación de Sustratos Cubiertos y no Cubiertos en Campo Ensangrentado

50 Una muestra no cubierta del sustrato del Ejemplo 2 se colocó en contacto dentro de un campo quirúrgico ensangrentado. Casi inmediatamente, se observó que tintó la sangre y cambió a color negro. Para comparación, el procedimiento se repitió con el sustrato cubierto del Ejemplo 3. Se observó que el sustrato cubierto no provocó que la matriz se humedeciera o volviera negra después de un periodo superior a 20 minutos.

55

REIVINDICACIONES

1. Una barrera quirúrgica adecuada para inhibir la formación de adhesiones en un paciente que ha sufrido un procedimiento quirúrgico que comprende:
- 5 a) un recubrimiento polimérico orientado a la herida que comprende un polímero entérico, donde dicho polímero entérico es soluble en un pH superior a 3,0 y se selecciona del grupo consistente en:
 hidroxipropilmetilcelulosa ftalato;
 hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato;
 miembros seleccionados del grupo consistente en polivinil acetato ftalato, acetato butirato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato propionato de celulosa y acetato ftalato de celulosa, sales, copolímeros y combinaciones de los mismos;
- 10 acetato de dimetilcelulosa;
 un polímero con base de polimetacrilato comprendido por poli(ácido metacrílico) poli(metil metacrilato);
 y sales, copolímeros y combinaciones de los mismos;
- 15 y
 b) al menos un sustrato flexible, donde dicho al menos un sustrato flexible tiene al menos una superficie exterior y comprende uno o más polisacáridos oxidados;
 donde dicho recubrimiento polimérico se aplica a dicho al menos un sustrato flexible para cubrir sustancialmente dicha al menos una superficie exterior del mismo.
- 20 2. La barrera quirúrgica de la reivindicación 1, donde dicho polímero con base de polimetacrilato es poli-(ácido metacrílico) poli(metil metacrilato) en una proporción de 1:2.
- 25 3. La barrera quirúrgica de la reivindicación 1, donde dicho polímero con base de polimetacrilato es poli-(ácido metacrílico) poli(metil metacrilato) en una proporción de 1:1.
- 30 4. La barrera quirúrgica de cualquier reivindicación precedente, donde dicho recubrimiento polimérico comprende además un polímero no entérico seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmelcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietiletilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa sódica, butirato de celulosa, acetato de acetaldehído dimetilcelulosa y sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.
- 35 5. La barrera quirúrgica de la reivindicación 4, donde dicho recubrimiento polimérico comprende un acetato ftalato de celulosa e hidroxipropilcelulosa, y dicho al menos un sustrato flexible comprende celulosa regenerada oxidada.
6. La barrera quirúrgica de la reivindicación 4, donde el recubrimiento polimérico comprende un acetato ftalato de celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y dicho al menos un sustrato flexible comprende celulosa regenerada oxidada.
- 40 7. La barrera quirúrgica de la reivindicación 6, donde el recubrimiento polimérico comprende acetato ftalato de celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa en una proporción de peso de 30:70 a 70:30.
8. La barrera quirúrgica de la reivindicación 7 que comprende el recubrimiento polimérico y el sustrato en una proporción de peso de 50:50.
- 45 9. La barrera quirúrgica de la reivindicación 4, donde dicho polímero entérico y dicho polímero no entérico están presentes en dicho recubrimiento polimérico en una cantidad de 60:40 a 40:60 por peso.
10. La barrera quirúrgica de la reivindicación 4, donde dicho recubrimiento polimérico comprende además un plastificante en una cantidad, en base al peso total del recubrimiento polimérico, desde 30 por ciento a 60 por ciento del polímero entérico, desde 30 por ciento a 60 por ciento del polímero no entérico, del 0 por ciento al 40 por ciento por peso de dicho plastificante.
- 50 11. La barrera quirúrgica de cualquier reivindicación precedente, donde dicho al menos un sustrato flexible está configurado en una forma plana, forma de tipo paja, forma cilíndrica, forma fibrilar, forma de tipo filamento, o forma esférica.
12. La barrera quirúrgica de cualquier reivindicación precedente, donde dicho al menos un sustrato flexible comprende una pluralidad de sustratos flexibles.
- 55 13. La barrera quirúrgica de la reivindicación 12, donde dicho al menos un sustrato flexible está en forma de una película, tela no tejida o tela tejida y al menos uno de dicha pluralidad de sustratos se selecciona además del grupo consistente en colágeno, polisacáridos oxidados, polímeros de poliéster alifático de uno o más monómeros seleccionados del grupo consistente en ácido D-láctico, ácido L-láctico, láctido, ácido glicólico, glicólido, ε-caprolactona, p-dioxanona y carbonato de trimetileno, y sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.
- 60 14. La barrera quirúrgica de la reivindicación 13, donde cada uno de dicha pluralidad de sustratos comprende un

material polimérico idéntico o diferente.

- 5 **15.** La barrera quirúrgica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el al menos un sustrato flexible es un sustrato con múltiples capas que tiene una primera capa de celulosa regenerada oxidada, una segunda capa de polidioxanona, y una tercera capa de polipropileno entre ellas.
- 10 **16.** La barrera quirúrgica de cualquier reivindicación precedente, donde dicho al menos un sustrato flexible comprende celulosa regenerada oxidada.
- 15 **17.** La barrera quirúrgica de cualquier reivindicación precedente, donde incorporada en o adherida a dicho recubrimiento polimérico hay una sustancia seleccionada del grupo consistente en factores de coagulación sanguínea, estabilizadores, inhibidores de fibrinólisis, sustancias biológicas activas y combinaciones de los mismos.
- 20 **18.** La barrera quirúrgica de la reivindicación 17, donde la sustancia se selecciona del grupo que comprende antibióticos, sustancias quimioterapéuticas, factores del crecimiento fibroblástico, factores del crecimiento celular y combinaciones de los mismos.
- 25 **19.** La barrera quirúrgica de la reivindicación 1, donde dicho al menos un sustrato flexible incluye una primera superficie exterior que tiene dicho recubrimiento polimérico sobre la misma y una segunda superficie exterior que tiene un segundo recubrimiento polimérico sobre la misma.
- 30 **20.** La barrera quirúrgica de la reivindicación 19, donde incorporada en o adherida a dicho recubrimiento polimérico sobre dicha primera superficie exterior hay una primera sustancia seleccionada de factores de coagulación sanguínea, estabilizadores, inhibidores de fibrinólisis, sustancias biológicas activas y combinaciones de los mismos, e incorporada en o adherida al segundo recubrimiento polimérico hay una segunda sustancia seleccionada de factores de coagulación sanguínea, estabilizadores, inhibidores de fibrinólisis, sustancias biológicas activas y combinaciones de los mismos, donde la primera sustancia es independiente de la segunda sustancia.
- 35 **21.** La barrera quirúrgica de la reivindicación 20 donde la primera sustancia se selecciona del grupo que comprende antibióticos, sustancias quimioterapéuticas, factores del crecimiento fibroblástico, factores del crecimiento celular y combinaciones de los mismos.
- 40 **22.** La barrera quirúrgica de la reivindicación 18 o reivindicación 21 donde la segunda sustancia se selecciona del grupo que comprende antibióticos, sustancias quimioterapéuticas, factores del crecimiento fibroblástico, factores del crecimiento celular y combinaciones de los mismos.
- 45 **23.** La barrera quirúrgica de cualquier reivindicación precedente, donde dicho recubrimiento polimérico se aplica a dicho al menos un sustrato flexible mediante pulverización, baño o recubrimiento para encapsular dicho al menos un sustrato flexible.
- 50 **24.** La barrera quirúrgica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde dicho recubrimiento polimérico se aplica a dicho al menos un sustrato flexible mediante laminación o coextrusión.
- 45 **25.** La barrera quirúrgica de cualquier reivindicación precedente, donde dicho recubrimiento polimérico comprende además un plastificante seleccionado del grupo consistente en glicol de polietileno; glicol de propileno; glicerina; sorbitol; citrato de trietilo; citrato de tributilo; sebecato de dibutilo; dietil ftalato, dimetil ftalato triacetina; gliceril triacetato, tripromionina; aceites vegetales de glicerina; surfactantes; monoacetato de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas naturales; triacetina; citrato de acetil tri-n-butilo; dietil oxalato; dietilmalato; dietil fumarato; dietilmalonato; dioctil ftalato; dibutilsuccinato; gliceroltributirato; monoestearato de glicerol; aceite de ricino hidrogenado; triglicéridos y glicéricos sustituidos; y mezclas de los mismos.