

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 393**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/04** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61F 2/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2005** **E 05732926 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 1744796**

54 Título: **Implante quirúrgico tipo malla**

30 Prioridad:

**20.04.2004 US 563836 P**

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

**23.09.2015**

73 Titular/es:

**GENZYME CORPORATION (100.0%)  
500 KENDALL STREET  
CAMBRIDGE, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**GREENAWALT, KEITH E.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 546 393 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**

Implante quirúrgico tipo malla

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a prótesis quirúrgicas, y más particularmente a una prótesis quirúrgica usada para reparar una abertura en una cavidad corporal.

**Antecedentes**

10 Una abertura no deseada en una cavidad corporal, tal como una hernia incisional, a menudo es reparada usando una malla protésica, tal como una malla de polipropileno o una malla de polipropileno que incluye una capa de barrera de adhesión biodegradable, como se describe en la publicación PCT número WO 01/43789 y la Patente de EE.UU. Nº 6.264.702, para cubrir la superficie interior de la cavidad corporal en la abertura de la pared.

El documento US 6.737.371 se refiere a un implante de hernia plano con una tela flexible formada a partir de al menos dos estructuras de tela textil construidas sustancialmente independientes una de otra. Las estructuras están firmemente interconectadas sobre toda el área de superficie del implante de hernia de tal manera que forma una estructura de material compuesto.

**15 Sumario**

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una prótesis quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 1. La prótesis quirúrgica incluye una malla tridimensional que incluye al menos dos tipos de hilo enrollados entre sí o entrelazados para definir al menos dos capas, en la que una de las al menos dos capas es sustancialmente no biodegradable y otra de las al menos dos capas es sustancialmente biodegradable. Una barrera de adhesión se interconecta con la segunda capa, sustancialmente biodegradable, de la malla tridimensional.

20 Las realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes características. Uno de los al menos dos tipos de hilo dentro de la malla tridimensional es un hilo no biodegradable. El hilo no biodegradable se selecciona a partir de polipropileno, tereftalato de polietileno o una combinación de los mismos. El hilo no biodegradable tiene un diámetro de aproximadamente 0,03 mm a aproximadamente 0,25 mm, y es preferiblemente de aproximadamente 0,13 mm.

30 Las realizaciones también pueden incluir una o más de las siguientes características. Uno de los al menos dos tipos de hilo es un hilo biodegradable. El hilo biodegradable se selecciona de ácido poli (glicólico), ácido poliláctico, polidioxanona, policaprolactona, alginato cálcico o una combinación de los mismos. El hilo biodegradable tiene un diámetro no superior a aproximadamente 120 denier. En ciertas realizaciones, el hilo biodegradable tiene un diámetro no superior a aproximadamente 100 denier. En algunas realizaciones, la malla tridimensional de la prótesis quirúrgica incluye al menos un hilo monofilamento no-biodegradable y al menos un hilo multifilamento biodegradable. En algunas realizaciones, la malla tridimensional de la prótesis quirúrgica incluye al menos un hilo monofilamento no biodegradable y al menos dos hilos multifilamento biodegradables.

35 Las realizaciones también pueden incluir una o más de las siguientes características. La barrera de adhesión de la prótesis quirúrgica incluye hidrogel de polímero. La barrera de adhesión incluye al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida. En algunas realizaciones, la barrera de adhesión incluye un hidrogel de polímero reticulado solo o en combinación con al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida. El hidrogel de polímero reticulado incluye uno o más bloques hidrófilos, uno o más bloques biodegradables, y uno o más bloques de reticulación. El hidrogel de polímero reticulado se forma por medio de la polimerización de monómeros que incluyen polímeros multi-bloque de carbonato / lactato de poli (etilenglicol) - trimetileno fotopolimerizables con el final de cadena protegido con ésteres de acrilato. El polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida incluye ácido hialurónico modificado con carbodiimida y carboximetilcelulosa modificada con carbodiimida.

45 Las realizaciones también pueden incluir una o más de las siguientes características. La barrera de adhesión está en forma de una película, una espuma o un gel. La barrera de adhesión tiene una densidad de aproximadamente 54 g / m<sup>2</sup>. La prótesis quirúrgica tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 2%. En algunas realizaciones, la prótesis quirúrgica tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 1,2%.

50 En otro aspecto, la invención presenta una prótesis quirúrgica que incluye una primera capa formada sustancialmente por un hilo no biodegradable, una segunda capa formada sustancialmente por un primer hilo biodegradable, y una barrera de adhesión integrada dentro de la segunda capa. Las capas primera y segunda de la prótesis quirúrgica están conectadas con un segundo hilo biodegradable. La primera capa define una primera superficie exterior de la prótesis quirúrgica y la barrera de adhesión define una segunda superficie exterior de la

prótesis quirúrgica, en la que la primera superficie exterior tiene una estructura macroporosa adaptada para permitir el crecimiento del tejido en la primera capa, y la segunda superficie exterior de la prótesis quirúrgica está adaptada para minimizar la formación de la adhesión del tejido adyacente a la segunda superficie exterior.

5 Las realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes características. La segunda superficie exterior de la prótesis quirúrgica tiene una estructura microporosa que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 10 micrómetros o menos. La estructura macroporosa de la primera superficie exterior de la prótesis quirúrgica tiene un tamaño de poro de aproximadamente 100 micrómetros o más.

10 Las realizaciones también pueden incluir una o más de las siguientes características. Se selecciona el hilo no biodegradable a partir de polipropileno, tereftalato de polietileno o una combinación de los mismos. El primer hilo biodegradable se selecciona de ácido poli (glicólico), ácido poliláctico, polidioxanona, policaprolactona, alginato cálcico o combinaciones de los mismos. El segundo hilo biodegradable se selecciona de ácido poli (glicólico), ácido poliláctico, polidioxanona, policaprolactona, alginato cálcico o combinaciones de los mismos.

15 Las realizaciones también pueden incluir uno o más de los siguientes. La barrera de adhesión incluye un hidrogel de polímero reticulado y al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida. El hidrogel de polímero reticulado incluye uno o más bloques hidrófilos, uno o más bloques biodegradables, y uno o más bloques de reticulación. En algunas realizaciones, el hidrogel de polímero reticulado se forma por medio de la polimerización de monómeros que incluyen polímeros multi-bloque de carbonato / lactato de poli (etilenglicol) - trimetileno fotopolimerizables con el final de cadena protegido con ésteres de acrilato. El polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida incluye ácido hialurónico modificado con carbodiimida y carboximetilcelulosa modificada con carbodiimida.

20

En general, en un aspecto adicional, la invención presenta un procedimiento para la fabricación de una prótesis quirúrgica. El procedimiento incluye las etapas de proporcionar una tela que incluye una primera capa formada sustancialmente por hilo no biodegradable y una segunda capa formada por hilo biodegradable, proporcionar una formulación líquida que incluye macrómeros y un iniciador, colocar la tela con la formulación líquida de tal manera que la segunda capa está en contacto de fluido con la formulación líquida; y exponer la formulación líquida a una fuente de luz.

25

Las realizaciones pueden incluir uno o más de los siguientes. La fuente de luz usada es una disposición de LED que tiene una intensidad de aproximadamente 1 mW / cm<sup>2</sup> a aproximadamente 100 mW / cm<sup>2</sup>. El iniciador usado dentro de la formulación líquida es un fotoiniciador, tal como, por ejemplo, Eosina Y. La formulación líquida incluye, además, biopolímeros, un catalizador, y un tampón. Los biopolímeros incluyen al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida. El tampón incluye trietanolamina y / o fosfato de potasio. El catalizador incluye N-vinilcaprolactama. En algunas realizaciones, la formulación líquida incluye el 1 por ciento en peso de ácido hialurónico modificado con carbodiimida y carboximetilcelulosa modificada con carbodiimida, 2,5 por ciento en peso de polímeros multi-bloque de carbonato / lactato de poli (etilenglicol) - trimetileno con el final de cadena protegido con ésteres de acrilato, 40 ppm de Eosina Y, 4000 ppm de N-vinilcaprolactama, 0,54 por ciento en peso de trietanolamina, 0,8 peso por ciento de fosfato de potasio.

30

35

En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para la fabricación de una prótesis quirúrgica. El procedimiento incluye proporcionar una tela que incluye una primera capa formada sustancialmente por hilo no biodegradable y una segunda capa formada por hilo biodegradable, proporcionar una formulación líquida que incluye un primer sistema de polímero, un segundo sistema de polímero, y un fotoiniciador, colocar la tela sobre la formulación líquida de tal manera que la segunda capa está en contacto de fluido con la formulación líquida, y exponer la formulación líquida a una fuente de luz para activar el fotoiniciador de tal forma que se provoca la polimerización de al menos uno de los sistemas de polímero en la formulación líquida.

40

Las realizaciones pueden incluir uno o más de los siguientes. La polimerización de al menos uno de los sistemas de polímero resulta en la formación de una capa de barrera parcialmente integrada dentro de la segunda capa de la tela. El primer sistema de polímero incluye ácido hialurónico modificado con carbodiimida y carboximetilcelulosa modificada con carbodiimida y el segundo sistema de polímero incluye polímeros multi-bloque de carbonato / lactato de poli (etilenglicol) - trimetileno con el final de cadena protegido con ésteres de acrilato. El fotoiniciador incluye Eosina Y. La formulación líquida incluye además un catalizador y al menos un tampón. En algunas realizaciones, la formulación líquida incluye un catalizador, tal como, por ejemplo, n-vinilcaprolactama, y dos tampones, tales como fosfato de potasio y trietanolamina.

45

50

Las realizaciones también pueden incluir uno o más de los siguientes. La fuente de luz usada para activar el fotoiniciador es una disposición de LED que tiene una intensidad de aproximadamente 1 mW / cm<sup>2</sup> a aproximadamente 100 mW / cm<sup>2</sup>. La prótesis quirúrgica formada se seca en un horno de convección.

55 En general, en un aspecto adicional, la invención presenta un procedimiento de reparación de una abertura en una

pared que encierra una cavidad corporal de un paciente. El procedimiento incluye proporcionar una prótesis quirúrgica, tal como, por ejemplo, las prótesis quirúrgicas descritas anteriormente, y asegurar la prótesis quirúrgica sobre la abertura de la pared del paciente de manera que la barrera de adhesión queda delante de las vísceras o tejido para evitar la adhesión.

5 Las realizaciones pueden tener una o más de las siguientes ventajas. La prótesis quirúrgica se puede usar para tratar una abertura en la cavidad corporal de un paciente con formación de adhesión mínima o ninguna formación. Debido a la incorporación de la barrera de adhesión dentro de la malla, existe una fuerte conexión mecánica entre la barrera de adhesión hidrófila y una malla de polipropileno hidrófoba. Como resultado de esto, se reduce la probabilidad de deslaminación de la barrera de adhesión de la malla. Otra ventaja de la prótesis quirúrgica es la  
10 inclusión de hilos enrollados entre sí o entrelazados que forman las dos capas de la malla. El uso de los hilos enrollados entre sí o entrelazados reduce o incluso elimina la dependencia de adhesivos para formar la prótesis quirúrgica.

15 Como se usa en la presente memoria descriptiva "no biodegradable" se refiere a un material que contiene componentes que no se degradan, adsorben, o de otra manera se descomponen fácilmente cuando está presente en una cavidad corporal.

Como se usa en la presente memoria descriptiva "biodegradable" se refiere a un material que contiene componentes que se pueden degradar y / o absorber en algún momento después de la implantación de la prótesis quirúrgica, tal como dentro de semanas o meses después de la implantación.

20 Como se usa en la presente memoria descriptiva "sustancialmente" se refiere a lo que se especifica de forma predominante pero no en su totalidad. Cuando se dice que una capa es sustancialmente no biodegradable, se refiere a una capa que se compone de forma predominante de material no biodegradable, pero para un pequeño volumen de la capa en la que el material no biodegradable se entrelaza con el material biodegradable. Cuando se dice que una capa es sustancialmente biodegradable, se refiere a una capa que se compone de forma predominante de material biodegradable, pero para un pequeño volumen de la capa en la que el material  
25 biodegradable se entrelaza con el material no-biodegradable.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción a continuación. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

### **Descripción de los dibujos**

30 La Figura 1A es una vista transversal de una realización de una prótesis quirúrgica.

La Figura 1B es una vista de superficie de una primera superficie de la prótesis quirúrgica de la figura 1A.

La Figura 1C es una vista de superficie de una segunda superficie de la prótesis quirúrgica de la figura 1A.

La Figura 2A es una vista transversal de una malla usada para formar una prótesis quirúrgica.

La Figura 2B es una vista de superficie de una capa no biodegradable de la malla de la figura 2A

35 La Figura 2C es una vista de superficie de una capa biodegradable de la malla de la figura 2A.

La Figura 3A es una vista de superficie de otra realización de una malla usada para formar una prótesis quirúrgica.

La Figura 3B es una vista transversal de la malla de la figura 3A.

La Figura 4 es una vista de superficie de una abertura en una pared de una cavidad corporal antes de la reparación.

40 La Figura 5 es una vista de superficie de la abertura de la figura 4 con la prótesis quirúrgica mostrada en la Figura 1A posicionada de forma apropiada para su reparación.

La Figura 6 es una vista de superficie de la abertura y la prótesis quirúrgica en la figura. 5, estando cerrada ahora la abertura con puntos de sutura.

Los símbolos de referencia similares en los diversos dibujos indican elementos similares.

### **45 Descripción detallada**

Haciendo referencia a las figuras 1 A - C, una prótesis quirúrgica 10 para la reparación de una abertura no deseada

en una cavidad corporal, tal como una abertura en el abdomen, incluye una barrera de adhesión 20 soportada por una malla tridimensional 30. La malla tridimensional 30, mostrada con la barrera de adhesión 20 en las figuras 1 A-C y sin la barrera de adhesión 20 en las figuras 2 A-C está formada por hilo biodegradable 32 e hilo no biodegradable 34, que definen al menos dos capas (aquí, dos). Con referencia en particular a la figura 1B, una de las al menos dos capas, la capa 33, forma una primera superficie de malla 35 y es sustancialmente no biodegradable. Con referencia en particular a la figura 1C, otra de las al menos dos capas, la capa 37, forma una segunda superficie de malla 39 y es sustancialmente biodegradable. Las capas 33 y 37 están conectadas entre sí por medio de un hilo de unión biodegradable 40. Una barrera de adhesión 20, que impide sustancialmente la formación de adhesión en la prótesis quirúrgica, se forma directamente sobre (por ejemplo, polimerizada en) la capa biodegradable 37, interconectando de ese modo la barrera de adhesión 20 a la malla 30.

Antes de aplicar la barrera de adhesión 20 a la malla 30 para formar la prótesis quirúrgica 10, la malla 30 tiene un espesor no comprimido de entre aproximadamente 2,5 y 3,0 milímetros, una densidad de área de aproximadamente 140 g / m<sup>2</sup> a 172 g / m<sup>2</sup>, e incluye una estructura macroporosa (por ejemplo, que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 100 micrómetros o más) que es accesible desde la primera superficie de malla 35 y la segunda superficie de malla 39. Después de aplicar la barrera de adhesión 20 a la malla 30 y secar al aire, la prótesis quirúrgica 10 tiene un espesor de entre aproximadamente 0,45 y 0,9 milímetros, una densidad de área de aproximadamente 194 g / m<sup>2</sup> a 226 g / m<sup>2</sup>, e incluye una estructura macroporosa que sólo es accesible desde la primera superficie de malla 35. Es decir, la barrera de adhesión 20 se aplica a la malla 30 de tal forma que la barrera de adhesión 20 se extiende más allá de la segunda superficie de malla 39 y en la estructura macroporosa de la capa biodegradable 37 de la malla 30, llenando de esta forma al menos parcialmente la estructura macroporosa de la capa 37. En algunas realizaciones, la estructura macroporosa de la capa 37 se sustituye con una estructura microporosa (por ejemplo, con un tamaño de poro de aproximadamente 50 micrómetros o menos, preferiblemente con un tamaño de poro de 10 micrómetros o menos).

#### La malla

La malla 30 es cualquier estructura tejida o tricotada que incluye hilos biodegradables 32 e hilos no biodegradables 34. De forma típica, la relación de hilos no biodegradables a hilos biodegradables en la malla varía de aproximadamente 0,1 a 9. En ciertas realizaciones, la relación de hilos no biodegradables a hilos biodegradables es de 1 a de 2,33. La malla 30 tiene una estructura que por un lado permite que la barrera de adhesión 20 se enrede y se enclave dentro de la capa biodegradable 37, y por el otro lado tiene una estructura que proporciona un marco de soporte sólido para el crecimiento y reparación celular. En algunas realizaciones, tales como, por ejemplo, la realización ilustrada en las figuras 2A-C, la malla 30 incluye hilos biodegradables y no biodegradables que se han entrelazado y / o enrollado entre sí para definir las capas 33 y 37. En cierta realización, tal como, por ejemplo, la realización mostrada en las figuras 3A-B, la malla 30' incluye una malla no biodegradable preformada 33' formada por hilos no biodegradables 34 y una malla biodegradable preformada 37' formada por hilos biodegradables 32 que están cosidas con hilo de unión biodegradable 40.

En general, el hilo no biodegradable 34 en la malla 30 se puede seleccionar como se desee. De forma típica, el hilo no biodegradable 34 se selecciona para que sea biocompatible con el sujeto en el que se va a usar la prótesis quirúrgica 10. Además, el hilo no biodegradable 34 usado en malla 30 tiene típicamente una resistencia a la tracción recta entre aproximadamente 4,4 N y 8,9 N, tal como se mide en base a un procedimiento de acuerdo con la norma ASTM # D2256-95A. En algunas realizaciones, el hilo no biodegradable 34 es un hilo monofilamento que tiene un diámetro de aproximadamente 0,03 mm a aproximadamente 0,25 mm. En ciertas realizaciones, el hilo no biodegradable 34 tiene un diámetro de aproximadamente 0,13 mm. Ejemplos de hilos no biodegradables incluyen polipropileno y tereftalato de polietileno.

Los hilos biodegradables 32, 40 en la malla 30 también se pueden seleccionar como se desee. En general, el hilo biodegradable se selecciona para que sea compatible con la barrera de adhesión 20. En algunas realizaciones, el hilo biodegradable es hidrófilo. En ciertas realizaciones, los hilos biodegradables 32 usados en la malla 30 tienen una resistencia a la tracción recta entre aproximadamente 1,8 N y 8,0 N, tal como se mide por un procedimiento basado en la norma ASTM # D2256-95A. En algunas realizaciones, el hilo biodegradable es un hilo multifilamento de 90 denier o menos. El hilo multifilamento puede incluir de 10 a 50 fibras monofilamento que cada una tiene un espesor de aproximadamente 0,015 mm. Ejemplos de hilos biodegradables incluyen ácido poli (glicólico) (PGA), ácido poliláctico (PLA), polidioxanona (PDO), policaprolactona (PCL), alginato de calcio, y copolímeros de los mismos.

En algunas realizaciones, los hilos biodegradables y / o no biodegradables se pueden recubrir con un lubricante con el fin de facilitar el tricotado de los hilos. Ejemplos adecuados de lubricantes de los hilos biodegradables y no biodegradables incluyen ceras hidrófobas no tóxicas tales como, por ejemplo, ésteres de alcoholes de ácidos grasos, o lubricantes hidrófilos tales como, por ejemplo, glicoles polialquílicos. Un acabado de hilatura específico que produce resultados particularmente buenos para el hilo no biodegradable es Lurol PP-3772 (Goulston

Technologies, Inc., Monroe, NC). Una mezcla de acabado de hilatura de Poloxamer 184, Polisorbato 20, lauril sulfato de sodio, propilenglicol metil éter y tolueno ha dado buenos resultados para el hilo biodegradable.

#### La barrera de adhesión

5 La composición de barrera de adhesión 20 puede comprender un gel, espuma, película o membrana hecha de un material biorreabsorbible. La barrera de adhesión 20 se puede preparar a partir de uno o más componentes seleccionados de ácidos hialurónicos y cualquiera de sus sales, carboximetilcelulosa y cualquiera de sus sales, celulosa oxidada regenerada, colágeno, gelatina, fosfolípidos, y el primer y segundo sistemas de polímeros descritos a continuación, así como cualquier forma reticulada o derivada de los mismos. En algunas realizaciones, la barrera está hecha de un material capaz de formar un hidrogel cuando entra en contacto con un fluido acuoso, tal como una solución salina, tampón fosfato, o un fluido corporal.

En una realización preferida, la composición de barrera de adhesión 20 comprende una mezcla de al menos dos sistemas de polímero. El primer sistema de polímero incluye un hidrogel de polímero multi-bloque biodegradable reticulado que tiene una red polimérica tridimensional. El segundo sistema de polímero comprende al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con un compuesto carbodiimida.

15 El hidrogel de polímero reticulado del primer sistema de polímero comprende bloques hidrófilos, bloques biodegradables y bloques de reticulación formados durante la polimerización de macrómeros. Los macrómeros son moléculas grandes que comprenden al menos un bloque hidrófilo, al menos un bloque biodegradable y al menos un grupo polimerizable. Uno o más de estos bloques puede ser de naturaleza polimérica. Al menos uno de los bloques biodegradables comprende un enlace basado en un carbonato o grupo éster, y los macrómeros pueden contener otros enlaces o grupos degradables además de carbonato o grupos éster. Los macrómeros adecuado para formar hidrogeles de polímero y procedimientos para prepararlos han sido descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.083.524 y la patente de Estados Unidos N° 5.410.016.

25 Los bloques poliméricos hidrofílicos adecuados incluyen aquellos que, antes de la incorporación en el macrómero, son solubles en agua, tales como poli (etilenglicol), poli (etilenóxido), poli (alcohol vinílico) parcial o totalmente hidrolizado, poli (vinilpirrolidona), copolímeros en bloque de poli (etilenóxido)-co-poli (propileno óxido) (poloxámeros y merxapoles), poloxaminas, carboximetil celulosa, celulosas hidroxialquiladas tales como hidroxietil celulosa y metilhidroxipropil celulosa, polipéptidos, polinucleótidos, polisacáridos o carbohidratos tales como polisucrosa Ficoll®, ácido hialurónico, dextrano, sulfato de heparina, sulfato de condroitina, heparina, o alginato, y proteínas tales como gelatina, colágeno, albúmina, u ovoalbúmina. Los bloques poliméricos hidrófilos preferidos se derivan de poli (etilenglicol) y poli (etilenóxido).

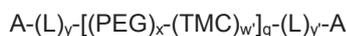
35 Los bloques biodegradables son preferiblemente hidrolizables en condiciones in vivo. Los bloques biodegradables pueden incluir polímeros y oligómeros de hidroxiaácidos, carbonatos u otros polímeros biológicamente degradables que generan materiales que no son tóxicos o que están presentes como metabolitos normales en el cuerpo. Los oligómeros o polímeros de hidroxiaácidos preferidos son poli (ácido glicólico), también denominado poliglicolato, poli (ácido DL-láctico) y poli (ácido L-láctico), también denominado polilactato. Por ejemplo, también son útiles otros materiales que incluyen poli (aminoácidos), poli (anhídridos), poli (ortoésteres) y poli (fosfoésteres), tales como poli (epsilon-caprolactona), poli (delta-valerolactona), poli (gamma-butirolactona) y poli (beta-hidroxibutirato). Los carbonatos preferidos se derivan de los carbonatos cíclicos, que puede reaccionar con polímeros hidroxiterminados sin liberación de agua. Los carbonatos adecuados se derivan de carbonato de etileno (1,3-dioxolan- 2-ona), carbonato (4-metil -1,3 dioxolan-2-ona) de propileno, carbonato (1,3-dioxan-2-ona) de trimetileno y carbonato (1,3-dioxepan-2-ona) de tetrametileno

45 Los grupos polimerizables son grupos funcionales reactivos que tienen la capacidad de formar enlaces covalentes adicionales que dan como resultado el entrelazado de macrómeros. Los grupos polimerizables incluyen específicamente grupos capaces de polimerizar a través de la polimerización de radicales libres y grupos capaces de polimerizar mediante polimerización catiónica o heterolítica. Los grupos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos etilénicamente o acetilénicamente insaturados, isocianatos, epóxidos (oxiranos), sulfhidrilos, succinimidias, maleimidias, aminas, iminas, amidas, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y grupos fosfato. Los grupos etilénicamente insaturados incluyen los grupos vinilo, tales como vinil éteres, amidas N-vinilo, grupos alilo, ácidos monocarboxílicos insaturados o sus ésteres o amidas, ácidos dicarboxílicos insaturados o sus ésteres o amidas, y ácidos tricarboxílicos insaturados o sus ésteres o amidas. Los ácidos monocarboxílicos insaturados incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico y el ácido crotónico o sus ésteres o amidas. Los ácidos dicarboxílicos insaturados incluyen los ácidos maleico, fumárico, itacónico, mesacónico o ácido citracónico o sus ésteres o amidas. Los ácidos tricarboxílicos insaturados incluyen ácido aconítico o sus ésteres o amidas. Los grupos polimerizables también pueden ser derivados de tales materiales, tales como acrilamida, N-isopropilacrilamida, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, y compuestos de vinilo y alilo análogos.

Los grupos polimerizables están situados preferentemente en uno o más extremos del macrómero. De forma alternativa, los grupos polimerizables se pueden localizar dentro del macrómero. Al menos una parte de los macrómeros puede contener más de un grupo reactivo por molécula, de modo que el polímero hidrófilo resultante se puede reticular para formar un gel. Los macrómeros que tienen dos o más grupos polimerizables por moléculas se denominan reticuladores en la presente memoria descriptiva. La proporción mínima de reticuladores necesarios variará dependiendo de las propiedades deseadas del hidrogel que se va a formar y la concentración de macrómero inicial en solución. La proporción de reticuladores en la solución de macrómeros puede ser tan alta como aproximadamente el 100% de todos macrómeros en la solución. Por ejemplo, los macrómeros incluyen al menos 1,02 grupos polimerizables en promedio, y, más preferiblemente, los macrómeros incluyen cada uno dos o más grupos polimerizables en promedio. Las poloxaminas, un ejemplo del componente de polímero soluble en agua adecuado para formar un bloque hidrófilo, tienen cuatro brazos y por lo tanto pueden ser fácilmente modificadas para incluir cuatro grupos polimerizables.

Los ejemplos de macrómeros preferidos se ilustran a continuación:

donde la unidad de repetición de polietilenglicol es  $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_x$  o  $(\text{PEG})_x$ , la unidad de repetición de carbonato de trimetileno es  $-(\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{O})_w$  o  $(\text{TMC})_w$ ; el residuo de ácido láctico es  $-(\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO})_y$  o  $(\text{L})_y$ ; el residuo de acrilato es  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-$  ó A, y q, w, w', y, y' y x son números enteros.



La polimerización de los macrómeros se puede iniciar por medios fotoquímicos, por no fotoquímicos como redox (química Fenton) o por iniciación térmica (peróxido etc). Los medios fotoquímicos adecuados incluyen la exposición de la solución de macrómeros a la luz visible o luz UV en presencia de un fotoiniciador tal como UV o compuestos sensibles a la luz tales como colorantes, preferiblemente eosina Y.

La polimerización de los macrómeros se puede llevar a cabo en presencia de pequeñas cantidades de monómeros que actúan como catalizador de la reacción de polimerización. Preferiblemente, los monómeros representan el 2% o menos del contenido total del material polimerizable, más preferiblemente el 1% o menos, y todavía normalmente aproximadamente 4000 ppm. Un catalizador preferido es caprolactama de vinilo.

En la descripción que sigue y los ejemplos, los macrómeros pueden ser denominados por un código de la forma  $\text{xxkZnA}_m$ , en la que xxk representa el peso molecular en Daltons del polímero de estructura principal, que es polietilenglicol ("PEG") a menos que se indique otra cosa, con x como un número y k como el multiplicador de miles; Z denomina la unidad molecular de la que se deriva el bloque biodegradable y puede tomar el valor de uno o más de L, G, D, C, o T, en la que L es ácido láctico, G es ácido glicólico, D es dioxanona, C es caprolactona, T es carbonato de trimetileno; n es el número promedio de grupos degradables distribuidos de forma aleatoria en cada extremo del polímero de estructura principal; A es acrilato y m es el número de grupos polimerizables por moléculas de macrómero. Así, 20kTLA<sub>2</sub>, tal como se usa en el apartado Ejemplo, es un macrómero con un núcleo de polietilenglicol de  $20 \times 10^3$  Da, con un promedio de residuos de carbonato de trimetileno en primer lugar (7 o más residuos por macrómeros, en promedio aproximadamente 12) y residuos de ácido láctico (5 o menos residuos por macrómeros) que se extienden secuencialmente en ambos extremos del núcleo de glicol y distribuidos de forma aleatoria entre ambos extremos y después terminados con 2 grupos acrilato.

El segundo sistema de polímeros comprende al menos un polisacárido polianiónico modificado por una carbodiimida. Los procedimientos de preparación de estos polímeros modificados se han descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.017.229 y la patente de EE.UU. N° 5.527.983.

Los polisacáridos polianiónicos adecuados se pueden seleccionar de uno o más de los siguientes, ácido hialurónico, carboximetil celulosa, carboximetil amilosa, carboximetil quitosano, sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, heparina, sulfato de heparina, ácido alginico, y cualquiera de sus sales, incluyendo sodio, potasio, magnesio, calcio, amonio o mezclas las mismas.

Los polisacáridos polianiónicos se modifican por reacción con una carbodiimida para formar derivados de urea N-acilo y los vuelve insolubles en agua, sin embargo, siguen siendo muy hidrófilos y por lo tanto absorben agua para formar geles, también denominados hidrogeles. Las condiciones de reacción con carbodiimidias están bien descritas en las patentes citadas anteriormente. Las carbodiimidias preferidas son las que presentan solubilidad en agua, tal como 1- (3-dimetilaminopropil) -3-etil-carbodiimida (EDC) o metioduro de 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) carbodiimida (ETC).

Después de la reacción con carbodiimida, las composiciones de polisacáridos polianiónicos modificados se pueden secar a menos de aproximadamente el 20% de contenido de humedad, preferiblemente aproximadamente el 9% y se almacena en forma de polvo.

5 Para preparar las composiciones de barrera, la composición de polisacáridos polianiónicos modificados se puede rehidratar en tampón solo para formar un gel fluido antes de mezclar con la solución de macrómeros del segundo sistema de polímeros. La composición de barrera también se puede preparar mediante la rehidratación de la composición de polisacáridos polianiónicos modificados en la solución de tampón de la solución de macrómeros del segundo sistema de polímeros, formando así un gel fluido que comprende ambos sistemas de polímeros. Después, el gel fluido se moldea en un plato que tiene la forma deseada y se expone a condiciones de polimerización, tal como UV o luz visible, para formar una composición de barrera de la invención. Una vez que los macrómeros han polimerizado en el gel fluido, la composición de barrera forma un material de goma blanda hidratada que tiene propiedades de manipulación mejoradas y es resistente al desgarro. La composición de barrera se puede polimerizar en artículos de forma deseada, como sábanas, discos, tubos o varillas seleccionando moldes apropiados o por extrusión.

15 La composición de barrera se puede secar adicionalmente para el envasado y después rehidratar antes de la implantación en el cuerpo de un paciente (tal como un humano o animal, tal como mamíferos no humanos). La composición de barrera o artículo conformado se seca preferiblemente hasta un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 5%, y preferiblemente menos de aproximadamente el 2%, en un horno de convección para formar una película o membrana, o se seca por congelación bajo un vacío para formar una espuma. La composición de barrera se puede usar sola para tratar o prevenir complicaciones de cirugías (por ejemplo, para prevenir la formación de adhesiones).

25 La composición de barrera se puede depositar sobre la superficie de dispositivos médicos tales como telas (por ejemplo, telas tejidas o no tejidas, tales como mallas, tejidos de punto, vellones y esteras) en forma de un fluido y después se seca por cualquier procedimiento conocido. En realizaciones en las que la composición de barrera está en forma de una película o una espuma, la composición de barrera se puede laminar y / o coser a la tela por cualquier procedimiento conocido. En realizaciones en las que se forma la composición de barrera a partir de una solución que incluye macrómeros (por ejemplo, un gel fluido), la composición de barrera se puede depositar sobre la tela mediante la colocación de la tela en el gel fluido e iniciando la polimerización. Las telas hidrófobas flotarán en la superficie del gel fluido. Las telas menos hidrófobas, tales como las telas que tienen grupos polares (por ejemplo, ésteres, amidas, cetonas, y carbonatos), puede penetrar a través de la superficie en el gel fluido hasta un cierto punto, de tal forma que la polimerización de los grupos funcionales en los macrómeros en presencia de la tela proporciona una mayor adhesión de la composición de barrera a la tela. En las telas de múltiples capas de material compuesto de la invención, en la que una capa es menos hidrófoba que la otra, cuando se coloca el lado menos hidrófobo de la tela sobre el gel fluido, las fibras de ese lado de la tela penetran en el gel fluido, mientras que las fibras hidrófobas en el otro lado de la tela flotan sobre el gel fluido. Una vez que la composición se polimeriza, una parte de la red del polímero atrapa las fibras menos hidrófobas de la tela proporcionando resistencia a la adhesión añadida de la barrera en la tela.

Una vez aplicado al dispositivo o tela, la composición de barrera se puede secar para almacenamiento y envasado a largo plazo, después se puede rehidratar antes de la implantación en el cuerpo de un paciente.

40 En general, la barrera de adhesión puede estar en la forma de una película, espuma o gel. En algunas realizaciones, la barrera de adhesión tiene una densidad de menos de aproximadamente 215 g de polímero total por m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, la barrera de adhesión tiene una densidad de aproximadamente 43 g a aproximadamente 65 g de polímero total por m<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, la barrera de adhesión tiene una densidad de aproximadamente 54g de polímero total por m<sup>2</sup>.

45 Haciendo referencia a las figuras 4 - 6, la prótesis quirúrgica 10 se puede usar para reparar una abertura 100 en una pared 110 de la cavidad corporal un paciente 120 que expone una superficie visceral 122 (por ejemplo, intestinos, epiplón). Para reparar la abertura 100, un profesional médico inserta la prótesis quirúrgica 10 a través de la abertura 100 y dentro de la cavidad corporal 120. La prótesis quirúrgica 10 se coloca de tal manera que la capa 37 está orientada a la superficie 122 y la capa 33 orientada a la pared 110 y cubre la abertura 100. Una vez que la prótesis quirúrgica 10 está posicionada, el profesional médico cierra la abertura 100 con suturas 130.

55 Con el tiempo, la barrera de adhesión 20 (por ejemplo, aproximadamente de 3 a 28 días) y la capa 37 (por ejemplo, aproximadamente de 60 a 90 días) de malla 30 son absorbidas por el cuerpo, dejando la capa 33 en contacto con la superficie visceral 122. Sin embargo, en el momento en que la barrera de adhesión 20 se ha absorbido, la abertura 100 se ha curado hasta un punto (por ejemplo, se ha formado una nueva superficie peritoneal sobre la abertura 100) que la probabilidad de formación de adhesiones entre vísceras y la prótesis quirúrgica 10 es mínima. Además, la capa de 37, que se forma a partir de hilo biodegradable 32, proporciona una

segunda defensa contra la prevención de adhesiones. Como se describe anteriormente, la capa 37 es absorbida por el cuerpo durante un período de aproximadamente 60 a 90 días. Como resultado de esto, cualquier adhesión que se pudiera formar debido a un fallo de la barrera de adhesión 20, o después de que la barrera de adhesión 20 sea absorbida, se liberará a medida que la capa 37 es absorbida.

5 Mientras que tanto la barrera de adhesión 20 como la capa 37 son absorbidas por el cuerpo de un paciente, la capa 33 de la prótesis quirúrgica 10 se incorpora en la pared 110. La capa 33, hecha sustancialmente de hilo no biodegradable 34, proporciona una estructura macroporosa sólida que permite el crecimiento de tejido (por ejemplo, la capa 33 tiene un tamaño de poro de 100 micrómetros o mayor) para reparar la abertura 100.

10 En general, la prótesis quirúrgica 10 se puede preparar usando cualquier procedimiento deseado. En ciertas realizaciones, la prótesis quirúrgica 10 se prepara como sigue. En primer lugar, la malla tridimensional 30 se crea usando hilo biodegradable 32 e hilo no biodegradable 34. Los hilos 32, 34 están enhebrados en una máquina de tejer industrial, tal como una máquina de tejer de barra con doble aguja. Los hilos 32 y 34 se tejen juntos usando cualquier patrón de tejido que crea una estructura tridimensional macroporosa que tiene una capa biodegradable (por ejemplo, la capa 37) y una capa no biodegradable (por ejemplo, la capa 33). En ciertas realizaciones, la malla  
15 30 se forma tejiendo juntos un hilo no biodegradable, un primer hilo biodegradable, y un segundo hilo biodegradable, en el que el hilo no biodegradable y el primer hilo biodegradable forman las capas 33 y 37, respectivamente, y el segundo hilo biodegradable une las capas 33 y 37 juntas. Para aplicar la barrera de adhesión 20 a la malla 30, se añade una formulación líquida que incluye un fotoiniciador y componentes precursores de la barrera de adhesión a una bandeja de vidrio. A continuación, la malla 30 se coloca dentro de la bandeja con el lado bioabsorbible (capa 37) orientado hacia el fondo de la bandeja (por ejemplo, la capa bioabsorbible en contacto de fluido con la formulación líquida). La formulación líquida se fotopolimeriza mediante la exposición de la bandeja a una fuente de luz que activa el fotoiniciador (por ejemplo, una fuente de luz que tiene una longitud de onda de aproximadamente 450 nm a aproximadamente 550 nm y una intensidad de aproximadamente 1 mW / cm<sup>2</sup> a aproximadamente 100 mW / cm<sup>2</sup>). Como resultado de la fotoiniciación, se forma un hidrogel dentro de la bandeja  
25 de aproximadamente al menos una parte de la capa 37. El hidrogel se seca a continuación, de manera que la malla / hidrogel resultante tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 2% (por ejemplo, menos de aproximadamente el 1,2%, tal como aproximadamente el 0,8%). Después, la malla / hidrogel seco se esteriliza para formar la prótesis quirúrgica 10.

30 Se cree que el hidrogel no se forma dentro de la estructura porosa de la capa 33 durante la fotopolimerización por al menos tres motivos. En primer lugar, la cantidad de formulación líquida añadida a la bandeja de vidrio se controla para producir un hidrogel que tiene un espesor que es igual o menor que el espesor de la capa 37. Por ejemplo, se añade aproximadamente un mililitro de solución que incluye un fotoiniciador y componentes precursores de la barrera de adhesión por 6,4 cm<sup>2</sup> de bandeja. Después, se añade a la bandeja una malla que tiene una densidad de área de 156 g / m<sup>2</sup> con una capa biodegradable que tiene un espesor no comprimido de  
35 aproximadamente 2,5 milímetros. En segundo lugar, porque existe una incompatibilidad entre el hilo no biodegradable 34 (por ejemplo, hidrófobo) y los componentes precursores hidrófilos, la formulación líquida no tiende a subir en la estructura de poros de la capa 33. Como resultado de esto, cuando se polimeriza la formulación líquida se forma el hidrogel sólo alrededor de la capa 37. En tercer lugar, cuando el hidrogel polimerizado, que es principalmente agua, se seca al aire, disminuye en gran medida en espesor. Como resultado de esto, la barrera de adhesión solamente está alrededor de la capa 37.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

### Ejemplo 1

45 Para la fabricación de la malla tridimensional, se enhebraron dos fibras monofilamento de polipropileno de 0,127 mm (Shakespeare Monofilament y Specialty Polymers, Columbia, Carolina del Sur), una fibra multifilamento de ácido poliglicólico de 45 denier (Teleflex Medical, Coventry, CT), y una fibra multifilamento de ácido poliglicólico de 90 denier (Teleflex Medical, Coventry, CT) en una máquina de tejer de barra con doble aguja (Karl Mayer Textmaschinenfabrik GmbH, Oberlshausen, Alemania). En relación con las Figuras 2A-C, las fibras se tejieron en conjunto por Secant Medical, Perkasie, PA usando el patrón de barras que figura a continuación para crear una malla que tenía una capa formada sustancialmente de ácido poli (glicólico), delante (Fig. 2C), una capa formada  
50 sustancialmente de polipropileno, detrás (Fig. 2B), y una fibra de unión de ácido poliglicólico que conectaba las dos capas juntas (Fig. 2A).

Tabla 1: Patrón de barra de malla

Barra	Fibra	Patrón
-------	-------	--------

## ES 2 546 393 T3

1	Fibra monofilamento de polipropileno de 0,127 mm completamente enhebrada	1/0, 1/2, 2/3, 2/1
2	Fibra monofilamento de polipropileno de 0,127 mm completamente enhebrada	2/3, 2/1, 1/0, 1/2
3	Fibra multifilamento de ácido poliglicólico de 45 denier medio enhebrada	1/0, 1/2
4	Fibra multifilamento de ácido poliglicólico de 90 denier medio enhebrada	1/0, 2/3

Después de la fabricación, la malla tridimensional se limpió en un sistema de lavado y se recoció a 150°C en un marco de ajuste de calor para estabilizar la estructura de malla tridimensional.

5 La malla tridimensional resultante tenía un promedio de 18 columnas por 2,54 cm (pulgadas), 28 recorridos por 2,54 cm (pulgadas), un espesor de 0,8 mm (0,0319 pulgadas), una densidad de área de 156 g / m<sup>2</sup> (4,60 onzas por yarda cuadrada), una resistencia a la rotura de 762 ± 77 Newtons, medida por un procedimiento basado en la norma ASTM #D3787-89, una resistencia a la propagación del desgarro en una dirección paralela a la dirección de la máquina de 127 ± 21 Newtons y perpendicular a la dirección de la máquina de 203 ± 15 Newtons, medida por un procedimiento basado en la norma ASTM # D5587-96, una resistencia de retención de sutura en dirección paralela a la dirección de la máquina de 60 ± 12 Newtons y perpendicular a la dirección de la máquina de 80 ± 9, tal como se mide por la fuerza de extracción de una aguja de calibre 20 colocada cinco milímetros desde el borde de la malla.

### Ejemplo 2

15 Se preparó una formulación líquida que incluye los precursores para la barrera de adhesión 20 como sigue. En primer lugar, se mezcló 1 gramo de ácido hialurónico / carboximetilcelulosa (HA / CMC) en polvo, modificado e irradiado, preparado como se describe en la patente de EE.UU. Nos. 5.017.229 y 5.527.893, con 86 gramos de agua desionizada a alto cizallamiento para formar una suspensión. A continuación, se mezcló en la suspensión 2,5 gramos de un polvo compuesto fotopolimerizable a base de polímeros multi-bloque de carbonato / lactato de poli (etilenglicol) - trimetileno con el final de cadena protegido con ésteres de acrilato (20kTLA<sub>2</sub>) y descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.177.095. Después, se mezclaron en la suspensión 40 ppm, de Eosina Y, un fotoiniciador, 20 4000 ppm de N-vinilcaprolactama, un catalizador, 0,54 gramos de trietanolamina, un componente de tampón y de transferencia de electrones, y 0,8 gramos de fosfato de potasio, un segundo tampón. Para completar la formulación líquida, se añadió agua desionizada adicional para llevar el volumen final a 100 gramos.

### Ejemplo 3

25 La malla como se describe en el Ejemplo 1 se combinó con la barrera de adhesión como se describe en el Ejemplo 2 para formar una prótesis quirúrgica para la reparación de tejido blando con una superficie para el crecimiento de tejido y una superficie con propiedades anti-adherentes.

30 Para unir la barrera de adhesión a la malla, la formulación líquida descrita en el Ejemplo 2 se moldeó sobre una placa de vidrio a una densidad de colada de 5 gramos de polímero total por pie cuadrado (54 g / m<sup>2</sup>). La malla se colocó en la formulación líquida con la capa de ácido poliglicólico orientada a la placa de vidrio. La zona estaba iluminada con una luz visible de una disposición de LED (450 - 550 nm) a una intensidad de aproximadamente 4 mW / cm<sup>2</sup> durante 120 segundos. El material compuesto fotopolimerizado se secó en un horno de convección a 50°C durante 4 horas. El material compuesto seco se desprendió de la placa de vidrio, se cortó a diversos tamaños, se envasó, y se esterilizó con óxido de etileno.

### Ejemplo 4

35 La prótesis quirúrgica como se ha preparado en el Ejemplo 3 se evaluó en un modelo de reparación de hernia de conejo con intestino abrasado.

40 Se anestesiaron veinte conejos blancos hembras de Nueva Zelanda sexualmente maduros, cada uno con un peso de entre 3 kg y 5 kg en el momento de la cirugía, y se sometieron a una escisión del músculo abdominal de 5 cm por 7 cm de espesor total y a procedimiento quirúrgico de abrasión cecal. Cada conejo recibió una pieza de 5 cm por 7 cm de malla de polipropileno o la prótesis quirúrgica como se prepara en el Ejemplo 3. Se dejó que todos los conejos se recuperaran de la intervención quirúrgica.

5 Veintiocho días después de la cirugía, los conejos fueron sacrificados y se evaluó el rendimiento general de los materiales, incluyendo la formación de adhesiones y el crecimiento de tejido. Se evaluó la formación de adhesiones y se registró visualmente la extensión de la cobertura por adhesión. Se usó la siguiente escala durante el examen visual: 0 = sin adhesiones, 1 = el 25% o menos del defecto cubierto por adhesiones, 2 = del 26% al 50% del defecto cubierto por adhesión, 3 = del 51% al 75% del defecto cubierto por adhesiones, 4 = más del 75% del defecto cubierto por adhesiones.

Además de los exámenes visuales, se usó el análisis de imágenes para calcular la superficie total de los defectos y el área de superficie cubierta por adhesiones. También se recogieron y analizaron ensayos mecánicos y muestras SEM.

10 Los resultados se describen en las Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2: Resultados de la eficacia de la reducción de adhesión en la reparación de hernia de conejo con intestino abrasado

Grupo N = 10	Extensión media de adhesiones	% Defecto con adhesiones	% Animales sin adhesiones	% sin adhesión densa al intestino
Malla de polipropileno	2,9 ± 0,3	47,3 ± 6,3	0	0
Prótesis quirúrgica como se prepara en el Ejemplo 3	1,3 ± 0,2*	14,3 ± 5,0*	0	60**
*p < 0,05 Análisis HSD Tukey Kramer				
**p < 0,05 Análisis Chi-Cuadrado				

Tabla 3: Resultados de la incorporación de tejido en la reparación de hernia de conejo con intestino abrasado

Grupo	Carga máxima (N) ± SEM
Malla de polipropileno	33,7 ± 1,2
Prótesis quirúrgica como se prepara en el Ejemplo 3	29,7 ± 1,3
^ p < 0,05 Análisis HSD Tukey Kramer	

15 Los resultados de la Tabla 2 indican que la prótesis quirúrgica como se describe en el Ejemplo 3 se realizó significativamente bien en la prevención de adhesiones intestinales densas in vivo. Además, la prótesis quirúrgica descrita en el Ejemplo 3 tenía una excelente resistencia a la incorporación de tejido como se muestra en la Tabla 3.

### Ejemplo 5

20 Se preparó una prótesis quirúrgica colocando el lado del ácido poliglicólico bioabsorbible de la malla tal como se describe en el Ejemplo 1 en 10 a 12 ml de una formulación líquida en un plato de poliestireno que tiene un área de 56,7 centímetros cuadrados. Para la formulación líquida, se mezcló 2 gramos de HA / CMC en polvo modificada con carbodiimida en 90 gramos de agua con macrómero 20kTLA2 al 5% en 100 gramos de agua desionizada. Se añadió una solución adicional que estaba constituida por 40 ppm de eosina Y, 4,000 ppm de N-vinilcaprolactama, 25 1,08 gramos de trietanolamina, y 1,6 gramos de fosfato potásico en agua desionizada para llegar al volumen final de 200 gramos.

30 La formulación líquida se polimerizó después en un hidrogel usando una disposición de LED (450 - 550 nm) a una intensidad de aproximadamente 4 mW / cm<sup>2</sup> durante 45 segundos. La malla con hidrogel se secó por congelación a aproximadamente -30°C y 26,7 Pa, antes de separarla de la placa de poliestireno. La prótesis quirúrgica resultante se comprimió con 22,2 kN de fuerza durante 10 segundos entre placas recubiertas con teflón y se envasó doblemente en bolsas permeables al vapor. La prótesis quirúrgica se esterilizó por exposición a óxido de etileno antes de su uso.

Usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4, se implantó una pieza de 5 cm por 7 cm de malla de polipropileno o la prótesis quirúrgica preparada en este ejemplo, en un modelo de reparación de hernia de conejo con intestino abrasado en 10 conejos durante 14 días y en 10 conejos diferentes durante 28 días. Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

5 Tabla 4: Resultados de la eficacia de la reducción de adhesión en la reparación de hernia de conejo con intestino abrasado

<b>Grupo: 14 días</b>	<b>Extensión media de adhesiones</b>	<b>% Defecto con adhesiones</b>	<b>% Animales sin adhesiones</b>	<b>% sin adhesión densa al intestino</b>
Malla de polipropileno	3,0 ± 0,6	65 ± 11	0	0
Prótesis quirúrgica como se prepara en el Ejemplo 5	1,0 ± 0,3*	16 ± 8*	20	40
<b>Grupo: 28 días</b>	<b>Extensión media de adhesiones</b>	<b>% Defecto con adhesiones</b>	<b>% Animales sin adhesiones</b>	<b>% sin adhesión densa al intestino</b>
Malla de polipropileno	2,4 ± 0,3	42 ± 13	0	0
Prótesis quirúrgica como se prepara en el Ejemplo 5	1,0 ± 0,1*	12 ± 3*	10	20
^ p < 0,05 Análisis HSD Tukey Kramer				

Los resultados de eficacia de la reducción de la adhesión mostraron que la prótesis quirúrgica descrita en este ejemplo se realizó bien en la prevención de adhesiones in vivo.

## 10 Ejemplo 6

Se preparó una formulación líquida de 20kTLA2 al 2,5%, 40 ppm de Eosina Y, 4.000 ppm de N- vinilcaprolactama, trietanolamina al 0,54%, fosfato de potasio al 0,8%, y HA / CMC modificado con carbodiimida al 1% y se colaron 32 ml de la formulación líquida en una placa de vidrio de 206 cm<sup>2</sup>. La malla del Ejemplo 1 se colocó en la formulación líquida con el lado del ácido poliglicólico biodegradable hacia abajo. La formulación líquida se fotopolimerizó mediante la exposición de la formulación líquida a una disposición de diodos que emiten luz con una intensidad de aproximadamente 4 mW / cm<sup>2</sup> durante cuatro minutos. La malla resultante reforzada con hidrogel se dejó secar al aire a 50°C durante cuatro horas, antes de retirar la placa de vidrio. La malla reforzada se deshidrató después a 100°C durante siete horas para formar la prótesis quirúrgica.

## Ejemplo 7

20 La prótesis quirúrgica del Ejemplo 6 se analizó para detectar las propiedades de manipulación quirúrgica. Se usó La cavidad abdomino-pélvica de un cerdo doméstico adulto para simular una aplicación clínica laparoscópica de la prótesis quirúrgica.

El cirujano que insertó la prótesis quirúrgica en la cavidad abdomino-pélvica del cerdo doméstico adulto fue capaz de diferenciar la parcialidad correcta de una prótesis quirúrgica húmeda y una seca. Antes de la inserción, el cirujano unió las suturas de fijación en cada extremo de la prótesis quirúrgica. Luego, el cirujano hidrató la prótesis quirúrgica en solución salina durante unos pocos segundos antes de distribuir la prótesis a través de un trocar de 12 mm. Se pasó una parte de las suturas de fijación a través de la pared abdominal y se aseguraron. La prótesis quirúrgica se fijó a la pared lateral usando fijaciones helicoidales de titanio. La manipulación moderada de la prótesis quirúrgica durante la colocación no produjo ninguna deslaminación. En general, el cirujano se mostró satisfecho con la manipulación, colocación, y la durabilidad de la prótesis quirúrgica.

## Ejemplo 8

Una malla para una prótesis quirúrgica se formó cosiendo juntos una tela de fieltro no tejida de ácido poliglicólico (PGA) con una masa / área de aproximadamente 7 mg / cm<sup>2</sup> y un espesor de aproximadamente 1 mm a una malla

de tejido de punto atlas de polipropileno con una masa / área de 9,4 mg / cm<sup>2</sup> y hecha de fibra de polipropileno de 6 mm. La tela de fieltro no tejida de PGA se obtuvo de Scaffix Internacional (Dover, MA) y la malla de tejido de punto atlas de polipropileno se obtuvo de Genzyme Biosurgery (Fall River, MA).

5 La tela de fieltro no tejida se cosió a la malla de polipropileno usando un tamaño de sutura 6 – 0 de ácido poliglicólico de Bondek® (proporcionado por Genzyme Biosurgery, Coventry, CT ahora Teleflex Medical, Coventry, CT) en una máquina de coser convencional. La masa / área de la malla cuando se cosieron juntas era de 16 mg / cm<sup>2</sup> a 17 mg / cm<sup>2</sup>.

10 Para formar una prótesis quirúrgica, la malla se colocó con la tela de fieltro no tejida de PGA hacia abajo en 10 ml de una formulación líquida de 20kTLA<sub>2</sub> al 2,5%, 40 ppm de eosina Y, 4.000 ppm de N-vinilcaprolactama, trietanolamina al 0,54%, y fosfato de potasio al 0,8% en un plato de poliestireno que tiene una superficie de 56,7 cm<sup>2</sup>. La formulación líquida se fotopolimerizó en un hidrogel con cinco ciclos de 40 segundos a partir de una fuente de luz de xenón. La malla con el hidrogel se secó por congelación a -30°C y 26,7 Pa. El resultado fue una muestra seca flexible, bien incorporada. La prótesis quirúrgica se esterilizó por exposición a óxido de etileno. Después de la hidratación inicial, la prótesis quirúrgica tuvo una buena durabilidad de la manipulación con humedad.

### 15 **Ejemplo 9**

Se formó una malla para una prótesis quirúrgica usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8. La parte de la tela de fieltro no tejida se colocó hacia abajo en un plato de poliestireno de 56,7 cm<sup>2</sup> con 12 gramos de una suspensión que incluye 2,3% HA / CMC modificado por carbodiimida, tal como se obtuvo de Genzyme Corporation (Framingham, MA) y 0,073 ml de glicerol, un plastificante. El plato que incluía la suspensión y la malla se dejó secar al aire durante la noche.

20 Como resultado se obtuvo una muestra de material compuesto de alta calidad con todos los componentes firmemente unidos y una relación masa / área de 21,7 mg / cm<sup>2</sup>. Mediante el uso de microscopía electrónica de barrido (SEM), se observó que la membrana de HA / CMC plastificada se integraba en las fibras de la parte de la tela de fieltro no tejida de la malla. Se apreciaron algunos vacíos, posiblemente debido a las burbujas de aire, dentro de la barrera de adhesión.

25 La muestra se calentó durante 7 horas a 100°C en un horno de convección para eliminar la humedad residual. Tras la hidratación, la capa hidrófila lubricada de HA / CMC era visualmente perceptible en la superficie de la prótesis quirúrgica. La prótesis quirúrgica tenía buenas propiedades de manipulación con humedad después de la hidratación inicial y después de 24 horas de remojo en agua a temperatura ambiente. La muestra hidratada se podía frotar enérgicamente entre el dedo pulgar y el índice sin deslaminación y no se podía separar con la mano.

### 30 **Ejemplo 10**

Se formó una malla para una prótesis quirúrgica usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8. La parte de la tela de fieltro no tejida se colocó hacia abajo en un plato de poliestireno de 56,7 cm<sup>2</sup> que tiene 5 ml de una solución de 20kTLA<sub>2</sub> al 5%, 40 ppm de eosina Y, 4.000 ppm de N-vinilcaprolactama, trietanolamina al 0,54%, fosfato de potasio al 0,8%, y ácido hialurónico al 5%. La solución se fotopolimerizó después en un hidrogel con cuatro ciclos de 40 segundos a partir de una fuente de luz de xenón obtenida de Genzyme Biosurgery (Lexington, MA).

La prótesis quirúrgica tenía muy buena durabilidad de manipulación con humedad y se podría usar de esta forma o seca por congelación para usar en un momento posterior.

### **Ejemplo 11**

40 Se formó una malla para una prótesis quirúrgica cosiendo una malla tejida Vicryl® formada por poliglactina 910, un copolímero de fibras de ácido poliglicólico y poliláctico y obtenido de Ethicon (New Brunswick, NJ) a una malla de tejido de punto atlas de polipropileno con una superficie de masa de 9,4 mg / cm<sup>2</sup> y hecha de fibra de polipropileno de 6 mm y obtenida de Genzyme Biosurgery (Fall River, MA).

45 La malla tejida Vicryl® se cosió a la malla de polipropileno usando un tamaño de sutura 6 – 0 de ácido poliglicólico de Bondek® (proporcionado por Genzyme Biosurgery, Coventry, CT ahora Teleflex Medical, Coventry, CT) en una máquina de coser convencional. La masa / área de la malla ya cosida era de aproximadamente 15 mg / cm<sup>2</sup>.

50 Para formar la prótesis quirúrgica, la malla se colocó con la superficie de Vicryl® hacia abajo en 5 ml de una solución de 20kTLA<sub>2</sub> al 5%, 40 ppm de Eosina Y, 4.000 ppm de N-vinilcaprolactama, trietanolamina al 0,54%, y potasio al 0,8% en un plato de poliestireno con un área de 56,7 cm<sup>3</sup>. La solución se fotopolimerizó después en un hidrogel con cuatro ciclos de 40 segundos de una fuente de luz de xenón. La prótesis quirúrgica se secó por congelación a -30°C y 26,7 Pa. Como resultado se obtuvo una prótesis quirúrgica, seca, flexible, bien incorporada. Después de la hidratación inicial, la prótesis quirúrgica tenía buena durabilidad de manipulación con humedad.

Todas las características descritas en la presente memoria descriptiva se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica descrita puede ser reemplazada por una característica alternativa que sirve para el mismo, equivalente, o similar propósito. Por lo tanto, salvo que expresamente se indique lo contrario, cada característica desvelada sólo es un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

- 5 Otras realizaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

**Reivindicaciones**

1. Una prótesis quirúrgica para la reparación de un defecto de una pared abdominal o una pared de la cavidad pélvica, que comprende:
  - 5 una malla tridimensional que comprende al menos dos tipos de hilo enrollados entre sí o entrelazados para definir al menos dos capas, en la que una de las al menos dos capas es sustancialmente no biodegradable y porosa para permitir el crecimiento del tejido hacia el interior y otra de las al menos dos capas es sustancialmente biodegradable; y
  - 10 una barrera de adhesión en forma de una película, espuma o gel, en la que la barrera de adhesión está interconectada con la capa sustancialmente biodegradable, en la que la capa sustancialmente no biodegradable define una primera superficie exterior de la prótesis y la barrera de adhesión define una segunda superficie exterior de la prótesis; y en la que la capa sustancialmente biodegradable está posicionada entre la capa sustancialmente no biodegradable y la barrera de adhesión.
2. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que uno de los al menos dos tipos de hilo es hilo no biodegradable.
- 15 3. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 2, en la que el hilo no biodegradable es seleccionado de entre polipropileno, tereftalato de polietileno o una combinación de los mismos.
4. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 2, en la que el hilo no biodegradable tiene un diámetro de aproximadamente 0,13 mm.
- 20 5. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que uno de los al menos dos tipos de hilo es hilo biodegradable.
6. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 5, en la que el hilo biodegradable tiene un diámetro no mayor de aproximadamente 90 denier.
7. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la malla tridimensional incluye al menos un hilo monofilamento no-biodegradable y al menos un hilo multifilamento biodegradable.
- 25 8. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la barrera de adhesión comprende un hidrogel de polímero reticulado.
9. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la barrera de adhesión comprende al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con carboniimida.
- 30 10. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la barrera de adhesión comprende un hidrogel de polímero reticulado y al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida.
11. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la barrera de adhesión está en forma de una película o espuma.
12. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la barrera de adhesión está en la forma de un gel.
- 35 13. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la prótesis quirúrgica tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 2%.
14. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la prótesis quirúrgica tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 1,2%.
15. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la barrera de adhesión tiene una densidad de aproximadamente 54 gramos de polímero total por m<sup>2</sup>.
- 40 16. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la primera superficie exterior de la prótesis quirúrgica es macroporosa.
17. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 16, en la que la estructura macroporosa tiene un tamaño de poro de aproximadamente 100 micrómetros o más.
- 45 18. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 5, en la que el hilo biodegradable es seleccionado de ácido poli(glicólico), ácido poliláctico, polidioxanona, policaprolactona, alginato de calcio o una combinación de los mismos.
19. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 10, en la que el hidrogel de polímero reticulado está formado por

polimerización de monómeros que comprenden polímeros multi-bloque de carbonato / lactato de poli (etilenglicol) - trimetileno fotopolimerizables con el final de cadena protegido con ésteres de acrilato.

- 5 20. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 10, en la que el al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida comprende ácido hialurónico modificado con carbodiimida y carboximetilcelulosa modificada con carbodiimida.
21. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 10, en la que el hidrogel de polímero reticulado comprende uno o más bloques hidrófilos, uno o más bloques biodegradables, y uno o más bloques de reticulación.
22. La prótesis quirúrgica de la reivindicación 1, en la que la malla tiene una estructura macroporosa.
- 10 23. Un procedimiento de fabricación de una prótesis quirúrgica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- proporcionar una tela que comprende una primera capa formada sustancialmente por hilo no biodegradable y una segunda capa formada por hilo biodegradable;
- 15 proporcionar una formulación líquida que comprende macrómeros y un iniciador fotoiniciador;
- colocar la tela en contacto con la formulación líquida de tal manera que la segunda capa está en contacto de fluido con la formulación líquida; y
- 20 exponer de la formulación líquida a una fuente de luz para activar el fotoiniciador con el fin de provocar la polimerización de al menos uno de los sistemas de polímero en la formulación líquida para formar una barrera de adhesión.
24. El procedimiento de la reivindicación 23, en el que la formulación líquida comprende además biopolímeros, un catalizador y un tampón.
25. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que los biopolímeros comprenden al menos un polisacárido polianiónico modificado por reacción con carbodiimida.
26. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que el tampón comprende trietanolamina.
27. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que el tampón comprende fosfato de potasio.
- 25 28. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que el catalizador comprende N-vinilcaprolactama.
29. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que la formulación líquida comprende 1% en peso de ácido hialurónico modificado por carbodiimida y carboximetilcelulosa, 2,5% en peso de polímeros multi-bloque de carbonato / lactato de poli (etilenglicol) - trimetileno con el final de cadena protegido con ésteres de acrilato, 40 ppm de Eosina Y, 4.000 ppm de N-vinilcaprolactama, 0,54% en peso de trietanolamina, 0,8% en peso de fosfato de potasio.
- 30 30. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que la tela se coloca sobre la formulación líquida de tal manera que la segunda capa está en contacto de fluido con la formulación líquida.
31. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que la tela se coloca dentro de la formulación líquida de tal manera que la segunda capa está en contacto de fluido con la formulación líquida.
- 35 32. El procedimiento de la reivindicación 30 ó 31, en el que la polimerización de al menos uno de los sistemas de polímeros da como resultado la formación de una capa de barrera parcialmente integrada dentro de la segunda capa de la tela.
33. El procedimiento de la reivindicación 32, en el que el primer sistema de polímeros comprende ácido hialurónico modificado por carbodiimida y carboximetilcelulosa modificada por carbodiimida y el segundo sistema de polímeros comprende polímeros multi-bloque de carbonato / lactato de poli (etilenglicol) - trimetileno con el final de cadena protegido con ésteres de acrilato.
- 40 34. El procedimiento de la reivindicación 33, en el que el fotoiniciador comprende Eosina Y.
35. El procedimiento de la reivindicación 34, en el que la formulación líquida comprende además un catalizador y al menos un tampón.
- 45 36. El procedimiento de la reivindicación 35, en el que la formulación líquida comprende además un primer tampón y un segundo tampón.
37. El procedimiento de la reivindicación 36, en el que el catalizador comprende N-vinilcaprolactama, el primer

tampón comprende trietanolamina, y el segundo tampón comprende fosfato de potasio.

38. El procedimiento de la reivindicación 23, en el que la fuente de luz es una disposición de LED que tiene una intensidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mW / cm<sup>2</sup>.

39. El procedimiento de la reivindicación 32, que comprende además la etapa de:

5                    secado de la tela y la capa de barrera en un horno de convección.

40. Una prótesis quirúrgica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en un procedimiento de reparación de una abertura en una pared que encierra una cavidad corporal de un paciente, en el que el la prótesis quirúrgica está asegurada sobre la abertura de la pared del paciente, de tal manera que la barrera anti-adhesión queda delante de las vísceras o tejido para evitar la adhesión.

10

FIGURA 1A

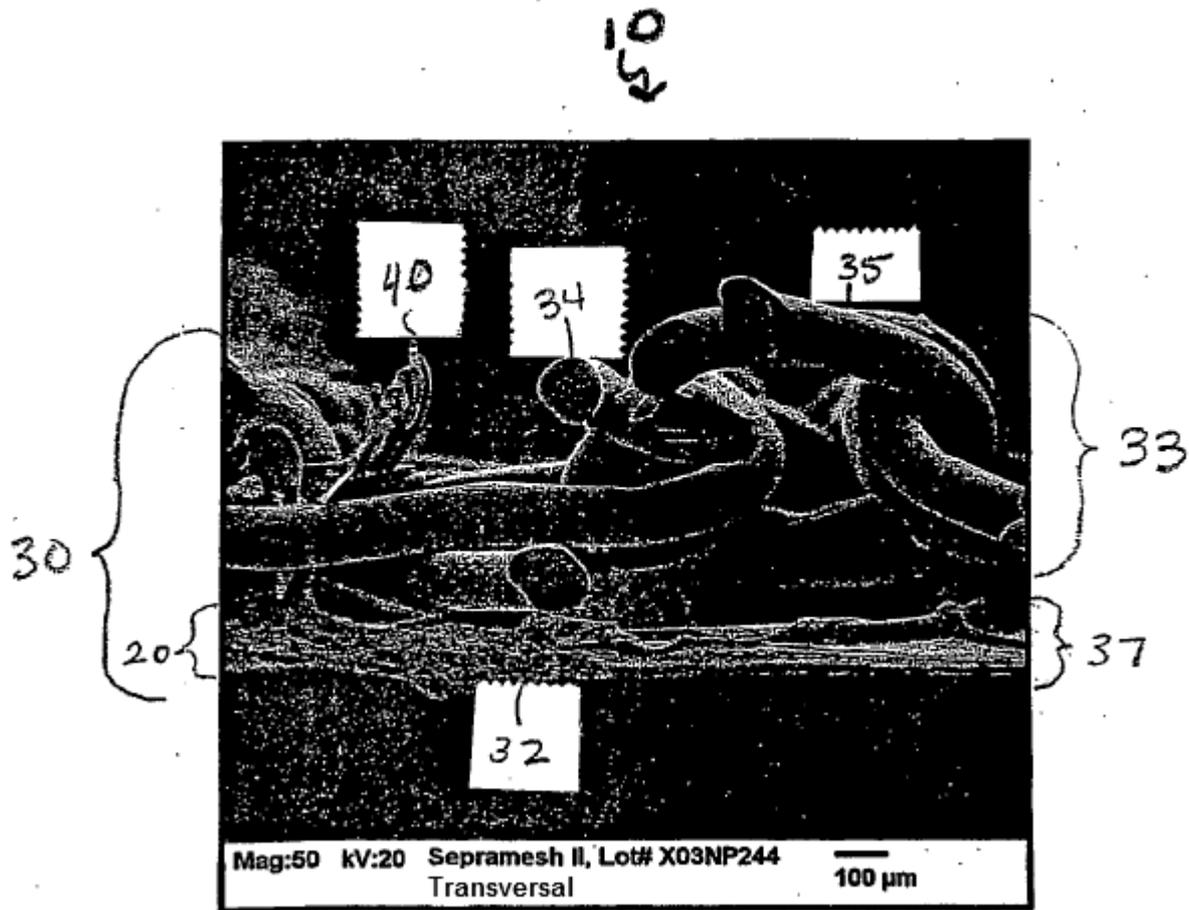
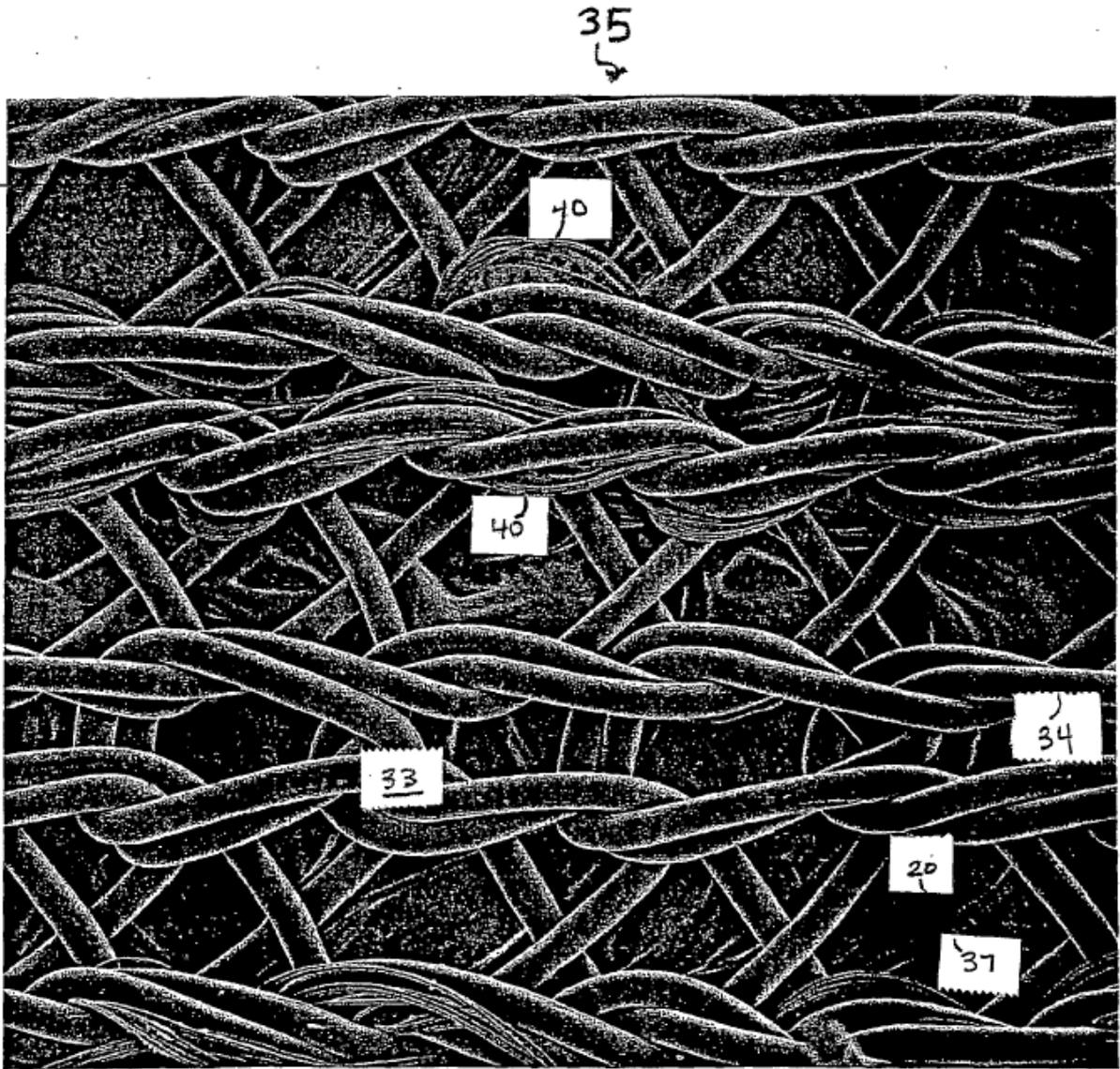


FIGURA 1B

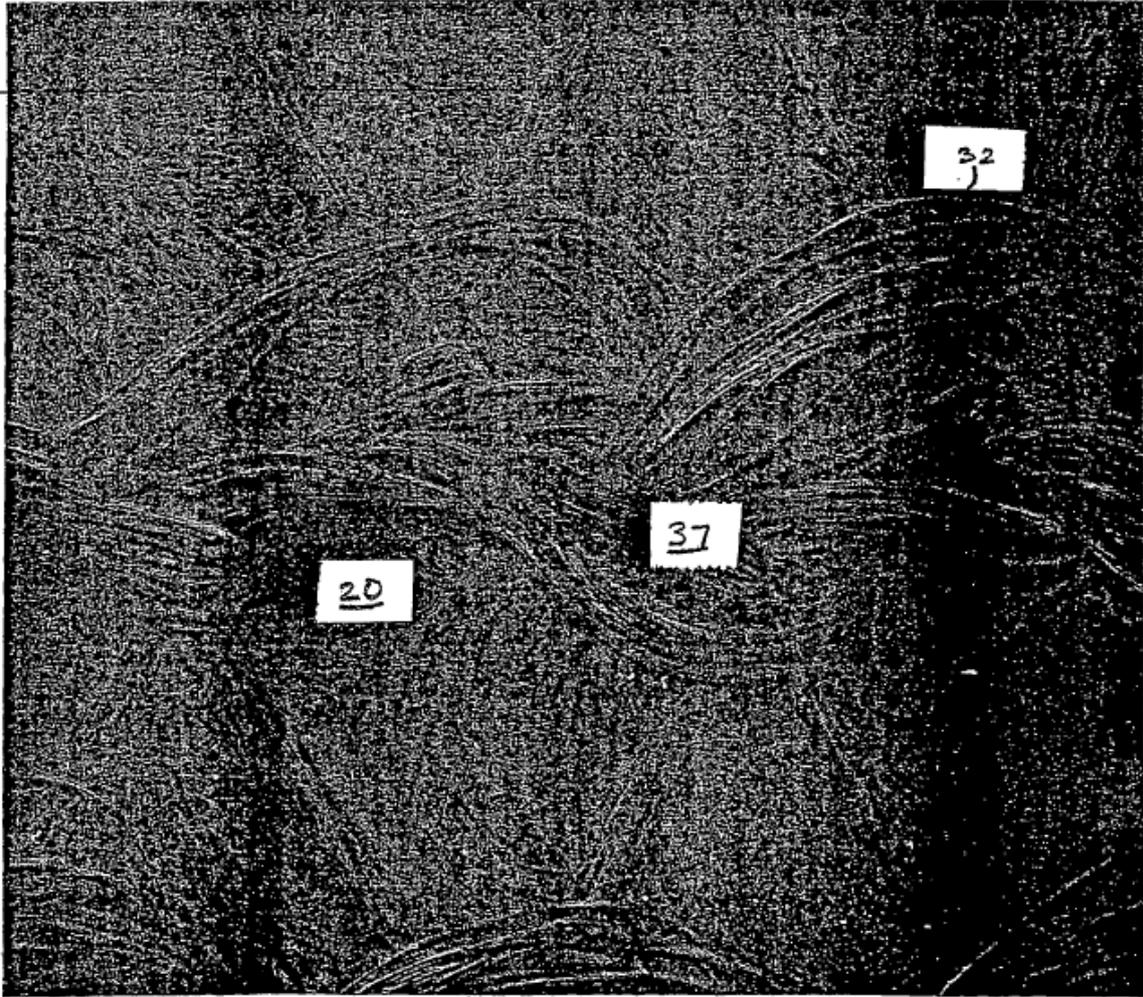


Mag:20 kV:20 Sepramesh II, Lot# X03NP244

1000  $\mu$ m

FIGURA 1C

39  
↓



Mag:20 kV:20 Sepamesh II, Lot# X03NP244

1000  $\mu$ m

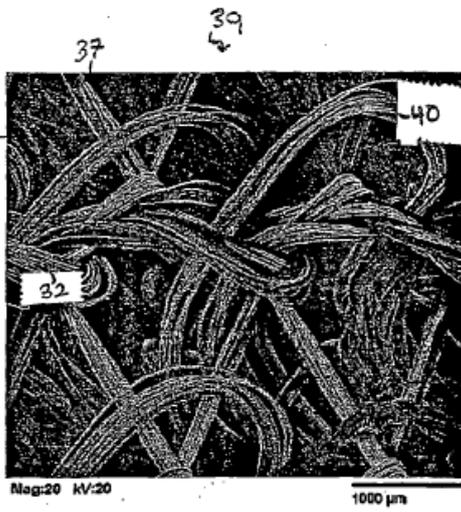


FIG. 2C

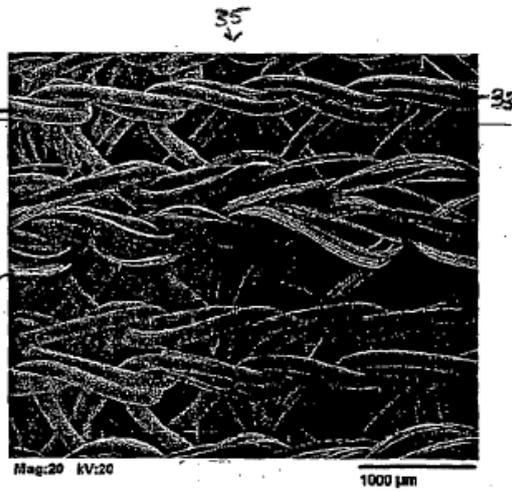


FIG. 2B

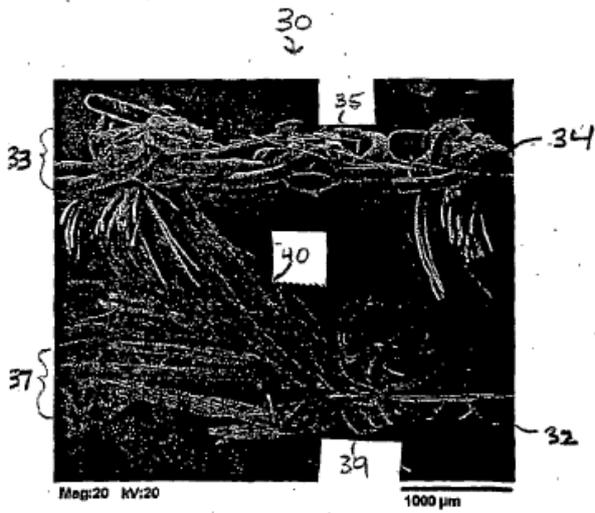


FIG. 2A

FIGURA 3A

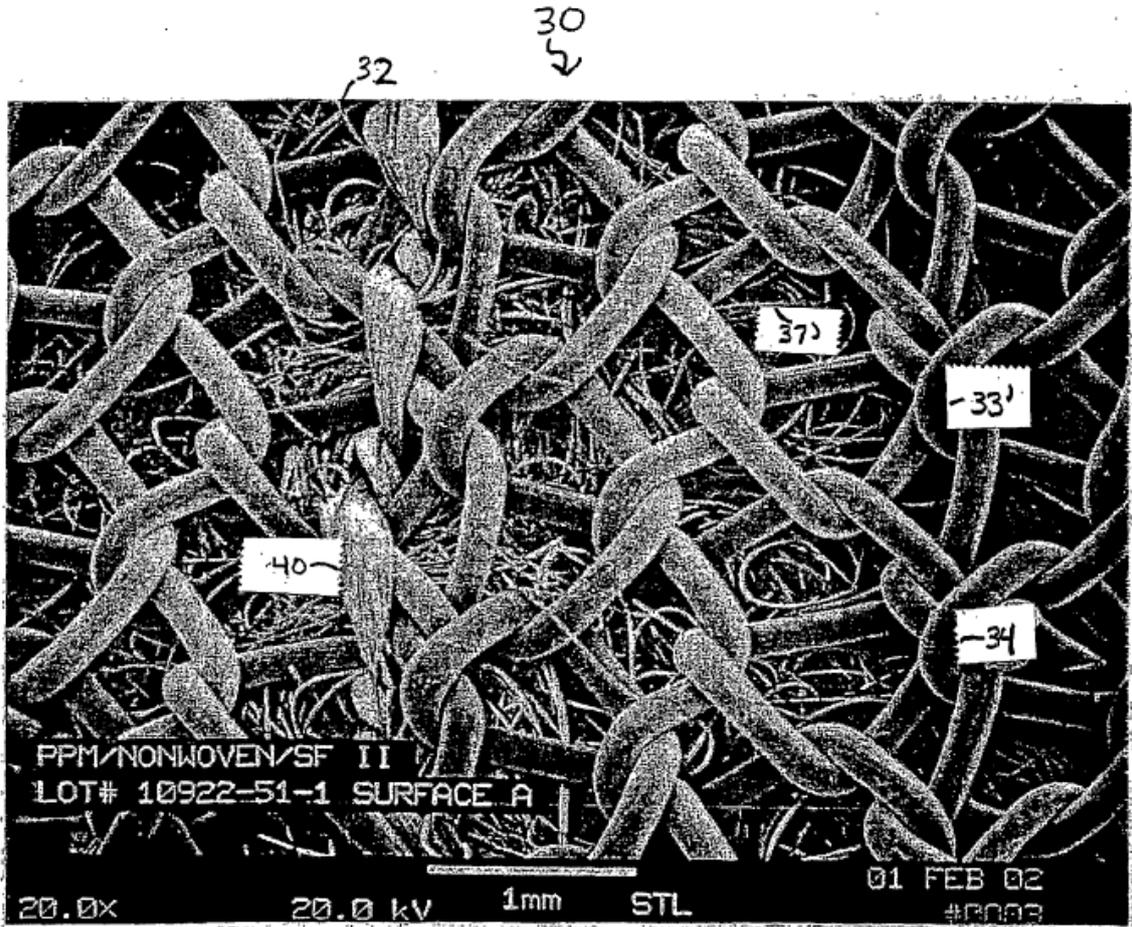
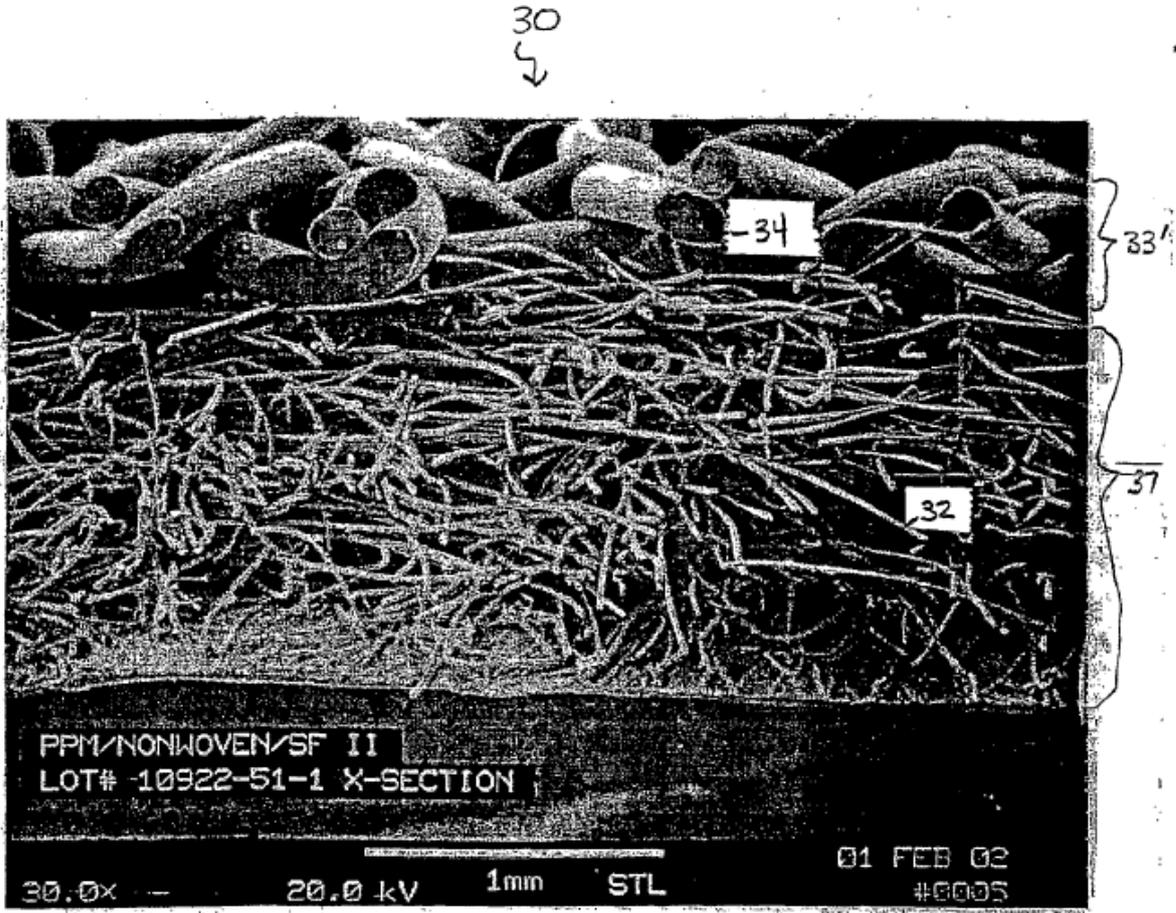


FIGURA 3B



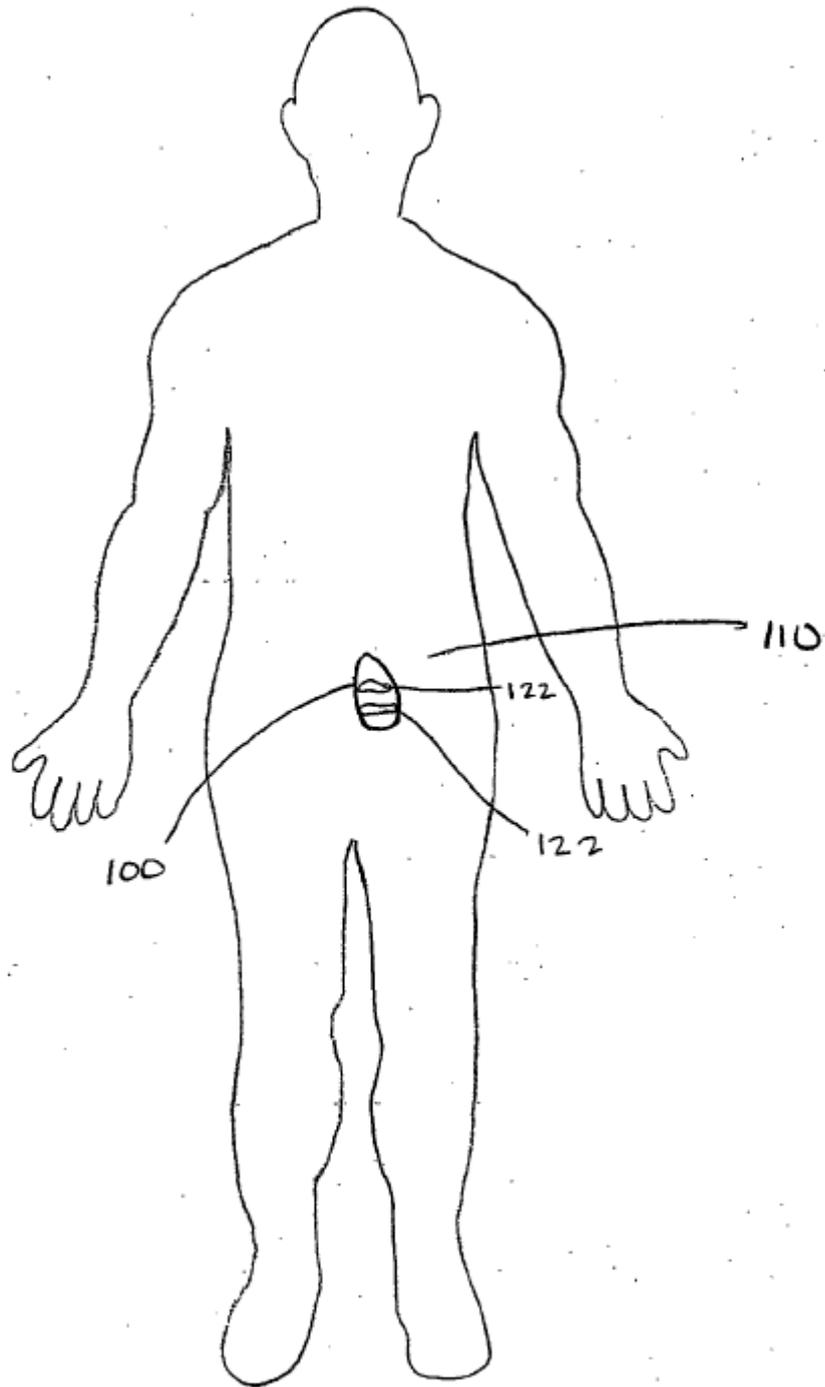


FIG. 4

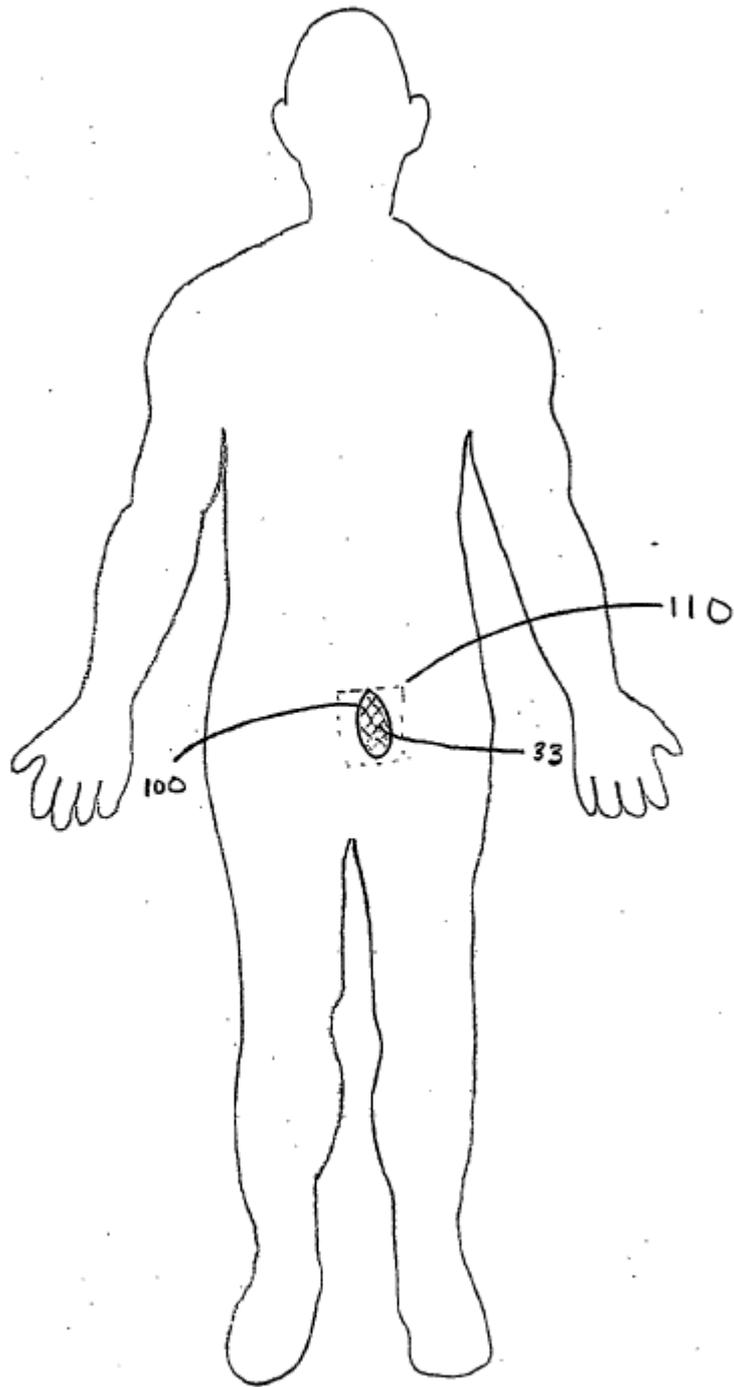


Fig. 5

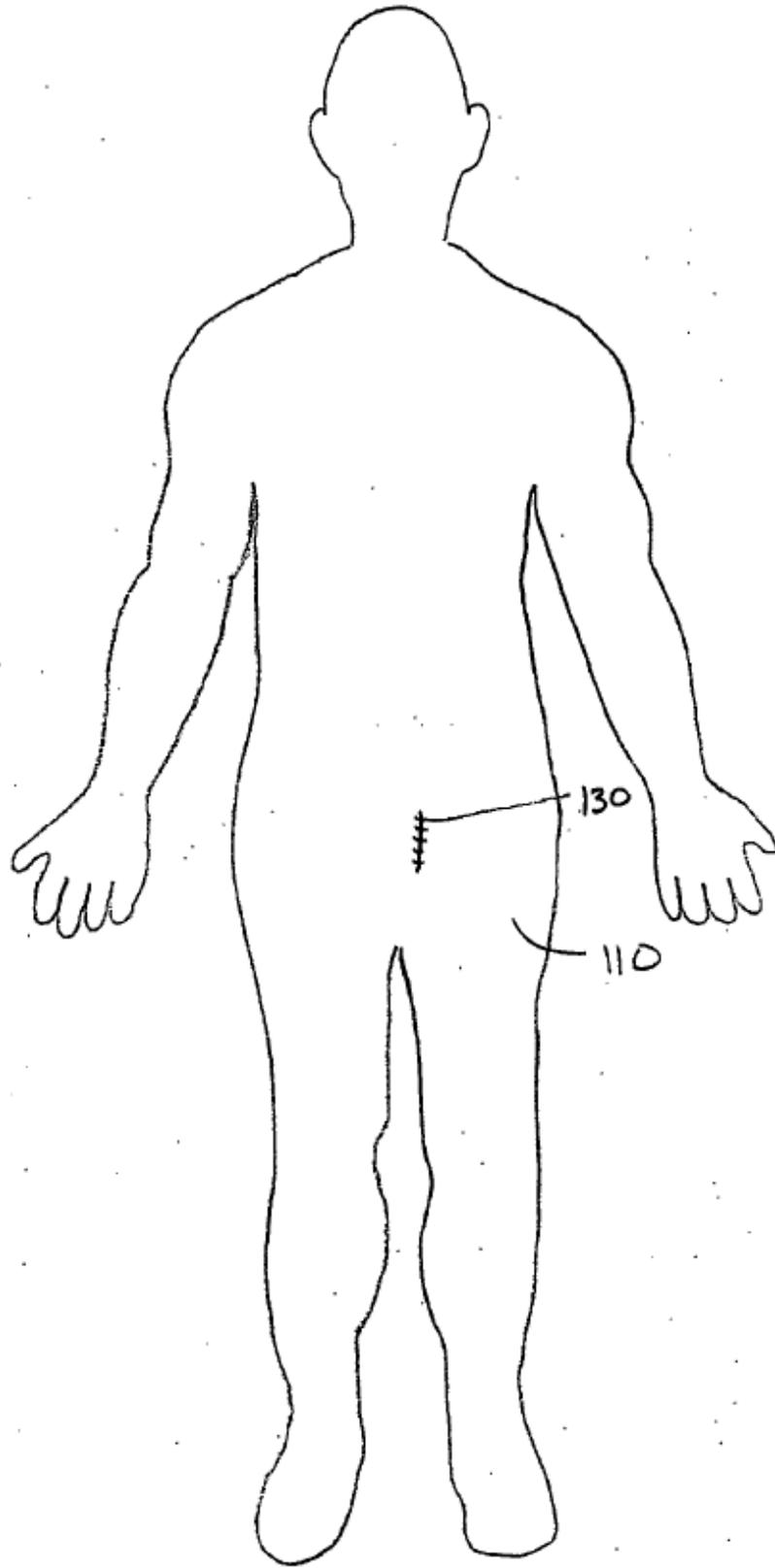


FIG. 6