

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 773**

51 Int. Cl.:

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2012** **PCT/US2012/031397**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012** **WO12135593**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012** **E 12714464 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016** **EP 2691124**

54 Título: **Dispositivos de reparación de tejido de absorberencia terapéutica rápida**

30 Prioridad:

30.03.2011 US 201113075531

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

22.12.2016

73 Titular/es:

ETHICON, INC. (100.0%)
PO Box 151 U.S. Route 22
Somerville, New Jersey 08876, US

72 Inventor/es:

PRIEWE, JOERG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 594 773 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).

Dispositivos de reparación de tejido de absorbencia terapéutica rápida**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención está dirigida a dispositivos de reparación de tejido blando capaces de minimizar la adhesión de tejido entre superficies de tejido adyacentes u opuestas, más particularmente dichos dispositivos de reparación de tejido blando capaces de absorber rápidamente agentes activos en un ambiente de sala de operaciones antes del implante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los implantes de refuerzo o reparación de tejido, como las mallas, pueden permitirse para permitir el crecimiento interno de tejido en un lado (por ejemplo teniendo poros o intersticios abiertos) y resistir el crecimiento interno de tejido en el lado opuestos (por ejemplo, teniendo una superficie lisa como una película o capa no porosa, referidos convencionalmente en esta técnica como una barrera de adhesión). Esto es importante cuando los implantes de malla se usan o implantan en el área abdominal, por ejemplo en procedimientos de reparación de hernias, donde la adhesión del peritoneo (es decir el crecimiento interno de tejido) al implante se desea mientras que el crecimiento interno de tejido o adhesiones en el lado visceral no se quiere (es decir anti-adhesión). En esta técnica se conocen varios productos convencionales y que están comercialmente disponibles que tienen un lado básicamente liso que es una barrera de adhesión y un lado poroso o rugoso para el crecimiento interno de tejido. Los productos pueden ser completamente absorbibles, completamente no absorbibles o parcialmente absorbibles y parcialmente no absorbibles. Los productos pueden ser compuestos de múltiples capas de malla y barreras resistentes a la adhesión. Ciertos implantes están listos para su uso fuera del envase (por ejemplo, Proceed® Hernia Mesh, Gore DualMesh®, and Bard Composix® Mesh) y otros implantes de malla se requiere que se empapen previamente durante varios minutos en agua o solución salina antes del implante para hinchar la barrera de adhesión y hacer el implante lo suficientemente suave para el implante y colocación en el paciente (por ejemplo, Sepramesh®; Parietex® Composite).

En ciertas aplicaciones quirúrgicas, es deseable que estos implantes administren una dosis de agente terapéutico o activo a los tejidos circundantes o adyacentes al implante. Para lograr esto, el implante puede precargarse con recubrimiento o impregnarse de otra manera con el agente activo deseado por el fabricante antes del envasado. Sin embargo, precargar un implante con un agente activo puede ser difícil. Además, la cantidad de agente activo que puede añadirse al implante está limitada a menos que el agente activo se administre de una manera de liberación controlada por el implante para la liberación controlada a los tejidos adyacentes. Para permitir la liberación del agente activo almacenado en ambos lados de un implante, el depósito de agente activo del implante debe tener comunicación fluida con cada lado del implante. En el caso de un implante que consiste de una malla contenida entre capas de película exteriores opuestas, esto puede ser posible incluyendo poros dentro de las películas en ambos lados de la malla. Sin embargo, proporcionar dichos poros puede permitir el contacto tejido con tejido a través de los poros localizados en las películas en aquellas áreas donde las películas están laminadas entre sí y los poros están alineados. El contacto tejido con tejido fomentará o permitirá adhesiones de tejido no deseadas. Si los poros están presentes en solamente una capa de película del implante, el fluido terapéutico puede no ser expuesto eficazmente al lado sin poros. También se cree que tener poros en un sólo lado limitará el flujo de fluido de tejido entre los dos lados del implante. Esto puede resultar en la formación de seromas.

Una manera convencional de administrar agentes activos en conjunción con dispositivos médicos implantados es que el cirujano o asistente sumerja o empape el dispositivo médico en una solución del agente activo antes del implante. Como un ejemplo, el sumergir constructos de película de malla de hernia quirúrgica en soluciones de agente activo es importante para proporcionar una malla cargada de activo que puede colocarse también en contacto con las vísceras para evitar adhesiones. En otras aplicaciones puede haber una necesidad de colocar la tela en contacto con la pared vaginal (por ejemplo, una malla pélvica) o en contacto con la uretra como con el sistema GYNECARE® TVT de Ethicon, Inc., en el que un montaje de película perforado podría ser beneficioso para evitar la erosión de estructuras como la vejiga, la pared vaginal, etc. por una parte del implante. Los productos actualmente comercializados y comercialmente disponibles que están recubiertos con películas de colágeno (por ejemplo, Parietex® Composite (PCO) MESH) tienen que ser incubados durante 5-10 minutos en una solución de agente activo, que es una tarea que relativamente lleva tiempo de realizar en un escenario de sala de operaciones (OR) y mientras el paciente está bajo anestesia durante un procedimiento. Un inconveniente adicional con los productos actuales comercialmente disponibles es que los recubrimientos de agente activo son muy sensibles a las fuerzas mecánicas durante el manejo en la sala de operaciones, y usar fórceps para manipular o colocar los implantes puede destruir fácilmente dichos recubrimientos y puede llevar a la desintegración del producto. Ciertos implantes de compuestos de malla comercialmente disponibles como la malla Composix® tienen una malla de polipropileno con una capa de ePTFE en un lado de la malla. Como tanto el polipropileno como el ePTFE no aceptan líquidos hidrófilos muy bien, se anticipa que la administración de dichas mallas junto con una solución de recubrimiento de ingrediente activo a través de un trocar al sitio quirúrgico será difícil.

La WO2003041613A1 describe mallas que tienen dos películas de polímero sintéticas en cada lado, en donde las películas están pegadas o soldadas en los poros de la malla juntas; no se describen ni películas que contienen poros perforadas en ambos lados ni películas que contienen poros desplazadas.

La EP1237588B1 describe un implante de malla no absorbible recubierto en un lado con una película absorbible hecha de materiales naturales (ácido hialurónico) o derivados de naturales (CMC) que puede tener poros, y entre medio un adhesivo como un co-polímero de poliláctida. Se puede incorporar un fármaco en cualquier porción de la prótesis para proporcionar liberación controlada del fármaco en el cuerpo.

La WO2003099160A1 describe películas nudosas que pueden estar presentes en ambos lados de un implante de tela, en donde ambas capas tienen orificios que están dispuestos en un patrón. Se enseña el llenar los nudos con un agente activo, sin embargo no se indica sumergir o llenar el área fuera de los nudos.

La EP1541183A1 describe una malla que tiene películas de polímero bioabsorbibles con dos tiempos de absorción diferentes. La US20030017775A1 describe una prótesis intraluminal compuesta que se usa preferiblemente como una prótesis vascular e incluye una capa de ePTFE y una capa de material textil, que están aseguradas juntas por un agente de unión elastomérico. La capa de ePTFE incluye una microestructura porosa definida por nodos interconectados por fibrillas. El agente de unión adhesivo se aplica preferiblemente en solución para que el agente de unión entre en los poros de la microestructura del ePTFE.

La US 6.875.386 se refiere a una membrana microporosa biocompatible con poros que tienen un eje menor de menos de 15 μm .

La WO 01/85248 se refiere a vendajes para el cierre temporal de una herida, que comprenden una capa de material de espuma poroso encerrado por láminas de material elastomérico perforado por un número de orificios apropiadamente colocados, y un conector de tubo de succión para la conexión a una fuente de presión negativa.

La WO2010124844 se refiere una cobertura de heridas que tiene un primer y segundo elementos tipo tiras que firman una periferia alrededor de una cámara de drenaje, la profundidad de la cual asegura una acción capilar en fluidos corporales recibidos en la cámara de drenaje.

Hay una necesidad en esta técnica de dispositivos de implante de tejido que ofrezcan ventajas sobre los dispositivos de tejido del estado de la técnica, que incluye proporcionar un dispositivo que permita la absorción rápida de agentes activos a la vez que proporcionan propiedades de separación de tejidos al menos durante un cierto periodo de tiempo. En particular, se necesitan implantes de tejido que estén bien adecuados para procesos de recubrimiento por inmersión rápidos para proporcionar implantes activos con cantidades efectivas de agentes activos de una manera rápida y eficiente, particularmente para sumergir en la sala de operaciones. También se necesitan implantes laminados de malla sumergibles, rápidos adecuados para un proceso en línea (tirar a través de un baño de recubrimiento), en donde el tiempo de impregnación del agente activo en el implante de malla se reduzca.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Por consiguiente, se divulgan nuevos dispositivos médicos de implante de reparación de tejido como se define en las reivindicaciones añadidas. El dispositivo médico de implante de tejido de la presente invención tiene un miembro de reparación de tejido que comprende una malla que tiene una pluralidad de aberturas de la malla o poros de la malla. El miembro de reparación tiene los lados primero y segundo opuestos. Una primera película de polímero de barrera de adhesión, que tiene los primeros poros de la película, está montado en el primer lado de la malla. Una segunda película de polímero de barrera de adhesión, que tiene los segundos poros de la película, está montada en el segundo lado de la malla. La primera y la segunda películas están conectadas entre sí a través de las aberturas de la malla o poros de la malla. Los primeros poros de la película no están alienados con los segundos poros de la malla, es decir, los poros están desplazados, de tal manera que el contacto tejido con tejido se evita sustancialmente. Los dispositivos de implante de reparación de tejido anteriormente descritos pueden utilizarse en un método para reparar un defecto de tejido.

Otro aspecto de la presente invención es una combinación del dispositivo de implante de reparación de tejido anteriormente descrito con un agente activo, en el que el agente activo está en solución.

Los dispositivos de reparación de tejido de la presente invención tienen muchas ventajas. Una ventaja de los dispositivos de la presente invención es permitir que un líquido que contiene agente activo impregne la tela de reparación y las películas en un periodo de tiempo corto, a la vez que no expone tejido opuesto o adyacente a contacto directo una vez implantado, minimizando de este modo la posibilidad de adhesiones de tejido. Los dispositivos de esta invención están particularmente bien adaptados para sumergirlos en soluciones de agentes activos, ya sea en un proceso por lotes (como en un ambiente de sala de operaciones) o a través de un proceso de fabricación y demuestran absorción rápida de líquidos.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de una realización de un dispositivo de reparación de tejido de la presente invención.

La FIG.2 ilustra una sección transversal parcial ampliada del dispositivo de reparación de tejido de la FIG. 1 a lo largo de la línea de visión 2-2.

La FIG.3 es una imagen de una sección de una realización de un dispositivo de reparación de tejido de la presente invención hecho de acuerdo con el Ejemplo 1 que muestra la relación de los poros de la película superior en la película porosa superior con los poros de la película inferior en la película porosa inferior, y la malla central.

La FIG. 4 es una imagen agrandada de un poro en una película de acuerdo con una realización de la presente invención hecha de acuerdo con el Ejemplo 1.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los dispositivos médicos de reparación de tejido implantables de la presente invención como se describen en la presente consisten de un compuesto de un miembro de tela de reparación de tejidos y películas de barrera de adhesión porosas montadas en los lados exteriores opuestos de la tela de reparación de tejidos. Ambas películas tienen poros, de tal manera que los dispositivos de reparación de tejido puedan ser fácil y rápidamente sumergidos, independientemente del tamaño del dispositivo y la manera el que se coloca, en un baño de inmersión, es decir horizontal o verticalmente. Debido a la orientación no superpuesta o no alineada de los poros en las películas opuestas de los dispositivos de la presente invención (es decir poros desplazados), los dispositivos pueden colocarse en contacto con las vísceras con poca preocupación ya que la orientación de los poros anteriormente mencionada evita sustancial o completamente el contacto tejido con tejido y permite al mismo tiempo el contacto tejido con malla en ambos lados (buen crecimiento interno). También, se espera menos formación de seromas (y por lo tanto menos infección), debido al flujo de fluido mejorado a través del implante.

Las telas de reparación quirúrgicas adecuadas para su uso como una capa intermedia o media de los dispositivos de reparación de tejido de la presente invención incluyen mallas convencionales, telas tejidas y cintas para aplicaciones quirúrgicas. Otras telas o materiales incluyen películas de ePTFE condensadas perforadas y telas no tejidas que tienen tamaños de poros de al menos un milímetro.

Las telas tendrán poros abiertos con un tamaño de al menos 1 mm. Por "poros abiertos" se entiende aberturas que se extienden desde un lado de la tela al lado opuesto, proporcionando una vía a través de la tela.

Dependiendo del uso pretendido del dispositivo de reparación de tejido, se puede usar un polímero estable a largo plazo biocompatible para fabricar el miembro de reparación de tela. Por un polímero estable a largo plazo se entiende un polímero biocompatible no reabsorbible, o un polímero bioabsorbible que se absorbe o degrada lentamente, por ejemplo que posee al menos un 50% de su resistencia al desgarro original in vivo 60 días después del implante. El último grupo incluye sustancias como poliamidas, que se consideran generalmente resistentes, ya que no están designadas como materiales reabsorbibles, pero que son atacadas a lo largo del tiempo por tejido corporal y fluidos del tejido. Los materiales preferidos para el miembro de reparación de tela incluyen ácidos polihidroxilados, polilactidas, poliglicólidos, butiratos polihidroxilados, valeratos polihidroxilados, policaprolactonas, polidioxanonas, ácidos oligo- y poliaminos sintéticos y naturales, polifosfacenos, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfatos, polifosfonatos, polialcoholes, polisacáridos, poliéteres, poliamidas, poliésteres alifáticos, poliésteres aromáticos, copolímeros de sustancias polimerizables de los mismos, vidrios reabsorbibles.

Los materiales particularmente preferidos para el miembro de reparación de tela incluyen polipropileno y mezclas de fluoruro de polivinilideno y copolímeros de fluoruro y hexafluoropropeno de vinilideno, PTFE, ePTFE, y cPTFE, pero también son útiles otros materiales biocompatibles convencionales. Los miembros de reparación de tela pueden construirse a partir de monofilamentos, multifilamentos o combinaciones de los mismos.

El miembro de reparación de tela puede contener, además de un polímero estable a largo plazo, un polímero reabsorbible (es decir bioabsorbible o biodegradable). El polímero reabsorbible y estable a largo plazo contiene preferiblemente monofilamentos y/o multifilamentos. Los términos polímeros reabsorbibles y polímeros bioabsorbibles se usan de manera intercambiable en la presente. El término bioabsorbible se define para tener su significado convencional. Aunque no se prefiere, el miembro de reparación de tela puede fabricarse a partir de un bioabsorbible o polímeros bioabsorbibles sin ningún polímero estable a largo plazo.

Las películas que se usan para fabricar los dispositivos de implante de reparación de tejido de la presente invención tendrán un grosor que es suficiente para evitar eficazmente que se formen adhesiones. El grosor variará típicamente de alrededor de 1 μm a alrededor de 500 μm , y preferiblemente de alrededor de 5 μm a alrededor de 50 μm . Las películas adecuadas para su uso como la primera y segunda películas de los dispositivos de reparación de tejido de la presente invención incluyen tanto películas bioabsorbibles como no absorbibles. Las películas están

preferiblemente basadas en polímeros y pueden hacerse a partir de varios polímeros biocompatibles convencionales. Las sustancias no reabsorbibles o reabsorbibles muy lentamente incluyen polialquenos (por ejemplo, polipropileno o polietileno), poliolefinas fluoradas (por ejemplo, politetrafluoroetileno o fluoruro de polivinilideno), poliamidas, poliuretanos, poliisoprenos, poliestirenos, polisiliconas, policarbonatos, cetonas de poliariléter (PEEKs), ésteres de ácidos metacrílicos, ésteres de ácidos poliacrílicos, poliésteres aromáticos, poliimidas, así como mezclas y/o copolímeros de estas sustancias. También son útiles materiales de polímeros bioabsorbibles sintéticos por ejemplo, ácidos polihidroxilados (por ejemplo, polilactidas, poliglicólidos, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleriatos), policaprolactonas, polidioxanonas, ácidos oligo- y poliamino sintéticos y naturales, polifosfacenos, polianhídridos, polioctoésteres, polifosfatos, polifosfonatos, polialcoholes, polisacáridos, poliéteres. Sin embargo, también se pueden usar materiales de origen natural como el colágeno, gelatina o materiales derivados de naturales como películas de gel reticuladas de ácidos grasos Omega 3 bioabsorbibles o celulosa regenerada oxigenada (ORC).

Las películas usadas en los dispositivos de reparación de tejido de la presente invención pueden recubrir las superficies exteriores completar del miembro de tela de reparación o una parte del mismo. En algunos casos, es beneficioso tener películas que se superpongan a los límites de la tela de reparación. El término límite usado en la presente significa un borde periférico o borde central si hay un orificio en la malla, por ejemplo para recibir una estructura anatómica como el intestino para tratar o evitar hernia paraestomal o del cordón espermático.

Las películas porosas usadas para construir los dispositivos de la presente invención tendrán poros abiertos. Las películas perforadas o porosas pueden prepararse usando procesos convencionales como corte o punción mecánica, aplicando energía como luz láser, ultrasonido, microondas, calor o corona/plasma. También pueden usarse procesos de moldeo como grabado químico o moldeo por inyección. También pueden usarse procesos de espumación convencionales incluyendo la liofilización para crear la estructura porosa abierta.

Los poros en las películas pueden hacerse en la forma de múltiples hendiduras o incisiones sin cortar o eliminar material de la película, o pueden tener una cierta longitud y anchura o diámetro resultantes de la eliminación de material de la película, o pueden ser aberturas resultantes de la ausencia de material polimérico en localizaciones dentro de la película. Los poros pueden tener varias configuraciones geométricas incluyendo circular, oval, rectangular, forma de diamante, cuadrada, triangular, poligonal, irregular, combinaciones de las mismas y similares. Se prefiere particularmente que los poros sean taladros que se extienden a través de la película teniendo una sección transversal circular.

Las películas pueden perforarse antes o después de ensamblar el dispositivo, o las películas pueden fabricarse de tal manera que contengan los poros. Sin embargo, se apreciará por los expertos en la técnica que se deben tomar precauciones para evitar daño al miembro de tela o la segunda película cuando se perfora un dispositivo ensamblado.

Por facilidad de fabricación durante el ensamblaje y una humectabilidad deseada con recubrimientos acuosos (es decir, el líquido tiene que entrar/ el aire tiene que salir), el tamaño de perforación/poro debería ser típicamente de al menos 0,2 mm a 5 cm, preferiblemente de 0,5 a 7 mm, más preferiblemente de 1 a 5 mm al menos en una dirección. Como se ha mencionado anteriormente, los poros pueden tener diferentes tamaños y formas. Adicionalmente, dependiendo de la técnica de fabricación, los bordes de las poros de la película pueden ser lisos o rugosos. También, los bordes de los poros pueden estar en relieve y redondeados o biselados.

Las películas pueden unirse entre sí de varias maneras convencionales, por ejemplo, cosiendo, pegando, soldando y laminando. La unión/conexión puede ser alrededor de la periferia, en la región central o sobre el ensamblaje completo como un punto lineal o conexión general, asegurando que los poros de las películas superior e inferior estén sustancialmente desplazados.

Las películas pueden conectarse entre sí y/o al miembro de tela de reparación en una variedad de maneras convencionales diferentes, por ejemplo cosido, bordado, enlazado (incluyendo por medios térmicos) en regiones parciales (en puntos o a lo largo de líneas o tiras, como el borde periférico), o soldarse térmicamente incluyendo ultrasónicamente. Las técnicas de soldadura también incluyen, en el sentido más amplio, deformación térmica de al menos una de las películas (por debajo del punto de fusión de una película). El implante puede tener opcionalmente estructuras bordadas diseñadas como refuerzos, por ejemplo estructuras en forma de nervios.

Para los dispositivos de la presente invención se prefiere particularmente una conexión película con película usando técnicas de laminación por calor, opcionalmente usando un pegamento de fusión biocompatible adicional como una polidioxanona como un polímero bioabsorbible de relativamente baja fusión. Otros polímeros solubles como polilactida, policaprolactona o copolímeros de los mismos podrían usarse como pegamentos solventes. También podrían usarse pegamentos reactivos como cianoacrilatos o isocianatos de oxiranos si son biocompatibles.

En referencia ahora a las FIGS. 1 y 2, se ve un dispositivo de implante de reparación de tejido 1 de la presente invención. Se ve que el dispositivo 1 tienen un miembro de tela 20 central o medio. Se ve que el miembro

20 es una malla sustancialmente plana tejida de fibras 22. se ve que el miembro 20 tiene una pluralidad de aberturas de malla o poros de la malla 25 formados entre las fibras 22. El miembro 20 tiene lados exteriores opuestos 28. También se ve que el dispositivo 1 tiene la primera y segunda películas de barrera de adhesión porosas 10 y 30 montadas, respectivamente, al miembro de tela 20 en los lados opuestos 28. En esta realización del dispositivo de reparación de tejido de la presente invención, las películas 10 y 30 están conectadas entre sí a través de las aberturas de malla o poros de la malla 25. Se ve que la primera película 10 tiene poros 12 de la película que se extienden a través de la misma, mientras que la segunda película 30 tiene poros 32 de la película que se extienden a través de la misma. Los poros 12 y los poros 32 están dispuestos para estar desplazados para no estar alineados, no proporcionando de este modo una vía directa entre los poros 12 y 32 opuestos.

El término agentes activos incluye pero no está limitado a agentes terapéuticos. La selección de agentes activos que pueden usarse en combinación con los dispositivos médicos de la presente invención depende del beneficio al paciente deseado que se pretende que se derive. Por ejemplo, puede ser ventajoso proporcionar un implante de la presente invención que tenga al menos un ingrediente biológicamente activo o terapéutico que pueda ser opcionalmente liberado localmente después del implante. Las sustancias que son adecuadas como agentes activos o terapéuticos pueden ser de origen natural o sintéticas, e incluyen y no están limitadas a, por ejemplo antibióticos, antimicrobianos, antibacterianos, antisépticos, quimioterapéuticos, citostáticos, inhibidores de metástasis, antidiabéticos, antimicóticos, agentes ginecológicos, agentes urológicos, agentes antialérgicos, hormonas sexuales, inhibidores de hormonas sexuales, hemoestáticos, hormonas, péptidos-hormonas, antidepresivos, vitaminas como vitamina C, antihistamínicos, ADN desnudo, ADN plásmido, complejos catiónicos de ADN, ARN, constituyentes celulares, vacunas, células de origen natural del cuerpo o células modificadas genéticamente. El agente activo o terapéutico puede estar presente en varias formas incluyendo en una forma encapsulada o en una forma adsorbida. Con dichos agentes activos, puede mejorarse la evolución del paciente o se puede proporcionar un efecto terapéutico (por ejemplo, mejor curación de heridas, o inhibición o reducción de la inflamación).

Una clase preferida de agentes activos son los antibióticos que incluyen dichos agentes como la gentamicina o antibióticos de marca ZEVTERA™ (ceftobiprol medocartil) (disponible de Basilea Pharmaceutica Ltd., Basel, Suiza). Otros agentes activos que pueden usarse son altamente efectivos, antimicrobianos de banda ancha contra diferentes bacterias y levaduras (incluso en presencia de líquidos corporales) como octenidina, dihidrocloruro de octenidina (disponible como ingrediente activo en el desinfectante Octenisept® de Schülke & Mayr, Norderstedt, Alemania), polihexametileno biguanida (PHMB) (disponible como ingrediente activo en Lavasept® de Braun, Suiza), triclosán, cobre (Cu), plata (Ag), nanoplata, oro (Au), selenio (Se), galio (Ga), tauolidina, N-clorotaurina, antisépticos a base de alcohol como enjuague bucal Listerine (R), éster etílico de N α -lauril-L-arginina (LAE), dimetilamina miristamidopropil (MAPD, disponible como un ingrediente activo en SCHERCODINE™ M), oleamidopropil dimetilamina (OAPD, disponible como un ingrediente activo en SCHERCODINE™ O) y estearamidopropil dimetilamina (SAPD, disponible como un ingrediente activo en SCHERCODINE™ S), monoésteres de ácidos grasos, y más preferiblemente diclorhidrato de octenidina (referido en los sucesivos como octenidina), Taureolidina y PHMB.

Una clase preferida de agentes activos son anestésicos locales que incluyen tales agentes como: ambucaína, benzocaína, butacaína, procaína/benzocaína, cloroprocaína, cocaína, ciclométicaína, Dimetocaína/Larocaína, etidocaína, hidroxioprocaína, hexilcaina, isobucaína, paraetoxicaína, piperocaína, procaínamida, propoxicaína, procaína/novocaína, proparacaína, tetracaína/ametocaína, lidocaína, articaína, bupivacaína, dibucaine, Cincocaína/dDibucaina, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína/lignocaína, mepivacaína, metabutoxicaína, piridocaína, prilocaína, propoxicaína, pirrocaína, ropivacaína, tetracaína, trimecaína, tolicaína, combinaciones de los mismos, por ejemplo, lidocaína / prilocaína (EMLA) o anestésicos locales derivados de manera natural incluyendo saxitoxina, tetrodotoxina, mentol, eugenol y profármacos y derivados de los mismos.

En algunas situaciones, el agente activo o terapéutico se proporciona en una solución. La solución puede comprender cualquier solvente adecuado compatible con el ingrediente activo seleccionado. La solución puede estar basada en agua y puede contener al menos uno de los siguientes ingredientes convencionales adicionales: un agente activo de superficie, un polímero, proteína o colorante. Los polímeros se usan para ajustar la tasa de liberación. Dependiendo del agente activo y liberación requerida, podrían ser ventajosas mezclas de solventes de polímeros para recubrimientos.

Adicionalmente, puede incorporarse un agente de contraste en los dispositivos de la presente invención. Dicho agente de contraste puede ser un colorante biocompatible para crear un marcador visual como se describe en la EP1392198B1 o un agente como un gas o sustancia que crea gas para contraste por ultrasonidos o contraste MRI, como complejos de metales como GdDTPA o nanopartículas superparamagnéticas (Resovist™ o Endorem™) como se enseña en la EP1324782B1, se podrían incluir sustancias visibles por rayos X como se muestra en la EP1251794B1, dióxido de zirconio puro, de dióxido de circonio estabilizado, nitrato de circonio, carburo de circonio, tántalo, pentóxido de tántalo, sulfato de bario, plata, yoduro de plata, oro, platino, paladio, iridio, cobre, óxidos de hierro, aceros para implantes no muy magnéticos, aceros para implante no magnéticos, titanio, yoduros alcalinos, compuestos aromáticos yodados, alifáticos yodados, oligómeros yodados, polímeros yodados, aleaciones de

sustancias de los mismos capaces de ser aleadas. Los agentes de contraste pueden incluirse en o sobre la malla, o en o sobre las películas.

Adicionalmente, pueden añadirse sustancias de hinchamiento o de formación de gel a la malla y/o películas. Esto tiene la ventaja de mejorar la captación de la solución de inmersión. Las sustancias incluyen proteínas como colágeno o gelatina, surfactantes como copolímeros de bloque PPO-PEO (Pluronic), polisorbato como polisorbato 20,40,60, 65, 80 (Tweens), o spans como Span 20 (monolaurato de sorbitán), Span 40 (monopalmitato de sorbitán), Span 60 (monoestearato de sorbitán), Span 65 (triestearato de sorbitán), Span 80 (monooleato de sorbitán), fosfolípidos, polímeros naturales o sintéticos hidrófilos como alginato, dextrano, quitosano, carraceno, PEG, PVA, PVP, CMC, HES.

Los polímeros que forman hidrogeles pueden obtenerse tras la polimerización o poliadición, o policondensación que contenga al menos una de las sustancias seleccionadas del grupo siguiente: metacrilato de hidroxietilo polimerizado (HEMA); metacrilato de hidroxipropilo polimerizado (HPMA); polietilenglicol de α -metacrilato-o-metoxi polimerizado; polietilenglicol-bisacrilato polimerizado; prepolímeros reabsorbibles de tipo A-B-C-B-A con A = acrílico o grupos metacrilo, B = polímeros de lactida hidrolíticamente separables y que contienen, glicolida, ácido 2-hidroxibutírico, ácido 2-hidroxivalerico, carbonato de trimetileno, poliortoésteres, polianhídridos, polifosfatos, polifosfacenos y/o poliamidas y/o copolímeros de los mismos, y C polímeros hidrófilos, en particular polietilenglicol (PEG), alcohol de polivinilo (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poli-N isopropilacrilamida (PNIPAAm).

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y práctica de la presente invención aunque no se limita a los mismos.

EJEMPLO 1

MALLA DE PESO LIGERO LAMINADA ENTRE DOS PELICULAS DE MONOCRYL® POROSAS

Se preparó una malla de polipropileno de bajo peso que tenía la misma estructura tejida que la malla de marca Ultrapro® disponible de Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey U.S.A. pero sin los filamentos Monocryl® absorbibles - (poliglecaprona 25). Esta malla se calentó laminada entre dos capas de película. La primera película consistía de película Monocryl® poliglecaprona 25 de 20 μ m de espesor que se extruyó y laminó con una película de poli-p-dioxanona (PDS) de 8 μ m de espesor. El prelaminado se cortó con láser con orificios o poros de 1 mm con una distancia de orificio a orificio de 5 mm. Se cortó una segunda capa de laminado que comprendía película Monocryl de poliglecaprona 25 y se pre-cortó de la misma manera que la primera capa de laminado anterior. Ambas películas se colocaron de tal manera que los orificios o poros no estaban alineados (es decir desplazados) y se montaron como películas exteriores opuestas en las superficies exteriores de la malla de polipropileno. El constructo de malla de película se laminó en una prensa de calor entre varias capas de papel de hornear y se enfrió entre 2 placas de metal (30 segundos, 120° C y enfriamiento durante alrededor de 30 minutos entre placas de metal).

Una muestra de 8x11 cm de este laminado se colocó horizontalmente en una fuente que contenía un 0,1% (p/p) de solución acuosa de cristal de violeta antibacteriana como un modelo de solución antibacteriana.

La malla laminada, incluyendo la malla y las películas, se impregnó completamente con la solución en 10 segundos.

Un laminado de películas que tenía películas sin orificios o poros del mismo tamaño se probó de manera similar y 1 requirió significativamente más tiempo para impregnarse. Se observó que el tiempo de impregnación para los laminados de película sin poros u orificios era de alrededor de 5-10 minutos o más.

Después de secarse el laminado de malla impregnado recubierto se observó que el área de pegado de la película en el centro de los poros de la malla está básicamente libre del colorante antibacteriano y la malla y el área que rodea la malla entre las películas está teñida (alrededor del 30%-50% del área total).

Una imagen de una sección de una realización de un dispositivo de reparación de tejido de la presente invención hecha de acuerdo con este Ejemplo 1 se ve en la FIG. 3- Muestra la relación de los poros de la película superior en la película porosa superior con los poros de la película inferior en la película porosa inferior, y una malla central. La FIG. 4 es una imagen ampliada de un poro en una película de acuerdo con una realización de la presente invención hecha de acuerdo con este Ejemplo 1.

EJEMPLO 2

INMERSIÓN HORIZONTAL

Este ejemplo demuestra las capacidades de humectación de los dispositivos de reparación de tejido de la presente invención en comparación con dispositivos no porosos.

Se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1 varios laminados de 8x12 cm con películas que contenían poros (diámetro de poro = 1 mm, separación del poro = 5 mm). Se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1 varios laminados de 8x12 cm con películas no porosas con la excepción de que se usaron películas no porosas en lugar de películas porosas. Se determinó el peso en seco para los laminados porosos y no porosos.

Los laminados se colocaron horizontalmente en un recipiente plano que contenía 500 ml de un 0,2% de solución de Lavasept durante 10 segundos (hecha de un concentrado de Lavasept (20% PHMB), Lot 7383M03). Se sacaron los laminados y se agitaron ligeramente, para eliminar el exceso de líquido y se determinó el peso de nuevo.

La Tabla 1 contiene los resultados de los experimentos de inmersión horizontal.

TABLA 1

EXPERIMENTOS DE INMERSION HORIZONTAL					
Laminado	Peso en Seco (antes de inmersión) [gramos]	Pesos Humectados (Después de inmersión de 10 s) [gramos]	Aumento de peso (%)	Aumento medio%	SD%
1) Poroso	0.7801	2.0006	256	-	-
2) Poroso	0.7707	1.9505	253	-	-
3) Poroso	0.8013	2.0184	252	254	2
4) No poroso	0.9558	1.4962	157	-	-
5) No poroso	0.9512	1.4957	157	-	-
6) No poroso	0.9604	1.8926	197	170	23

Todos los laminados que contenían poros parecían completamente humectados incluyendo entre las películas. Los laminados no porosos se comenzaron a humectar entre las películas en la periferia (en particular el Laminado 6 se humectó un cuarto entre las películas después de 10 segundos).

Los laminados que contenían poros tenían alrededor del 70% más de captación de líquidos después de 10 segundos (170% → 254%).

La ganancia de peso de los laminados no porosos parecía debida completamente al líquido en la parte superior de las películas, mientras que el aumento en los laminados que contenían poros fue debido adicionalmente a la captación de líquido entre las películas.

EJEMPLO 3

INMERSION HORIZONTAL EN LA OR Y PROPIEDADES DE MANEJO

Los laminados se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1, pero en un tamaño de 18 cm x 14 cm. Los laminados que contenían poros y los no porosos se colocaron a través de un trocar de 12 mm convencional insertado a través en la cavidad abdominal de un cerdo. Los implantes eran fácilmente móviles (deslizamiento) en el intestino y después se colocaron contra la pared abdominal. Los laminados que contenían poroso y los no porosos eran de auto-fijación extraíble a la pared abdominal. No se necesitó ningún instrumento para mantenerlos en su sitio.

Se observó el mismo comportamiento de manejo incluso para implantes pre-humectados salinos isotónicos durante 10 segundos.

Con los pesos de área calculados de la Tabla 1 los artículos de prueba tenían una fuerza de unión con la pared abdominal mayor que su propio peso de área de 20 mg/cm² en el caso de película perforada sumergida (calculado a partir de 2 g del implante húmedo perforado de 8x11 cm en la tabla 1).

Se observó que los dispositivos de esta invención eran útiles para la prevención de la adhesión como una barrera de película y portador de administración de fármacos potencial en campos quirúrgicos como cirugía pélvica, colorrectal y plástica.

EJEMPLO 4**LAMINA DE CPTFE POROSA ENTRE 2 PELICULAS PERFORADAS**

Una malla Omyra de 10x10 cm (B.Braun) se lamino de acuerdo con el Ejemplo 1 entre películas Monocryl® perforadas a 120° C durante 5 minutos y después se enfrió entre dos placas de metal frías durante 30 minutos adicionales. Las películas se laminaron estables dentro de los poros de la malla, el manejo habitual y la doblez del implante de compuesto no indicaron delaminación. El control óptico no mostró superposición de los poros de las películas, es decir, poros desplazados.

EJEMPLO 5**LAMINADO DE PELICULAS PERFORADAS CON OCTENIDINA + RECUBRIMIENTO POR INMERSION DE POLIMERO DE RECUBRIMIENTO**

Se preparó un laminado de malla de 16 cm x 16 cm de acuerdo con el Ejemplo 1.

Se preparó 1 kg de una solución de recubrimiento que contenía 1,5 g de Diclorhidrato de Octenidina + 9g de Polímero de Recubrimiento PEDG/PLLA 60/40 de acuerdo con el Ejemplo 5b de la Solicitud de Patente copendiente, comúnmente asignada N° de Serie 12/609.101 presentada el 30 de Octubre del 2009 + 889 g de Acetona + 100 g de agua desionizada.

La solución de recubrimiento se purgó en un baño de recubrimiento rectangular vertical fino y alto (longitud ~ 20 cm, altura ~ 20 cm, anchura ~ 2 cm) y el tiempo de permanencia de la lámina de implante en el baño fue de alrededor de 5 minutos y fue extraída después con una velocidad de 3 mm/seg, se permitió que secase (alrededor de 30 minutos a temperatura ambiente/presión normal y después durante la noche en una cámara de vacío evaporada por una bomba de aceite), se perforó en círculos de 1,5 cm, se envasó y se esterilizó usando un proceso de esterilización por óxido de etileno convencional.

Después de la esterilización los discos tenían un contenido de 2200 ppm de Octenidina con una desviación estándar del 11% entre 3 discos de malla.

En un ensayo *S. aureus* que contenía FCS los discos de malla mostraron actividad antibacteriana fuerte cuando se incubaron durante 4 horas en 3 ml de mezcla bacterias/suero de al menos Ig5 en comparación con el control sin recubrir.

EJEMPLO 6**PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO USANDO LOS DISPOSITIVOS DE IMPLANTE DE REPARACIÓN DE TEJIDO DE LA PRESENTE INVENCION**

Se prepara para cirugía un paciente con una hernia ventral de una manera convencional, y se anestesia de una manera convencional. El procedimiento de reparación de la hernia ventral se realiza de la siguiente manera usando un dispositivo de implante de reparación de tejido de la presente invención.

LVHR (Reparación de Hernia Ventral Laparoscópica)

Después de colocar los trocares, ajustar el neumoperitoneo, limpiar el saco de la hernia de sus contenidos y la lisis de adherencias, el cirujano identifica el tamaño del defecto de la hernia.

Una malla de tamaño apropiado (de acuerdo con la presente invención) que tenga un cierto solapamiento para recubrir el defecto de la hernia se enrolla firmemente y se pasa al abdomen a través de un puerto de 10 mm o 12 mm. Si es necesario la malla se sumerge durante unos pocos segundos en un recipiente que contiene una solución activa como antibióticos o antisépticos antes del paso a través del trocar al paciente.

Después del paso por el trocar la malla se desenrolla por sí misma o se desenrolla con mínima asistencia de un instrumento quirúrgico apropiado en el intestino y se mueve y posiciona en el lugar y orientación adecuados. Después la malla se levanta a la pared abdominal para recubrir el defecto y se auto fija o se fija a la pared abdominal. La fijación se realiza de una manera convencional usando suturas o grapas transabdominales.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo médico de implante de tejido que comprende:

- 5 un miembro de reparación de tejido que comprende una malla que tiene una pluralidad de aberturas de la malla o poros de la malla, el miembro de reparación teniendo el primer y segundo lados opuestos;
una primera película de polímero de barrera de adhesión, que tiene los primeros poros de la película, la primera película de polímero de barrera de adhesión montada en el primer lado de la malla; y,
10 una segunda película de polímero de barrera de adhesión, que tiene los segundos poros de la película, la segunda película de polímero de barrera de adhesión montada en el segundo lado de la malla;
caracterizado porque la primera y segunda películas están conectadas entre sí a través de las aberturas de la malla o poros de la malla y los primeros poros de la película no están alineados con los segundos poros de la película.

15 2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, que comprende además un agente activo.

3. El dispositivo médico de la reivindicación 2, en el que el agente activo se selecciona del grupo consistente de antibióticos, quimioterapéuticos, citostáticos, inhibidores de metástasis, antidiabéticos, antimicóticos, antimicrobianos, antibacterianos, vitaminas, agentes ginecológicos, agentes urológicos, agentes antialérgicos, hormonas sexuales, inhibidores de hormonas sexuales, anestésicos locales, hemoestípticos, hormonas, hormonas peptídicas, antidepresivos, antihistamínicos, ADN desnudo, ADN plásmido, complejos de ADN catiónicos, ARN, constituyentes celulares, vacunas, células de origen natural en el cuerpo, células modificadas genéticamente y combinaciones de los mismos.

25 4. El dispositivo médico de la reivindicación 3, en el que el agente activo es un antimicrobiano seleccionado del grupo consistente de octenidina, PHMB, triclosan, cobre, plata, nanoplata, oro, selenio, galio, taurolidina, ciclotaurolidina, N-clorotaurina, alcohol, LAE, MAPD, OAPD, y mezclas de los mismos, preferiblemente triclosán, octenidina o PHMB.

30 5. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el miembro de reparación de tejido comprende:

Un polímero no absorbible biocompatible seleccionado del grupo consistente de polialquenos, polipropileno, polietileno, poliolefinas fluoradas, politetrafluoroetileno, fluoruro de polivinilideno, poliamidas, poliuretanos, poliisoprenos, poliestirenos, polisiliconas, policarbonatos, poliarietercetonas, polimetacrilatos, poliácridatos, poliésteres aromáticos, poliamidas, celulosa, copolímeros de sustancias polimerizables de los mismos; o
35 un polímero bioabsorbible seleccionado del grupo consistente de ácidos polihidroxilados, polilactidas, poliglicólidos, polihidroxibutiratos, polihidroxiálcalos, policaprolactonas, polidioxanonas, oligo y poliaminoácidos sintéticos y naturales, polifosfacenos, polianhídridos, polioctoésteres, polioxaéster, polifosfatos, polifosfonatos, polialcoholes, polisacáridos, poliéteres, copolímeros de sustancias polimerizables de los mismos, y vidrios reabsorbibles.

6. El dispositivo médico de la reivindicación 1 en el que la primera y segunda película comprenden:

45 un polímero no absorbible biocompatible seleccionado del grupo consistente de poliolefinas, poliéster, Nylon, Teflon, fluoruro de polivinilideno, y celulosa; o
un polímero bioabsorbible biocompatible seleccionado del grupo consistente de ácidos polihidroxilados, polilactidas, poliglicólidos, polihidroxibutiratos, polihidroxiálcalos, policaprolactonas, polidioxanonas, oligo y poliaminoácidos sintéticos y naturales, polifosfacenos, polianhídridos, polioctoésteres, polifosfatos, polifosfonatos, polialcoholes, polisacáridos, poliéteres, poliamidas, poliésteres alifáticos, poliésteres aromáticos, copolímeros de sustancias polimerizables de los mismos, y vidrios reabsorbibles.

7. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que los poros de la película tienen un tamaño que varía de 0,1 mm a 5 mm.

55 8. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que las películas tienen un grosor de 5 µm a 50 µm.

9. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el miembro de reparación de tejido comprende fibras de monofilamento o fibras de multifilamento.

60 10. El dispositivo médico de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un recubrimiento polimérico.

11. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que los poros de las películas tienen sustancialmente una sección transversal circular.

65 12. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que los poros de las películas comprenden hendiduras.

13. Una combinación, que comprende:

a) un dispositivo medico de implante de tejido, que comprende:

un miembro de reparación de tejido que comprende una malla que tiene una pluralidad de aberturas de la malla o poros de la malla, el miembro de reparación teniendo el primer y segundo lados opuestos;
una primera película de polímero de barrera de adhesión, que tiene los primeros poros de la película, la primera película de polímero de barrera de adhesión montada en el primer lado de la malla; y,
una segunda película de polímero de barrera de adhesión, que tiene los segundos poros de la película, la segunda película de polímero de barrera de adhesión montada en el segundo lado de la malla;
en el que la primera y segunda películas están conectadas entre sí a través de las aberturas de la malla o poros de la malla y los primeros poros de la película no están alineados con los segundos poros de la película; y,

b) un agente activo, en el que el agente activo está en solución.

FIG. 1

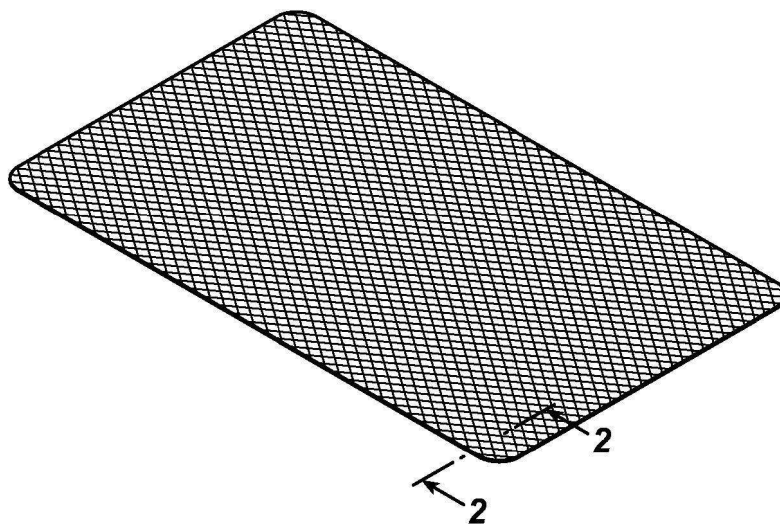
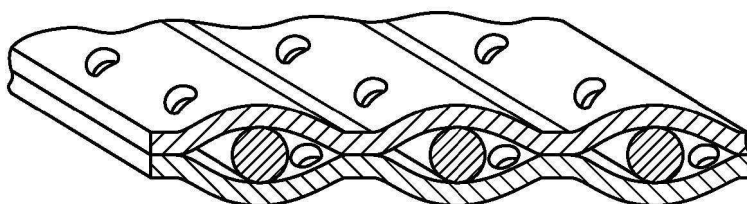


FIG. 2



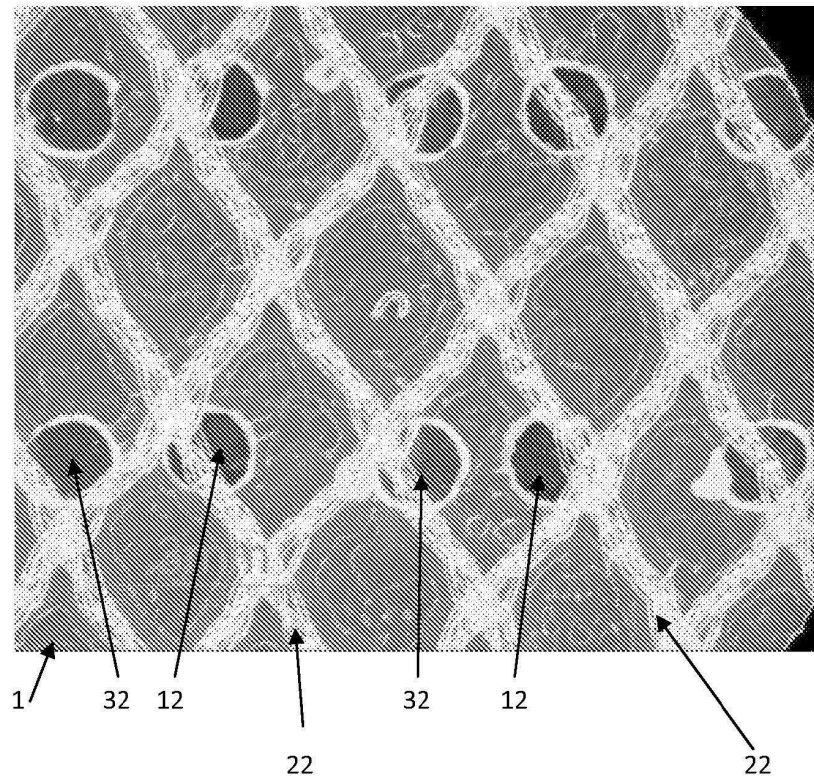


Fig. 3

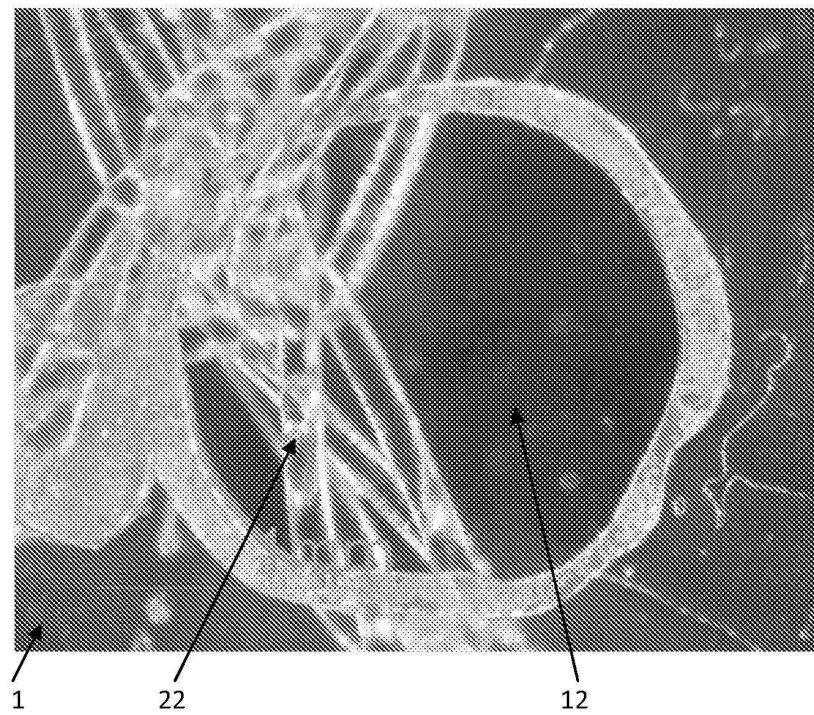


Fig. 4