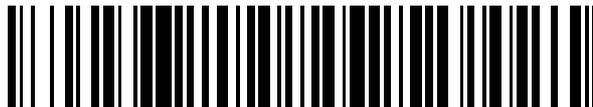


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 134**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/10 (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: **06.11.2007 PCT/US2007/083843**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2008 WO08127411**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2007 E 07873600 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2079387**

54 Título: **Bolsas de mallas para dispositivos médicos implantables**

30 Prioridad:

06.11.2006 US 864597 P

08.02.2007 US 672929

31.10.2007 US 984254 P

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

18.07.2017

73 Titular/es:

TYRX, INC. (100.0%)

**1 DEER PARK DRIVE, SUITE G,
MONMOUTH JUNCTION, NJ 08852, US**

72 Inventor/es:

BUEVICH, FATIMA;

MOSES, ARIKHA;

DO, FRANK;

MCJAMES, WILLIAM;

EDELMAN, WILLAM;

DIAMOND, MASON;

PULAPURA, SATISH y

TIMOTHY, SHARI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 625 134 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

Bolsas de mallas para dispositivos médicos implantables

Campo de la invención

5 Las mallas quirúrgicas revestidas de polímero biodegradables conformadas en bolsas se describen para su uso con dispositivos de gestión del ritmo cardíaco (CRM, por sus siglas en inglés) y con otros dispositivos médicos implantables (IMD, por sus siglas en inglés). Tales mallas se conforman en un receptáculo, por ejemplo, una bolsa u otro envoltorio, capaz de recubrir, rodear y/o contener el CRM u otro IMD con el fin de asegurarlo en su posición, inhibir o reducir el crecimiento bacteriano, y/o proporcionar alivio del dolor en o alrededor del CRM u otro IMD. Las bolsas según la invención incluyen bolsas de malla quirúrgica revestidas con uno o más polímeros biodegradables que pueden actuar como un agente de rigidez mediante el revestimiento de los filamentos o de las fibras de la malla para inmovilizar temporalmente los puntos de contacto de los filamentos o de las fibras y/o mediante el aumento de la rigidez de la malla en al menos 1,1 veces su rigidez inicial. Las bolsas de la invención también pueden proporcionar alivio de diversas complicaciones postoperatorias asociadas con su implantación, inserción o uso quirúrgico. Se incluyen uno o más fármacos en la matriz del polímero del revestimiento para proporcionar efectos profilácticos y/o aliviar efectos colaterales o complicaciones asociadas con la cirugía o la implantación del CRM u otro IMD.

Antecedentes de la invención

20 Los implantes protésicos tales como mallas, productos de combinación de mallas u otras prótesis porosas se usan comúnmente para proporcionar una barrera física entre tipos de tejido o fuerza adicional a un defecto físico en un tejido blando. Sin embargo, tales dispositivos a menudo están asociados con complicaciones postquirúrgicas, que incluyen infección posterior al implante, dolor, formación excesiva de tejido cicatricial y retracción de la prótesis o de la malla. La formación excesiva de tejido cicatricial, la movilidad limitada del paciente, y el dolor crónico a menudo se atribuyen al tamaño, la forma, y la masa del implante, y se han emprendido una variedad de esfuerzos para reducir la cantidad de formación de tejido cicatricial. Por ejemplo, se están usando mallas más ligeras, fibras más pequeñas, tejidos de mayor tamaño, y/o tamaños más grande de poro, así como mallas tejidas a partir de materiales tanto reabsorbibles y no reabsorbibles para tratar estas preocupaciones.

30 Para el tratamiento del dolor agudo y la infección, los pacientes con prótesis implantadas se tratan típicamente posteriormente a la operación con antibióticos sistémicos y fármacos para el dolor. De vez en cuando a los pacientes se les administran antibióticos sistémicos de forma profiláctica; sin embargo, la revisión de la literatura de los ensayos clínicos no indica que los antibióticos sistémicos sean eficaces en la prevención de las infecciones relacionadas con el implante.

35 En 1992, se informó que las infecciones nosocomiales afectaban a más de 2 millones de pacientes cada año y un coste a los sistemas de salud de más de 4,5 mil millones de dólares anuales¹. Hoy en día, estas cifras son, sin duda, mucho más altas. Las infecciones del sitio quirúrgico, que incluyen aproximadamente a 500.000 pacientes, representan la segunda causa más común de infecciones nosocomiales y aproximadamente el 17 % de todas las infecciones adquiridas en los hospitales². La incidencia de las infecciones asociadas con la colocación de marcapasos se ha informado del 0,13 al 19,9 % a un costo promedio de 35.000 \$ para tratar estas complicaciones que con mayor frecuencia implican la extirpación completa del implante^{3,4}.

40 La infección postoperatoria está ligada a tres elementos: la falta de mecanismos de defensa del huésped, el sitio quirúrgico, y las bacterias presentes en el momento de la implantación del dispositivo⁵. La salud general del paciente (es decir, el factor del huésped) es siempre importante; sin embargo, ya que muchos pacientes que requieren de cirugía están en peligro de alguna manera -y es poco lo que se puede hacer para mitigar ese factor- se hace importante el control de los otros dos factores.

45 Los estudios han demostrado que los pacientes están expuestos a contaminación bacteriana en el hospital, especialmente en la sala de operaciones (OR, por sus siglas en inglés) y a lo largo de la ruta a la OR⁶. De hecho, se han encontrado recuentos bacterianos de hasta $7,0 \times 10^4$ UFC/m² en la zona del vestidor de la OR⁶. Las recientes mejoras en tratamiento del aire y en la limpieza de superficies han reducido los niveles ambientales de agentes infecciosos, pero no los elimina. En consecuencia, son deseables medios adicionales para reducir la contaminación bacteriana o para reducir el potencial de infección bacteriana.

50 El control de los niveles de inoculación es el tercer componente a la tríada del control de la infección quirúrgica intra y postoperatoria. Un aspecto relativo al control microbiano es el uso de los antibióticos. Por ejemplo, una práctica aboga por la administración de antibióticos sistémicos dentro de los 60 minutos antes de la incisión, con dosificación adicional si la cirugía es superior a 3 horas⁵. Tal administración previa a la incisión ha demostrado algunos efectos positivos sobre la incidencia de la infección asociada con la colocación de los marcapasos⁷. Un enfoque adyuvante a la gestión del potencial de contaminación del implante ha sido la introducción de agentes antimicrobianos en los dispositivos médicos implantables^{8,9}.

Este enfoque se desarrolló inicialmente para crear una barrera a la entrada de microbios en el cuerpo a través de dispositivos de penetración de superficie, tales como catéteres permanentes⁹⁻¹¹. Los agentes antimicrobianos se aplicaron en disolución como un revestimiento directo sobre el dispositivo para prevenir o reducir la colonización bacteriana del dispositivo y, por lo tanto, reducir el potencial de una infección relacionada con el dispositivo. Mientras que un número de ensayos clínicos han demostrado que el revestimiento antimicrobiano en dispositivos, tales como catéteres venosos centrales reduce la colonización del dispositivo, la reducción de la infección no ha sido estadísticamente significativa si bien las tendencias numéricas muestran una reducción en la infección de pacientes¹²⁻¹⁸. Estos resultados son muy relevantes ya que tienden a establecer que, con aséptica y técnicas quirúrgicas apropiadas así como la administración de la terapia antibiótica apropiada, el uso de dispositivos de superficie modificada tiene un impacto positivo en el resultado global de procedimiento/paciente^{12,13}.

El desarrollo de una infección postoperatoria depende de muchos factores, y no está claro exactamente cuántas unidades formadoras de colonias (UFC) se requieren para producir una infección clínica. Se ha informado que una inoculación de 10³ bacterias en el sitio quirúrgico produce una tasa de infección de la herida del 20 %⁵. Y aunque los procedimientos actuales de tecnología del tratamiento de aire y del control de las infecciones, sin duda, han reducido los niveles microbianos en el entorno hospitalario, todavía es posible la contaminación microbiana de un dispositivo implantable. Se sabe que bacterias, tales como *Staphylococcus* pueden producir bacteriemia dentro de un corto período de tiempo después de la implantación (es decir, dentro de 90 días) de un dispositivo o permanecer latentes durante meses antes de producir una infección activa por lo que la erradicación del inóculo bacteriano en el momento de la implantación es clave y puede ayudar a reducir las infecciones relacionadas con el dispositivo en la fase inicial así como en la fase tardía²².

Por ejemplo, la combinación de rifampicina y minociclina ha demostrado eficacia antimicrobiana como revestimiento para catéteres y otros dispositivos implantados, incluyendo el uso de esos fármacos en un revestimiento no reabsorbible tal como silicona y poliuretano^{13, 19-21}. La combinación de rifampicina y minociclina también se ha demostrado que reduce la incidencia de infección clínica cuando se usa como un revestimiento profiláctico sobre los implantes de pene.

El Documento de Patente de los EE.UU de Número 2007-0198040 describe un revestimiento de polímero biorreabsorbible sobre una malla quirúrgica como portador para los agentes antimicrobianos rifampicina y minociclina. Tales mallas se pueden modelar en una bolsa de varios tamaños y formas para ajustarse a los marcapasos implantados, generadores de impulsos, desfibriladores y otros dispositivos médicos implantables. La adición de los agentes antimicrobianos permite a la bolsa administrar agentes antimicrobianos en el sitio del implante y de ese modo proporcionar una barrera a la colonización microbiana de un CRM durante la implantación quirúrgica como un complemento al control de la infección quirúrgica y sistémica.

La presente invención aborda estas necesidades (prevención o inhibición de infecciones), así como otras, tales como el alivio del dolor y la inhibición o la reducción del tejido de cicatriz, fibrosis y similar, proporcionando mallas rigidizadas temporalmente conformadas en bolsas u otros recipientes para contener un dispositivo médico implantable tras la implantación.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a bolsas, envolturas y similares hechas a partir de mallas quirúrgicas implantables que comprenden uno o más revestimientos de polímero biodegradable. Las bolsas de malla de la invención se conforman como se desea en bolsas, bolsos, envolturas, conchas, pieles, receptáculos y similares para ajustarse a cualquier dispositivo médico implantable. Las mallas preferidas de la invención se componen de polipropileno tejido revestido con uno o más polímeros biodegradables para impartir la elución de fármacos u otros efectos temporales.

Como se usa en la presente invención, "bolsa", "bolsas", "bolsa de malla", "bolsas de malla", "bolsa de la invención" y "bolsas de la invención" significa cualquier bolsa, bolso, piel, conchas, envoltura, u otro receptáculo hecho a partir de una malla quirúrgica implantable que comprende uno o más revestimientos de polímero biodegradable y conformada para encapsular, encerrar, rodear, cubrir o contener, en su totalidad o en una parte sustancial, un dispositivo médico implantable. Las bolsas de la invención tienen aberturas para permitir que los cables y tubos del IMD se extiendan sin obstáculos desde el IMD través de la abertura de la bolsa. Las bolsas también pueden tener porosidad para acomodar dispositivos monopolares que requieran que el IMD esté conectado a tierra y al tejido circundante. Un IMD está substancialmente encapsulado, encerrado, rodeado o cubierto cuando la bolsa puede contener al dispositivo y al menos un 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 75 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 % del dispositivo está dentro de la bolsa o cubierto por la bolsa.

Según esta invención, las mallas quirúrgicas revestidas se pueden conformar para encapsular un marcapasos, un desfibrilador, un generador, un sistema de acceso implantable, un neuroestimulador, o cualquier otro dispositivo implantable con el fin de asegurarlos en su posición, proporcionando alivio del dolor, inhibiendo la cicatrización o la fibrosis y/o inhibiendo el crecimiento bacteriano. Tales mallas revestidas se conforman en una forma apropiada, ya sea antes o después de revestirlas con los polímeros biodegradables.

Las bolsas de la invención pueden actuar como prótesis médicas (proporcionando soporte al dispositivo y al tejido que rodea la zona del implante), y de ese modo también se refieren como prótesis médicas.

5 Por lo tanto, las bolsas de la invención comprenden una malla y un revestimiento que rigidiza de forma temporal la malla en al menos 1,1 a 4,5 veces su rigidez inicial. El revestimiento sobre tales mallas no altera la integridad de la malla y de ese modo permite que la malla permanezca porosa. El revestimiento no altera sustancialmente la porosidad de la malla. Las bolsas de la invención comprenden una malla quirúrgica con un revestimiento que comprende un(os) agente(s) de rigidización que reviste(n) los filamentos o las fibras de la malla de modo que inmoviliza(n) temporalmente los puntos de contacto de los filamentos o de las fibras. De nuevo, el revestimiento sobre tales mallas no altera la integridad o la resistencia de la malla subyacente y permite que la malla permanezca porosa después del revestimiento. El revestimiento no altera sustancialmente la porosidad de la malla. Las mallas son capaces de revertir sustancialmente a su rigidez original bajo condiciones de uso.

15 Los agentes de rigidización, es decir, como se aplican en el revestimiento de la invención, revisten selectivamente, parcial o totalmente los puntos de contacto de los filamentos o de dichas fibras de la malla para crear un revestimiento. En general, los puntos de contacto incluyen los nudos de las mallas tejidas. Tal revestimiento se puede colocar sobre la malla en un patrón de plantilla o en una matriz tal que se podría depositar con la tecnología tipo de chorro de tinta, que incluye las técnicas de deposición controlada por ordenador. Además, el revestimiento se puede aplicar en uno o ambos lados de la malla. El agente de rigidización es uno o más polímeros biodegradables y reabsorbibles, y se puede aplicar en capas. Se pueden usar uno o más polímeros biodegradables por capa individual de revestimiento. Al menos uno de los polímeros biodegradables y reabsorbibles comprende succinato de desaminotirosil-tirosina (DT, por sus siglas en inglés) y succinato del éster de desaminotirosil-tirosil (DTE, por sus siglas en inglés) con de aproximadamente un 1 % de DT a aproximadamente un 30 % de DT. El revestimiento comprende además uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, anestésicos, analgésicos, agentes anti-inflamatorios, e inhibidores de leucotrienos.

25 Los revestimientos de polímeros biodegradables son capaces de liberar uno o más fármacos en el tejido corporal circundante y proximal al dispositivo de tal manera que el fármaco reduce o impide las complicaciones relacionadas con la cirugía o con el implante. Por ejemplo, mediante la inclusión de un agente anestésico en el revestimiento que predeciblemente se filtra o eluye en el tejido corporal, fluido corporal, o fluido sistémico circundante, se tiene una forma útil de atenuar el dolor experimentado en el lugar de la implantación. En otro ejemplo, la sustitución del agente anestésico por un agente anti-inflamatorio proporciona una manera de reducir la hinchazón y la inflamación asociadas a la implantación de la malla, dispositivo y/o bolsa. De la misma manera, en otro ejemplo adicional, mediante el suministro de un agente antimicrobiano, se tiene una forma de proporcionar una velocidad suficiente de liberación del fármaco para evitar la colonización de la bolsa de malla, del CRM o de otro IMD y/o del sitio de la implantación quirúrgica por las bacterias durante al menos el necesario período de tiempo que sigue a la cirugía para la curación inicial de la incisión quirúrgica.

35 Los revestimientos sobre las bolsas de la invención pueden suministrar múltiples fármacos desde de una o más capas independientes, algunas de las cuales pueden no contener fármaco alguno.

Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 representa gráficamente la zona de inhibición (ZOI, por sus siglas en inglés) para mallas revestidas de poliarilato que contiene rifampicina y clorhidrato de minociclina que han sido incubadas sobre cultivos de *Staphylococcus aureus* para los tiempos indicados (Ejemplo 1). Los símbolos representan las siguientes mallas: ♦, P22-25 20 pasadas; ▪, P22-25 40 pasadas; ▲, P22-25 80 pasadas; x, P22-27,5 20 pasadas; *, P22-27,5 40 pasadas; ●, P22-27,5 80 pasadas; y |, catéter.

La Figura 2 representa gráficamente la liberación acumulativa de bupivacaína desde mallas revestidas con múltiples capas de poliarilato.

45 La Figura 3 representa gráficamente la liberación acumulativa de bupivacaína desde mallas revestidas con múltiples capas de poliarilato con diversas cargas de bupivacaína. Los símbolos representan las siguientes mallas: ♦, P22-27,5 (11 pasadas, 1 inmersión); ▪, P22-27,5 (11 pasadas, 2 inmersiones); y ▲, P22-27,5 (2 pasadas, 2 inmersiones).

50 La Figura 4 representa gráficamente la evolución en el tiempo de la anestesia dérmica procedente de las mallas de poliarilato implantadas quirúrgicamente de 1 x 2 cm que contienen 7,5 mg/cm² de bupivacaína. Las mallas se implantaron en ratas por laparotomía subcostal, se determinaron las respuestas al pinchazo por lanceta, y se muestran como el % de la inhibición de la respuesta al dolor (véanse los Ejemplos para detalles). El "*" indica un respuesta estadísticamente significativa a p < 0,05 en comparación con la respuesta de línea base al pinchazo por lanceta.

55 La Figura 5 representa gráficamente la rigidez de la malla. Las barras, de arriba a abajo, representan la rigidez para (1) una malla de PPM3 sin un revestimiento de poliarilato y sin esterilización, (2) una malla de Prolene™ (Ethicon) esterilizada con óxido de etileno, (3) una malla de PPM3 revestida con poliarilato y 12 meses después del

revestimiento esterilizada mediante irradiación gamma con una corriente de nitrógeno, y (4) una malla de PPM3 revestida de poliarilato y 12 meses después del revestimiento esterilizada mediante irradiación gamma.

La Figura 6 representa gráficamente el cambio en la rigidez de la malla con el tiempo durante el curso de la degradación del polímero para una malla de polipropileno revestida de polímero que se impregna en PBS.

5 La Figura 7 representa las micrografías de una malla revestida de poliarilato de tirosina. El panel superior izquierda muestra la naturaleza tejida de la malla y los puntos de contacto de los filamentos. El panel inferior izquierdo muestra el revestimiento sobre los puntos de contacto de los filamentos de la malla. El panel derecho es una micrografía electrónica de barrido de un filamento revestido.

10 La Figura 8 proporciona una imagen óptica de una malla con un revestimiento de poliarilato de tirosina que contiene rifampicina y minociclina. A la izquierda, la imagen óptica; a la derecha, una vista esquemática de la misma que indica áreas de intenso color naranja por las áreas circundadas rellenas con líneas diagonales.

La Figura 9 muestra un diagrama esquemático de una bolsa de CRM revestida de polímero con el CRM insertado en la bolsa.

La Figura 10 es una imagen de una bolsa revestida de polímero que contiene un CRM.

15 La Figura 11 es una micrografía que muestra el sitio del implante de una bolsa de malla revestida con el dispositivo a las 14 semanas después de la implantación (ampliación 4X).

Descripción detallada de la invención

20 Las bolsas de la invención se forman a partir de las mallas quirúrgicas implantables revestidas y comprenden una malla quirúrgica y una o más capas de revestimiento de polímero biodegradable conteniendo además cada capa de revestimiento un fármaco. Las características físicas, mecánicas, químicas, y de resorción del revestimiento mejoran el rendimiento clínico de la malla y la capacidad del cirujano para implantar el dispositivo. Estas características se consiguen mediante la elección de un espesor de revestimiento adecuado y del polímero biodegradable.

Malla

25 Una malla según la invención es cualquier tela o tejido con una construcción de filamentos o de fibras tejidas o no tejidas, trenzadas, tricotadas que están entrelazadas de tal manera para crear una tela o un material similar a un tejido. Tal como se usa según la presente invención, "malla" también incluye cualquier prótesis porosa adecuada para rigidizar de forma temporal.

30 Las mallas quirúrgicas son bien conocidas en la técnica y cualquier malla se puede revestir como se describe en la presente invención. Las mallas quirúrgicas usadas en la presente invención están hechas a partir de materiales biocompatibles, naturales o sintéticos, que incluyen pero no se limitan a, polipropileno, poliéster, politetrafluoroetileno, poliamidas y combinaciones de los mismos. Una de las ventajas de la presente invención es que los revestimientos se pueden usar con cualquier malla disponible comercialmente. Una malla preferida está hecha de polipropileno tejido. Los tamaños de poro de las mallas varían. Por ejemplo la malla Marlex® de Bard tiene poros de 379 +/- 143 micrómetros o aproximadamente 0,4 mm, mientras que la malla Vypro® de Johnson and Johnson tiene poros de 3.058 +/- 62 micrómetros o aproximadamente 3 mm.

35 Los agentes de rigidización de la invención son polímeros biodegradables que son capaces de impartir rigidez temporal a la malla. Rigidez temporal significa que, en relación con el correspondiente material de malla no revestido, hay un aumento en la rigidez cuando se aplican uno o más revestimientos según la invención. En su uso, esos revestimientos luego se ablandan o degradan con el tiempo de una manera que hace que la malla vuelva a su rigidez original, vuelva casi de nuevo a su rigidez original o lo suficientemente próxima a su rigidez original, para proporcionar el deseado resultado quirúrgico y la esperada comodidad del paciente. Para determinar si la prótesis médica tiene rigidez temporal, la prótesis se puede evaluar in vitro o in vivo. Por ejemplo, se puede aplicar un revestimiento a la malla y luego dejar la malla en una disolución fisiológica durante un período de tiempo antes de medir su rigidez. El período de tiempo de la rigidez se controla mediante la velocidad de degradación de los polímeros biodegradables. El período de tiempo puede variar de días, a semanas o incluso a unos pocos meses y lo más convenientemente se determina in vitro. Las mallas que vuelven a su rigidez original en vitro dentro de un tiempo razonable (de 1 día a 3-4 meses) se consideran que están rigidizadas temporalmente. Además, se pueden usar modelos animales para evaluar la rigidez temporal mediante la implantación de la malla y luego retirándola del animal, y determinando si había cambiado su rigidez. Tales resultados in vivo se pueden correlacionar con los resultados in vitro por los expertos en la técnica. Los métodos para medir la rigidez de una malla o de una malla revestida se conocen en la técnica.

40 Las mallas quirúrgicas según la invención tienen uno o más revestimientos de polímeros y comprenden uno o más fármacos en los revestimientos. Las mallas con un único revestimiento son útiles para mejorar la manipulación de la malla durante su implantación quirúrgica y uso. Las mallas con fármacos se pueden revestir con una o varias capas, dependiendo de la cantidad del fármaco a suministrar, del tipo de fármaco y de la velocidad de liberación deseada.

Cada capa puede contener los mismos o diferentes polímeros, los mismos o diferentes fármacos, y las mismas o diferentes cantidades de polímeros o fármacos. Por ejemplo, una primera capa de revestimiento puede contener un fármaco, mientras que la segunda capa de revestimiento no contiene fármaco o bien una concentración reducida de fármaco.

- 5 El revestimiento biodegradable depositado sobre la superficie de la malla proporciona las características de manipulación superiores para la malla en relación con las mallas no revestidas, y facilita la inserción quirúrgica, ya que imparte rigidez a la malla y de este modo mejora la manipulación de las mismas. Con el tiempo, sin embargo, se reabsorbe el revestimiento, o se degradan o ablandan los agentes de rigidización, para dejar una malla flexible que proporciona una mayor comodidad al paciente sin la pérdida de resistencia.
- 10 La malla quirúrgica se puede revestir con el polímero biodegradable usando técnicas estándar, tales como revestimiento por pulverización o inmersión para obtener un revestimiento uniforme con un espesor que proporcione al menos de 1,1 a 4,5, y más preferiblemente de 1,25 a 2 veces la rigidez de la malla no revestida. Además, el revestimiento se optimiza para proporcionar una capa sin descamación, flexible, e uniforme que permanece adherida a la malla a lo largo de la implantación y del proceso inicial de cicatrización de las heridas. Típicamente, el
- 15 revestimiento de polímero debe mantener su integridad durante al menos 1 semana. Las disoluciones de revestimiento óptimas se obtienen mediante la elección de un polímero biodegradable con una solubilidad de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 % en disolventes volátiles tales como cloruro de metileno u otros disolventes clorados, THF (por sus siglas en inglés), diversos alcoholes, o combinaciones de los mismos. Adicionalmente, se prefiere el uso de polímeros biodegradables con un peso molecular entre aproximadamente
- 20 10.000 y aproximadamente 200.000 Daltons. Tales polímeros se degradan a velocidades que mantienen la suficiente integridad mecánica y física durante aproximadamente 1 semana a 37°C en un ambiente acuoso.

Además, se describe una malla implantable revestida con polímeros biodegradables en la que la capa de polímero biodegradable (es decir, el revestimiento) tiene una composición química que proporciona una relativamente buena miscibilidad del polímero-fármaco. La capa de polímero puede contener entre 1-80 % de fármaco a temperatura ambiente, así como entre 1-95 %, 2-80 %, 2-50 %, 5-40 %, 5-30 %, 5-25 % y 10- 20 % de fármaco ó 1, 2, 3, 4, 5, 6,

25 7, 8, 9, ó 10 % de fármaco, así como incrementos del 5 % del 10-95 %, es decir, 10, 15, 20, 25, etc. En una realización, el revestimiento de polímero biodegradable libera el fármaco durante al menos 2-3 días. Dicha liberación se prefiere, por ejemplo, cuando el fármaco es un analgésico para ayudar en el tratamiento localizado del dolor en el sitio quirúrgico. Tales características de carga y de liberación también se pueden obtener para combinaciones de

30 polímero-fármaco que no tienen buena miscibilidad mediante el uso de las técnicas de estratificación múltiple.

Adicionalmente, el polímero biodegradable para su uso con la bolsa de malla tiene una composición química complementaria al fármaco de manera que la capa de polímero puede contener entre 2-50 % de fármaco a temperatura ambiente. Para ciertos tipos de fármacos, la capa puede contener tanto como el 80-90 % de fármaco y actúa como depósito de fármaco (o capa de depósito) y la liberación del fármaco se puede controlar mediante el uso

35 de múltiples capas con diferentes cantidades de fármaco (desde ninguno, a un pequeño porcentaje, a saturación o por encima del límite de solubilidad para el fármaco en el polímero).

Para lograr un efecto analgésico, el anestésico y/o analgésico se debe suministrar al tejido lesionado poco después de la cirugía o de la lesión de los tejidos. El único fármaco o fármacos adicionales para su inclusión en los revestimientos sobre las bolsas de la invención se seleccionan de analgésicos, agentes anti-inflamatorios,

40 anestésicos, agentes antimicrobianos, e inhibidores de leucotrienos. Los agentes antimicrobianos pueden evitar que la bolsa de malla, el dispositivo y/o el tejido circundante sean colonizados por bacterias. Se pueden incorporar uno o más de estos fármacos en los revestimientos de polímero sobre las bolsas de malla de la invención.

Una bolsa de malla de la invención tiene un revestimiento que comprende un anestésico tal que el anestésico se eluye desde la malla revestida implantada al tejido circundante del sitio quirúrgico durante entre 1 y 10 días, que normalmente coincide con el período de dolor agudo del sitio quirúrgico. El suministro de un fármaco antimicrobiano a través de una bolsa de malla de la invención puede crear una zona de inhibición contra el crecimiento y colonización bacteriana circundante al implante durante el proceso de curación (por ejemplo, por lo general

45 aproximadamente 30 días o menos) y/o prevenir respuestas fibróticas indebidas.

El uso de revestimientos de polímeros biodegradables evita el problema de la solubilidad, la impregnación o de la adherencia del fármaco en o al dispositivo subyacente ya que un revestimiento con propiedades químicas adecuadas se puede depositar sobre la malla, en conjunto con uno o más fármacos, para proporcionar la liberación de concentraciones relativamente altas de esos fármacos durante prolongados períodos de tiempo. Por ejemplo, mediante la modulación de la composición química del revestimiento de polímero biodegradable en la bolsa de malla y la metodología de revestimiento, se puede cargar una cantidad clínicamente eficaz del fármaco anestésico en una

50 bolsa de malla para asegurar una suficiente elución del fármaco, y proporcionar alivio del dolor postoperatorio en el sitio quirúrgico para el paciente.

Para proporcionar dicho alivio del dolor agudo postoperatorio, la bolsa de malla debe eluir desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1.000 mg de anestésico durante 1-10 días, lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 30, 50, 100, 200, 400, 500, 750 ó 1.000 mg durante ese período de tiempo.

La bolsa debe eluir cantidades clínicamente eficaces de anestésico durante el período postoperatorio agudo cuando el dolor es más notable para el paciente. Este período, definido en varios estudios clínicos, tiende a ser de 12 horas a 5 días después de la operación, con el dolor más intenso alrededor de las 24 horas y posterior decaimiento durante un período de varios días a partir de entonces. Antes de las 12 horas, el paciente está por lo general todavía bajo la influencia de cualquier inyección de anestésico local dado durante la propia cirugía. Después del período de 5 días, la mayor parte del dolor relacionado con la propia cirugía (es decir, el dolor de la incisión y por la manipulación de fascia, los músculos, y los nervios) se ha resuelto en una medida significativa.

La Bupivacaína tiene un perfil de toxicidad, duración del comienzo y duración de la acción conocidos. Las monografías de fármacos recomiendan que la dosis diaria no exceda de 400 mg. Los expertos en la técnica pueden determinar la cantidad de anestésico a incluir en un revestimiento de polímero para conseguir la cantidad y duración del alivio del dolor deseado. Además, los anestésicos que contienen aminas, tales como la lidocaína y la bupivacaína, son hidrófobos y difíciles de cargar en cantidades suficientes en los plásticos más comúnmente usados en la industria de los dispositivos médicos, tales como el polipropileno y otros termoplásticos no reabsorbibles. Cuando están en su forma de sal de clorhidrato, los anestésicos no se pueden cargar con eficacia en una concentración significativa en tales termoplásticos no reabsorbibles debido a la falta de coincidencia en la hidrofiliidad de los dos materiales.

Existen numerosos informes sobre la reducción o la completa eliminación del uso de narcóticos y las puntuaciones del dolor después de la reparación de una hernia abierta durante los días 2-5 con el uso concomitante de un sistema de catéter y de bomba para el dolor. En estos casos, la bomba suministra ya sea una disolución al 0,25 % o al 0,5 % de bupivacaína al área subfascial (Sánchez, 2004; LeBlanc, 2005; y Lau, 2003). A un caudal de 2 mL/hora, esto se traduce en una "elución" constante de aproximadamente 120 mg de bupivacaína por día. Sin embargo, este sistema sufre supuestamente de fugas, por lo que el valor de 120 mg por día solamente puede servir como una guía muy somera para la cantidad de bupivacaína que se debe suministrar para proporcionar el adecuado alivio del dolor postoperatorio.

Uno de los sistemas de depósito-liberación sostenida mejor caracterizados para el alivio del dolor postoperatorio descrito en la literatura es una formulación de bupivacaína de liberación sostenida basada en microesferas de PLGA (por sus siglas en inglés). Esta formulación se desarrolló y probó en seres humanos para el alivio del dolor subcutáneo, así como de bloques neuronales. Los estudios en seres humanos indicaron que se aliviaba el dolor subcutáneo a través de la inyección de entre 90 a 180 mg de bupivacaína, que luego se eluía en el tejido circundante durante un período de 7 días, siendo las concentraciones más altas en el período inicial de 24 horas seguido de una reducción gradual de la concentración. Otras tecnologías de liberación sostenida desde un depósito han suprimido con éxito el dolor postoperatorio asociado con la reparación de la hernia inguinal. Por ejemplo, las bombas externas y las formulaciones de microesferas de PLGA (por sus siglas en inglés) han liberado fármacos cada una de ellas supuestamente durante aproximadamente 72 horas.

Para lograr la carga en el límite inferior del perfil de elución, por ejemplo, se puede elegir un polímero biodegradable relativamente hidrófilo y combinarlo con la sal de hidrocloreuro del anestésico para que el anestésico se disuelva en el polímero a una concentración por debajo del límite de saturación del anestésico. Tal formulación proporciona una liberación de no ráfaga del anestésico. Para lograr la carga en el límite superior del perfil de elución, se puede revestir por pulverización una capa de una mezcla de anestésico-polímero que contiene el anestésico a una concentración por encima de su límite de saturación. En esta formulación, el polímero no actúa como un mecanismo de control para la liberación del anestésico, sino que actúa como un ligante para mantener las partículas del anestésico no disueltas, juntas, y altera la cinética de la cristalización del fármaco. Una segunda capa de revestimiento, que puede o no puede contener anestésico adicional, se rocía sobre la parte superior de la primera capa. Cuando está presente en el segundo revestimiento, la concentración del anestésico está en una mayor relación de polímero a anestésico, por ejemplo, a una concentración a la que el anestésico es soluble en la capa de polímero.

De ese modo la capa superior puede servir para controlar la liberación del fármaco en la capa inferior (también conocida como capa de depósito) a través de la relación solubilidad fármaco-polímero. Además, es posible alterar la velocidad de liberación del fármaco cambiando el espesor de la capa del polímero y cambiando la composición del polímero según su absorción de agua. Un polímero que absorba una cantidad significativa de agua dentro de las 24 horas liberará los contenidos de la capa de depósito rápidamente. Sin embargo, un polímero con una absorción limitada de agua o con una absorción variable de agua (cambia en función de su etapa de degradación) retardará la liberación del agente anestésico soluble en agua.

El revestimiento de polímero biodegradable libera el fármaco durante al menos 2-3 días. Dicha liberación se prefiere, por ejemplo, cuando el fármaco es un analgésico para ayudar en el tratamiento del dolor localizado en el sitio quirúrgico. Para lograr un efecto analgésico, se debe suministrar el anestésico y/o analgésico al tejido lesionado poco después de la cirugía o de la lesión de los tejidos.

El revestimiento comprende un anestésico tal que el anestésico se eluye desde la malla revestida implantada al tejido circundante del sitio quirúrgico durante entre 1 y 10 días, lo que normalmente coincide con el período de dolor agudo en el sitio quirúrgico. El suministro de un fármaco antimicrobiano a través de una malla de la invención puede

crear una zona de inhibición contra el crecimiento y la colonización bacteriana circundante al implante durante el proceso de curación (por ejemplo, por lo general aproximadamente 7-30 días o menos) y/o prevenir respuestas fibróticas indebidas.

5 El uso de revestimientos de polímeros biodegradables evita el problema de la solubilidad, la impregnación o la adherencia del fármaco en o al dispositivo subyacente ya que un revestimiento con propiedades químicas adecuadas se puede depositar sobre la bolsa de malla, en conjunto con uno o más fármacos, para proporcionar la liberación de concentraciones relativamente altas de esos fármacos durante prologados períodos de tiempo. Por ejemplo, mediante la modulación de la composición química del revestimiento de polímero biodegradable y la metodología de revestimiento, se puede cargar una cantidad clínicamente eficaz de fármaco anestésico en una 10 bolsa de malla para asegurar una suficiente de elución del fármaco, y proporcionar alivio del dolor postoperatorio en el sitio quirúrgico para el paciente.

Se pueden lograr otros perfiles de elución, con una liberación del fármaco más rápida o más lenta durante tiempos diferentes (más largos o más cortos) mediante la alteración del espesor de las capas, de la cantidad del fármaco en la capa de depósito y de la hidrofiliidad del polímero biodegradable.

15 **Polímeros biodegradables**

Los revestimientos sobre las bolsas de la invención se forman a partir de capas poliméricas biodegradables que contienen uno o más fármacos. Los métodos de fabricación de polímeros biodegradables son bien conocidos en la técnica.

Los polímeros biodegradables adecuados para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a:

20 ácido poliláctico, ácido poliglicólico y copolímeros y mezclas de los mismos, tales como poli(L-lactida) (PLLA, por sus siglas en inglés), poli(D,L-lactida) (PLA, por sus siglas en inglés), ácido poliglicólico [poliglicólido (PGA, por sus siglas en inglés)], poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLLA/PLA, por sus siglas en inglés), poli(L-lactida-co-glicólido) (PLLA/PGA, por sus siglas en inglés), poli(D,L-lactida-co-glicólido) (PLA/PGA, por sus siglas en inglés), poli(glicólido-co-carbonato de trimetileno) (PGA/PTMC, por sus siglas en inglés), poli(D,L-lactida-co-caprolactona) (PLA/PCL, por sus siglas en inglés) y poli(glicólido-co-caprolactona) (PGA/PCL, por sus siglas en inglés);

30 óxido de polietileno (PEO, por sus siglas en inglés), polidioxanona (PDS, por sus siglas en inglés), fumarato de polipropileno, poli(glutamato de etilo-co-ácido glutámico), poli(glutamato de terc-butiloxi-carbonilmetilo), policaprolactona (PCL, por sus siglas en inglés), policaprolactona-co-acrilato de butilo, polihidroxibutirato (PHBT, por sus siglas en inglés) y copolímeros de polihidroxibutirato, poli(fosfaceno), poli(éster de fosfato), poli(aminoácido), polidepsipéptidos, copolímeros de anhídrido maleico, poliiminocarbonatos, poli[(97,5 % de carbonato de dimetil-trimetileno)-co-(2,5 % de carbonato de trimetileno)], poli(ortoésteres), poliarilatos derivados de tirosina, policarbonatos derivados de tirosina, poliiminocarbonatos derivados de tirosina, polifosfonatos derivados de tirosina, 35 óxido de polietileno, polietilenglicol, óxidos de polialquileno, hidroxipropilmetilcelulosa, polisacáridos tales como ácido hialurónico, quitosano y celulosa regenerada, y proteínas tales como gelatina y colágeno, y mezclas y copolímeros de los mismos, entre otros, así como derivados de PEG (por sus siglas en inglés) o mezclas de cualquiera de los anteriores.

Los polímeros biodegradables de la invención tienen unidades de monómero de difenol que se copolimerizan con un resto químico apropiado para formar un poliarilato y, opcionalmente, un policarbonato, un poliiminocarbonato, un polifosfonato o cualquier otro polímero. Los polímeros biodegradables son poliarilatos a base de tirosina que 40 incluyen los descritos en el Documento de Patente de los Estados Unidos de Números 4.980.449; 5.099.060; 5.216.115; 5.317.077; 5.587.507; 5.658.995; 5.670.602; 6.048.521; 6.120.491; 6.319.492; 6.475.477; 6.602.497; 6.852.308; 7.056.493; RE37.160E; y RE37.795E; así como los descritos en la Solicitud de Documento de Patente de los EE.UU. de Números 2002/0151668; 2003/0138488; 2003/0216307; 2004/0254334; 2005/0165203; y los descritos en las Publicaciones PCT de Números WO 99/52962; WO 01/49249; WO 01/49311; WO 03/091337. Estos 45 Documentos de Patente y publicaciones describen también otros polímeros que contienen unidades de monómeros de difenol derivados de tirosina u otras unidades de monómeros de difenol, incluyendo poliarilatos, policarbonatos, poliiminocarbonatos, politiocarbonatos, polifosfonatos y poliéteres.

Del mismo modo, los Documentos de Patente y publicaciones anteriores describen métodos para fabricar estos polímeros, algunos métodos de los mismos pueden ser aplicables a la síntesis de otros polímeros biodegradables. Finalmente, los Documentos de Patente y publicaciones anteriores también describen mezclas y copolímeros con 50 óxidos de polialquileno, incluyendo al polietilenglicol (PEG, por sus siglas en inglés). Todos estos polímeros se contemplan para su uso en la presente invención.

Las estructuras representativas para los polímeros anteriores se proporcionan en los Documentos de Patente y publicaciones citados anteriormente.

55 Como se usa en la presente invención, DTE (por sus siglas en inglés) es el éster de etilo y desaminotirosil-tirosina difenol monómero; DT (por sus siglas en inglés) es la forma ácida libre correspondiente, a saber desaminotirosil-tirosina.

P22 es un copolímero de poliariolato producido por condensación de DTE con succinato. P22-10, P22-15, P22-20, P22-xx, etc., representa a los copolímeros producidos por condensación de (1) una mezcla de DTE y DT usando el porcentaje indicado de DT (es decir, 10, 15, 20 y xx % de DT, etc.) con (2) succinato.

5 Según la invención, al menos uno de los polímeros biodegradables y reabsorbibles es un poliacrilato que comprende un copolímero de desaminotirosil-tirosina (DT) y un éster de desaminotirosil-tirosil (DTE), en donde el copolímero comprende de aproximadamente un 1 % de DT a aproximadamente un 30 % de DT. El resto éster puede ser un alquilo ramificado o no ramificado, alquilarilo, o grupo éter de alquileo con hasta 18 átomos de carbono, cualquier grupo de los cuales puede tener, opcionalmente, un óxido de polialquileo en el mismo.

10 Polímeros biodegradables adicionales útiles para la presente invención son los poliariolatos y policarbonatos reabsorbibles biodegradables descritos en el Documento de Patente de Número WO 2007/056134. Estos polímeros, incluyen, pero no se limitan a, glutarato de BTE, glutarato de DTM, glutarato de DT propilamida, glutarato de DT glicinamida, succinato de BTE, succinato de BTM, PEG succinato de BTE, PEG succinato de BTM, PEG succinato de DTM, succinato de DTM, succinato de N-hidroxisuccinimida DT, succinato de glucosamina DT, glutarato de glucosamina DT, succinato éster de PEG DT, succinato de amida PEG DT, glutarato de éster PEG DT y succinato de éster PEG DT.

15 La familia de polímeros de succinato DTE-DT, por ejemplo, la familia de polímeros P22-xx comprende 1-30 % o 10-30 % de DT, que incluyen pero no se limita a, aproximadamente 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 27,5, 30 % de DT.

20 Además, los polímeros de poliariolato usados en la presente invención pueden tener de 0,1-99,9 % de diácido PEG para promover el proceso de degradación como se describe en el Documento de Patente WO 2007/056134. También se prefieren mezclas de poliariolatos u otros polímeros biodegradables con poliariolatos.

Fármacos

25 Cualquier fármaco, seleccionado del grupo consistente en agentes microbianos, analgésicos, anestésicos, agentes anti-inflamatorios e inhibidores de leucotrienos compatible con el proceso de preparación de las bolsas de malla de la invención se puede incorporar en una o más capas de los revestimientos poliméricos biodegradables en la malla quirúrgica. Las dosis de tales fármacos y agentes se conocen en la técnica. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la cantidad de un fármaco en particular a incluir en los revestimientos sobre las mallas de la invención.

30 Fármacos adecuados para su uso con la presente invención se seleccionan del grupo consistente en anestésicos, antibióticos (antimicrobianos), agentes anti-inflamatorios, inhibidores/antagonistas de leucotrienos. Como se usa en la presente invención, "fármacos" se usa para incluir todos los tipos de agentes terapéuticos, ya sean moléculas pequeñas o moléculas grandes tales como proteínas, ácidos nucleicos y similares. Los fármacos de la invención se pueden usar solos o en combinación.

35 Cualquier forma farmacéuticamente aceptable de los fármacos de la presente invención se puede emplear en la presente invención, por ejemplo, la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, incluyen sulfato, lactato, acetato, estearato, hidrocloreto, tartrato, maleato, citrato, fosfato y similares.

40 Ejemplos de anti-inflamatorios no esteroideos incluyen, pero no se limitan a, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, así como diclofenac; celecoxib; sulindac; diflunisal; piroxicam; indometacina; etodolaco; meloxicam; r-flurbiprofeno; mefenámico; nabumetona; tolmetina, y las sales de sodio de cada uno de los anteriores; brometamina ketorolaco; trometamina brometamina ketorolaco; trisalicilato de magnesio y colina; rofecoxib; valdecoxib; lumiracoxib; etoricoxib; aspirina; ácido salicílico y su sal de sodio; ésteres de salicilato de alfa, beta, gamma-tocoferoles y tocotrienoles (y todos sus isómeros d, 1, y racémicos); y los metil, etil, propil, isopropil, n-butil, sec-butil, t-butil ésteres del ácido acetilsalicílico.

45 Ejemplos de anestésicos incluyen, pero no se limitan a, licodaina, bupivacaína y mepivacaína. Ejemplos adicionales de analgésicos, anestésicos y narcóticos incluyen, pero no se limitan a acetaminofeno, clonidina, benzodiazepina, el flumazenil antagonista de las benzodiazepinas, lidocaína, tramadol, carbamazepina, meperidina, zaleplon, maleato de trimipramina, buprenorfina, nalbufina, pentazocaína, fentanilo, propoxifeno, hidromorfona, metadona, morfina, levorfanol, y la hidrocodona. Los anestésicos locales tienen propiedades antibacterianas débiles y pueden desempeñar un doble papel en la prevención del dolor agudo y de la infección. Ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, triclosan, clorhexidina, rifampicina, minociclina (u otros derivados de la tetraciclina), vancomicina, gentamicina, cefalosporinas y similares. En realizaciones preferidas, los revestimientos contienen rifampicina y otro agente antimicrobiano, preferiblemente el agente es un derivado de la tetraciclina. El revestimiento puede contener una cefalosporina y otro agente antimicrobiano. Las combinaciones preferidas incluyen rifampicina y minociclina, rifampicina y gentamicina, y rifampicina y minociclina.

55 Antimicrobianos adicionales incluyen aztreonam; cefotetan y su sal disódica; loracarbef; cefoxitina y su sal de sodio; cefazolina y su sal de sodio; cefaclor; ceftibuteno y su sal de sodio; ceftizoxima; sal de sodio de la ceftizoxima; cefoperazona y su sal de sodio; cefuroxima y su sal de sodio; cefuroxima axetilo; cefprocilo; ceftazidima; cefotaxima

y su sal de sodio; cefadroxilo; ceftazidima y su sal de sodio; cefalexina; nafato de cefamandol; cefepima y su sal de clorhidrato, sulfato, y fosfato; cefdinir y su sal de sodio; ceftriaxona y su sal de sodio; cefixima y su sal de sodio; cefpodoxima proxetilo; meropenem y su sal de sodio; imipenem y su sal de sodio; cilastatina y su sal de sodio; azitromicina; claritromicina; diritromicina; eritromicina y sus sales de clorhidrato, sulfato, o fosfato, y formas de etilsuccinato, estearato de la misma, clindamicina; sales de clorhidrato, sulfato, o fosfato de la clindamicina; lincomicina y las sales de clorhidrato, sulfato, o fosfato de la misma; tobramicina y su sal de clorhidrato, sulfato, o fosfato; estreptomina y su sal de clorhidrato, sulfato, o fosfato; vancomicina y su sal de clorhidrato, sulfato, o fosfato; neomicina y su sal de clorhidrato, sulfato, o fosfato; acetil sulfisoxazol; colistimetato y su sal de sodio; quinupristina; dalfopristina; amoxicilina; ampicilina y su sal de sodio; ácido clavulánico y su sal de sodio o de potasio; penicilina G; penicilina G benzatina, o la sal de procaína; la sal de sodio o de potasio de la penicilina G; carbenicilina y su sal disódica o indanilo disódica; piperacilina y su sal de sodio; ticarcilina y su sal disódica; sulbactam y su sal de sodio; moxifloxacina; ciprofloxacina; ofloxacina; levofloxacinas; norfloxacina; gatifloxacina; mesilato de trovafloxacina; mesilato de alatrofloxacina; trimetoprim; sulfametoxazol; demeclociclina y su sal de clorhidrato, sulfato, fosfato; doxiciclina y su sal de clorhidrato, sulfato o fosfato; minociclina y su sal de clorhidrato, sulfato, o fosfato; tetraciclina y su sal de clorhidrato, sulfato o fosfato; oxitetraciclina y su sal de clorhidrato, sulfato o fosfato; clortetraciclina y su sal de clorhidrato, sulfato, o fosfato; metronidazol; dapsona; atovacuna; rifabutin; linezolid; polimixina B y su sal de clorhidrato, sulfato, o fosfato; sulfacetamida y su sal de sodio; y claritromicina.

Ejemplos de compuesto anti-inflamatorio incluyen, pero no se limitan a, acetato de anecortivo; tetrahydrocortisol, 4,9(11)-pregnadien-17.alpha.,21-diol-3,20-diona y su sal -21-acetato; 11-epicortisol; 17.alpha.-hidroxiprogesterona; tetrahydrocortexolona; cortisona; acetato de cortisona; hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; fludrocortisona; acetato de fludrocortisona; fosfato de fludrocortisona; prednisona; prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; metilprednisolona, succinato de sodio; triamcinolona; triamcinolona-16,21-diacetato; acetónido de triamcinolona y sus formas -21-acetato, -21-fosfato de disodio, y -21-hemisuccinato; benetonida de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; fluocinolona y acetato de fluocinolona; dexametasona y sus formas -21-acetato, -21-(3,3-dimetilbutirato), sal disódica del -21-fosfato, -21-dietilaminoacetato, -21-isonicotinato, -21-dipropionato, y -21-palmitato; betametasona y sus -21-acetato, -21-adamantoato, -17-benzoato, -17,21-dipropionato, -17-valerato, y sales disódicas del -21-fosfato; beclometasona; dipropionato de beclometasona; diflorasona; diacetato de diflorasona; furoato de mometasona; y acetazolamida.

Ejemplos de inhibidores/antagonistas de leucotrienos incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de los receptores de leucotrienos tales como acitazanolast, iralukast, montelukast, pranlukast, verlukast, zafirlukast, y zileuton.

Aquellos con experiencia ordinaria en la técnica apreciarán que se puede usar cualquiera de los fármacos descritos anteriormente en combinación o como mezcla en los revestimientos de la presente invención.

Métodos de revestimiento

Un método para revestir la malla con un agente de rigidización es pulverizar una disolución del polímero para revestir los filamentos o las fibras de la malla para inmovilizar temporalmente los puntos de contacto de los filamentos o de las fibras de dicha malla. Este método comprende (a) preparar una disolución de revestimiento que comprende un disolvente y el agente de rigidización; (b) pulverizar una malla una o más veces para proporcionar una cantidad de disolución sobre la malla para producir un revestimiento con un espesor suficiente y ubicación adecuada para inmovilizar temporalmente los puntos de contacto de los filamentos o de las fibras de la malla que recubre los filamentos o fibras; y (c) secar la malla para producir dicho revestimiento. Un ejemplo de la relación del espesor de revestimiento a revestimiento de polímero se muestra en la micrografía electrónica de barrido de la Figura 7. Cuando se usa con un fármaco (o una combinación de fármacos), el fármaco se incluye en la disolución de revestimiento a la concentración deseada.

La pulverización se puede llevar a cabo por métodos conocidos. Por ejemplo, el revestimiento se puede aplicar a toda la malla o a parte de la malla que necesita su rigidez. Una técnica consiste en sumergir la malla en el material de revestimiento; otra es empujar la malla a través de rodillos que transfieren el revestimiento sobre la malla. También es eficaz pulverizar la malla con microgotitas. Las técnicas para revestir selectivamente solo aquellas áreas necesarias a rigidizar en la malla incluyen la deposición del revestimiento a través de una plantilla o máscara que expone sólo las áreas deseadas de cobertura para el revestimiento, que incluye la dispensión del revestimiento con microagujas o medios similares. El revestimiento se puede aplicar usando una máscara de tipo fotorresistente que expone las porciones deseadas, aplicar del revestimiento sobre la fotomáscara y eliminar la fotomáscara.

Las mallas revestidas se pueden cortar con láser para producir bolsas, revestimientos y similares de formas y tamaños deseados. Las bolsas se pueden conformar para encajar de forma relativamente ajustada o más libremente alrededor del dispositivo médico implantable. Se pueden sellar dos piezas por calor, por ultrasonidos u otro método conocido en la técnica, dejando un lado abierto para permitir la inserción del dispositivo en el momento del procedimiento quirúrgico, y para permitir que los cables u otros hilos se extiendan fuera de la bolsa saliendo/sobresaliendo.

Además, las bolsas de malla de la invención pueden tener un espacio o abertura suficiente para permitir que los cables del dispositivo pasen a través de la bolsa. El número de espacios o de aberturas en la bolsa que se

proporcionan puede coincidir con el número y la colocación de los cables u otros tubos que se extienden desde el CRM u otro IMD, según se requiera para el dispositivo pertinente.

5 La forma y tamaño de la bolsa de la invención puede ser similares a los del CRM o a los del IMD con el que se va a usar, y la bolsa puede tener un número suficiente de aberturas o espacios para acomodar los cables o tubos de un CRM en particular u otro IMD.

10 Las bolsas de la invención son porosas por la malla quirúrgica pero pueden tener porosidad adicional. Por ejemplo, la porosidad adicional se puede impartir mediante corte por láser de agujeros adicionales en las bolsas porosas de malla revestidas. Por lo tanto, la bolsa no necesita encerrar o rodear completamente el IMD. De ese modo, un IMD está encapsulado, recubierto, rodeado o cubierto sustancialmente cuando la bolsa puede contener el dispositivo y al menos un 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % ó 98 % del dispositivo se encuentra dentro de la bolsa. Las bolsas porosas y las bolsas parcialmente revestidas permiten el contacto con el tejido y los fluidos corporales, y son particularmente útiles con un CRM monopolo o con otros dispositivos IMD. La porosidad contribuirá al porcentaje del IMD cubierto por la bolsa. Es decir, un IMD se considera que está cubierto en un 50 % si está completamente rodeado por una bolsa que está construida por una película con un 50 % de huecos o agujeros.

15 CRM y otros IMD

20 Los CRM y otros IMD usados con las bolsas de la invención incluyen pero no se limitan a marcapasos, desfibriladores, sistemas de acceso implantables, neuroestimuladores, otros dispositivos de estimulación, dispositivos de asistencia ventricular, bombas de infusión u otros dispositivos implantables (o componentes implantables de los mismos) para el suministro de fármacos, disoluciones hidratantes u otros fluidos, sistemas de administración intratecal, bombas de dolor, o cualquier otro sistema implantable para proporcionar fármacos o estimulación eléctrica a una parte del cuerpo.

25 Dispositivos de gestión del ritmo cardíaco implantables (CRM, por sus siglas en inglés) son una forma de IMD y son implantes de dispositivos médicos de por vida. Los CRM aseguran que el corazón lata de forma continua a un ritmo constante. Hay dos tipos principales de dispositivos CRM: los dispositivos de gestión del ritmo cardíaco implantables y los desfibriladores implantables.

30 Los ICD (por sus siglas en inglés), o desfibriladores cardioversores implantables, y los marcapasos comparten elementos comunes. Son implantes permanentes insertados a través de procedimientos quirúrgicos relativamente menores. Cada uno tiene 2 componentes básicos: un generador y un cable. El generador se coloca generalmente en un bolsillo subcutáneo debajo de la piel del esternón y el cable se inserta e introduce en el músculo cardíaco o ventrículo. Los elementos comunes de la colocación y del diseño tienen como resultado morbilidades compartidas, lo que incluye extrusión del cable, fibrosis del cable, e infección. A pesar de que las tasas de infección son supuestamente bastante bajas, la infección es un problema grave ya que cualquier contaminación bacteriana del cable, del generador, o del sitio quirúrgico puede viajar directamente al corazón a través de la difusión bacteriana a lo largo del generador y de los cables. La endocarditis o una infección del corazón, ha reportado tasas de mortalidad de hasta el 33 %.

Un ICD es un dispositivo electrónico que controla constantemente el ritmo y la velocidad cardíaca. Cuando se detecta un ritmo cardíaco rápido, anormal, suministra energía al músculo cardíaco. Esta acción hace que el corazón lata de nuevo con un ritmo normal en un intento de volver a un ritmo sinusal.

40 El ICD tiene dos partes: el(los) cable(s) y un generador de impulsos. El(Los) cable(s) monitoriza(n) el ritmo cardíaco y suministra(n) la energía usada para la estimulación y/o desfibrilación (véase más adelante para las definiciones). El(Los) cable(s) está(n) conectado(s) directamente con el corazón y el generador. El generador aloja la batería y una pequeña computadora. La energía se almacena en la batería hasta que se necesite. El ordenador recibe información sobre la función cardíaca a través de los cables y reacciona a la información en base a su programación.

45 Los diferentes tipos de ICD incluyen, pero no se limitan a, ICD de cámara única en el que un cable está unido al ventrículo derecho. Si es necesario, se suministra energía al ventrículo para ayudar a que se contraiga normalmente; ICD de doble cámara en el que los cables están unidos a la aurícula derecha y al ventrículo derecho. La energía se suministra primero a la aurícula derecha y luego al ventrículo derecho para asegurar que el corazón lata en una secuencia normal; y el CDI biventricular en el que los cables están unidos a la aurícula derecha, al ventrículo derecho y al ventrículo izquierdo. Esta disposición ayuda a latir de una manera más equilibrada y se usa específicamente para pacientes con insuficiencia cardíaca.

50 Un marcapasos es un pequeño dispositivo que envía impulsos eléctricos al músculo cardíaco para mantener una velocidad y ritmo cardíaco adecuados. Un marcapasos también se puede usar para tratar desmayos (síncope), insuficiencia cardíaca congestiva y miocardiopatía hipertrófica. Los marcapasos generalmente se implantan bajo la piel del pecho durante un procedimiento quirúrgico menor. El marcapasos también está compuesto de cables y un generador de impulsos accionado por batería. El generador de impulsos reside debajo de la piel del pecho. Los cables son hilos que insertan a través de las venas en el corazón y se implantan en el músculo cardíaco. Estos

envían impulsos desde el generador de impulsos al músculo del corazón, además detectan la actividad eléctrica del corazón.

Cada impulso hace que se contraiga el corazón. El marcapasos puede tener de uno a tres cables, dependiendo del tipo de marcapasos necesario para tratar el problema cardíaco.

- 5 Los diferentes tipos de marcapasos incluyen, pero no se limitan a marcapasos de cámara única que usan uno de los cables en las cámaras superiores (aurículas) o en las cámaras inferiores (ventrículos) del corazón; marcapasos de doble cámara que usan un cable en la aurícula y un cable en los ventrículos del corazón; y marcapasos biventriculares que usan los tres cables: uno colocado en la aurícula derecha, uno colocado en el ventrículo derecho, y uno colocado en el ventrículo izquierdo (a través de las venas del seno coronario).
- 10 De este modo las bolsas de la invención se pueden diseñar para adaptarse a una amplia gama de marcapasos y desfibriladores implantables procedentes de una variedad de fabricantes (véase la Tabla 1). Los tamaños de los CRM varían, y los intervalos de tamaño típicos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1

Dispositivos CRM

Fabricante	Dispositivo	Tipo	Modelo	Tamaño Alto × Longitud × Ancho cm (pulgadas)
Medtronic	Sistema EnPulse Pacing	Sistema de Estimulación	E2DR01	4,44 x 5,08 x 0,84 (1,75 × 2 × 0,33)
Medtronic	Sistema EnPulse Pacing	Sistema de Estimulación	E2DR21	4,44 x 4,14 x 0,84 (1,75 × 1,63 × 0,33)
Medtronic	Sistema EnRhythm Pacing	Sistema de Estimulación	P1501DR	4,49 x 5,08 x 0,78 (1,77 × 2 × 0,31)
Medtronic	Sistema AT500 Pacing	Sistema de Estimulación	AT501	4,44 x 6,04 x 0,84 (1,75 × 2,38 × 0,33)
Medtronic	Serie Kappa DR900 & 700	Sistema de Estimulación	DR900, DR700	4,44-5,08 x 4,44-5,08 x 0,84 (1,75-2 x 1,75-2 × 0,33)
Medtronic	Serie Kappa DR900 & 700	Sistema de Estimulación	SR900, SR700	3,81-4,44 x 4,44-5,08 x 0,84 (1,5-1,75 × 1,75-2 x 0,33)
Medtronic	Sigma	Sistema de Estimulación	D300, D200, D303, D203	(4,44 x 5,08 x 0,84) (1,75 × 2 × 0,33)
Medtronic	Sigma	Sistema de Estimulación	DR300, DR200, DR303, DR306, DR203	4,44-5,08 x 5,08 x 0,84 (1,75-2 x 2 x 0,33)
Medtronic	Sigma	Sistema de Estimulación	VDD300, VDD303	4,44 x 4,44 x 0,84 (1,75 × 1,75 × 0,33)
Medtronic	Sigma	Sistema de Estimulación	S300, S200, S100, S303, S203, S103, S106, VVI-103	4,14 x 5,08 x 0,84 (1,63 × 2 × 0,33)
Medtronic	Sigma SR	Sistema de Estimulación	SR300, S200, SR303, SR306, SR203	4,14 x 5,08 x 0,84 (1,63 × 2 × 0,33)

Fabricante	Dispositivo	Tipo	Modelo	Tamaño Alto × Longitud × Ancho cm (pulgadas)
Medtronic	Entrustr	Desfibrilador	D154VRC 35J	6,19 x 5,08 x 1,52 (2,44 × 2 × 0,6)
Medtronic	Familia Maximo & Marquis	Desfibrilador		Tamaño de un buscaperonas
Medtronic	Familia Gem	Desfibrilador	III T, III R, III R, II R, II VR	Tamaño de un buscaperonas
Guidant	Contak Rnewal TR	Sistema de Estimulación	H120, H125	5,41 x 4,49 x 0,84 (2,13 × 1,77 × 0,33)
St. Jude	Identity	Sistema de Estimulación	ADx DR, ADx SR, ADx XL, ADx VDR	4,06 x 4,39 x 4,39-5,21 x 0,61 (1,6-1,73 × 1,73-2,05 x 0,24)
St. Jude	Integrity	Sistema de Estimulación	ADx DR, ADx SR	4,06 x 4,39 x 4,39-5,21 x 0,61 (1,6-1,73 × 1,73-2,05 x 0,24)

5 Los neuroestimuladores implantables son similares a los marcapasos en que los dispositivos generan impulsos eléctricos. Estos dispositivos envían señales eléctricas a través de cables a la columna vertebral y al cerebro para tratar el dolor y otros trastornos neurológicos. Por ejemplo, cuando los cables se implantan en la columna vertebral, la neuroestimulación se puede usar para tratar el dolor crónico (especialmente el dolor de espalda y de la columna vertebral); cuando los conductores se implantan en el cerebro, la neuroestimulación se puede usar para tratar la epilepsia y el temblor esencial, incluyendo los temblores asociados con la enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurológicos. La neuroestimulación se puede usar para tratar náuseas y vómitos crónicos, severos así como trastornos urológicos. En el primer caso, se envían impulsos eléctricos al estómago; para el último, los impulsos eléctricos se envían a los nervios sacros en la espalda inferior. La ubicación del implante del neuroestimulador varía según la aplicación, pero, en todos los casos, se coloca bajo la piel y es susceptible a la infección en el momento de la implantación y posterior a la implantación. Del mismo modo, la reintervención y el reemplazo de las baterías de los neuroestimuladores pueden tener lugar a intervalos regulares.

15 De este modo, las bolsas de la invención se pueden diseñar para adaptarse a una amplia gama de neuroestimuladores procedentes de una variedad de fabricantes (véase la Tabla 2). Los tamaños de los neuroestimuladores varían y típicamente los intervalos de tamaño se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2

Neuroestimuladores

Fabricante	Dispositivo	Tipo	Modelo	Tamaño Alto × Longitud × Ancho cm (pulgadas)
Medtronic	InterStim INS	Neuroestimulación	3023	5,51 x 6,09 x 0,39 (2,17 × 2,4 × 0,39)
Medtronic	InterStim INS II	Neuroestimulación	3058	4,31 x 5,08 x 0,84 (1,7 × 2,0 × 0,3)
Medtronic	RESTORE	Neuroestimulación	37711	6,50 x 4,90 x 1,52 (2,56 × 1,93 × 0,6)

Fabricante	Dispositivo	Tipo	Modelo	Tamaño Alto × Longitud × Ancho cm (pulgadas)
Advanced Bionics (Boston Scientific)	Precision IPG	Neuroestimulación / Estimulador de Médula Espinal		5,31 x 4,31 x 0,89 (2,09 × 1,70 × 0,35)
Cyberonics	VNS Therapy System	Neuroestimulación / Epilepsia	102	5,15 x 5,23 x 0,68 (2,03 × 2,06 × 0,27)
Cyberonics	VNS Therapy system	Neuroestimulación / Epilepsia	102R	5,15 x 5,89 x 0,68 (2,03 × 2,32 × 0,27)
ANS (St. Jude)	Eon	Neuroestimulación		Comparable a Medtronic Restore
ANS (St. Jude)	Genesis RC	Neuroestimulación		Comparable a Medtronic Restore
ANS (St. Jude)	Genesis XP	Neuroestimulación		Comparable a Medtronic Restore

Las tasas de infección reportadas para la primera implantación son generalmente bastante bajas (menos del 1 %); sin embargo, aumentan dramáticamente cuando es necesaria una reintervención. La reintervención a menudo requiere la retirada de parte del generador del CIE, marcapasos, neuroestimulador, bomba de fármaco u otro IMD y con una bolsa reabsorbible se mejora ese proceso.

Otros IMD para su uso en la invención son las bombas de fármacos, especialmente las bombas para el dolor y los sistemas de administración intratecal. Estos dispositivos generalmente consisten en una bomba de fármaco implantable y un catéter para dispensar el fármaco. La bomba de fármaco implantable es similar en tamaño a los neuroestimuladores y a los CRM. Dispositivos médicos implantables adicionales incluyen, pero no se limitan a, monitores EGM (por sus siglas en inglés) implantables, sistemas de acceso implantables, o cualquier otro sistema implantable que use energía de batería para proporcionar fármacos o estimulación eléctrica a una parte del cuerpo.

Eficacia antimicrobiana

La eficacia antimicrobiana de las bolsas de la invención se puede demostrar en el laboratorio (*in vitro*), por ejemplo, usando la Prueba de Susceptibilidad de Antibiótico de Kirby-Bauer modificada (Prueba de Difusión en Disco) (*in vitro*) para evaluar zonas de inhibiciones bacterianas o mediante el Método de Prueba Boburden (*in vitro*). En tales experimentos, se corta y usa un pequeño disco de la bolsa. La eficacia antimicrobiana también se puede demostrar in vivo usando modelos de infección en animales. Por ejemplo, se implanta una combinación de bolsa y dispositivo en un animal, se infecta deliberadamente el sitio quirúrgico con un microorganismo patógeno, tal como *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermis*, y se monitoriza el animal para detectar signos de infección e inflamación. En el sacrificio, se evalúa el animal en relación a la inflamación, la fibrosis y la colonización bacteriana de la bolsa, del dispositivo y de los tejidos circundantes.

Ejemplo 1

Liberación del antibiótico desde la malla revestida de succinato DTE-DT

A. Preparación de malla mediante revestimiento por pulverización

Una disolución al 1 % que contiene una relación de 1:1:8 de rifampicina:minociclina:polímero en tetrahidrofurano/metanol de 9:1 se revistió por pulverización sobre una malla quirúrgica haciendo pasar repetidamente la boquilla de pulverización sobre cada lado de la malla hasta que cada lado estaba revestido con al menos 10 mg de polímero embebido de agente antimicrobiano. Las muestras se secaron durante al menos 72 horas en un horno de vacío antes de su uso.

- 5 Los polímeros son los poliarilatos P22-xx siendo xx el % de DT indicado en la Tabla 3. En la Tabla 3, Rxx o Mxx indica el porcentaje en peso de rifampicina (R) o minociclina (M) en el revestimiento, es decir, R10M10 significa 10 % de rifampicina y 10 % de hidrocloreuro de minociclina con un 80 % del polímero indicado. La Tabla 3 proporciona una lista de estos poliarilatos con su contenido de DT en %, el tamaño exacto de las muestras, los pesos de revestimiento finales y los pesos de revestimiento con fármaco.

Tabla 3

Mallas revestidas de poliarilato con Rifampicina y Minociclina HCl

Número de Muestra	Parámetros del Revestimiento (Número de Pasadas de Pulverización)	Peso Promedio de Revestimiento por 116 cm ² (mg)	Peso de Revestimiento por cm ² (mg)	Rifampicina (µg)	Minociclina HCl (µg)
1	P22-25 R10M10 (20)	100	0,86	86	86
2	P22-25 R10M10 (40)	150	1,29	129	129
3	P22-25 R10M10 (80)	200	1,72	172	172
4	P22-27,5 R10M10 (1)	20	0,17	17	17
5	P22-27,5 R10M10 (2)	40	0,34	34	34
6	P22-27,5 R10M10 (3)	60	0,52	52	52

B. Estudios de la zona de Inhibición (ZOI)

- 10 La ZOI (por sus siglas en inglés) para las mallas revestidas con antibióticos se determinó según el método de Bauer-Kirby. Se inocularon *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus aureus* en un medio de digerido de soja (TSB, por sus siglas en inglés) a partir de un cultivo madre, y se incubaron a 37°C hasta que la turbidez alcanzó el estándar McFarland # 0,5 (1-2 horas). Las placas se prepararon mediante frotis de las bacterias sobre el agar Mueller-Hinton II (MHA) tres veces, embadurnando cada vez la placa de izquierda a derecha para cubrir la totalidad de la placa y rotando la placa entre frotis para cambiar la dirección de las vetas.

- 15 Una pieza pre-cortada (1-2 cm²) de malla revestida por pulverización se presionó firmemente en el centro de las placas de agar Mueller Hinton II precalentadas, y se incubaron a 37°C. Las piezas se transfirieron cada 24 h a placas frescas de agar de Mueller Hinton II precalentadas usando pinzas estériles. La distancia desde la muestra hasta el borde exterior de la zona de inhibición se midió cada 24 h, y se recoge en la fila inferior en las Tablas 4 y 5 para cada muestra. La fila superior de cada muestra representa la diferencia entre el diámetro de la ZOI y la diagonal de la malla. La Tabla 4 muestra los resultados de la ZOI para las mallas colocadas en cultivos de *S. epidermidis* y la Tabla 5 muestra los resultados de la ZOI para las mallas colocadas en cultivos de *S. aureus*. Además, se retiraron tres piezas cada 24 h para el análisis de la minociclina y rifampicina residuales.

- 25 La Figura 1 muestra la ZOI total de la *S. aureus* para mallas con un 10 % de clorhidrato de minociclina y rifampicina en un revestimiento de poliarilato de succinato de DT-DTE con un 25 % ó un 27,5 % de DT. El catéter es un catéter venoso COOK SPECTRUM impregnado con rifampicina y clorhidrato de minociclina.

Tabla 4

Zona de inhibición (ZOI) de *S. epidermidis*

No. Muestra	Parámetros de revestimiento	Día 1 (mm)	Día 2 (mm)	Día 3 (mm)	Día 4 (mm)	Día 6 (mm)	Día 7 (mm)
1	P22-25 R10M10	18,65	31,70	33,04	29,63	25,43	15,66
		31,30	44,36	45,70	42,29	38,08	28,31
2	P22-25 R10M10	19,28	30,59	33,67	31,74	0,60	8,56
		32,10	43,45	46,53	44,60	13,45	21,42
3	P22-25 R10M10	26,59	34,70	30,31	31,75	23,65	17,29
		39,48	47,59	43,20	46,16	36,54	30,18
4	P22-27,5 R10M10	18,33	31,58	35,25	30,45	2,08	6,72
		31,06	44,31	47,98	43,18	14,81	19,45
5	P22-27,5 R10M10	17,48	32,81	33,68	28,06	7,89	12,86
		30,17	45,51	46,38	40,76	20,59	25,56
6	P22-27,5 R10M10	31,73	29,81	35,03	24,99	12,55	16,22
		44,42	42,50	47,72	37,68	25,24	28,91

Tabla 5

Zona de inhibición (ZOI) de *S. aureus*

No. Muestra	Parámetros de revestimiento	Día 1 (mm)	Día 2 (mm)	Día 3 (mm)	Día 4 (mm)	Día 5 (mm)	Día 7 (mm)
1	P22-25 R10M10	12,75	17,90	18,22	22,44	12,35	11,94
		25,84	30,66	30,97	35,20	25,11	24,69
2	P22-25 R10M10	14,23	11,28	20,04	28,24	16,31	10,35
		26,90	23,94	32,71	40,91	28,98	23,02
3	P22-25 R10M10	17,87	21,52	23,45	25,36	17,42	14,72
		30,57	34,22	36,15	36,02	30,12	27,42
4	P22-27,5 R10M10	9,77	19,02	19,06	23,01	13,81	5,61
		22,76	32,01	32,05	36,00	26,80	18,6
5	P22-27,5 R10M10	9,70	21,77	19,55	24,00	11,84	3,89
		22,30	34,36	35,48	36,60	24,44	16,49
6	P22-27,5 R10M10	20,92	21,29	22,40	24,27	11,06	4,99
		33,68	34,05	35,15	37,02	23,82	17,75

La Tabla 6 muestra que la duración de la liberación del fármaco *in vitro* aumenta con la hidrofiliidad del polímero reabsorbible. Las películas coladas de disolventes se empaparon en PBS y se monitorizó la liberación del antibiótico por HPLC (por sus siglas en inglés).

5

Tabla 6

Liberación del antibiótico como función de la hidrofiliidad del polímero

Películas	Días de liberación de Rifampicina	Días de liberación de HCl de minociclina
P22-15 R10M10	32	32
P22-20 R10M10	25	25
P22-25 R10M10	7	7
P22-27,5 R10M10	10	10
P22-30 R10M10	4	4

Ejemplo 2

Liberación de bupivacaína desde la malla revestida de succinato de DT-DTE

A. Preparación de la malla

5 Para el experimento mostrado en la Figura 2, se recubrió por pulverización sobre una malla un primer revestimiento de depósito que contenía 540 mg de HCl de bupivacaína como una disolución al 4 % con un 1 % de poliarilato P22-27,5 en una mezcla de THF-metanol. Una segunda capa que consistía únicamente en 425 mg del mismo poliarilato se depositó sobre la parte superior de la primera capa.

10 Para el experimento mostrado en la Figura 3, se pulverizó sobre una malla una disolución de aproximadamente un 4 % de bupivacaína en polímero de succinato de DT-DTE con un 27,5 % de DT usando el número indicado de pasadas seguido por el número indicado de inmersiones en una disolución del mismo poliarilato en THF:Metanol (9:1).

B. Liberación del anestésico

15 Se colocaron piezas pre-pesadas de malla en PBS a 37°C y se retiró periódicamente una muestra para la determinación de la bupivacaína por HPLC (por sus siglas en inglés). La Figura 2 muestra la liberación acumulativa de la bupivacaína en PBS desde el revestimiento de múltiples capas de poliarilato en función del tiempo. Casi el 80 % de la bupivacaína se había liberado después de 25 horas de incubación.

20 La Figura 3 es un ejemplo de los cambios en las características de la liberación que se pueden lograr mediante la alteración tanto de la cantidad del fármaco en la capa de depósito y el espesor de la capa exterior. Estas mallas quirúrgicas revestidas son mucho más rígidas que sus homólogas no revestidas.

Ejemplo 3Liberación de la bupivacaína *in vivo* desde mallas revestidas de succinato de DT-DTE

A. Visión general

25 Ratas con cánulas yugulares para estudios farmacocinéticos fueron implantadas quirúrgicamente con una malla revestida de poliarilato P22-27,5 de 1 × 2 cm que contenía 7,5 mg de bupivacaína/cm². Antes de la cirugía, se midieron las respuestas de línea base a la nocicepción frente mediante pinchazo por lanceta en el sitio planificado para la incisión quirúrgica, y se obtuvieron muestras de sangre basales. Se creó una hernia por incisión en la cavidad peritoneal durante una laparotomía subcostal, y se realizó una reparación Lichtenstein sin tensión usando la malla revestida de poliarilato impregnada de bupivacaína. Se extrajeron muestras de sangre a las 3, 6, 24, 48, 72, 30 96, y 120 horas después de la implantación. Antes de la extracción de la sangre, las ratas se sometieron a una prueba de pinchazo con lanceta para evaluar la anestesia dérmica por la liberación de la bupivacaína. Los resultados de comportamiento indican que aparecieron niveles moderados de anestesia dérmica de 3 a 120 horas, estando la cantidad a las 6 y 48 horas significativamente por encima de la línea base (p <0,05). El análisis farmacocinético indica que los niveles de la bupivacaína en el plasma se ajustan a un modelo de un solo 35 compartimiento con absorción de primer orden de 0 a 24 horas.

B. Preparación de la malla quirúrgica

40 Una malla de polipropileno se revistió por pulverización como se describe en el primer párrafo del Ejemplo 2. Las mallas individuales se cortaron a 1 x 2 cm, se empaquetaron individualmente, y se esterilizaron mediante irradiación gamma. La malla se cargó con 7,5 mg/cm² de HCl de bupivacaína para un total de 15 mg de bupivacaína cargada por malla de 1 × 2 cm.

C. Implantación quirúrgica de la malla

Se obtuvieron ocho ratas macho, de 59-63 días de edad y con un peso de 250-275 g, de Taconic Laboratory (Germantown, NY) con una cánula yugular externa (SU007). Cada rata se anestesió con isoflurano a un plano de anestesia quirúrgica, determinado por la ausencia de una respuesta a la pizca del dedo del pie y del reflejo corneal, y se mantuvo al 2 % de isoflurano durante la cirugía. El sitio subcostal se afeitó, se lavó con yodo providona al 10 % y se enjuagó con etanol al 70 %. Se usaron paños estériles para mantener un campo quirúrgico aséptico, y los instrumentos esterilizados se re-esterilizaron entre ratas usando un esterilizador de lecho caliente. Se hizo una incisión en la piel de 2,5 cm, caudal de 0,5 cm y paralela a la última costilla. El espacio subcutáneo subyacente (1 cm en ambos lados de la incisión) se aflojó para dar cabida a la malla. Se hizo una incisión de 2 cm a través de las capas musculares a lo largo del mismo plano que la incisión de la piel, penetrando en la cavidad peritoneal y se cerró el peritoneo con suturas Prolene 6-0 en un patrón de sutura continua. En lugar de la sutura de los músculos oblicuos internos y externos usando el clásico "cierre con tensión", se llevó a cabo una reparación de Lichtenstein "sin-tensión" usando la malla como material de reparación. La malla preparada en la Sección A se colocó sobre la hernia incisional, y se suturó en los músculos oblicuos internos y externos usando suturas de Prolene 6-0. El tejido subcutáneo se suturó entonces en un patrón continuo con 6 a 8 suturas de Prolene 6-0 para evitar que las ratas accedieran a la malla, seguido por 6 a 8 suturas de la piel. El tiempo quirúrgico total fue de 10 min para la inducción de la anestesia y la preparación, y de 20 min para la cirugía.

Se permitió recuperarse a las ratas en sus jaulas, y se monitorizaron de forma post-quirúrgica hasta que se despertaron. Las muestras de sangre se extrajeron para la determinación de los niveles de la bupivacaína en plasma a las 3, 6, 24, 48, 72, 96, y 120 horas después de la cirugía. Se evaluaron las ratas para proteger la incisión, y se evaluó la incisión en busca de signos de inflamación, hinchazón u otros signos de infección. Ninguna rata mostró toxicidad o convulsiones, o estaba en un estado moribundo debido a infección o a la liberación de la bupivacaína.

D. Pruebas del anestésico dérmico

Se usó la prueba de pinchazo nociceptivo por lanceta para evaluar la anestesia dérmica (Morrow y Casey, 1983; Kramer et al., 1996; Haynes et al, 2000;. Khodorova y Strichartz, 2000). Sosteniendo la rata en una mano, se usó la otra mano para aplicar la lanceta. La nocicepción se indicaba por un estremecimiento de la piel o por una respuesta nocifensiva (es decir, de sobresalto o de intento de escapar) de la rata. Aunque la presencia de la malla interfirió con la respuesta de estremecimiento de la piel, la respuesta nocifensiva se mantuvo completamente intacta.

Se obtuvieron las respuestas nocifensivas de línea base para 10 aplicaciones de la lanceta desde un martillo neurológico Buck en el sitio planificado de la incisión antes de la implantación de la malla. Después de la cirugía, se aplicó la prueba de pinchazo por lanceta rostral a la incisión. Los nervios caudales a la incisión se cortaron transversalmente durante el procedimiento, y por tanto no respondieron a la aplicación de la lanceta y no se probaron. La prueba posterior a la implantación se repitió usando la misma fuerza que antes de la cirugía y con 10 aplicaciones de la lanceta, y se calculó el porcentaje de inhibición de la respuesta nocifensiva mediante: $[1 - (\text{respuestas de la prueba} / 10 \text{ respuestas de base})] \times 100$. Los datos se analizaron usando medidas repetidas ANOVA seguido de un análisis post hoc usando la prueba de Tukey. Los resultados se muestran en la Figura 4.

Ejemplo 4

Rigidez de la malla

A.- Las mallas preparadas como se describe en el Ejemplo 1 se sometieron a las pruebas de rigidez según el método de Protocolo de la Prueba de Rigidez de Malla de TyRx Pharma Inc., ATM 0410, basado en la norma ASTM 4032-94. Las mallas se sellaron en bolsas de aluminio antes de la esterilización mediante irradiación gamma. Donde se indique "Gamma N₂", las bolsas se barrieron con nitrógeno antes de su sellado e irradiación. Las mallas se ensayaron por triplicado. Los resultados se muestran en la Tabla 7 e indican que el envejecimiento no afecta a la flexibilidad de las mallas revestidas.

Tabla 7

Prueba de rigidez

Malla	Muestra 1 (Newtons)	Muestra 2 (Newtons)	Muestra 3 (Newtons)	Promedio (Newtons)	t-test
Revestimiento PPM3, Gamma, 12 meses de envejecimiento	1,84	2,36	1,62	1,94	0,016
Revestimiento PPM3, Gamma, barrido de N ₂ , 12 meses de envejecimiento,	2,2	2,24	2,56	2,3	0,014

Malla	Muestra 1 (Newtons)	Muestra 2 (Newtons)	Muestra 3 (Newtons)	Promedio (Newtons)	t-test
Prolene, Esterilización con óxido de etileno	2,78	2,16	1,94	2,29	0,019
Revestimiento PPM3, Sin esterilización, Sin revestimiento	1,2	1,3	1	1,17	

5 B. Las mallas se prepararon mediante revestimiento por pulverización de una disolución de P22-27,5 sobre una malla PPM-3 como se describe generalmente en el Ejemplo 1. Las mallas revestidas se cortaron en cuadrados de 7,62 x 7,62 cm (3" x 3") para proporcionar 80 mg de revestimiento de polímero por cuadrado. Los cuadrados se incubaron en 1 L de 0,01 M de PBS durante los tiempos indicados y luego se retiran para las pruebas de rigidez tal como se describe en la parte A de este Ejemplo. Todos los experimentos se realizaron por triplicado. Como control, se incubaron en las mismas condiciones mallas PPM3 no revestidas. La rigidez de la muestra control cuando estaba seca fue de 1,42 ± 0,23 N y de 1,12 N después de 1 hora y 24 horas en 0,01 M PBS. Los resultados se muestran en la Figura 6.

10 Ejemplo 5

Micrografías de las mallas revestidas

15 Se preparó una malla revestida con poliarilato de tirosina sin antibióticos, es decir, un revestimiento sólo de polímero, como se describe en el Ejemplo 1, y omitiendo los antibióticos en la disolución para el revestimiento por pulverización. En el panel superior izquierdo de la Figura 7 se muestra una imagen óptica de la malla revestida con una ampliación que muestra fácilmente la naturaleza tejida de la malla y los puntos de contacto de los filamentos. Una imagen más ampliada de un punto de contacto se muestra en el panel inferior izquierdo de la Figura 7 y demuestra que el revestimiento inmoviliza los puntos de contacto de los filamentos de la malla. El panel de la derecha de la Figura 7 es una micrografía electrónica de barrido de un filamento revestido.

20 La Figura 8 muestra una imagen óptica de una malla del Ejemplo 1, es decir, revestida con polímero, rifampicina y minociclina. En color, esta fotografía muestra la malla sobre un fondo azul apareciendo los filamentos verdosos con un color naranja ligero y apareciendo los nudos (o puntos de contacto de los filamentos) mayoritariamente de color naranja sólido. El color naranja se debe a los antibióticos y es más visible en los nudos debido a la mayor área de superficie de la malla en esa región. La diferenciación de color es difícil de visualizar en la versión en blanco y negro de esta fotografía, así en el panel de la derecha se indican las áreas de color naranja mediante zonas circundadas rellenas con líneas diagonales.

25 Ejemplo 6

Bolsa de marcapasos de malla revestida antimicrobiana

30 La bolsa de marcapasos antimicrobiana es un componente dual (reabsorbible y no reabsorbible), una prótesis estéril diseñada para contener un generador de impulsos de un marcapasos o desfibrilador para crear un entorno estable cuando se implanta en el cuerpo. La bolsa está construida de una malla no reabsorbible compuesta de filamentos cosidos de polipropileno y un revestimiento de poliarilato biorreabsorbible sobre la malla que contiene los agentes antimicrobianos rifampicina y minociclina. Los agentes antimicrobianos se liberan durante un mínimo de 7 días seguido por la completa resorción del polímero, dejando una malla permanente de peso ligero incorporada en el tejido y proporcionando un entorno estable para el marcapasos o desfibrilador (ver Figuras. 9 y 10).

35 La malla para la bolsa se puede preparar de la misma manera que las mallas quirúrgicas revestidas de polímero antimicrobiano descritas en la solicitud provisional de documento de los EE.UU de Número 60/771.827, presentada el 8 de Febrero de 2006. La bolsa está construida de dos piezas planas de malla revestida, colocadas una encima de la otra, y selladas y cortadas en la forma usando una soldadura ultrasónica. Esto resulta en la formación de una bolsa de 6,35 x 6,98 cm (2,5" x 2,75") de tamaño, sellada en aproximadamente 3 lados y medio, y revestida con aproximadamente 50 a 75 mg de polímero y 6,1 mg de rifampicina y 6,1 mg de minociclina (de 86,11 µg/cm² para cada fármaco). Tales bolsas se pueden diseñar para adaptarse a una amplia gama de marcapasos, desfibriladores implantables, neuroestimuladores y otros IMD (véanse las Tabla 1 y 2).

Eficacia antimicrobiana

45 La eficacia antimicrobiana se demostró en las pruebas de laboratorio (in vitro) y en animales (in vivo). Los resultados indican que la bolsa de malla revestida es eficaz en la prevención de la colonización microbiana de la malla y del generador (véase la Tabla 8).

Los resultados histológicos de un estudio en perro muestran que la bolsa se incorpora rápidamente en el tejido que rodea el marcapasos, lo que facilita la formación de un entorno estable para el alojamiento del marcapasos (Figura 3).

Tabla 8

5 Eficacia antimicrobiana

Ensayo antimicrobiano	Resultados de la prueba
Estudio de Implantación en perro (<i>in vivo</i>)	Ningún cultivos positivos detectado (0/4) en los sitios del implante de bolsa de malla revestida+generador en comparación con cultivo 100 % positivo (4/4) para el generador sólo en respuesta a un inóculo de 5×10^4 UFC de <i>S. aureus</i>
Estudio de implantación en conejo (<i>in vivo</i>)*	Implantes de malla poco colonizados (16,6) significativamente ($p < 0,05$) en comparación con la malla control Prolene (43,3 %) en respuesta a un inóculo de 10^5 UFC de <i>S. aureus</i> *
Prueba de susceptibilidad a los antibióticos de Kirby – Bauer modificada (Prueba de difusión en disco) (<i>in vitro</i>)*	ZOI > 10 mm durante > 7 días frente a <i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> y MRSA
Método de prueba Boburden (<i>in vitro</i>)*	Sin crecimiento a un inóculo de 10^6 UFC/mL de <i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> después de 7 días de incubación, y sin crecimiento a un inóculo de 10^8 UFC/mL de MRSA después de 7 días de incubación*
* Pruebas sobre malla antimicrobiana solamente de la misma composición	

Referencias

Hayes, B. B., Afshari, A., Millecchia, L., Willard, P. A., Povoski, S. P., Meade, B.J., 2000. Evaluación de la penetración percutánea de proteínas de látex de caucho natural. *Toxicol. Sci.* 56, 262-270.

10 Khodorova, A. B., Strichartz, G. R., 2000. La adición de epinefrina diluida produce equieficacia de enantiómeros de bupivacaína para la analgesia cutánea en la rata. *Anesth. Analg.* 91, 410-416.

Kramer, C., Tawney, M., 1998. Una sobredosis fatal de fentanilo administrado por vía transdérmica. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 98, 385-386.

15 Lau H., Patil N. G., Lee F., Ensayo clínico aleatorizado de infusión subfascial postoperatoria con bupivacaína después de la reparación de malla abierta ambulatoria de la hernia inguinal. *Dig. Surg.*, 2003; 20(4): 285-9.

LeBlanc K. A., Bellanger D., Rhynes V. K., Hausmann M., Evaluación de una infusión continua de bupivacaína al 0,5 % a través de bomba elastomérica para el tratamiento del dolor postoperatorio seguido de la reparación de hernia inguinal abierta. *J. Am. Coll. Surg.*, 2005; 200(2): 198-202.

20 Morrow, T. J., Casey, K. L., 1983. Supresión de las respuestas de la unidad bulboreticular a estímulos nocivos por estimulación mesencefálico analgésico. *Somatosens. Res.* 1, 151-168.

Sánchez B., Waxman K., Bombas de infusión local de anestésico mejoran el dolor postoperatorio después de la reparación de la hernia inguinal. *The American Surgeon* 2004; 70: 1002-6.

Referencias numeradas

25 1. Programa de Infecciones Hospitalarias, Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas, CDC. Enfoque de salud pública: vigilancia, prevención y control de infecciones nosocomiales. *MMWR Weekly*, 1992; 41: 783-7.

2. Perencevich E. N., Sands K. E., Cosgrove S. E., et al., La salud y el impacto económico de las infecciones del sitio quirúrgico diagnosticadas después del alta hospitalaria. *Emerging Infect. Dis.*, 2003; 9: 196-203.
3. Baddour L. M., Bettmenn M. A., Bolger A. F., et al., Infecciones relacionadas con dispositivos cardiovasculares no valvulares. *Circulation* 2003; 108: 2015-31.
- 5 4. Darouiche R. O., Tratamiento de infecciones asociadas con implantes quirúrgicos. *NEJM* 2004; 350: 1422-9.
5. Meakins J. L., Prevención de la infección postoperatoria. En *ACS Surgery: Principles and Practice*. American College of Surgeons, 2005.
6. Hambræus A., Bengtsson S., Laurell G., La contaminación bacteriana en un quirófano operativo moderno, 2.efecto de un sistema de zonificación sobre la contaminación de suelos y otras superficies. *J. Hyg*, 1978; 80: 57-67.
- 10 7. Da Costa A., Kirkorian G., Cucherat M., et al., La profilaxis antibiótica para la implantación de marcapasos permanente: un meta-análisis. *Circulation* 1998; 97: 1796-1801.
8. Darouiche R. O., Enfoques antimicrobianos para la prevención de infecciones asociadas con implantes quirúrgicos. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 1284-9.
- 15 9. Pearson M. L. y Abrutyn E., Reducción del riesgo de infecciones relacionadas con el catéter: una nueva estrategia. *Ann. Intern. Med.*, 1997; 127: 304-6.
10. Donlon R. M., Biopelículas e infecciones asociadas a dispositivos. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7: 277-81.
11. Maki D. G. y Tambyah P. A., Ingeniería del riesgo de infección con catéteres urinarios. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7: 342-7.
- 20 12. Maki D. G., Stolz S. M., Wheeler S. y Mermel L. A., Prevención de la infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter venoso central por el uso de un catéter impregnado de antiséptico: un ensayo aleatorizado y controlado. *Ann. Intern. Med.*, 1997; 127: 257-66.
13. Raad I., Darouiche R., Dupuis J., et al., Catéteres venosos centrales revestidos con minociclina y rifampicina para la prevención de la colonización relacionada con el catéter y las infecciones del torrente sanguíneo: un ensayo aleatorio doble ciego. *Ann. Intern. Med.*, 1997; 127: 267-74.
- 25 14. Collin G. R., Disminución de la colonización del catéter a través del uso de un catéter impregnado de antiséptico: un proyecto de mejora continua de la calidad. *Chest*, 1999; 115: 1632-1640.
15. Tennenberg S., Lieser M., McCurdy B., Boomer G., Howington E., Newman C., Wolf I. A., Ensayo prospectivo y aleatorizado de un catéter venoso central revestido de antibiótico y antiséptico en la prevención de las infecciones relacionadas con el catéter. *Arch. Surg.*, 1997; 132: 1348-51.
- 30 16. George S. J., Vuddamalay P., Boscoe M. J., Catéteres venosos centrales impregnados de antiséptico reducen la incidencia de la colonización bacteriana y la infección asociada en pacientes inmunocomprometidos con trasplante. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1997; 14: 428-31.
- 35 17. Segura M., Alvarez-Lerma F., Tellado J. M., Jimenez-Ferreres J., Oms L., Rello J., Baro T., Sánchez R., Morera A., Mariscal D., Marrugat J., Sitges-Serra A., Un ensayo clínico sobre la prevención de la sepsis relacionada con el catéter usando un nuevo modelo de núcleo. *Ann. Surg.*, 1996; 223: 363-9.
18. Bach A., Schmidt H., Bottiger B., Schreiber B., Bohrer H., Motsch J., Martin E., Sonntag H. G., Retención de la actividad antibacteriana y de la colonización bacteriana de catéteres venosos centrales revestidos con antisépticos. *J. Antimicrob. Chemother*, 1996; 37: 315-22.
- 40 19. Li H., Fairfax M. R., Dubocq F., et al., Actividad antibacteriana de injertos de silicio revestidos de antibióticos. *J. Urol.*, 1998; 160: 1910-3.
20. Darouiche R. O., Mansouri N. D., Raad H., Eficacia de secciones de silicona impregnadas de antimicrobianos a partir de implantes de pene en la prevención de la colonización del dispositivo en un modelo animal. *Urology*, 2002; 59: 303-7.
- 45 21. Darouiche R. O., Meade R., Mansouri N. D., Netscher D. T., Eficacia in vivo de los implantes de silicona rellenos de solución salina impregnados de antimicrobiano. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2002; 109: 1352-7.
22. Hamis A.L., Peterson G.E., Cabell C.H., et al. Bacteriemia de *Staphylococcus aureus* en pacientes con marcapasos permanentes de defibriladores-cardioversores implantables. *Circulation*, 2001; 104: 1029-33.

REIVINDICACIONES

1.- Una bolsa de malla porosa para encapsular un dispositivo medico implantable operado eléctricamente, comprendiendo dicha bolsa de malla porosa:

5 una malla quirúrgica tejida o unida conformada en una forma apropiada para encapsular dicho dispositivo medico implantable operado eléctricamente; y

un revestimiento dispuesto sobre al menos una parte de dicha malla quirúrgica sin alterar de forma sustancial el tamaño de poro de dicha malla quirúrgica, comprendiendo dicho revestimiento

(i) uno o más polímeros reabsorbibles y biodegradables para proporcionar una rigidez inicial a dicha malla quirúrgica de al menos 1,1 a 4,5 veces la rigidez de la malla sin revestir y

10 (ii) uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, analgésicos, anestésicos, agentes anti-inflamatorios, e inhibidores de leucotrienos,

en donde al menos uno de dichos polímeros reabsorbibles y biodegradables comprende desaminotirosilo-tirosilo (DT) y succinato del éster de desaminotirosilo-tirosilo (DTE), que tiene de aproximadamente un 1 % de DT a aproximadamente un 30 % de DT,

15 en donde dicho revestimiento reviste filamentos o fibras de dicha malla quirúrgica para inmovilizar de forma temporal los puntos de contacto de dichos filamentos o fibras, reduciendo la rigidez inicial de dicha malla quirúrgica mediante la degradación de dichos uno o más polímeros reabsorbibles y biodegradables en el cuerpo de paciente.

2.- La bolsa de malla de la reivindicación 1, en donde:

20 a) dicha malla quirúrgica comprende polipropileno tejido; o

b) dichos uno o más polímeros biodegradables además comprenden uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en un ácido poliláctico, ácido poliglicólico, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), ácido poliglicólico, poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), poli(D,L-lactida-co-caprolactona), poli(glicólido-co-caprolactona), óxido de polietileno, polidioxanona, fumarato de polipropileno, poli(glutamato de etilo-co-ácido glutámico), poli(glutamato de terc-butiloxi-carbonilmetilo), policaprolactona, policaprolactona cobutilacrilato, polihidroxibutirato, poli(fosfaceno), poli(éster de fosfato), poli(aminoácido), polydepsipeptido, copolímero de anhídrido maleico, poliiminocarbonatos, poli[(97,5 % de carbonato de dimetil-trimetileno)-co-(2,5 % de carbonato de trimetileno)], poli(ortoésteres), poliarilato derivado de tirosina, policarbonato derivado de tirosina, poliiminocarbonato derivado de tirosina, polifosfonato derivado de tirosina, poli(óxido de alquileo), hidroxipropilmetilcelulosa, polisacáridos, proteínas, y copolímeros, y mezclas de cualquiera de los mismos.

3.- La bolsa de malla de la reivindicación 1, en donde dicho fármaco:

a) es un anestésico; o

b) es un agente microbiano; o

35 c) comprende un agente anti-inflamatorio seleccionado de inhibidores de la cox-1 y de la cox-2 no selectivos; o

d) comprende un agente anti-inflamatorio seleccionado de inhibidores de la cox-1 y de la cox-2 selectivos.

4.- La bolsa de malla de la reivindicación 3, en donde dicho fármaco es un anestésico que es HCl de bupivacaína.

40 5.- La bolsa de malla de la reivindicación 3, en donde dicho fármaco es un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en rifampicina, minociclina, plata/clohexidina, vancomicina, una cefalosporina, gentamicina, triclosan y combinaciones de los mismos.

6.- La bolsa de malla de la reivindicación 5, en donde dicho fármaco comprende dos agentes antimicrobianos, siendo dichos agentes rifampicina en combinación con gentamicina o vancomicina.

45 7.- La bolsa de malla de la reivindicación 3, en donde dicho fármaco comprende dos agentes antimicrobianos, siendo dichos agentes rifampicina y un derivado de tetraciclina.

8.- La bolsa de malla de la reivindicación 3, en donde dicho fármaco comprende dos agentes antimicrobianos que incluyen rifampicina y un HCl de minociclina.

9.- La bolsa de malla de la reivindicación 1, en donde dicho dispositivo implantable es un marcapasos, un desfibrilador, un generador de impulsos, un sistema de acceso implantable, una bomba de fármaco o un neuroestimulador.

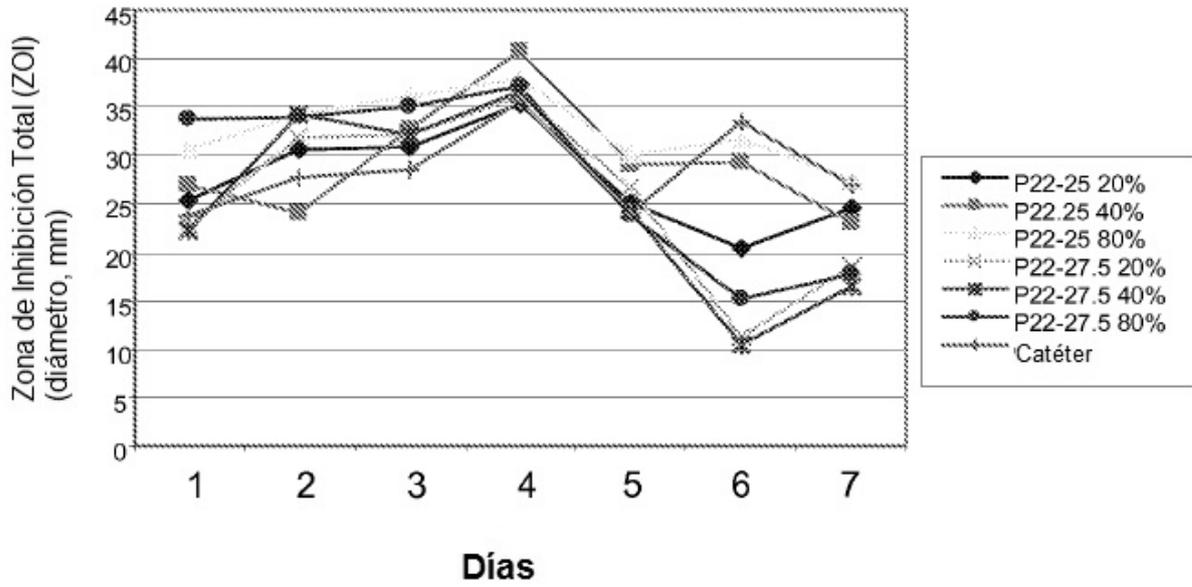


Figura 1

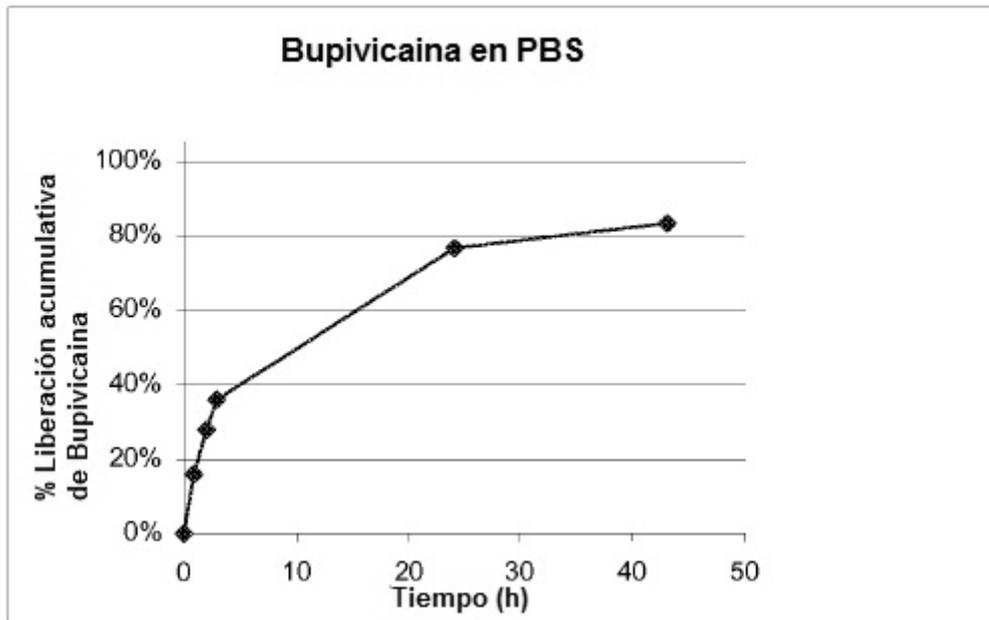


Figura 2

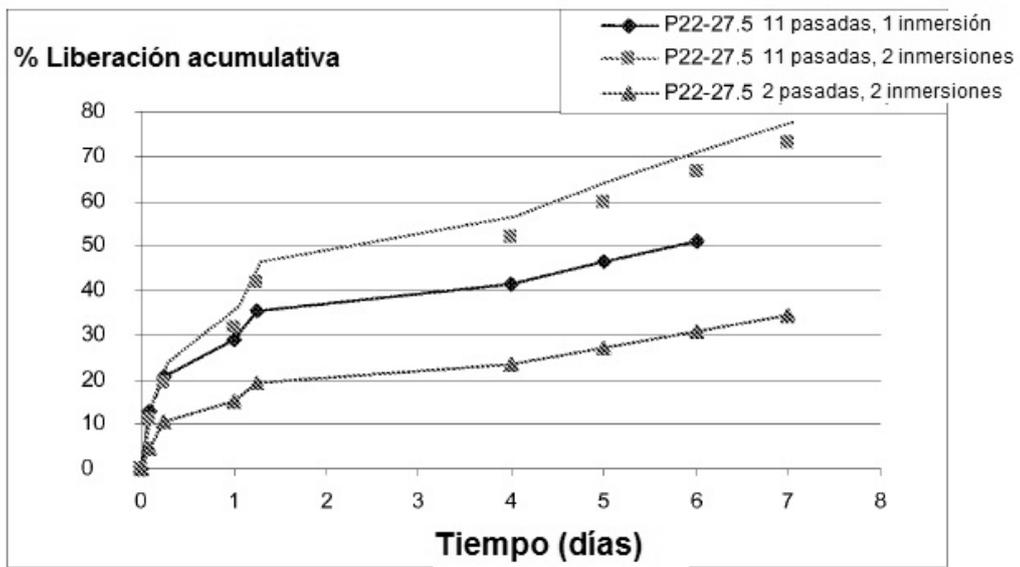


Figura 3

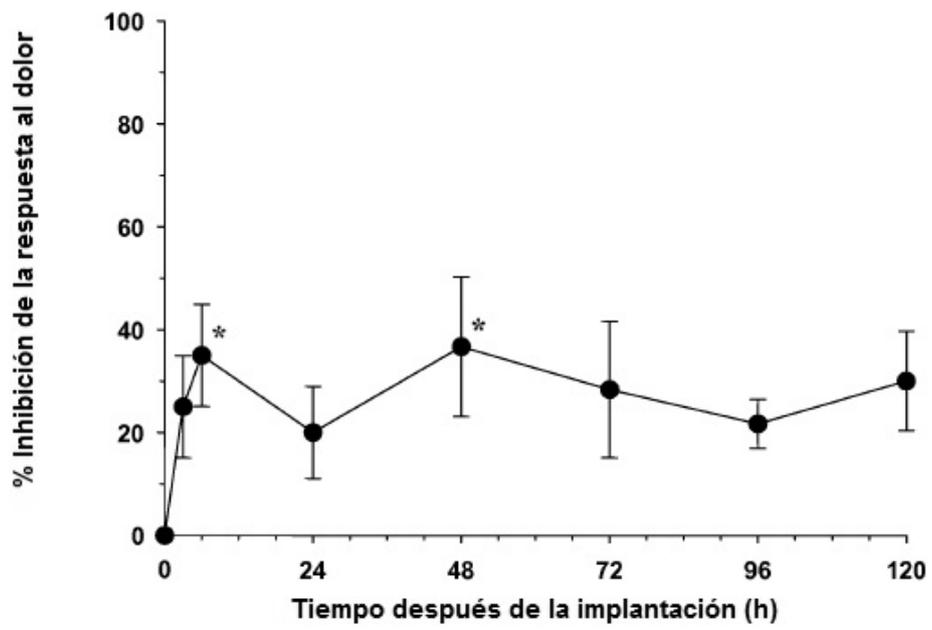


Figura 4

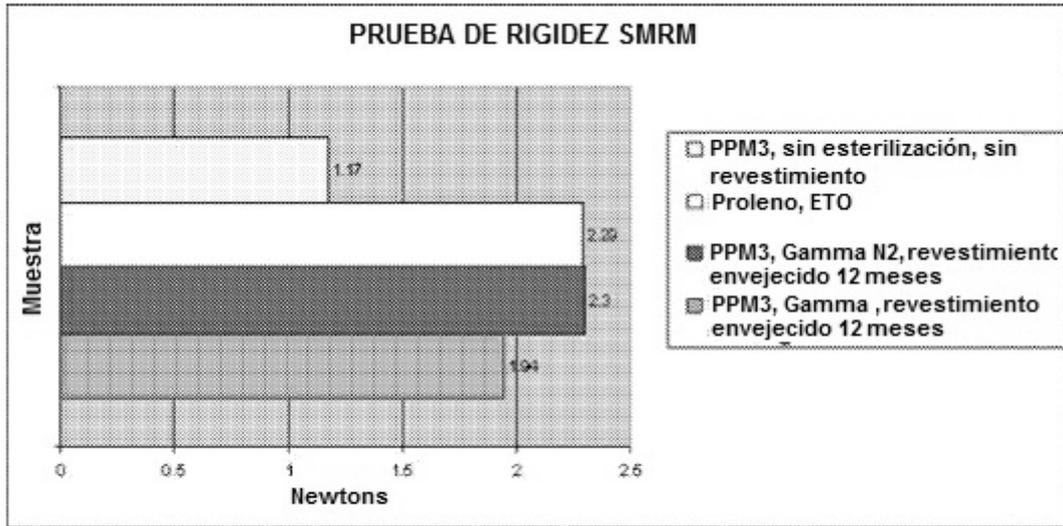


Figura 5

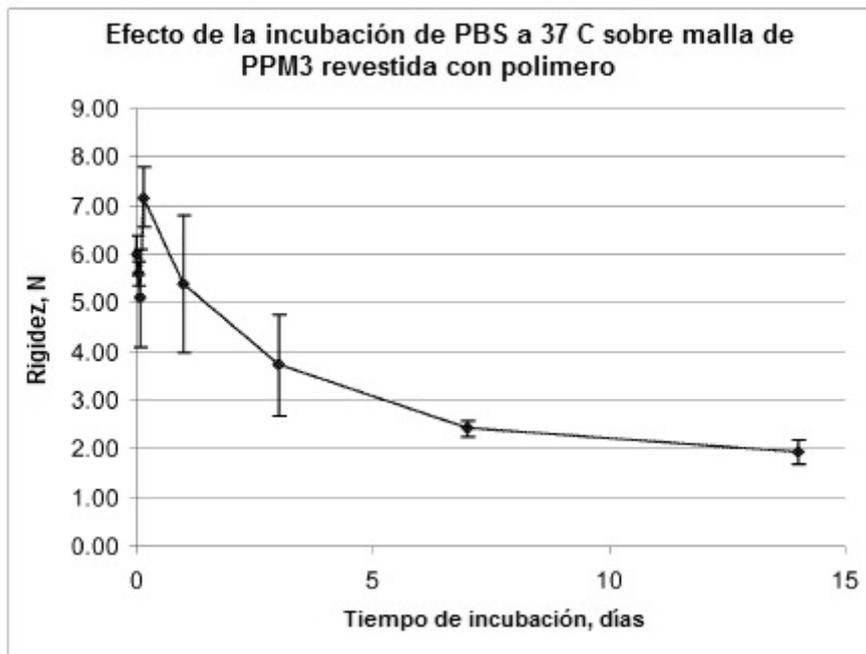


Figura 6

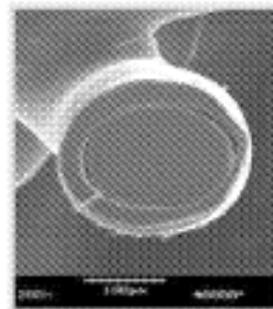
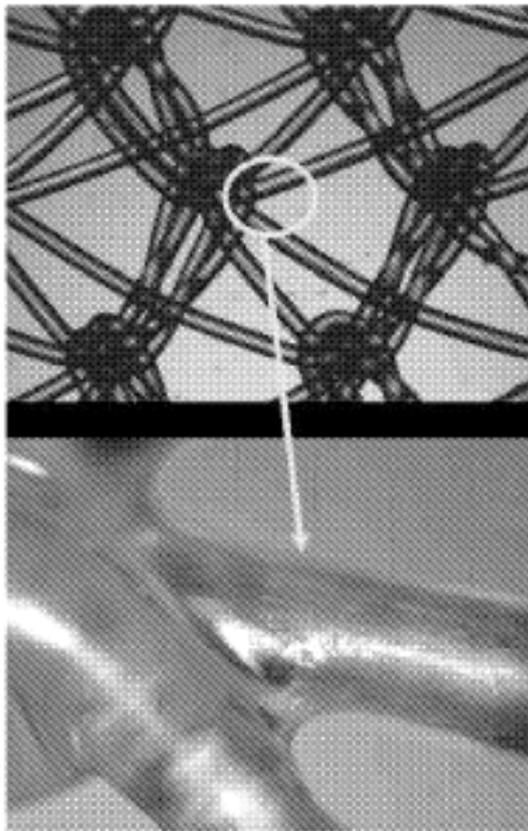


Figura 7

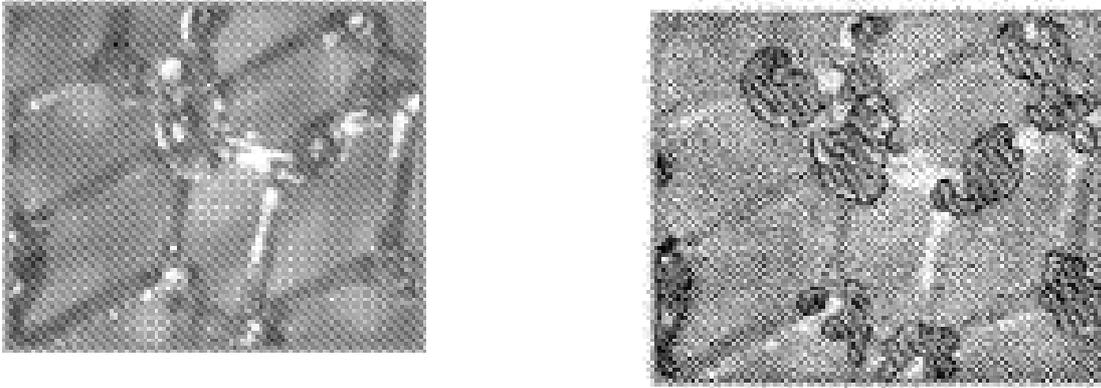


Figura 8

Abertura 3,50-4,01 cm (1,38"-1,58") dependiendo del marcapasos
3,50 cm (1,38")

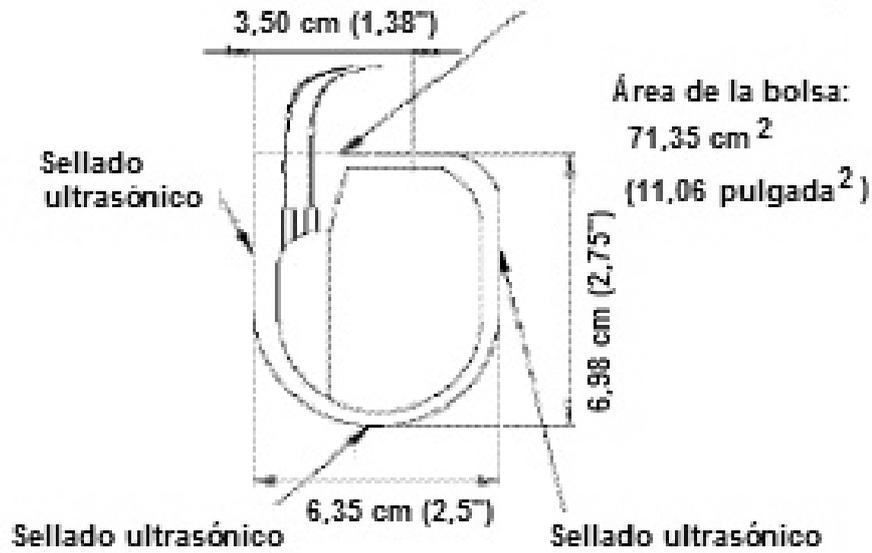


Figura 9

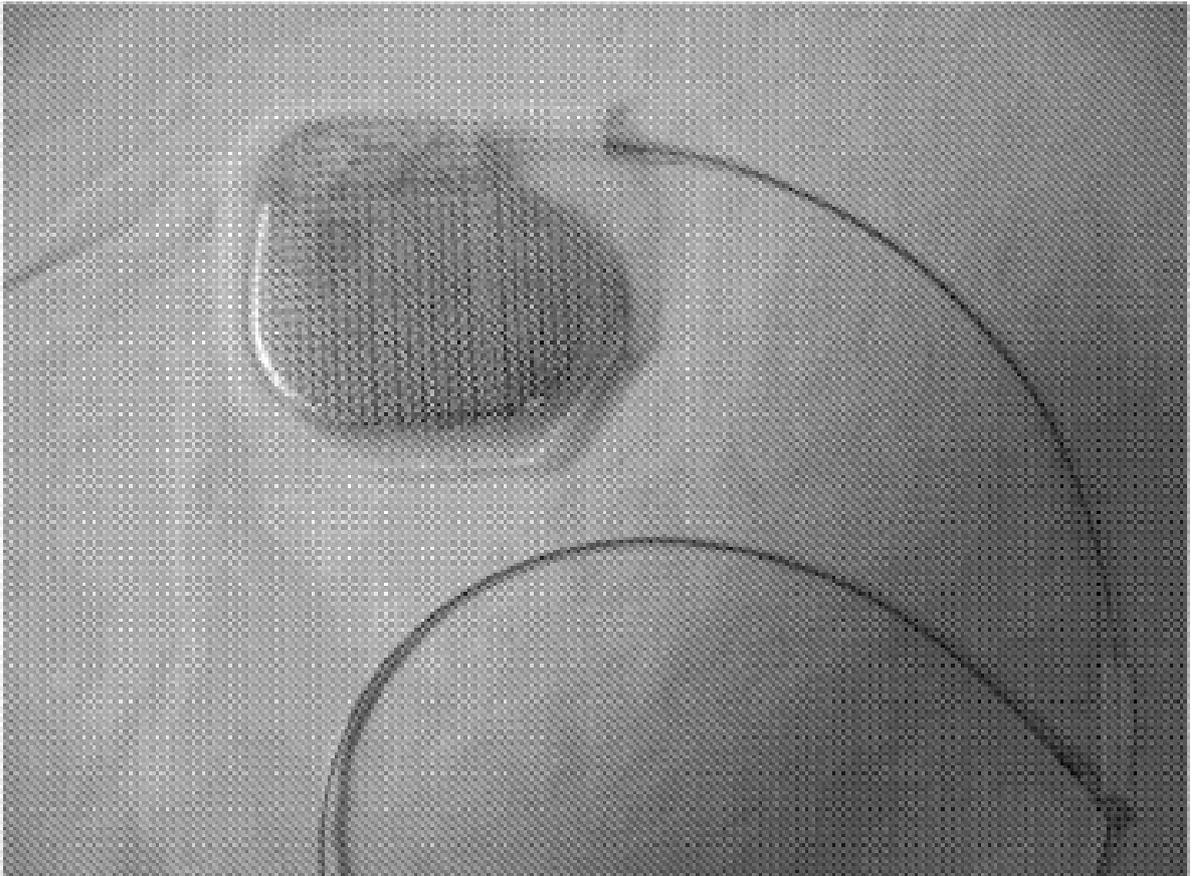


Figura 10

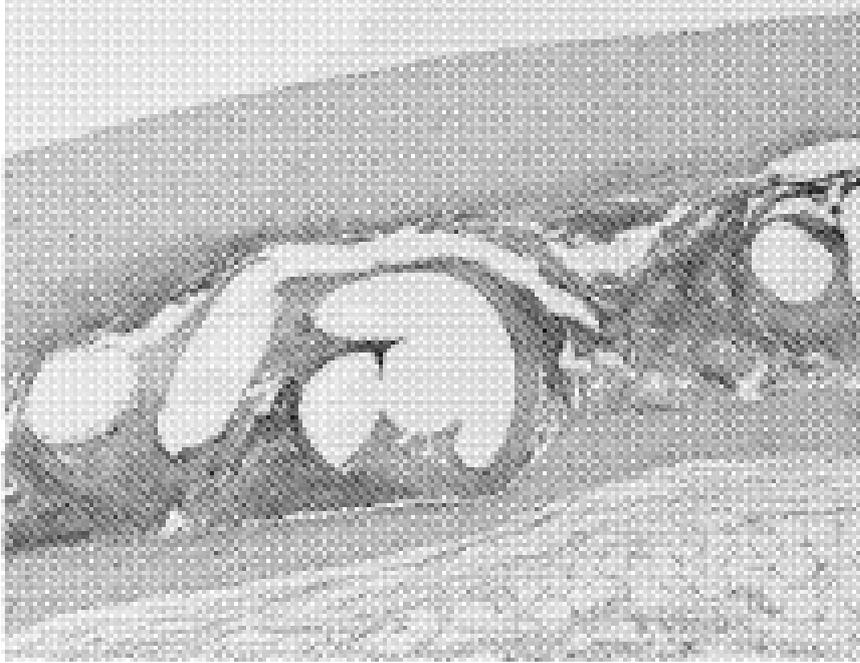


Figura 11