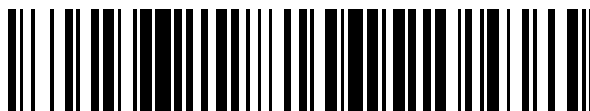


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 490**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)
B32B 37/12 (2006.01)
C08L 1/28 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
B32B 37/06 (2006.01)
B32B 37/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012** **PCT/KR2012/010925**
87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013** **WO13089493**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012** **E 12858038 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018** **EP 2792351**

54 Título: **Composición antiadhesiva, complejo de malla quirúrgica que contiene la misma para funciones antiadherentes y procedimiento para la fabricación de la misma**

30 Prioridad:

16.12.2011 KR 20110136807

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2019

73 Titular/es:

**SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS
CORPORATION (100.0%)
263, Yeonji-dong, Jongno-gu
Seoul 110-725, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, SUN-WOO;
KIM, JUN-BAE;
YEO, GUW-DONG y
YOON, HYE-SUNG**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 704 490 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

Composición antiadhesiva, complejo de malla quirúrgica que contiene la misma para funciones antiadherentes y procedimiento para la fabricación de la misma

Campo técnico

La presente invención proporciona una composición antiadherente con una buena propiedad antiadherente así como una buena biocompatibilidad, un material compuesto de malla quirúrgica con propiedad antiadherente que comprende la misma y procedimiento para producir la misma.

Técnica relacionada

En general, se ha usado ampliamente una cirugía de reparación sin tensión para la herniorrafia, debido a que tiene una tasa de recaída baja y un tiempo de operación corto, y un tiempo de recuperación de la herida corto para que el paciente vuelva a la vida diaria. La malla usada para herniorrafia debe mantener las propiedades químicas y físicas durante varios años para fortalecer el peritoneo, y por tanto los filamentos preparados a partir de polímeros no absorbibles tales como polipropileno, poli(tereftalato de etileno) y similares se han usado ampliamente como su material.

A medida que se generan excesivamente tejidos fibrosos o la sangre sale y coagula en el curso de recuperación de heridas en inflamación, brecha, fricción, cortes quirúrgicos, etc., los órganos o tejidos circundantes que se separan se adhieren entre sí, y así se produce la adherencia. La herida provocada por cirugía se adhiere al otro tejido adyacente a la región quirúrgica para inducir dolor, obstrucción intestinal, adherencia y similares. A veces, la nueva cirugía debe separar la parte adherida.

Como procedimientos para evitar la adherencia, el agente antiadherente en solución, gel, película y similares se inserta durante la cirugía. El material útil para el agente antiadherente puede ser un material que funciona como una barrera durante la cicatrización de la herida y a continuación se degrada, no tiene toxicidad y no produce los productos tóxicos degradados. Los ejemplos de materiales usados para el agente antiadherente incluyen politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), poli(alcohol vinílico) (PVA), etc., como material no absorbible; y los polímeros naturales derivados de un cuerpo vivo tales como polisacáridos y proteínas, y los polímeros no naturales, polímero sintético soluble y similares. Los materiales para el agente antiadherente se pueden usar solos, o en combinación con otros polímeros en forma unida químicamente, película o lámina.

Los productos de materiales compuestos de malla que tienen una propiedad antiadherente y la función básica de malla se han desarrollado como malla quirúrgica para herniotomía. Entre los productos de materiales compuestos de malla, hay una malla tejida de monofilamento de polipropileno que se adhiere mediante celulosa regenerada oxidada (ORC), material no absorbible de elastómero de silicona o ePTFE. Se sabe que la tela reparada por ORC tiene una buena adherencia al órgano o tejido de envoltura, pero no tiene biocompatibilidad debido a un polímero artificial y una baja eficiencia de membrana de separación, ya que se puede penetrar fácilmente por la proteína sanguínea celular y similares a través del poro grande. Los materiales no absorbibles tales como ePTFE, no se pueden degradar biológicamente, y tienen una desventaja de inducción de inflamación en las regiones quirúrgicas.

Además, hay otro tipo de material compuesto de malla que se prepara al hacer la tela tejida de material no absorbible tal como polipropileno y combinarlo con hidrogel tal como ácido hialurónico o hidrogel CMC con un adhesivo. El agente de reticulación tóxico se debe usar para preparar la capa antiadherente insoluble con ácido hialurónico y CMC, pero se debe retirar mediante etapas de purificación complejas. Se ha proporcionado un material compuesto de malla de dos capas de película de poliéster/colágeno. El colágeno puede provocar rechazo inmunitario y proporcionar virus y patógenos animales, ya que se deriva de animales. Otro material compuesto de malla de dos capas se prepara realizando el hilado eléctrico de heparina para obtener una red de heparina y de copolímero de PLGA sobre la red de heparina. La cantidad restante de disolvente orgánico requerido para el hilado eléctrico no se puede controlar fácilmente y la red tiene una productividad y resistencia física bajas.

El material compuesto de malla usado para la cirugía de herniorrafia necesita una gran conveniencia quirúrgica, alivio de la sensación de irritación del paciente y biocompatibilidad. Debido a que el material compuesto de malla tiene una estructura de múltiples capas en gran medida, requiere flexibilidad. El polímero no absorbible usado para el agente antiadherente puede ser una causa de readherencia a medida que pasa el tiempo, y el polímero absorbible puede inducir la inflamación en el proceso de absorción. En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar un material compuesto de malla que pueda satisfacer los requisitos del material compuesto de malla quirúrgica y resolver los problemas de los productos en la técnica relacionada.

El documento US 2003/100955 A1 divulga un dispositivo quirúrgico que tiene una capa no bioabsorbible, en general en forma de malla para la resistencia y facilidad de manejo, y una capa bioabsorbible que incluye derivados de urea de ácido hialurónico o carboximetilcelulosa con las dos capas unidas mediante un adhesivo. El dispositivo quirúrgico se usa para la reparación de tejidos tal como para sellar una abertura en un tejido del cuerpo de un paciente. La

capa no bioabsorbible se integra dentro del tejido, mientras que la capa bioabsorbible evita una adherencia del dispositivo a otros tejidos antes de que se absorba por el cuerpo.

En el Journal of Surgical Research, volumen 94, número 2, diciembre de 2000, páginas 92-98, Keith E. Greenawalt *et al.* describen una evaluación de un material compuesto bioquirúrgico Sepramesh en un modelo de herniorrafia de conejo que muestra que en el grupo de Sepramesh, hubo una reducción significativa en el porcentaje del área de superficie cubierta por adherencias y un aumento significativo en el porcentaje de animales sin adherencias en comparación con materiales estándar. La fuerza de integración del tejido y la respuesta celular global fueron similares en todos los grupos. Una superficie peritoneal parcialmente remesotelizada a menudo fue evidente recubriendo el implante Sepramesh.

Sumario de la invención

Para resolver los problemas mencionados anteriormente y cumplir con los requisitos, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición para antiadherencia que tenga conveniencia quirúrgica, una sensación de irritación reducida del paciente y un aumento en la propiedad antiadherente después de la cirugía, manteniendo la buena biocompatibilidad, flexibilidad, resistencia y ligereza de la malla.

La presente invención es para proporcionar un material compuesto de malla quirúrgica con la propiedad antiadherente y un procedimiento de preparación del mismo como se divulga en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 muestra un dibujo esquemático del material compuesto de malla de tres capas que incluye una capa de malla quirúrgica y una capa antiadherente mediada por una capa adhesiva de polímero biodegradable de acuerdo con un modo de realización de la presente invención.

Descripción detallada de los modos de realización preferentes

Para resolver los problemas de la técnica relacionada, los autores de la presente invención han realizado estudios continuos. Como resultado, los inventores descubrieron que la modificación de la carboximetilcelulosa (CMC) con una viscosidad específica para ser insoluble aumenta la propiedad antiadherente, y que la conveniencia quirúrgica y la sensación de irritación del paciente se reducen y la biocompatibilidad y flexibilidad aumentan proporcionando el material compuesto de malla quirúrgica que incluye además una capa antiadherente hecha de la CMC modificada a una capa de malla quirúrgica, y que la antiadherencia después de la operación quirúrgica se mejora notablemente manteniendo la flexibilidad, resistencia y ligereza de la malla, para completar la presente invención.

Un modo de realización de la presente invención proporciona un material compuesto de malla quirúrgica que incluye una capa de malla quirúrgica y una capa antiadherente y que tiene una propiedad antiadherente, en el que la capa antiadherente comprende una carboximetilcelulosa insoluble formada realizando un tratamiento térmico en una atmósfera de vacío para una carboximetilcelulosa que tiene una viscosidad de 0,100 Pa·s (100 cps) a 0,500 Pa·s (500 cps) en solución acuosa al 1 % en peso, en el que el tratamiento térmico se realiza a una temperatura de 100 a 160 °C y a una presión de 2.666 hPa (2.000 mmHg) o menor; y en el que la carboximetilcelulosa se mezcla con un grupo hidroxilo que contiene un compuesto que es un alcohol polihídrico o un polietilenglicol multibrazo que tiene un grupo multifuncional en una cantidad de 100 partes en peso o menos, con respecto a 100 partes en peso de carboximetilcelulosa.

Otro modo de realización proporciona un procedimiento para producir un material compuesto de malla quirúrgica con una propiedad antiadherente, que incluye las etapas de

proporcionar una capa de malla quirúrgica;

preparar una capa antiadherente que comprende una carboximetilcelulosa insoluble que se forma por tratamiento térmico de carboximetilcelulosa con una viscosidad de 0,100 Pa·s (100 cps) a 0,500 Pa·s (500 cps) en solución acuosa al 1 % en peso a vacío; y

adherir la capa antiadherente sobre la capa de malla quirúrgica;

en el que el tratamiento térmico se realiza a una temperatura de 100 a 160 °C y a una presión de 2.666 hPa (2.000 mmHg) o menor; y

en el que la carboximetilcelulosa se mezcla con un grupo hidroxilo que contiene un compuesto que es un alcohol polihídrico o un polietilenglicol multibrazo que tiene un grupo multifuncional en una cantidad de 100 partes por peso o menos, con respecto a 100 partes por peso de carboximetilcelulosa.

En el presente documento, el término "material compuesto de malla quirúrgica" significa una estructura de varias

capas que incluye una capa de malla quirúrgica y una capa antiadherente que se unen entre sí.

En el presente documento, el término "carboximetilcelulosa" significa un esqueleto de celulosa formado por un monómero de glucopiranosas que tiene un grupo hidroxilo del que la parte se une por un grupo carboximetilo ($-\text{CH}_2\text{COOH}$). Normalmente se usa como sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, y por tanto el término incluye la carboximetilcelulosa y sus sales de metales alcalinos.

El agente antiadherente de la presente invención, los componentes del material compuesto de malla quirúrgica y el procedimiento de preparación del mismo se describirán con más detalle a continuación.

<Agente antiadherente/capa antiadherente>

La adherencia se produce cuando los órganos o tejidos circundantes, que se supone que están separados unos de otros, se adhieren conjuntamente cuando los tejidos fibrosos se generan excesivamente o la sangre sale y coagula en el curso de recuperación de las heridas en inflamación, brecha, fricción, cortes quirúrgicos, etc..

Para evitar la adherencia, de acuerdo con el presente modo de realización, se proporciona un agente antiadherente que incluye la capa de carboximetilcelulosa insoluble. Se proporciona un material compuesto de malla quirúrgica que incluye una capa de malla quirúrgica y una capa antiadherente que comprende el agente antiadherente.

El material compuesto de malla quirúrgica incluye una capa antiadherente que está formada por el agente antiadherente que incluye carboximetilcelulosa insoluble. Las siguientes descripciones para el agente antiadherente también son aplicables al material compuesto de malla quirúrgica.

El agente antiadherente incluye la carboximetilcelulosa insoluble sola o en combinación con un compuesto que contiene grupo hidroxilo. Preferentemente, el agente antiadherente incluye una mezcla de la carboximetilcelulosa insoluble y el compuesto que contiene grupo hidroxilo.

El compuesto que contiene grupo hidroxilo puede estar contenido en una cantidad de 100 partes en peso o menos, por ejemplo de 10 a 80 partes en peso, o más preferentemente de 20 a 50 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de carboximetilcelulosa. Cuando la cantidad de compuesto que contiene grupo hidroxilo excede los intervalos, se puede producir el cambio de color de la capa de carboximetilcelulosa insoluble final y la adherencia reducida a la capa de malla. Cuando la cantidad de compuesto que contiene grupo hidroxilo es menor que los intervalos, no se puede obtener la propiedad antiadherente suficiente debido a la reducida insolubilidad.

La carboximetilcelulosa es uno de los polímeros biodegradables, porque el grupo carboxilo puede reaccionar con el grupo hidroxilo para formar un enlace éster.

El contenido de sodio (Na) en la carboximetilcelulosa varía de un 4 a un 10 %, o más preferentemente de un 6,5 a un 8,5 %. Cuando el contenido de sodio es menor que los intervalos, la carboximetilcelulosa no se puede disolver o requiere mucho tiempo para que se disuelva en agua debido a la baja solubilidad en agua. Cuando el contenido de sodio es mayor que los intervalos, el aumento en la probabilidad de reacción de carboximetilcelulosa con el grupo hidroxilo hace que la carboximetilcelulosa insoluble tratada con calor permanezca en el cuerpo durante un largo tiempo, disminuyendo de este modo la propiedad antiadherente.

La viscosidad de la carboximetilcelulosa varía de 0,100 Pa·s (100 cps) a 0,500 Pa·s (500 cps), o más preferentemente de 0,200 a 0,400 Pa·s (200 a 400 cps) en solución acuosa al 1 % en peso. Cuando la viscosidad de la solución es menor que los intervalos, el corto tiempo de retención de la carboximetilcelulosa insoluble después de ser insoluble al realizar el tratamiento térmico reduce la eficiencia antiadherente. Cuando la viscosidad de la solución es mayor que los intervalos, el tiempo de retención excesivamente largo de carboximetilcelulosa insoluble provoca la reacción del cuerpo a un material extraño, disminuyendo de este modo la eficiencia antiadherente.

Los compuestos que contienen grupos hidroxilo incluyen, por ejemplo, un alcohol polihídrico o un polietilenglicol multibrazo que tiene un grupo multifuncional. El polietilenglicol multibrazo incluye el bajo número de grupos funcionales terminales, y preferentemente, el PEG que tiene un bajo peso molecular de 1.000 o menor, para aumentar la formación de enlace éster covalente.

El alcohol polihídrico puede ser cualquier alcohol biocompatible que incluya al menos 2 grupos hidroxilo en una molécula, por ejemplo, sorbitol, glicerol, etc., pero sin limitarse a ellos.

La capa antiadherente puede estar contenida en una cantidad de 10 a 90 partes en peso, preferentemente de 10 a 50 partes en peso, o más preferentemente de 20 a 30 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del material compuesto de malla quirúrgica. Cuando la cantidad de capa antiadherente es menor que los intervalos, difícilmente se puede obtener el efecto antiadherente. Cuando la cantidad es mayor que los intervalos, el material compuesto de malla difícilmente se puede colocar en una región quirúrgica con exactitud debido a la baja flexibilidad del material compuesto de malla, y la sensación de irritación puede ser continua después de la cirugía debido al hinchamiento de

la carboximetilcelulosa insoluble en la capa antiadherente, hasta que se absorbe la carboximetilcelulosa insoluble.

Preferentemente, la capa antiadherente en forma de esponja o espuma se puede preparar disolviendo carboximetilcelulosa en agua para obtener una solución de carboximetilcelulosa, congelando la solución de carboximetilcelulosa sola o con la adición del compuesto que contiene grupo hidroxilo, y secando, preferentemente a vacío.

La carboximetilcelulosa puede ser preferentemente un tipo modificado insoluble en agua. El tipo modificado insoluble en agua se puede obtener congelando la solución de carboximetilcelulosa sola o con la adición del compuesto que contiene grupo hidroxilo, y a continuación tratando el producto seco a una temperatura alta y atmósfera de vacío.

El tratamiento térmico se puede llevar a cabo a la presión reducida de 2.666 hPa (2000 mmHg) o menor, por ejemplo, de 1,3 a 2.666 hPa (de 1 a 2.000 mmHg), o preferentemente de 1.333 hPa (1.000 mmHg) o menor, por ejemplo de 1,3 a 1.333 hPa (1 a 1.000 mmHg), y a una temperatura alta de 100 a 160 °C, o preferentemente de 120 a 140 °C, para producir carboximetilcelulosa insoluble.

El tratamiento térmico se puede llevar a cabo durante de 6 a 24 horas, o preferentemente de 12 a 18 horas. El tiempo y la temperatura del tratamiento térmico se relacionan con el tiempo de retención de la carboximetilcelulosa insoluble dentro del cuerpo. Cuando el tiempo y la temperatura no alcanzan los intervalos, la eficiencia antiadherente puede disminuir debido al corto tiempo de retención de la carboximetilcelulosa insoluble. Por otro lado, cuando el tiempo y la temperatura exceden los intervalos, se produce la reacción de irritación y la eficiencia antiadherente se puede reducir debido al largo tiempo de retención.

En el caso de que la capa antiadherente incluya una mezcla de la carboximetilcelulosa insoluble y el compuesto que contiene grupo hidroxilo, la mezcla de la carboximetilcelulosa insoluble y el compuesto que contiene grupo hidroxilo se puede preparar 1) disolviendo una sal alcalina de carboximetilcelulosa, preferentemente sal sódica de carboximetilcelulosa, en agua y a continuación, añadiendo el compuesto que contiene grupo hidroxilo, para obtener la solución acuosa mezclada; 2) congelando y secando la solución acuosa mezclada a vacío para producir la mezcla de la sal alcalina de carboximetilcelulosa y el compuesto que contiene grupo hidroxilo; y 3) realizando el tratamiento térmico de la mezcla a una presión de 13 a 2.666 hPa (10 a 2.000 mmHg), o preferentemente a 1.333 hPa (1.000 mmHg) o menor y a una temperatura de 100 a 150 °C, o preferentemente 120 °C a 160 °C.

En la etapa 1), preferentemente, la sal alcalina de carboximetilcelulosa, preferentemente sal sódica de carboximetilcelulosa se puede disolver a una concentración de un 0,1 % en peso a un 2 % en peso.

El compuesto que contiene grupo hidroxilo puede ser preferentemente un alcohol polihídrico y se puede usar en una cantidad de 100 partes en peso o menor, por ejemplo de 10 a 80 partes en peso, o más preferentemente de 20 a 50 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de sal sódica de carboximetilcelulosa.

<Capa de malla quirúrgica>

Una malla quirúrgica usada para la capa de malla quirúrgica no está especialmente limitada y puede ser cualquier tipo de malla quirúrgica que se use generalmente para cirugía. Los ejemplos de mallas quirúrgicas se divulgan en las técnicas relacionadas de los autores de la presente invención tales como los documentos KR 10-0673596B, KR10-0729415B, KR10-0946338B and KR10-0970738B.

En general, la malla quirúrgica tiene una estructura de malla porosa tal como tela tejida de tela tejida circular o tejido de urdimbre y tiene una flexibilidad suficiente usada para cirugía, una fuerza física soportada por la presión dentro del cuerpo. La malla quirúrgica puede proporcionar una buena propiedad de adherencia al tejido u órgano debido al buen crecimiento celular en la estructura de la malla.

En un modo de realización, la malla quirúrgica puede ser al menos una seleccionada del grupo que consiste en:

1. i) una malla que incluye un mono o multifilamento de polímero no absorbible,
2. ii) una malla que incluye un monofilamento preparado por hilado conjugado de polímero no absorbible y polímero absorbible, y
3. iii) una malla preparada por hilado mezclado de mono o multifilamentos de polímero no absorbible y polímero absorbible.

El polímero no absorbible puede ser preferentemente al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en poliolefinas tales como polipropileno, polietileno y un copolímero de etileno y propileno; poliésteres termoplásticos saturados; poliamidas tales como nailon 6, nailon 66 y similares; poliuretanos; polivinilidenos; y fluoropolímeros, y más preferentemente pueden ser poliolefinas, poliésteres termoplásticos saturados o una mezcla de los mismos.

El polímero absorbible puede ser preferentemente al menos un homopolímero preparado a partir de un monómero seleccionado del grupo que consiste en glicolida, ácido glicólico, lactida, ácido láctico, ϵ -caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, polianhídrido y polihidroxiálcanoato, o un copolímero preparado a partir de al menos 2 monómeros seleccionados del grupo que consiste en glicolida, ácido glicólico, lactida, ácido láctico, ϵ -caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, polianhídrido y polihidroxiálcanoato. Más preferentemente, el polímero absorbible puede ser al menos un homopolímero preparado a partir de un monómero seleccionado del grupo que consiste en glicólido, ácido glicólico, lactida, ácido láctico, ϵ -caprolactona, o un copolímero preparado a partir de al menos 2 monómeros.

Preferentemente, la malla quirúrgica puede ser ii) una malla que incluye un monofilamento preparado por hilado conjugado de polímero no absorbible y polímero absorbible. Los monofilamentos preparados por hilado conjugado se pueden dividir en tipo de mar/islas, tipo tarta segmentada, tipo lado a lado o tipo vaina/núcleo en la estructura de la sección transversal, y preferentemente tiene el tipo tarta segmentada.

En el caso del monofilamento tipo tarta segmentada, la adherencia de la malla al tejido se puede mejorar obteniendo la fluidez del peritoneo, ya que el material absorbible y el material no absorbible de la malla se colocan uniformemente en la superficie de la tela, de modo que el tejido graso formado alrededor del material absorbible y el tejido conjuntivo formado alrededor del material no absorbible se combinan adecuadamente. A diferencia del tipo mar/islas y del tipo vaina/núcleo de material no absorbible rodeado de material absorbible, el monofilamento de tipo tarta segmentada se une al tejido e induce una fuerte adherencia con el tejido en una etapa inicial.

De acuerdo con un modo de realización de la presente invención, el monofilamento de tipo tarta segmentada usado para la malla quirúrgica incluye polímero no absorbible y conjugado de polímero absorbible hilado en una dirección longitudinal, y tiene una sección transversal de tipo tarta segmentada donde el polímero no absorbible y los polímeros absorbibles se colocan alternativamente. Preferentemente, el polímero no absorbible está separado entre sí por un polímero absorbible y el polímero absorbible está continuamente conectado. El monofilamento de tipo tarta segmentada puede incluir de 3 a 10 segmentos, o preferentemente de 3 a 6 segmentos.

El monofilamento de tipo tarta segmentada se encuentra en un monofilamento antes de la degradación inicial, pero los polímeros no absorbibles se dividen en hebras como el multifilamento para mostrar la flexibilidad, cuando el polímero absorbible se degrada en un cierto tiempo. En comparación con la malla convencional que incluye material no absorbible solo y otra malla de tipo mar/islas, el monofilamento de tipo de tarta segmentada puede proporcionar la malla que tiene la biocompatibilidad y la flexibilidad con la reducción de la cantidad inicial y la cantidad retenida del material.

El procedimiento de preparación del monofilamento de tipo tarta segmentada usando hilado conjugado no está limitado particularmente, y puede adoptar cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, el monofilamento de tipo tarta segmentada se puede preparar fundiendo los polímeros usando dos extrusores respectivamente, descargando una cantidad deseada de cada polímero fundido a través de la bomba cuantitativa para controlar la proporción de mezcla de cada polímero, y realizando un hilado conjugado del polímero fundido descargado a través del bloque de hilado conjugado para producir cada hebra hilada conjugada.

La cantidad de polímero absorbible puede ser de un 30 a un 70 % en volumen y la cantidad de polímero no absorbible puede ser de un 30 a un 70 % en volumen. Cuando la cantidad de polímero absorbible es inferior al 30 % en volumen, el polímero no absorbible no se puede separar y, por lo tanto, se puede obtener en forma continua en el proceso de hilado debido al bajo volumen de polímero absorbible. Por otro lado, cuando la cantidad de polímero no absorbible es inferior al 30 % en volumen, la resistencia mínima de la fibra no se puede mantener debido a la baja cantidad de material no absorbible retenido después de la degradación, la fibra de tipo mar/islas se puede preparar en la forma de polímero no absorbible rodeado por el polímero absorbible. Más preferentemente, la cantidad de polímero absorbible puede ser de un 40 a un 60 % en volumen, y la cantidad de polímero no absorbible puede ser de un 40 a un 60 % en volumen.

Para que el tipo y el tamaño de la malla se puedan distinguir fácilmente en la cirugía, se puede usar la malla que incluye la fibra teñida en un intervalo. El polímero absorbible se tiñe solo para evitar que quede tinte dentro del cuerpo. El tinte no se puede limitar particularmente, y por ejemplo, pueden ser tintes usados ampliamente para una sutura quirúrgica, tales como D&C violet No.2, D&C Green No.6, FD&C Blue No.2 y similares.

La malla puede ser una tela con diversas estructuras y formas, tales como formas rectangulares, hexagonales o de red, y la densidad de malla puede ser preferentemente de 50,8 calibres/cm (20 calibres/pulgada) con respecto al intervalo de aguja de la máquina de tejido por urdimbre.

La malla puede tener un tamaño de poro de 0,1 a 4,0 mm, o preferentemente de 0,2 a 3,0 mm.

El grosor del material compuesto de malla puede ser preferentemente de 100 a 900 μm , o más preferentemente de 500 a 700 μm . Cuando el grosor del material compuesto de malla es menor que 100 μm , la malla no puede tener una resistencia suficiente que pueda soportar la presión intraabdominal. Cuando el grosor es mayor que 900 μm ,

aumenta la sensación de irritación intraabdominal.

<Capa adhesiva de polímero biodegradable>

- 5 De acuerdo con un modo de realización, un material compuesto de malla quirúrgica que tiene una propiedad antiadherente incluye además una capa adhesiva de polímero biodegradable colocada entre la capa de malla quirúrgica y la capa antiadherente que incluye la carboximetilcelulosa insoluble.
- 10 La capa de malla quirúrgica y la capa antiadherente que incluye la carboximetilcelulosa insoluble se puede adherir fuertemente debido a la capa adhesiva de polímero biodegradable. Debido a que las adherencias entre las capas se mantienen durante mucho tiempo después de que se apliquen al cuerpo, se puede aumentar la propiedad antiadherente.
- 15 El material compuesto de malla quirúrgica incluye preferentemente una capa de malla quirúrgica; una capa adhesiva de polímero biodegradable; y una capa antiadherente que incluye una carboximetilcelulosa insoluble que se apilan secuencialmente y se adhieren.
- 20 La capa adhesiva de polímero biodegradable está en una lámina, una película, una esponja, espuma y similares, y se puede preparar mediante el procedimiento de fundido con disolvente, hilado eléctrico, proceso de moldeo de película y similares.
- 25 El polímero biodegradable es un homopolímero o un copolímero preparado a partir de al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en glicolida, ácido glicólico, lactida, ácido láctico, ε-caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, polianhídrido y polihidroxialcanoato, y tiene un peso molecular promedio en peso de preferentemente 10.000 a 200.000 Da, o más preferentemente de 50.000 a 150.000 Da.
- Preferentemente, el polímero biodegradable puede ser un copolímero de ácido glicólico y lactida, por ejemplo en una proporción de peso de mezcla de 1:9 a 9:1, o preferentemente de 2:8 a 8:2.
- 30 Además, la capa de polímero adhesivo biodegradable tiene un grosor de un 0,1 a un 20 %, con respecto al grosor total del material compuesto de malla quirúrgica.
- Preferentemente, la capa de polímero adhesivo biodegradable puede estar contenida en una cantidad de 0,1 a 60 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de material compuesto de malla quirúrgica.
- 35 El material compuesto de malla quirúrgica se puede preparar adhiriendo la capa de malla quirúrgica y la capa antiadherente, y por ejemplo, la adherencia se puede realizar colocando y sellando térmicamente una capa adhesiva entre la capa de malla quirúrgica y la capa antiadherente.
- 40 El proceso de sellado por calor se puede llevar a cabo con el procedimiento de termocompresión y, por ejemplo, adhiriendo las capas sobre la placa caliente calentada a de 50 a 200 °C o preferentemente a 90 °C a una presión de 689 a 103.421 hPa (10 a 1500 psi) o preferentemente de 1379 a 68.947 hPa (20 a 1000 psi). Cuando la temperatura de la placa caliente es menor que 50 °C, el material compuesto de malla no se adhiere a la malla debido a la flexibilidad reducida. Cuando la temperatura de la placa caliente es mayor que 200 °C, puede producir un material
- 45 compuesto de malla rígida o provocar que se dañe la estructura básica de la malla. Preferentemente, el tiempo de sellado por calor puede ser de 2 a 300 segundos, o más preferentemente de 10 a 120 segundos.
- Después de que el material compuesto de malla quirúrgica evite la adherencia provocada por cirugía tal como cirugía de herniorrafia, el polímero con propiedades antiadherentes se absorbe en el cuerpo rápidamente y se excreta, y la capa de malla se mantiene continuamente para evitar la recidiva de la hernia.
- 50 El material compuesto de malla tiene una buena flexibilidad, ligereza y estabilidad dimensional, y por tanto, se puede manejar fácilmente durante la cirugía, aliviar la sensación de irritación del paciente y tener la resistencia física suficiente para soportar la presión intraabdominal. Sobre todo, el material compuesto de malla de la presente invención puede aumentar notablemente el efecto antiadherente después de la cirugía.
- 55

Ejemplos

- 60 A continuación en el presente documento, la presente invención se describe además a través de ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos solo se proporcionan para la comprensión de la presente invención y la presente invención no se limita por ellos ni a ellos.

Ejemplos 1 a 11 y ejemplos comparativos 1 a 4:

- 65 **Preparación de una capa antiadherente que incluye una carboximetilcelulosa de sodio insoluble**

Como se divulga en la tabla 1, la sal Na de carboximetilcelulosa seca (Bolak) se añadió a un vaso de precipitados de 500 ml, se añadió con 5000 ml de agua destilada y se disolvió con un agitador mecánico a 300 rpm durante 6 horas. A la solución acuosa se le añadió glicerol en una cantidad de glicerol en la tabla 1 o no, y a continuación se agitó con un agitador giratorio magnético durante 2 horas, para obtener una solución acuosa mezclada de sal Na de carboximetilcelulosa y glicerol o una solución acuosa de sal Na de carboximetilcelulosa. A continuación, una parte de la solución acuosa mezclada se tomó y se vertió en una placa de Petri y se congeló en un congelador durante 24 horas. La solución mezclada congelada de sal Na de carboximetilcelulosa y glicerol se secó durante 12 horas a vacío para producir un producto mezclado de sal Na de carboximetilcelulosa y glicerol en forma de esponja. El producto mezclado se realizó con tratamiento térmico a la temperatura de la tabla 1, para producir el producto mezclado final de la carboximetilcelulosa insoluble y glicerol o el producto final de la carboximetilcelulosa insoluble.

Tabla 1: La condición de preparación para la carboximetilcelulosa insoluble

Numero de ejemplos	sal Na de carboximetilcelulosa con una viscosidad de solución al 1 %	Temperatura de tratamiento térmico (°C)	Contenido de glicerol ^a (% en peso)
Ejemplo 1	0,110 Pa·s (110 cps)	130	30
Ejemplo 2	0,200 Pa·s (200 cps)	130	30
Ejemplo 3	0,300 Pa·s (300 cps)	130	0
Ejemplo 4	0,300 Pa·s (300 cps)	130	10
Ejemplo 5	0,300 Pa·s (300 cps)	130	30
Ejemplo 6	0,300 Pa·s (300 cps)	130	50
Ejemplo 7	0,300 Pa·s (450 cps)	130	10
Ejemplo 8	0,300 Pa·s (300 cps)	100	20
Ejemplo 9	0,300 Pa·s (300 cps)	120	20
Ejemplo 10	0,300 Pa·s (300 cps)	140	20
Ejemplo 11	0,300 Pa·s (300 cps)	150	20
Ejemplo comparativo 1	0,300 Pa·s (20 cps)	130	30
Ejemplo comparativo 2	0,050 Pa·s (50 cps)	130	30
Ejemplo comparativo 3	0,580 Pa·s (580 cps)	130	10
Ejemplo comparativo 4	1,100 Pa·s (1100 cps)	130	10
a: (peso de glicerol*100)/(carboximetilcelulosa+glicerol) peso			

Ejemplo 12. Preparación del material compuesto de malla quirúrgica

A. Preparación de malla quirúrgica

De acuerdo con el procedimiento divulgado en la patente coreana n.º 10-0946338, el monofilamento de tipo tarta segmentada se preparó mediante hilado conjugado a 4:6 de una proporción volumétrica de polipropileno y policaprolactona, y la malla se preparó usando el monofilamento de tipo tarta segmentada como un tejido de urdimbre.

B. Preparación de la capa adhesiva de polímero biodegradable

El copolímero con un peso molecular promedio en peso de 70.000 D preparado a partir de glicolida y lactida en una proporción de peso de mezcla de 3:7 se disolvió en cloruro de metileno a una concentración de un 5 % en peso. La solución obtenida se vertió en la placa de petri de vidrio para producir una película de poli(glicolida-co-lactida) con un diámetro de 120 mm y un grosor de 0,35 mm.

C. Preparación del material compuesto de malla

La película de poli(glicolida-co-lactida) obtenida en la sección B se colocó entre la capa antiadherente obtenida en

los ejemplos 1 a 11 y la malla, y a continuación se adhirió en la placa caliente a 120 °C aplicando 689 hPa (10 psi) durante 60 segundos. Después de eliminar la presión y enfriar lentamente, el material compuesto de malla de tres capas que incluye la malla y la capa antiadherente se adhiere por la poli(glicolida-co-lactida).

- 5 El material compuesto de malla de tres capas se muestra en la Fig. 1 e incluye una capa de malla quirúrgica, una capa adhesiva de polímero biodegradable y una capa antiadherente. El grosor del material compuesto de malla es de 850 μm , el grosor de la capa de malla es de 500 μm , el grosor de la capa adhesiva es de 50 μm y el grosor de la capa antiadherente es de 300 μm .

10 **Ejemplo 13. Prueba de la propiedad del material compuesto de malla**

Para someter a prueba el efecto antiadherente del material compuesto de malla quirúrgica obtenido en el ejemplo 12, el animal de prueba fue una rata SD (Orient bio Ltd.). Se usaron 10 o más ratas macho de 6 semanas o más de edad y se criaron individualmente a de 15 a 22 °C y a una humedad relativa de un 50 a un 70 %.

- 15 El abdomen de la rata bajo anestesia se cortó para inducir la hernia artificial, y el intestino tocando en la región de la hernia se lastimó para quitar la superficie. A continuación, la sección de 3*2 cm de tamaño del material compuesto de malla quirúrgica se colocó sobre la pared abdominal y se suturó la región incidida. Una semana después de la operación, se verificó el mantenimiento de la hernia artificial y se evaluó el grado de adherencia en el tejido midiendo el área de región de la malla que no se adhiere al órgano y la serosa y calculando el valor medio de la proporción con respecto al área total del material compuesto de malla.

- 20 Los grados de los efectos antiadherentes se obtuvieron como dependientes de 1) la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa usada para preparar la carboximetilcelulosa insoluble, 2) el contenido de glicerol en la capa antiadherente y 3) la temperatura de tratamiento térmico para preparar la capa antiadherente insoluble. Los resultados se mostraron en las tablas 2 a 4. Como grupo de control, la malla del ejemplo 12 A sin incluir la capa antiadherente se insertó en el abdomen y se suturó.

Tabla 2: El efecto de diferente viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa

30

material compuesto de malla	Tasa de antiadherencia [%]
Ejemplo 1	60
Ejemplo 5	85
Ejemplo comparativo 2	32
Ejemplo comparativo 3	17
Control	13

- 35 Como se muestra en la tabla 2, el control que usó la malla del ejemplo 12 A sin incluir la capa antiadherente, mostró un 13 % de área no adherente con respecto al área total de la malla, lo que es un efecto antiadherente muy bajo. En el ejemplo comparativo 3, la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa fue de 0,580 Pa·s (580 cps) a pesar de la inclusión de la capa antiadherente, la tasa de antiadherencia fue de un 17 %, lo que no fue un efecto antiadherente mucho mayor en comparación con el del grupo de control. En el ejemplo comparativo 2, la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa fue de 0,050 Pa·s (50 cps) a pesar de la inclusión de la capa antiadherente, el material compuesto de malla mostró una baja tasa de antiadherencia de un 32 %.

- 40 Por otro lado, los materiales compuestos de malla que incluyen las capas antiadherentes en los ejemplos 1 y 5, donde las viscosidades de la solución de carboximetilcelulosa fueron 0,110 Pa·s (110 cps) y 0,300 Pa·s (300 cps) respectivamente mostraron las tasas de antiadherencia de un 60 % y un 85 % respectivamente, proporcionando de este modo el notable efecto antiadherente. Por tanto, cuando la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa fue excesivamente baja o alta como en los ejemplos comparativos 2 y 3, no se pudo obtener un efecto antiadherente significativo. La capa antiadherente preparada de acuerdo con los ejemplos de la presente invención usando una solución de carboximetilcelulosa con los intervalos de viscosidad adecuados, especialmente el ejemplo 5 de viscosidad 0,300 Pa·s (300 cps) mostró un efecto antiadherente muy alto.

Tabla 3: El efecto del contenido de glicerol

50

material compuesto de malla	tasa de antiadherencia[%]
Ejemplo 3	55
Ejemplo 4	80
Ejemplo 5	85

material compuesto de malla	tasa de antiadherencia[%]
Control	13

Para someter a prueba el efecto de la adición de glicerol a la capa antiadherente sobre el efecto antiadherente, la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa y las condiciones de tratamiento térmico se establecieron en condiciones iguales (0,300 Pa·s (300 cps), 130 °C), el contenido de glicerol se ajustó al 0 % en peso (ejemplo 3), 10 % en peso (ejemplo 4) y 30 % en peso (ejemplo 5) y se experimentó para determinar el efecto antiadherente. Los resultados se mostraron en la tabla 3, el ejemplo 3, sin incluir glicerol, mostró el efecto antiadherente significativo (55 %), pero la adición de glicerol mostró un efecto antiadherente mayor. En particular, el ejemplo 5 que incluye un 30 % en peso de glicerol mostró un 85 % de efecto antiadherente.

Tabla 4: Efecto de la temperatura del tratamiento térmico

material compuesto de malla	tasa de antiadherencia[%]
Ejemplo 8	50
Ejemplo 9	70
Ejemplo 10	70
Ejemplo 11	60
Control	13

Para someter a prueba el efecto de la temperatura del tratamiento térmico para preparar la carboximetilcelulosa insoluble en la propiedad antiadherente, la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa y el contenido de glicerol se establecieron en condiciones iguales (0,300 Pa·s (300 cps), 20 % en peso), la temperatura del tratamiento térmico se ajustó a 100 °C (ejemplo 8), 120 °C (ejemplo 9), 140 °C (ejemplo 10) y 150 °C (ejemplo 11). Como se muestra en la tabla 4, los ejemplos 8 a 11 mostraron una tasa de antiadherencia de un 50 % o mayor. A medida que aumenta la temperatura del tratamiento térmico, el efecto antiadherente se hace mayor. Sin embargo, en el caso de que la capa antiadherente usara la carboximetilcelulosa insoluble preparada por el tratamiento térmico a 150 °C, el efecto antiadherente se redujo más bien, en comparación con la capa antiadherente usando la carboximetilcelulosa insoluble preparada por el tratamiento térmico en 140 °C. En el caso de que las capas antiadherentes usaran la carboximetilcelulosa insoluble preparada realizando el tratamiento térmico a 120 °C y 140 °C respectivamente, mostraron la tasa de antiadherencia más alta de un 70 % (véanse los ejemplos 9 y 10).

Control	13
---------	----

Como se muestra en la tabla 2, el control que usó la malla del ejemplo 12 A sin incluir la capa antiadherente, mostró un 13 % de área no adherente con respecto al área total de la malla, lo que es un efecto antiadherente muy bajo. En el ejemplo comparativo 3, la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa fue de 580 cps a pesar de la inclusión de la capa antiadherente, la tasa de antiadherencia fue de un 17 %, lo que no fue un efecto antiadherente mucho mayor en comparación con el del grupo de control. En el ejemplo comparativo 2, la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa fue de 0,05 Pa·s (50 cps) a pesar de la inclusión de la capa antiadherente, el material compuesto de malla mostró una baja tasa de antiadherencia de un 32 %.

Por otro lado, los materiales compuestos de malla que incluyen las capas antiadherentes en los ejemplos 1 y 5, donde las viscosidades de la solución de carboximetilcelulosa fueron de 0,110 Pa·s (110 cps) y 0,300 Pa·s (300 cps) respectivamente mostraron las tasas de antiadherencia de un 60 % y un 85 % respectivamente, proporcionando de este modo el notable efecto antiadherente. Por tanto, cuando la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa fue excesivamente baja o alta como en los ejemplos comparativos 2 y 3, no se pudo obtener un efecto antiadherente significativo. La capa antiadherente preparada de acuerdo con los ejemplos de la presente invención usando una solución de carboximetilcelulosa con los intervalos de viscosidad adecuados, especialmente el ejemplo 5 de viscosidad 0,300 Pa·s (300 cps) mostró un efecto antiadherente muy alto.

Tabla 3: El efecto del contenido de glicerol

material compuesto de malla	tasa de antiadherencia[%]
Ejemplo 3	55
Ejemplo 4	80
Ejemplo 5	85

material compuesto de malla	tasa de antiadherencia[%]
Control	13

Para someter a prueba el efecto de la adición de glicerol a la capa antiadherente sobre el efecto antiadherente, la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa y las condiciones del tratamiento térmico se establecieron en condiciones iguales (0,300 Pa·s (300 cps), 130 °C), el contenido de glicerol se ajustó al 0 % en peso (ejemplo 3), 10 % en peso (ejemplo 4) y 30 % en peso (ejemplo 5) y se experimentó para determinar el efecto antiadherente. Los resultados se mostraron en la tabla 3, el ejemplo 3, sin incluir glicerol, mostró el efecto antiadherente significativo (55 %), pero la adición de glicerol mostró un efecto antiadherente mayor. En particular, el ejemplo 5 que incluye un 30 % en peso de glicerol mostró un 85 % de efecto antiadherente.

10 Tabla 4: Efecto de la temperatura del tratamiento térmico

material compuesto de malla	tasa de antiadherencia[%]
Ejemplo 8	50
Ejemplo 9	70
Ejemplo 10	70
Ejemplo 11	60
Control	13

Para someter a prueba el efecto de la temperatura del tratamiento térmico para preparar la carboximetilcelulosa insoluble en la propiedad antiadherente, la viscosidad de la solución de carboximetilcelulosa y el contenido de glicerol se establecieron en condiciones iguales (0,300 Pa·s (300 cps), 20 % en peso), la temperatura del tratamiento térmico se ajustó a 100 °C (ejemplo 8), 120 °C (ejemplo 9), 140 °C (ejemplo 10) y 150 °C (ejemplo 11). Como se muestra en la tabla 4, los ejemplos 8 a 11 mostraron una tasa de antiadherencia de un 50 % o mayor. A medida que aumenta la temperatura del tratamiento térmico, el efecto antiadherente se hace mayor. Sin embargo, en el caso de que la capa antiadherente usara la carboximetilcelulosa insoluble preparada por el tratamiento térmico a 150 °C, el efecto antiadherente se redujo más bien, en comparación con la capa antiadherente usando la carboximetilcelulosa insoluble preparada por el tratamiento térmico en 140 °C. En el caso de que las capas antiadherentes usaran la carboximetilcelulosa insoluble preparada realizando el tratamiento térmico a 120 °C y 140 °C respectivamente, mostraron la tasa de antiadherencia más alta de un 70 % (véanse los ejemplos 9 y 10).

REIVINDICACIONES

1. Un material compuesto de malla quirúrgica que tiene una propiedad antiadherente, que comprende una capa de malla quirúrgica y una capa antiadherente, en el que la capa antiadherente comprende una carboximetilcelulosa insoluble formada por tratamiento térmico de una carboximetilcelulosa que tiene una viscosidad de 0,100 Pa·s (100 cps) a 0,500 Pa·s (500 cps) en solución acuosa al 1 % en peso;
5
en el que el tratamiento térmico se realiza a una temperatura de 100 a 160 °C y a una presión de 2.666 hPa (2.000 mmHg) o menor; y
10
en el que la carboximetilcelulosa se mezcla con un grupo hidroxilo que contiene un compuesto que es un alcohol polihídrico o un polietilenglicol multibrazo que tiene un grupo multifuncional en una cantidad de 100 partes por peso o menos, con respecto a 100 partes por peso de carboximetilcelulosa.
- 15 2. El material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la carboximetilcelulosa es una sal alcalina de carboximetilcelulosa.
3. El material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto que
20
contiene grupo hidroxilo es un alcohol polihídrico.
4. El material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la carboximetilcelulosa es un producto obtenido congelando y secando de la mezcla de carboximetilcelulosa y el compuesto que contiene grupo hidroxilo.
- 25 5. El material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa antiadherente está contenida a de 10 a 90 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del material compuesto de malla quirúrgica.
- 30 6. El material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material compuesto de malla quirúrgica comprende además una capa adhesiva de polímero biodegradable situada entre la capa de malla quirúrgica y la capa antiadherente.
7. El material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la capa adhesiva de polímero biodegradable está contenida a de 0,1 a 60 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del material
35
compuesto de malla quirúrgica.
8. El material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el polímero biodegradable tiene un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 200.000 Da.
- 40 9. El material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el polímero biodegradable es un homopolímero o un copolímero preparado a partir de al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en glicolida, ácido glicólico, lactida, ácido láctico, ε-caprolactona, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, polianhídrido y polihidroxialcanoato.
- 45 10. Un procedimiento para preparar un material compuesto de malla quirúrgica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende
proporcionar una capa de malla quirúrgica;
50
preparar una capa antiadherente que comprende una carboximetilcelulosa insoluble que se forma por tratamiento térmico de carboximetilcelulosa con una viscosidad de 0,100 Pa·s (100 cps) a 0,500 Pa·s (500 cps) en una solución acuosa al 1 % en peso; y
adherir la capa antiadherente sobre la capa de malla quirúrgica;
55
en el que el tratamiento térmico se realiza a una temperatura de 100 a 160 °C y a una presión de 2.666 hPa (2.000 mmHg) o menor; y
60
en el que la carboximetilcelulosa se mezcla con un grupo hidroxilo que contiene un compuesto que es un alcohol polihídrico o un polietilenglicol multibrazo que tiene un grupo multifuncional en una cantidad de 100 partes por peso o menos, con respecto a 100 partes por peso de carboximetilcelulosa.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la etapa de adherencia se realiza colocando una
65
capa adhesiva de polímero biodegradable situada entre la capa de malla quirúrgica y la capa antiadherente, y realizando un sellado térmico.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el sellado térmico se realiza con una placa calentada a una temperatura de 50 a 200 °C a una presión de $68,95 \times 10^3$ Pa (10 psi) a $103,4214 \times 10^5$ Pa (1.500 psi).

FIG. 1

