

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 675**

51 Int. Cl.:

A61B 50/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2010 PCT/US2010/029233**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2010 WO10117802**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10711810 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2413812**

54 Título: **Dispositivo médico antimicrobiano envasado y método para preparar el mismo**

30 Prioridad:

31.03.2009 US 415600

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

02.12.2019

73 Titular/es:

**ETHICON, INC. (100.0%)
U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876, US**

72 Inventor/es:

**REYHAN, MEHMET y
CERWIN, ROBERT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 733 675 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

Dispositivo médico antimicrobiano envasado y método para preparar el mismo

5 La presente invención se refiere a un dispositivo médico antimicrobiano envasado y a sus métodos de elaboración.

10 Cada año, los pacientes se someten a un gran número de procedimientos quirúrgicos en los Estados Unidos. Los datos actuales muestran que se realizan aproximadamente veintisiete millones de procedimientos por año. Las infecciones postoperatorias o quirúrgicas ("SSI") tienen lugar en aproximadamente del dos al tres por ciento de todos los casos. Esto equivale a más de 675.000 SSI cada año.

15 La aparición de las SSI se asocia a menudo con bacterias que pueden colonizar en dispositivos médicos implantables usados en cirugía. Durante un procedimiento quirúrgico, las bacterias de la atmósfera circundante pueden introducirse en el sitio quirúrgico y adherirse al dispositivo médico. Específicamente, las bacterias pueden propagarse al usar el dispositivo médico implantado como una vía para el tejido circundante. Dicha colonización bacteriana en el dispositivo médico puede llevar a una infección y traumatismo en el paciente. Por consiguiente, las SSI pueden aumentar significativamente el coste del tratamiento para los pacientes.

20 Los dispositivos médicos implantables que contienen agentes antimicrobianos aplicados o incorporados dentro han sido divulgados y/o ejemplificados en la técnica. Ejemplos de tales dispositivos se divulgan en la Solicitud de Patente Europea N° EP 0 761 243. Los dispositivos reales ejemplificados en la solicitud incluyen catéteres French Percuflex. Los catéteres se recubrieron por inmersión en un baño de recubrimiento que contenía éter de 2,4,4'-tricloro-2-hidroxidifenilo (Ciba Geigy Irgasan (DP300)) y otros aditivos. Los catéteres se esterilizaron luego con óxido de etileno y se almacenaron durante treinta días. Los catéteres recubiertos con tales soluciones mostraron propiedades antimicrobianas, es decir, produjeron una zona de inhibición cuando se colocaron en un medio de crecimiento y se desafiaron con microorganismos, durante treinta días después de haber sido recubiertos. No se desprende de la solicitud a qué temperatura se almacenaron los catéteres recubiertos esterilizados.

30 La mayoría de los dispositivos médicos implantables se fabrican, esterilizan y se guardan en envases hasta que se abren para usarlos en un procedimiento quirúrgico. Durante la cirugía, el envase abierto que contiene el dispositivo médico, los componentes del envase contenidos en el mismo, y el dispositivo médico se exponen a la atmósfera de la sala de operaciones, donde pueden introducirse bacterias del aire. La incorporación de propiedades antimicrobianas en el envase y/o los componentes del envase contenidos en el mismo, evita sustancialmente la colonización bacteriana en el envase y los componentes una vez que se ha sido abierto el envase. El envase antimicrobiano y/o los componentes del envase en combinación con la incorporación de propiedades antimicrobianas en el propio dispositivo médico garantizarían sustancialmente un entorno antimicrobiano sobre el dispositivo médico esterilizado. La US 2004/0068293 A1 describe un montaje de sutura antimicrobiana que comprende un compartimento de contención que comprende una o más superficies que tienen un agente antimicrobiano dispuesto en el mismo. La US 2006/0091034 A1 describe un método para elaborar una sutura antimicrobiana que comprende los pasos de posicionar una fuente de agente antimicrobiano dentro de un envase. La WO 2007/038394 A1 describe un cierre para recibir y asegurar desechos médicos.

45 La presente invención se refiere a dispositivos médicos antimicrobianos envasados y a métodos para preparar tales dispositivos médicos envasados. Las reivindicaciones 1 y 11 definen la invención y las reivindicaciones dependientes divulgan las realizaciones preferidas. De acuerdo con la presente invención, un compartimento de contención se forma a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano. Un dispositivo médico se coloca dentro del compartimento de contención y se cubre con una cubierta exterior del envase. Al someter el dispositivo médico envasado a condiciones suficientes, una parte del agente antimicrobiano se transfiere del compartimento de contención al dispositivo médico. La transferencia del agente antimicrobiano es en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano en y alrededor del dispositivo médico, la superficie interior de la cubierta exterior del envase y el compartimento de contención.

50 En una realización, una cantidad eficaz del agente antimicrobiano se transfiere desde el compartimento de contención al dispositivo médico y la superficie interior de la cubierta exterior del envase durante un proceso de esterilización con óxido de etileno.

En otra realización, el dispositivo médico puede estar sustancialmente libre de agente antimicrobiano.

60 En otra realización más, el dispositivo médico puede estar recubierto con un agente antimicrobiano.

En otra realización más, el dispositivo médico envasado de este modo se somete a condiciones suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano mediante un proceso que incluye los pasos de colocar la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención y el dispositivo médico en una unidad de esterilización; calentar la unidad de esterilización a una primera temperatura; ajustar de la presión en la unidad de

esterilización a un primer valor de presión; inyectar vapor en la unidad de esterilización para exponer la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención y el dispositivo médico a vapor de agua durante un primer período de tiempo; ajustar la presión dentro de la unidad de esterilización a un segundo valor de presión; introducir un agente de esterilización química en la unidad de esterilización; mantener el agente de esterilización química en la
 5 unidad de esterilización durante un segundo período de tiempo para hacer que una cantidad suficiente de microorganismos dentro de la cubierta exterior del envase no sean viable; eliminar la humedad residual y el agente de esterilización química del dispositivo médico; y secar el dispositivo médico envasado a un nivel de humedad deseado.

10 En una realización adicional, el compartimento de contención se puede moldear a partir de una resina polimérica que incluye un material polimérico y un agente antimicrobiano, el agente antimicrobiano incluyendo además por lo menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste de un biocida, un desinfectante, un antiséptico, un antibiótico, un péptido antimicrobiano, un bacteriófago lítico, un surfactante; un bloqueador de adherencias; un oligonucleótido, un inhibidor de la bomba de evacuación; un colorante fotosensible, un modulador
 15 inmune y un quelante.

En otra realización adicional, el compartimento de contención se moldea mediante moldeo por inyección.

20 La presente invención también se dirige a un método para preparar un dispositivo médico antimicrobiano envasado, que incluye los pasos de proporcionar un compartimento de contención moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano; colocar un dispositivo médico dentro del compartimento de contención, el dispositivo médico comprendiendo una o más superficies; cubrir el compartimento de contención que tiene el dispositivo médico en una cubierta exterior del envase que tiene una
 25 superficie interior; y someter la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención y el dispositivo médico a condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano desde el compartimento de contención al dispositivo médico, mientras se mantiene una cantidad eficaz del agente antimicrobiano en el compartimento de contención, inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana sobre el dispositivo médico y el compartimento de contención.

30 La presente invención también se refiere a suturas antimicrobianas envasadas y a métodos para preparar tales suturas envasadas. De acuerdo con esto, se forma un compartimento de contención a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano. Una sutura se coloca dentro del compartimento de contención y se cubre con una cubierta exterior del envase. Tras someter la sutura envasada de este modo a condiciones suficientes, una parte del agente antimicrobiano se transfiere del compartimento de
 35 contención a la sutura. La transferencia del agente antimicrobiano es en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano en y alrededor de la sutura, la superficie interior de la cubierta exterior del envase y el compartimento de contención.

40 La presente invención también se dirige a un método para preparar una sutura antimicrobiana envasada. El método puede incluir los pasos de proporcionar un compartimento de contención moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano; colocar una sutura dentro del compartimento de contención, la sutura comprendiendo una o más superficies; cubrir el compartimento de contención que tiene la sutura en una cubierta exterior del envase que tiene una superficie interior; y someter la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención y la sutura a condiciones de tiempo, temperatura y
 45 presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano desde el compartimento de contención a la sutura, mientras se mantiene una cantidad eficaz del agente antimicrobiano en el compartimento de contención, inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana en la sutura y el compartimento de contención

50 En una realización, una cantidad eficaz del agente antimicrobiano se transfiere desde el compartimento de contención a la sutura y la superficie interna de la cubierta exterior del envase durante un proceso de esterilización con óxido de etileno.

55 En otra realización, la sutura puede estar sustancialmente libre de agente antimicrobiano.

En otra realización más, la sutura puede recubrirse con un agente antimicrobiano.

60 En todavía otra realización más, la sutura envasada de este modo se somete a condiciones suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano mediante un proceso que incluye los pasos de cubrir la cubierta exterior del envase y la sutura en una unidad de esterilización; calentar la unidad de esterilización a una primera temperatura; ajustar de la presión en la unidad de esterilización a un primer valor de presión; inyectar vapor en la unidad de esterilización para exponer la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención y la sutura a vapor de agua durante un primer período de tiempo; ajustar la presión dentro de la unidad de esterilización a un segundo valor de presión; introducir un agente de esterilización química en la unidad de
 65 esterilización; mantener el agente de esterilización química en la unidad de esterilización durante un segundo

período de tiempo para hacer que una cantidad suficiente de microorganismos en la superficie interna de la cubierta exterior del envase no sean viable; eliminar la humedad residual y el agente de esterilización química de la sutura; y secando la sutura envasada a un nivel de humedad deseado.

5 En una realización adicional, el compartimento de contención se puede moldear a partir de una resina polimérica que incluye un material polimérico y un agente antimicrobiano, el agente antimicrobiano incluyendo además por lo menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste de un biocida, un desinfectante, un antiséptico, un antibiótico, un péptido antimicrobiano, un bacteriófago lítico, un surfactante; un bloqueador de la adhesión; un oligonucleótido, un inhibidor de la bomba de evacuación; un colorante fotosensible, un modulador inmune y un quelante.

10 En otra realización adicional, el compartimento de contención se moldea mediante moldeo por inyección.

15 La invención se explica adicionalmente en la descripción que sigue, con referencia a los dibujos que ilustran, a modo de ejemplos no limitativos, varias realizaciones de la invención en los que:

La FIG. 1 es una vista en planta superior de un dispositivo médico antimicrobiano envasado del tipo divulgado en la presente, en donde el dispositivo médico es una aguja y sutura individual.

20 La FIG. 2 es una representación fotográfica que muestra la uniformidad de distribución por zona del método de inhibición del compartimento de contención hasta después del proceso de esterilización.

25 La FIG. 3 presenta los datos de la zona de inhibición frente al tiempo para una sutura envasada de acuerdo con la presente.

La FIG. 4 presenta los valores de partes por millón de triclosán frente al tiempo para una sutura envasada de acuerdo con la presente.

30 La FIG. 5 presenta los datos de la zona de inhibición frente al tiempo para una sutura envasada de acuerdo con la presente.

35 LA FIG. 6 presenta los valores de partes por millón de triclosán frente al tiempo para una sutura envasada de acuerdo con la presente.

Se hace referencia ahora a las FIGS. 1-6 en las que se usan números similares para designar elementos similares en todo momento.

40 En referencia ahora a la FIG. 1, el dispositivo médico antimicrobiano envasado 10 incluye un compartimento de contención 12 moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano. Un dispositivo médico 14, que puede ser una aguja 16 y una sutura 18 que tiene una o más superficies 20, se coloca dentro del compartimento de contención 12. El dispositivo médico 14 puede estar inicialmente sustancialmente libre de agente antimicrobiano o, en otra realización, puede recubrirse con un agente antimicrobiano. Puede emplearse una cubierta exterior del envase 22, teniendo la cubierta exterior del envase 22 una superficie interior 24 para colocar el compartimento de contención que tiene dicho dispositivo médico en el mismo.

45 El compartimento de contención 12 del dispositivo médico antimicrobiano envasado 10 incluye un miembro de base 26 y un miembro de cubierta del canal 28. El miembro de base 26 incluye un lado superior, un lado inferior y una periferia exterior 30. Como se muestra, una cubierta exterior del envase 22 puede colocarse sobre el miembro de cubierta del canal 28 y dentro de la periferia exterior 30, para encerrar completamente el dispositivo médico 14. El miembro de base 26 puede ser un miembro con forma sustancialmente oval sustancialmente plano que tiene un eje longitudinal. Mientras que en el caso de suturas envasadas, puede desearse que el miembro de base 26 del dispositivo médico antimicrobiano envasado 10 tenga forma ovalada, pueden usarse otras configuraciones incluyendo circulares, poligonales, cuadradas con esquinas redondeadas, y similares y combinaciones de las mismas y equivalentes de las mismas. La cubierta del canal 28 incluye un lado superior, un lado inferior, una periferia 32 y un eje longitudinal.

50 El dispositivo médico antimicrobiano envasado 10 de la presente invención puede montarse de la siguiente manera. El miembro de base 26 se alinea con el miembro de cubierta del canal 28, de tal manera que los remaches, si se emplean, estén alineados con los orificios de recepción de los remaches, y los pasadores de localización, si se emplean, estén alineados con las aberturas correspondientes. Además, las aberturas del pasador de bobinado, si se emplean, están alineadas con las aberturas correspondientes. Luego, el miembro de cubierta del canal 28 se monta luego en el miembro de base 26, de tal manera que los remaches, si se emplean, se insertan en y a través de los orificios correspondientes y los pasadores de localización, si se emplean, se insertan a través de los orificios 130 correspondientes. Los extremos de los remaches, si se emplean, pueden propagarse usando técnicas

convencionales como calentamiento, tratamientos ultrasónicos y similares, de tal manera que el miembro de la cubierta del canal 28 esté firmemente fijado al miembro de base 26. En esta realización, cuando se forma de este modo el compartimento de contención 12, se forma un canal 34, que puede alojar ventajosamente una sutura para heridas 18.

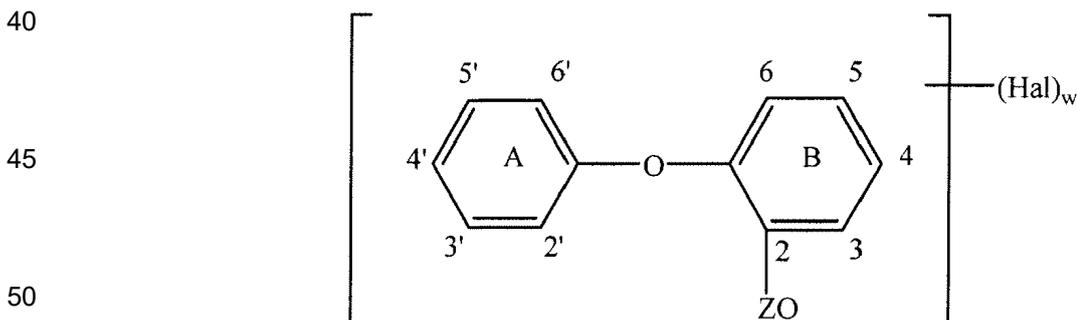
5 Detalles adicionales relacionados con la construcción y la geometría de los compartimentos de contención y los envases formados a partir de los mismos se describen más completamente en las Patentes de Estados Unidos 6.047.815; 6.135.272 y 6.915.623.

10 El compartimento de contención 12 de la presente invención puede fabricarse a partir de materiales moldeables convencionales. Se prefiere especialmente el uso de materiales de poliolefina como el polietileno y el polipropileno, otros materiales termoplásticos, y materiales de poliéster como nailon, y equivalentes de los mismos. Preferiblemente, los compartimentos de contención 12 de la presente invención pueden moldearse por inyección, sin embargo, pueden formarse mediante otros procedimientos convencionales y equivalentes de los mismos, incluyendo el termoconformado. Si se desea, los envases pueden fabricarse como montajes individuales o componentes que se montan después.

15 Las suturas y agujas que pueden envasarse en los envases 10 de la presente invención incluyen agujas quirúrgicas convencionales y suturas quirúrgicas bioabsorbibles y no absorbibles convencionales y equivalentes de las mismas. Los envases de la presente invención son útiles para envasar suturas de diámetro pequeño que anteriormente eran difíciles de envasar en envases de bandejas debido a problemas de extracción o de suspensión tras extraer dicha sutura de los envases. Estos problemas se han superado usando los envases de la presente invención.

20 El material polimérico para su uso en la formación de la resina para su uso en el moldeo del compartimento de contención 12 puede seleccionarse de materiales termoplásticos convencionales como polietileno y polipropileno, de poliésteres como cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, polietileno, poliésteres, incluyendo poli(tereftalato de etileno) (PET), nylon, y equivalentes y mezclas de los mismos. En una realización, puede emplearse polietileno de alta densidad (HDPE) como el material polimérico. Los envases 10 de la presente invención pueden moldearse por inyección, sin embargo, los compartimentos de contención 12 pueden formarse mediante otros procesos convencionales y equivalentes de los mismos, incluyendo termoconformado.

25 Como se ha indicado anteriormente, la resina polimérica usada para moldear el compartimento de contención 12 también incluye un agente antimicrobiano. Los agentes antimicrobianos adecuados pueden seleccionarse de, pero no están limitados a, éteres de hidroxilo halogenados, éteres de aciloxidifenilo o combinaciones de los mismos. En particular, el agente antimicrobiano puede ser un éter de 2-hidroxi difenilo halogenado y/o un éter de 2-aciloxi difenilo halogenado, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 3.629.477, y representado por la fórmula siguiente:



55 En la fórmula anterior, cada Hal representa átomos de halógeno idénticos o diferentes, Z representa hidrógeno o un grupo acilo, y w representa un número entero positivo que varía de 1 a 5, y cada uno de los anillos de benceno, pero preferiblemente el anillo A también puede contener uno o varios grupos alquilo inferior que pueden estar halogenados, un grupo alcoxi inferior, el grupo alilo, el grupo ciano, el grupo amino, o el grupo alcanilo inferior. Preferiblemente, los grupos metilo o metoxi están entre los grupos alquilo inferior y alcoxi inferior útiles, respectivamente, como sustituyentes en los anillos de benceno. Se prefiere un grupo alquilo inferior halogenado, grupo trifluorometilo.

60 La actividad antimicrobiana similar a la de los éteres de halógeno-o-hidroxidifenilo de la fórmula anterior también se logra usando los derivados O-acilo de los mismos que se hidrolizan parcial o completamente bajo las condiciones para su uso en la práctica. Los ésteres de ácido acético, ácido cloroacético, ácido metil o dimetil carbámico, ácido benzoico, ácido clorobenzoico, ácido metilsulfónico y ácido clorometilsulfónico son particularmente adecuados.

Un agente antimicrobiano particularmente preferido dentro del alcance de la fórmula anterior es el éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo, comúnmente referido como triclosán (fabricado por Ciba Geigy con el nombre comercial Irgasan DP300 o Irgacare MP). El triclosán es un sólido en polvo blanco con un ligero olor aromático/fenólico. Como puede apreciarse, es un compuesto aromático clorado que tiene grupos funcionales representativos de tanto éteres como fenoles. El triclosán es solo ligeramente soluble en agua, pero soluble en etanol, éter dietílico y soluciones básicas más fuertes como hidróxido de sodio 1M. El triclosán se puede elaborar a partir de la oxidación parcial de benceno o ácido benzoico, mediante el proceso de cumeno, o mediante el proceso de Raschig. También se puede encontrar como producto de la oxidación del carbón.

El triclosán es un agente antimicrobiano de amplio espectro que se ha usado en una variedad de productos y es eficaz contra una serie de organismos asociados comúnmente con las SSI. Tales microorganismos incluyen, pero no están limitados a, el género *Staphylococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, y combinaciones de los mismos.

Además de los agentes antimicrobianos descritos anteriormente, el dispositivo médico puede tener opcionalmente un biocida, un desinfectante y/o un antiséptico, incluyendo pero no limitado a, alcoholes como etanol e isopropanol; aldehídos como glutaraldehído y formaldehído; anilidas como triclorocarbanilida; biguanidas como clorhexidina; agentes liberadores de cloro como hipoclorito de sodio, dióxido de cloro y clorito de sodio acidificado; agentes liberadores de yodo como povidona yodada y poloxámero yodada; metales como nitrato de plata, sulfadiazina de plata, otros agentes de plata, cobre-8-quinolato y tioles de bismuto; compuestos de peróxígeno como peróxido de hidrógeno y ácido peracético; fenoles; compuestos de amonio cuaternario como cloruro de benzalconio, cetrimida y compuestos de ionenos-amonio policuaternario. El dispositivo médico puede tener opcionalmente antibióticos, incluyendo pero no limitados a, penicilinas, como amoxicilina, oxacilina y piperacilina; cefalosporinas parenterales como cefazolina, cefadroxilo, cefoxitina, cefprozilo, cefotaxima y cefdinir; monobactamas como aztreonam; inhibidores de beta-lactamasa como sulbactam ácido clavulánico; glucopéptidos como vancomicina; polimixina; quinolonas como ácido nalidíxico, ciprofloxacina y levaquin; metranidazol; novobiocina; actinomicina; rifampicina; aminoglucósidos como neomicina y gentamicina; tetraciclinas como doxiciclina; cloranfenicol; macrólidos como eritromicina; clindamicina; sulfonamida como sulfadiazina; trimetoprima; antibióticos tópicos; bacitracina; gramicidina; mupirocina; y/o ácido fusídico. Opcionalmente, el dispositivo médico puede tener péptidos antimicrobianos como defensinas, magainina y nisina; bacteriófago lítico; surfactantes; bloqueadores de la adhesión como anticuerpos, oligosacáridos y glucolípidos; oligonucleótidos como ARN antisentido; inhibidores de la bomba de evacuación; colorantes fotosensibles como porfirinas; moduladores inmunes como factores de crecimiento, interleucinas, interferones y antígenos sintéticos; y/o quelantes como EDTA, hexametrafosfato de sodio, lactoferrina y transferrina.

Para formar la resina polimérica usada para moldear el compartimento de contención 12, los gránulos de un agente antibacteriano, como el triclosán, 4% en peso, pueden mezclarse mecánicamente con gránulos de una mezcla de colorante de dióxido de titanio, 3% en peso, y los gránulos de un agente desmoldeante estándar, como ampacient, 3% en peso. La mezcla así formada puede extraerse usando un equipo convencional para formar una mezcla de colorante. La mezcla extruida de triclosán/colorante/agente desmoldeante puede mezclarse con un polímero de polietileno de alta densidad (HDPE) para formar la resina que se usará en la fabricación de los compartimentos de contención, como bandejas de sujeción de sutura. La resina polimérica resultante puede moldearse por inyección para formar compartimentos de contención de dos componentes 12.

Una realización del dispositivo médico antimicrobiano envasado incluye un compartimento de contención para asegurar el dispositivo médico que reside en él, el compartimento de contención moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano. Un dispositivo médico que comprende una o más superficies se coloca dentro del compartimento de contención. Se puede emplear una cubierta exterior del envase que tiene una superficie interior para cubrir el compartimento de contención y la sutura.

En una realización, el dispositivo médico colocado dentro del compartimento de contención puede estar inicialmente sustancialmente libre de agente antimicrobiano. Por "inicialmente sustancialmente libre" se entiende que el dispositivo médico colocado de este modo dentro del compartimento de contención no ha sido tratado o recubierto con un agente que tenga eficacia como agente antimicrobiano antes de colocarlo dentro del compartimento de contención. En otra realización, el dispositivo médico colocado dentro del compartimento de contención puede estar recubierto con un agente antimicrobiano. Por "recubierto con un agente antimicrobiano" se entiende que el dispositivo médico colocado de este modo dentro del compartimento de contención ha sido tratado o recubierto con un agente que tiene eficacia como agente antimicrobiano antes de colocarlo dentro del compartimento de contención.

Como se tratará con mayor detalle a continuación, antes del uso, el dispositivo médico antimicrobiano envasado, que incluye la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención y el dispositivo médico puede someterse a condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz de agente antimicrobiano desde el compartimento de contención al dispositivo médico y la superficie interior de la

5 cubierta exterior del envase, a la vez que mantiene una cantidad eficaz de dicho agente antimicrobiano en el compartimento de contención, inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana en el dispositivo médico y el compartimento de contención. Este mecanismo de transferencia por vapor también puede aumentar la eficacia antimicrobiana para dispositivos médicos que hayan sido tratados o recubiertos con un agente que tiene
10 eficacia como agente antimicrobiano antes de colocarlo dentro del compartimento de contención cuando el compartimento de contención se ha formado usando las resinas descritas en la presente. En una realización, la cantidad eficaz de dicho agente antimicrobiano transferida desde el compartimento de contención al dispositivo médico y la superficie interna de la cubierta exterior del envase se transfiere durante un proceso de esterilización con óxido de etileno.

15 En otra realización, el dispositivo médico envasado incluye un compartimento de contención moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano; una sutura que comprende una o más superficies y colocada dentro del compartimento de contención; y una cubierta exterior del envase que tiene una superficie interior para cubrir el compartimento de contención que tiene la sutura en el mismo. En una realización, la sutura colocada dentro del compartimento de contención está sustancialmente libre de agente antimicrobiano. En otra realización, la sutura colocada dentro del compartimento de contención está recubierta con un agente antimicrobiano. En otra realización más, el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste de éteres de hidroxilo halogenados, éteres de aciloxidifenilo y combinaciones de los mismos.

20 Como con el dispositivo médico envasado divulgado en la presente, antes del uso, la sutura antimicrobiana envasada, que incluye la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención y la sutura puede someterse a condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz de un agente antimicrobiano desde el compartimento de contención a la sutura y la superficie interior de la cubierta exterior del envase, mientras se retiene una cantidad eficaz de dicho agente microbiano en el compartimento de contención, inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana en la sutura y el compartimento de contención. Este mecanismo de transferencia por vapor también puede aumentar la eficacia antimicrobiana para las suturas que se han tratado o recubierto con un agente que tiene eficacia como agente antimicrobiano antes de colocarlas dentro del compartimento de contención cuando el compartimento de contención se ha formado usando las resinas descritas en la presente. En una realización, la cantidad eficaz de dicho agente antimicrobiano transferida desde el
30 compartimento de contención al dispositivo médico y la superficie interior de la cubierta exterior del envase se transfiere durante un proceso de esterilización con óxido de etileno.

35 Los dispositivos médicos descritos en la presente son generalmente dispositivos médicos implantables, que incluyen, pero no están limitados a, suturas mono y multifilamento, mallas quirúrgicas como mallas de reparación de hernias, tapones para hernias, espaciadores de semillas braquiales, clips de sutura, anclajes de sutura, mallas y películas para la prevención de la adhesión y clips de nudo de sutura. También se incluyen dispositivos médicos implantables que son absorbibles y no absorbibles. Un polímero absorbible se define como un polímero que, cuando se expone a condiciones fisiológicas, se degradará y será absorbido por el cuerpo durante un período de tiempo. Los dispositivos médicos absorbibles se forman típicamente a partir de polímeros absorbibles convencionales generalmente conocidos que incluyen, pero no están limitados a, glicólido, lactida, copolímeros de glicólido o mezclas de polímeros como polidioxanona, policaprolactona y equivalentes de los mismos. Preferiblemente, los polímeros incluyen materiales poliméricos seleccionados del grupo que consiste de más de aproximadamente el 70% de glicólido polimerizada, más de aproximadamente el 70% de lactida polimerizada, 1,4-dioxan-2-ona polimerizada, más de aproximadamente el 70% de polipéptido, copolímeros de glicólido y lactida, más de aproximadamente el 70% de celulósicos y derivados celulósicos. Los ejemplos del dispositivo médico absorbible incluyen suturas mono y multifilamento. La sutura multifilamento incluye suturas en las que una pluralidad de filamentos se forma en una estructura trenzada. Los ejemplos de dispositivos médicos no absorbibles incluyen suturas mono y multifilamento, mallas quirúrgicas como malla de reparación de hernias, tapones de hernias y espaciadores de semillas braquiales, que pueden ser poliméricos o no poliméricos.

50 Para realizaciones de la presente invención que contemplan el uso de un dispositivo médico que será tratado o recubierto con un agente que tenga eficacia como agente antimicrobiano antes del envasado, es ventajoso usar una composición de recubrimiento como vehículo para administrar el agente antimicrobiano a la superficie del dispositivo donde dicho recubrimiento ya se usa convencionalmente en la fabricación del dispositivo como, por ejemplo, suturas de multifilamentos absorbibles y no absorbibles. Ejemplos de dispositivos médicos, así como recubrimientos que pueden aplicarse a los mismos, pueden encontrarse en las Patentes de Estados Unidos 4.201.216; 4.027.676; 4.105.034; 4.126.221; 4.185.637; 3.839.297; 6.260.699; 5.230.424; 5.555.976; 5.868.244; y 5.972.008. Como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 4.201.216, la composición de recubrimiento puede incluir un polímero formador de películas y una sal sustancialmente insoluble en agua de un ácido graso C₆ o superior. Como otro ejemplo, una composición de recubrimiento absorbible que puede usarse para un dispositivo médico absorbible puede incluir poli(oxilatos de alquileño) en donde las fracciones de alquileño se derivan de dioles C₆ o mezclas de C₄ a C₁₂, que se aplican a un dispositivo médico a partir de una solución solvente, como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 4.105.034. Las composiciones de recubrimiento de la presente invención pueden incluir un polímero o copolímero, que puede incluir lactida y glicólido, como agente aglutinante. Las composiciones también pueden incluir estearato de calcio, como lubricante, y un agente antimicrobiano. Sin
65

embargo, los dispositivos médicos que no emplean convencionalmente un recubrimiento en el proceso de fabricación también pueden recubrirse con una composición que comprende un agente antimicrobiano. El recubrimiento puede aplicarse al dispositivo, por ejemplo, mediante recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por caída suspendida o cualquier otro medio de recubrimiento convencional.

Los dispositivos médicos absorbibles son sensibles a la humedad, es decir, son dispositivos que se degradarán si se exponen a la humedad en la atmósfera o en el cuerpo. Los expertos en la técnica saben que los dispositivos médicos elaborados a partir de polímeros absorbibles pueden deteriorarse y perder su resistencia si entran en contacto con vapor de agua antes de su uso durante la cirugía. Por ejemplo, la propiedad deseable de la retención de la resistencia a la tracción in vivo para las suturas se perderá rápidamente si las suturas se exponen a la humedad durante un período de tiempo significativo antes de su uso. Por lo tanto, es deseable usar un envase herméticamente cerrado para dispositivos médicos absorbibles. En la presente se entiende que un envase herméticamente sellado es un envase hecho de un material que sirve como barrera estéril y barrera de gas, es decir, evita o inhibe sustancialmente la permeación de la humedad y el gas.

Los materiales útiles para construir el envase para dispositivos médicos absorbibles, por ejemplo, incluyen productos de láminas metálicas convencionales de una sola capa y de múltiples capas, referidas a menudo como láminas termosellables. Estos tipos de productos de lámina se describen en la Patente de Estados Unidos N° 3.815.315. Otro tipo de producto de lámina que puede utilizarse es un laminado de láminas al que se hace referencia en el campo de la técnica como lámina desprendible. Los ejemplos de tales láminas y sustratos desprendibles se divulgan en la Patente de Estados Unidos N° 5.623.810. Si se desea, pueden usarse películas de polímeros no metálicos convencionales además de o en lugar de una lámina metálica para formar el envase para dispositivos médicos absorbibles. Tales películas son poliméricas y pueden incluir poliolefinas, poliésteres, acrílicos y similares convencionales, combinaciones de los mismos y laminados. Estas películas poliméricas inhiben sustancialmente la permeación de humedad y de oxígeno y pueden recubrirse con recubrimientos convencionales como, por ejemplo, recubrimientos minerales que disminuyen o reducen la intrusión de gas. El envase puede comprender una combinación de polímero y láminas metálicas, en particular un compuesto de múltiples capas de polímero/lámina metálica.

Los dispositivos médicos no absorbibles pueden envasarse en cualquiera de los materiales descritos anteriormente. Además, es deseable envasar dispositivos médicos no absorbibles en un envase hecho de un material que sirva como barrera estéril, como un material poroso, es decir, papel de grado médico, o una película polimérica que sea permeable a la humedad y al gas, es decir, Tyvek® film, fabricada por DuPont y fabricada con fibras de polietileno de alta densidad.

Los envases para agujas quirúrgicas, suturas y combinaciones que incluyen la sutura y una aguja quirúrgica comprenden típicamente una bandeja de sutura como el compartimento de contención, para sostener de forma segura la sutura y/o la aguja quirúrgica en su sitio. En la presente se contemplan tipos diferentes a los mostrados en la FIG. 1. Estos otros diseños incluyen típicamente una bandeja de plástico moldeado que tiene un suelo central rodeado por un canal de bobinado exterior para recibir y retener una sutura, por ejemplo, un canal oval. El compartimento de contención puede incluir además una cubierta de plástico o papel de grado médico que puede montarse en la parte superior del canal de bobinado, o la bandeja de plástico moldeada puede tener elementos de retención moldeados, para mantener la sutura en el canal. Los compartimentos de contención que tienen canales de bobinado se ilustran en las siguientes: Patentes de Estados Unidos N° 4.967.902, 5.213.210 y 5.230.424.

Los microorganismos del género *Staphylococcus* son los más prevalentes de todos los organismos asociados con la infección del sitio quirúrgico relacionada con el dispositivo. *S. aureus* y *S. epidermidis* están comúnmente presentes en la piel de los pacientes y, como tal, se introducen fácilmente en las heridas. Uno de los agentes antimicrobianos más eficaces contra el estafilococo es el éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo. Este compuesto tiene una concentración inhibidora mínima (MIC) contra *S. aureus* de 0.01 ppm, como se mide en un medio de crecimiento adecuado y según lo descrito por Bhargava, H. et al en el *American Journal of Infection Control*, junio de 1996, páginas 209-218. La MIC para un agente antimicrobiano particular y un microorganismo particular se define como la concentración mínima de ese agente antimicrobiano que debe estar presente en un medio de crecimiento por lo demás adecuado para ese microorganismo, para hacer que el medio de crecimiento sea inadecuado para ese microorganismo, es decir, la concentración mínima para inhibir el crecimiento de ese microorganismo. La frase "una cantidad suficiente para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana" como se usa en la presente se define como la concentración inhibidora mínima para *S. aureus* o mayor.

Una demostración de esta MIC se ve en el método de susceptibilidad de difusión en disco. Un disco de papel de filtro, u otro objeto, impregnado con un agente antimicrobiano particular se aplica a un medio de agar que se inocula con el organismo de prueba. Cuando el agente antimicrobiano se difunde a través del medio, y siempre que la concentración del agente antimicrobiano esté por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM), ninguno de los organismos susceptibles crecerá en o alrededor del disco a cierta distancia. Esta distancia se llama zona de inhibición. Suponiendo que el agente antimicrobiano tenga una tasa de difusión en el medio, la presencia de una zona de inhibición alrededor de un disco impregnado con un agente antimicrobiano indica que el organismo está

inhibido por la presencia del agente antimicrobiano en el medio de crecimiento por lo demás satisfactorio. El diámetro de la zona de inhibición es inversamente proporcional a la MIC.

Alternativamente, la concentración de triclosán presente en la superficie de un dispositivo médico como una sutura recubierta puede ser mayor que aproximadamente 0,01 ppm (recubrimiento peso/peso) o entre aproximadamente 30 ppm y 5.000 ppm (sutura peso/peso). La concentración de triclosán en la superficie del envase o el compartimento de contención puede estar entre aproximadamente 5 ppm y 5.000 ppm (peso/peso del envase o compartimento). Para otras aplicaciones particulares, sin embargo, pueden ser útiles cantidades más alta de agente antimicrobiano y deben considerarse bien dentro del alcance de la presente invención.

De acuerdo con varios métodos de la presente invención, se proporciona un compartimento de contención que se ha moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano. En una realización, puede proporcionarse un dispositivo médico que inicialmente está sustancialmente libre de un agente antimicrobiano. El dispositivo médico se coloca dentro del compartimento de contención. El compartimento de contención que tiene la sutura se cubre con una cubierta exterior del envase que tiene una superficie interior. Posteriormente, la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención y el dispositivo médico se someten a condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una parte del agente antimicrobiano desde el compartimento de contención al dispositivo médico y la superficie interior de la cubierta exterior del envase.

La tasa de transferencia de un agente antimicrobiano como el triclosán del compartimento de contención al dispositivo médico y la superficie interior de la cubierta exterior del envase depende sustancialmente de las condiciones de tiempo, temperatura y presión bajo las cuales se procesa, almacena y maneja el envase con el compartimento de contención y el dispositivo médico. Por ejemplo, se ha observado que el triclosán es capaz de transferirse desde una sutura a un compartimento de contención (en un vial cerrado a presión atmosférica) cuando la temperatura se mantiene a 55° C durante un período de tiempo. Las condiciones para transferir por vapor eficazmente un agente antimicrobiano como el triclosán incluyen un ambiente cerrado, presión atmosférica, una temperatura de más 40° C, durante un período de tiempo que varía de 4 a 8 horas. También se incluye cualquier combinación de presión y temperatura para aplicar una presión parcial para el agente antimicrobiano que sea igual a la presión parcial aplicada bajo las condiciones descritas anteriormente, en combinación con un período de tiempo suficiente para obtener una cantidad o concentración eficaz de agente antimicrobiano en el compartimento de contención, el dispositivo médico y la superficie interior de la cubierta exterior del envase, es decir, la concentración inhibidora mínima (MIC) o más. Específicamente, un experto en la técnica sabe que si se reduce la presión, la temperatura puede reducirse para efectuar la misma presión parcial. Alternativamente, si se reduce la presión y la temperatura se mantiene constante, el tiempo requerido para producir una cantidad o concentración eficaz del agente antimicrobiano en el compartimento de contención, el dispositivo médico y la superficie interior de la cubierta exterior del envase pueden acortarse. Mientras una parte del agente antimicrobiano se transfiere desde el compartimento de contención al dispositivo médico y la superficie interior de la cubierta exterior del envase durante este proceso, una segunda parte se retiene en la superficie del compartimento de contención. Por consiguiente, después de la transferencia, el dispositivo médico y el envase y/o el compartimento de contención contienen el agente antimicrobiano en una cantidad eficaz para inhibir sustancialmente la colonización bacteriana en el mismo y en los alrededores.

Los dispositivos médicos típicamente se esterilizan para hacer que los microorganismos localizados en ellos no sean viables. En particular, en el campo de la técnica se entiende por estéril un nivel mínimo de aseguramiento de esterilidad de 10^{-6} . Ejemplos de procesos de esterilización se describen en las Patentes de Estados Unidos 3.815.315; 3.068.864; 3.767.362; 5.464.580; 5.128.101; y 5.868.244. Específicamente, los dispositivos médicos absorbibles pueden ser sensibles a la radiación y al calor. Por consiguiente, puede ser deseable esterilizar tales dispositivos usando gases o agentes esterilizantes convencionales como, por ejemplo, gas de óxido de etileno.

A continuación se describe un proceso de esterilización con óxido de etileno, ya que las condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una parte del agente antimicrobiano desde el dispositivo médico al envase y/o compartimento de contención, están presentes en un proceso de esterilización con óxido de etileno. Sin embargo, las condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir el agente antimicrobiano del dispositivo médico al envase y/o compartimento de contención pueden efectuarse solas o en otros tipos de procesos de esterilización, y no están limitados a un proceso de esterilización con óxido de etileno o a los procesos de esterilización en general.

Como se ha tratado anteriormente, los dispositivos médicos absorbibles son sensibles a la humedad y, por lo tanto, se envasan a menudo en envases herméticamente sellados, como envases de papel de aluminio sellado. Sin embargo, los envases de papel de aluminio sellados también son impermeables al gas esterilizante. Para compensar esto y utilizar envases de papel de aluminio en procesos de esterilización con gas de óxido de etileno, se han desarrollado procesos usando envases de papel de aluminio que tienen respiraderos permeables o impermeables a los gases (por ejemplo, el polímero TYVEK®). Los respiraderos permeables a los gases se montan en

un extremo abierto del envase y permiten el paso de aire, vapor de agua y óxido de etileno al interior del envase. Una vez que se ha completado el proceso de esterilización, el envase se sella adyacente al respiradero, y el respiradero se corta o se elimina de otra manera, produciendo de este modo un envase sellado herméticamente impermeable a los gases. Otro tipo de envase de papel de aluminio que tiene un respiradero es un envase tipo bolsa que tiene un respiradero montado adyacente a un extremo del envase, en donde el respiradero está sellado a un lado del envase creando una sección ventilada. Después de que se ha completado el proceso de esterilización, el envase se sella adyacente a la ventilación, y se corta el envase por la sección ventilada

El dispositivo médico puede estar sustancialmente libre y, preferiblemente, completamente libre, de agente antimicrobiano antes de la transferencia del agente antimicrobiano del compartimento de contención al dispositivo médico y la superficie interna de la cubierta exterior del envase. El dispositivo médico puede colocarse primero dentro del compartimento de contención, si es necesario, y luego dentro del envase. Después de que se hayan formado el sello periférico y los sellos laterales en el envase, el dispositivo médico envasado puede colocarse en una unidad de esterilización con óxido de etileno convencional. Si el envase es un envase de papel de aluminio, se pueden usar los respiraderos permeables a los gases descritos anteriormente. Antes del inicio del ciclo, la unidad de esterilización se puede calentar a una temperatura interna de aproximadamente 25° C. La unidad de esterilización se mantiene a aproximadamente de 22 a 37° C a lo largo de los ciclos de humidificación y esterilización. Luego, puede extraerse un vacío en la unidad de esterilización para lograr un vacío de aproximadamente 1,8 a 6,0 kPa. En un ciclo de humidificación, puede inyectarse luego vapor para proporcionar una fuente de vapor de agua para el producto que se va a esterilizar. Los dispositivos médicos envasados pueden exponerse a vapor de agua en la unidad de esterilización durante un período de tiempo de aproximadamente 60 a 90 minutos. Sin embargo, los tiempos pueden variar dependiendo del dispositivo médico que se esté esterilizando.

Después de esta parte de humidificación del ciclo, la unidad de esterilización puede presurizarse mediante la introducción de gas inerte seco, como gas nitrógeno, a una presión de entre aproximadamente 42 y 48 kPa. Una vez que se alcanza la presión deseada, puede introducirse óxido de etileno puro en la unidad de esterilización hasta que la presión alcance aproximadamente 95 kPa. El óxido de etileno puede mantenerse durante un período de tiempo eficaz para esterilizar el dispositivo médico envasado. Por ejemplo, el óxido de etileno puede mantenerse en la unidad de esterilización durante de aproximadamente 360 a aproximadamente 600 minutos para las suturas quirúrgicas. El tiempo requerido para esterilizar otros dispositivos médicos puede variar dependiendo del tipo de producto y el envase. El óxido de etileno puede luego evacuarse de la unidad de esterilización y la unidad puede mantenerse al vacío a una presión de aproximadamente 0,07 kPa durante aproximadamente de 150 a 300 minutos para eliminar la humedad residual y el óxido de etileno de los dispositivos médicos envasados esterilizados. La presión en la unidad de esterilización se puede devolver a la presión atmosférica.

La siguiente etapa del proceso es un ciclo de secado. El dispositivo médico envasado puede secarse por exposición a nitrógeno seco y vacío durante una serie de ciclos suficiente para eliminar eficazmente la humedad residual y el vapor de agua del dispositivo médico envasado a un nivel preseleccionado. Durante estos ciclos, el dispositivo médico envasado puede ser sometido a una serie de aumentos y disminuciones de la presión, a temperaturas superiores a la temperatura ambiente. Específicamente, la temperatura de la camisa de la cámara de secado puede mantenerse a una temperatura de entre aproximadamente 53° C y 57° C durante el ciclo de secado. Sin embargo, pueden emplearse temperaturas más altas, como de aproximadamente 65° C a 70° C para las suturas, y más altas dependiendo del dispositivo médico que se esté esterilizando. Un ciclo de secado típico incluye los pasos de aumentar la presión con nitrógeno a aproximadamente 100 kPa, evacuar la cámara a una presión de aproximadamente 0,07 kPa durante un período de 180 a 240 minutos, reintroducir nitrógeno a una presión de 100 kPa y hacer circular el nitrógeno durante aproximadamente 90 minutos, evacuar la cámara a una presión de aproximadamente 0,01 kPa durante un período de aproximadamente 240 a 360 minutos y mantener una presión de no más de 0,005 kPa durante un período adicional de 4 a 96 horas. Al final de los ciclos de humidificación, esterilización y secado, que suele llevar aproximadamente 24 horas, el recipiente se devuelve a presión ambiente con nitrógeno gaseoso seco. Una vez completado el secado al nivel de humedad preseleccionado, el dispositivo médico envasado puede retirarse de la cámara de secado y almacenarse en una área de almacenamiento con humedad controlada.

Tras completar el proceso de esterilización, el dispositivo médico antimicrobiano, la cubierta exterior del envase y el compartimento de contención tienen en los mismos una cantidad del agente antimicrobiano eficaz para inhibir sustancialmente la colonización de bacterias en o adyacente al dispositivo antimicrobiano, el envase y/o el compartimento de contención.

Ejemplo 1

En la preparación para formar un compartimento de contención del tipo divulgado en la presente, los gránulos del agente antibacteriano triclosán, 4% en peso, se mezclaron mecánicamente con gránulos de una mezcla de colorante de dióxido de titanio, 3% en peso, y gránulos de un agente desmoldeante estándar, (ampacent), 3% en peso. La mezcla se extruyó para formar una mezcla colorante. La mezcla de triclosán/colorante/agente desmoldeante extruida se combinó luego con un polímero de polietileno de alta densidad (HDPE) para formar la

resina a usar en la fabricación de los compartimentos de contención.

La resina polimérica resultante se moldeó luego por inyección para formar compartimentos de contención de dos componentes para usar como bandejas de sutura. Como se divulga en la presente, un componente es un miembro de cubierta del canal y el segundo, un miembro de base. La construcción y la geometría de las bandejas de sujeción de sutura son como se muestra en la FIG. 1 y similares a las descritas en las Patentes de Estados Unidos 6.047.815; 6.135.272; y 6.915.623. Las bandejas preparadas como se ha descrito anteriormente pesaron 3 gramos cada una y contenían aproximadamente 11,2 mg de triclosán. Los miembros de la cubierta del canal y los miembros de base de cada bandeja se unieron mediante unión ultrasónica.

Ejemplo 2

El envase de sutura se montó de la siguiente manera: una sutura de Vicryl® de 27" (685,8 mm), tamaño 1 y teñida (una sutura de multifilamento trenzada compuesta por un copolímero hecho de 90% de glicolida y 10% de L-lactida, que está disponible comercialmente de Ethicon, Inc.), inicialmente sustancialmente libre de agentes antimicrobianos, se colocó en el miembro de base de la bandeja de sutura y se cubrió con el miembro de la cubierta del canal. Los montajes de la bandeja de sutura, teniendo cada uno la sutura y la bandeja de la sutura de dos componentes compuesta de HDPE y triclosán, se dispusieron en cavidades separadas creadas en material de embalaje de papel de aluminio desprendible, es decir, compuesto de lámina de aluminio recubierto con ácido etil acrílico, que tiene un respiradero Tyvek® permeable a los gases montado en un extremo abierto del material de envase para permitir el paso de aire, vapor de agua y óxido de etileno al interior de las cavidades dentro del material de envase. Los montajes de sutura se esterilizaron luego con óxido de etileno, los cuales se sometieron convenientemente sometidos a las condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano de la fuente del agente antimicrobiano, es decir, la bandeja de sutura que incorpora triclosán, a la sutura.

Ejemplo 3

Después de que se hubo completado el proceso de esterilización, las cavidades individuales se sellaron y la ventilación permeable a los gases se excluyó eficazmente para formar envases sellados, cada uno teniendo un montaje de sutura contenido en el mismo.

Las suturas de Vicryl® esterilizadas del Ejemplo 2 se sometieron luego a un estudio emparejado, es decir, se usaron las mismas muestras de sutura para los estudios de estabilidad, midiendo la concentración de triclosán (ppm) en la sutura a lo largo del tiempo y la zona de prueba de inhibición (ZOI). Además, se sometió una sutura de Vicryl® del Ejemplo 2 a un estudio de uniformidad para determinar si el triclosán se distribuyó o no uniformemente a lo largo de la longitud de la sutura.

Ejemplo 3A - Pruebas de estabilidad de partes por millón

Las muestras de sutura del Ejemplo 2 se dividieron en dos grupos y se colocaron en cámaras para realizar pruebas de estudios de estabilidad a largo plazo, a 25 y 50 grados C. El estudio midió la cantidad de triclosán presente en la sutura en partes por millón, compilando los datos durante un período de dos años. El triclosán tenía vapor transferido de la bandeja de sujeción de la sutura a la sutura durante el proceso de esterilización. Los datos de este estudio se encuentran en la Tabla 1.

Ejemplo 3B - Prueba de zona de inhibición

Los datos incluidos en la tabla a continuación provienen de la prueba de zona de inhibición realizada en las suturas, cuando se desafiaron con Escherichia coli ATCC 8739 cultivadas en caldo de soja tríptica a 37° C durante 24 h. El cultivo se diluyó en solución salina estéril al 0,85% para crear inóculos con concentraciones de aproximadamente 1.000.000 cfu (unidades formadoras de colonias) por mililitro. Para la prueba, las suturas que se habían sometido a la prueba de estabilidad descrita en el Ejemplo 3A se cortaron asépticamente en piezas de 5 cm. Las piezas se colocaron en placas Petri estériles separadas con 0,1 ml de inóculo. Se vertió agar de soja tríptico en las placas y las placas se incubaron a 37° C durante 48 h. Las zonas de inhibición se leyeron como la distancia en milímetros desde la sutura hasta el borde del crecimiento visible. Ver la Tabla 1.

Tabla 1 Estudios emparejados de sutura de Vicryl® teñida de tamaño 1

| Tiempo (días) | 11,2 mg (4% en peso) de Triclosán ZOI (mm) | 11,2 mg (4% en peso) de Triclosán ppm | Grados de temperatura C |
|---------------|---|--|-------------------------|
| 0 | 8.7 | 1322 | 25 |
| 30 | 11.1 | 1313 | 25 |
| 90 | 9.7 | 1212 | 25 |
| 150 | 10.3 | 1276 | 25 |
| 270 | 8.2 | 1344 | 25 |
| 360 | 9.5 | 1218 | 25 |
| 940 | 9.7 | 1395 | 25 |
| 0 | 8.7 | 1322 | 50 |
| 30 | 9.0 | 1389 | 50 |
| 90 | 10.6 | 1484 | 50 |
| 150 | 10.2 | 1346 | 50 |
| 360 | 7.4 | 1291 | 50 |
| 940 | 9.7 | 1476 | 50 |

Las bandejas fabricadas con 11,2 mg de triclosán produjeron una sutura que presentó una zona de inhibición de 8,7 mm contra *E. coli* al inicio del estudio. La sutura contenía 1322 ppm de triclosán al inicio del estudio y 1476 ppm después de 940 días. Los resultados de las pruebas descritas en la presente muestran que el uso de un agente antimicrobiano incluido integralmente en el polímero que forma la bandeja de sujeción de suturas es un medio eficaz para generar un producto que muestra una zona de inhibición cuando se estimula con *E. coli*.

Ejemplo 3C - Estudio de uniformidad de distribución de triclosán

El propósito de este estudio es determinar si el triclosán está o no distribuido uniformemente en y sobre la sutura, es decir, si el triclosán que tenía vapor transferido de la bandeja de sutura a la sutura se transfirió o no uniformemente a las suturas independientemente de la posición de la sutura en la bandeja. La FIG. 2 ilustra un envase de sutura vacío del Ejemplo 2 usado en este estudio. Los lados a, b, c y d se identifican en la FIG. 2 y corresponden a los lados a, b, c, y d de la FIG. 1.

Se abrió un envase de la sutura Vicryl® del Ejemplo 2 para revelar las suturas internas. Se cortó una longitud de sutura que incluía una circunferencia completa de la bandeja del conjunto. La pieza se cortó adicionalmente en cuatro tiras, una de cada uno de los cuatro cuadrantes del envase, a, b, c y d. Se realizó una prueba de zona de inhibición en estas muestras. La FIG. 2 muestra el tamaño de la zona de inhibición para cada lado, probando que la posición de la sutura en el envase no afecta significativamente el tamaño de la zona de inhibición. Por lo tanto, el triclosán se depositó uniformemente por todo el envase.

De manera idéntica, los ensayos se realizaron en suturas construidas de siete materiales: Vicryl® recubierto (poliglactina 910), PDS-II (polidioxanona), Monocryl® Plus (poliglecaprone 25), Nylon Ethilon®, Poliéster Ethibond Excel®, Polipropileno Prolene® y seda, probando 3 tamaños de cada sutura: 1, 2/0 y 6/0. La cantidad de triclosán añadido al polímero HDPE incluyó los valores en el intervalo de 2 a 9, específicamente: 2, 4, 6 y 9% en peso de HDPE. Los porcentajes en peso de triclosán ascendieron a 5,3, 11,2, 17,1 y 27,1 mg de triclosán por bandeja de 3 g respectivamente, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2 Estudios emparejados de sutura Vicryl® teñida de tamaño 1

| Tiempo | 5. mZm | 11. mZm | 17. mZm | V27. mZm | 5. mPP | 11. mPP | 17. mPP | 27. mPP | Tem c |
|--------|--------|---------|---------|----------|--------|---------|---------|---------|-------|
| 0 | 6. | 8. | 10. | 9. | 56 | 132 | 241 | 386 | 2 |
| 3 | 6. | 11. | 17. | 18. | 58 | 131 | 230 | 392 | 2 |
| 9 | 7. | 9. | 14. | 18. | 60 | 121 | 228 | 386 | 2 |
| 15 | 8. | 10. | 11. | 15. | 55 | 127 | 255 | 409 | 2 |
| 27 | 5. | 8. | | | 62 | 134 | | | 2 |
| 36 | 7. | 9. | | | 58 | 121 | | | 2 |
| 94 | 7. | 9. | 13. | 19. | 57 | 139 | 246 | 397 | 2 |
| 0 | 6. | 8. | 10. | 9. | 56 | 132 | 241 | 386 | 5 |

(continuación)

| | Tiempo | 5. mZm | 11. mZm | 17. mZm | V27. mZm | 5. mPP | 11. mPP | 17. mPP | 27. mPP | Tem c |
|----|--------|--------|---------|---------|----------|--------|---------|---------|---------|-------|
| 5 | 3 | 7. | 9. | 12 | 21. | 63 | 138 | 252 | 344 | 5 |
| | 9 | 7. | 10. | 14. | 41. | 64 | 148 | 240 | 386 | 5 |
| | 15 | 8. | 10. | 13. | 41. | 60 | 134 | 251 | 365 | 5 |
| 10 | 36 | 6. | 7. | | | 67 | 129 | | | 5 |
| | 94 | 7. | 9. | 13. | 19. | 76 | 147 | 241 | 299 | 5 |

15 Las bandejas fabricadas con 5,3 mg de triclosán produjeron suturas que presentaban una zona de inhibición de 6,2 mm en el momento cero. La sutura en el momento cero tenía 566 ppm de triclosán presente. De los datos se desprende claramente que a medida que aumentan los niveles de triclosán en la bandeja, también aumentan la zona de inhibición y la cantidad de triclosán presente. El nivel de la zona de inhibición y los niveles de triclosán (ppm) también se ven afectados por las condiciones de almacenamiento. En base a los datos anteriores, es posible lograr una ZOI de longitud adecuada y niveles eficaces de triclosán seleccionando los parámetros adecuados.

Ejemplo 4-Efecto del tiempo sobre la eficacia

25 Los envases de sutura se produjeron de acuerdo con el Ejemplo 2. También se produjeron envases de sutura adicionales de acuerdo con el Ejemplo 2, con la excepción de que las suturas de Monocryl® Plus de Tamaño 1 se sustituyeron por suturas de Vicryl®. Periódicamente, durante un período de 30 meses, se probaron las zonas de inhibición para cada tipo de producto envasado. Adicionalmente, se registraron los valores de triclosán de partes por millón para cada tipo de producto envasado. Estos datos se presentan en las FIGS. 3-6 y representan la transferencia de triclosán en función del tiempo.

30 Cuando se enumeran los límites inferiores numéricos y los límites superiores numéricos, se contemplan los intervalos desde cualquier límite inferior hasta cualquier límite superior.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar un dispositivo médico antimicrobiano envasado (10) que comprende los pasos de:

5 proporcionar un compartimento de contención (12) moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano;
colocar un dispositivo médico (14) dentro del compartimento de contención (12), el dispositivo médico (14) comprendiendo una o más superficies (20);
10 cubrir el compartimento de contención (12) que tiene el dispositivo médico (14) con una cubierta exterior del envase (22) que tiene una superficie interior (24); y
someter la cubierta exterior del envase (22), el compartimento de contención (12) y el dispositivo médico (14) a condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir una cantidad eficaz del agente antimicrobiano desde el compartimento de contención (12) al dispositivo médico (14), a la vez que se retiene una cantidad eficaz del agente antimicrobiano en el compartimento de contención (12), inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana en el dispositivo médico (14) y el compartimento de contención (12).

2. Un método para elaborar un dispositivo médico antimicrobiano envasado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo médico es una sutura antimicrobiana (18).

20 3. El método para elaborar un dispositivo médico antimicrobiano envasado de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el dispositivo médico (14) o la sutura (18) colocados dentro del compartimento de contención (12) está sustancialmente libre de agente antimicrobiano.

25 4. El método para elaborar un dispositivo médico antimicrobiano envasado de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el dispositivo médico (14) o la sutura (18) colocados dentro del compartimento de contención (12) están recubiertos con un agente antimicrobiano.

30 5. El método para elaborar un dispositivo médico antimicrobiano envasado de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste de éteres de hidroxilo halogenados, éteres de aciloxidifenilo y combinaciones de los mismos.

35 6. El método para elaborar un dispositivo médico antimicrobiano envasado de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la cantidad eficaz del agente antimicrobiano transferida desde el compartimento de contención (12) al dispositivo médico (14) y la superficie interior (24) de la cubierta exterior del envase (22) se transfiere durante un proceso de esterilización con óxido de etileno.

40 7. El método para elaborar una sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el paso de someter la cubierta exterior del envase (22), el compartimento de contención (12) y la sutura (18) a condiciones suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano comprende los pasos de:

colocar la cubierta exterior del envase (22) que tiene el compartimento de contención (12) y la sutura (18) en el mismo en una unidad de esterilización;
calentar la unidad de esterilización a una primera temperatura;
45 ajustar de la presión en la unidad de esterilización a un primer valor de presión;
inyectar vapor en la unidad de esterilización para exponer la cubierta exterior del envase, el compartimento de contención (12) y la sutura (18) al vapor de agua durante un primer período de tiempo;
ajustar la presión dentro de la unidad de esterilización a un segundo valor de presión;
50 introducir un agente de esterilización química en la unidad de esterilización;
mantener el agente de esterilización química en la unidad de esterilización durante un segundo período de tiempo para hacer que una cantidad suficiente de microorganismos en la superficie interior (24) de la cubierta exterior del envase (22) no sea viable;
eliminar la humedad residual y el agente de esterilización química de la sutura (18); y
secar la sutura antimicrobiana envasada a un nivel de humedad deseado.

55 8. El método para elaborar una sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el paso de introducir un agente de esterilización química comprende introducir gas de óxido de etileno en la unidad de esterilización.

60 9. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compartimento de contención (12) moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano comprende además por lo menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste de un biocida, un desinfectante, un antiséptico, un antibiótico, un péptido antimicrobiano, un bacteriófago lítico, un surfactante; un bloqueador de la adhesión; un oligonucleótido, un inhibidor de la bomba de evacuación; un colorante fotosensible, un modulador inmune y un quelante.

65

5 **10.** El método para elaborar una sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el paso de someter la cubierta exterior del envase (22), el compartimento de contención (12) y la sutura (18) a las condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz del agente antimicrobiano desde el compartimento de contención (12) a la sutura (18) también transfiere una cantidad eficaz del agente antimicrobiano a la superficie interior (24) de la cubierta exterior del envase (22).

11. Un dispositivo médico envasado que comprende:

10 un compartimento de contención (12) moldeado a partir de una resina polimérica que comprende un material polimérico y un agente antimicrobiano;
un dispositivo médico (14) que comprende una o más superficies (20) y se coloca dentro de dicho compartimento de contención (12); y
15 una cubierta exterior del envase (22) que tiene una superficie interior (24) para cubrir dicho compartimento de contención (12) que tiene dicho dispositivo médico (14) en el mismo.

12. El dispositivo antimicrobiano envasado de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho dispositivo médico es una sutura (18).

20 **13.** La sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha sutura (18) colocada dentro de dicho compartimento de contención (12) está sustancialmente libre de agente antimicrobiano.

25 **14.** La sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha sutura (18) colocada dentro de dicho compartimento de contención (12) está recubierta con un agente antimicrobiano.

30 **15.** La sutura antimicrobiana envasada de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste de éteres de hidroxilo halogenados, éteres de aciloxidifenilo, y combinaciones de los mismos.

35 **16.** La sutura antimicrobiana envasada de la reivindicación 12, en donde dicha cubierta exterior del envase (22), dicho compartimento de contención (12) y dicha sutura (18) se someten a condiciones de tiempo, temperatura y presión suficientes para transferir por vapor una cantidad eficaz de dicho agente antimicrobiano desde dicho compartimento de contención (12) a dicha sutura (18) y dicha superficie interna (24) de dicha cubierta exterior del envase (22), a la vez que se retiene una cantidad eficaz de dicho agente antimicrobiano en dicho compartimento de contención (12), inhibiendo de este modo sustancialmente la colonización bacteriana en dicha sutura (18) y dicho compartimento de contención (12).

40

45

50

55

60

65

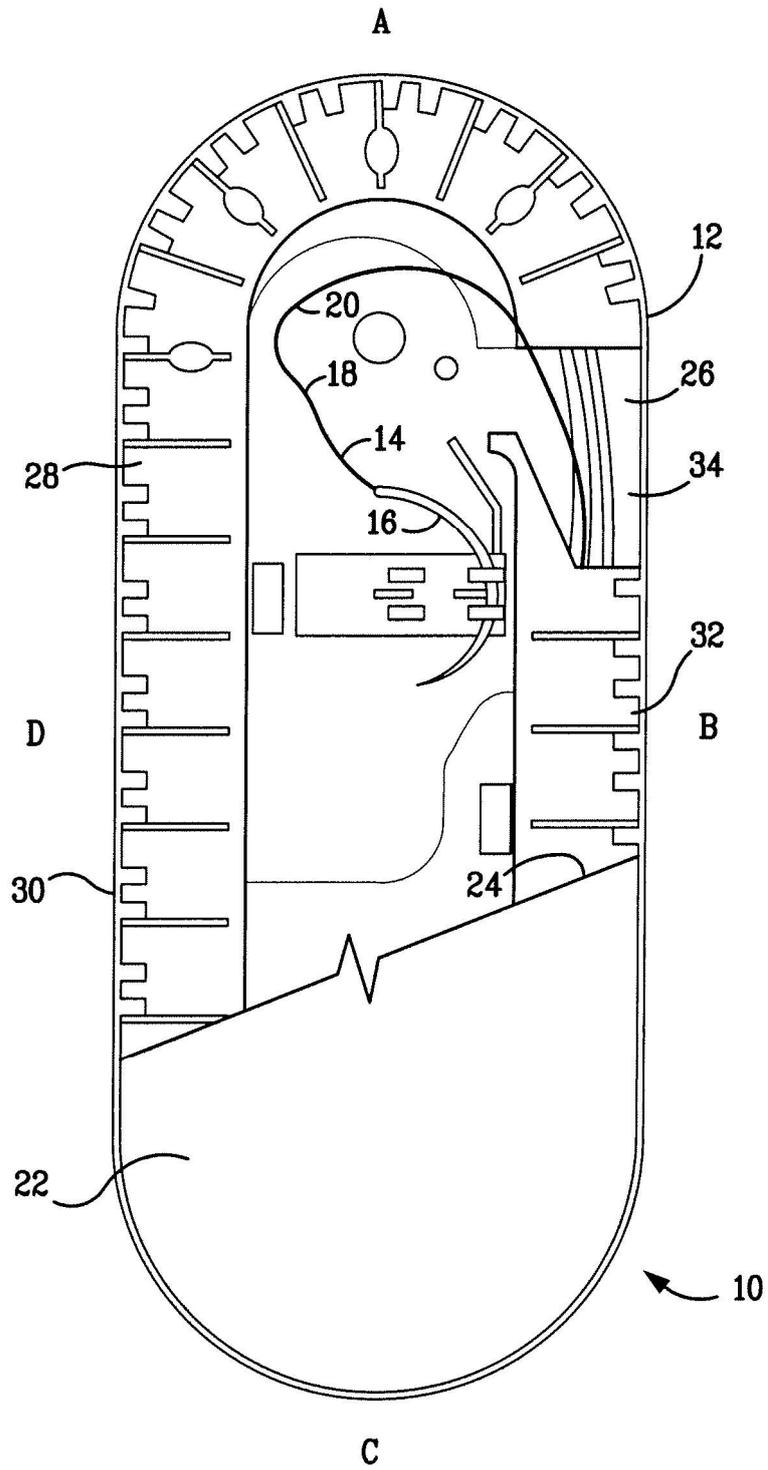


FIG. 1

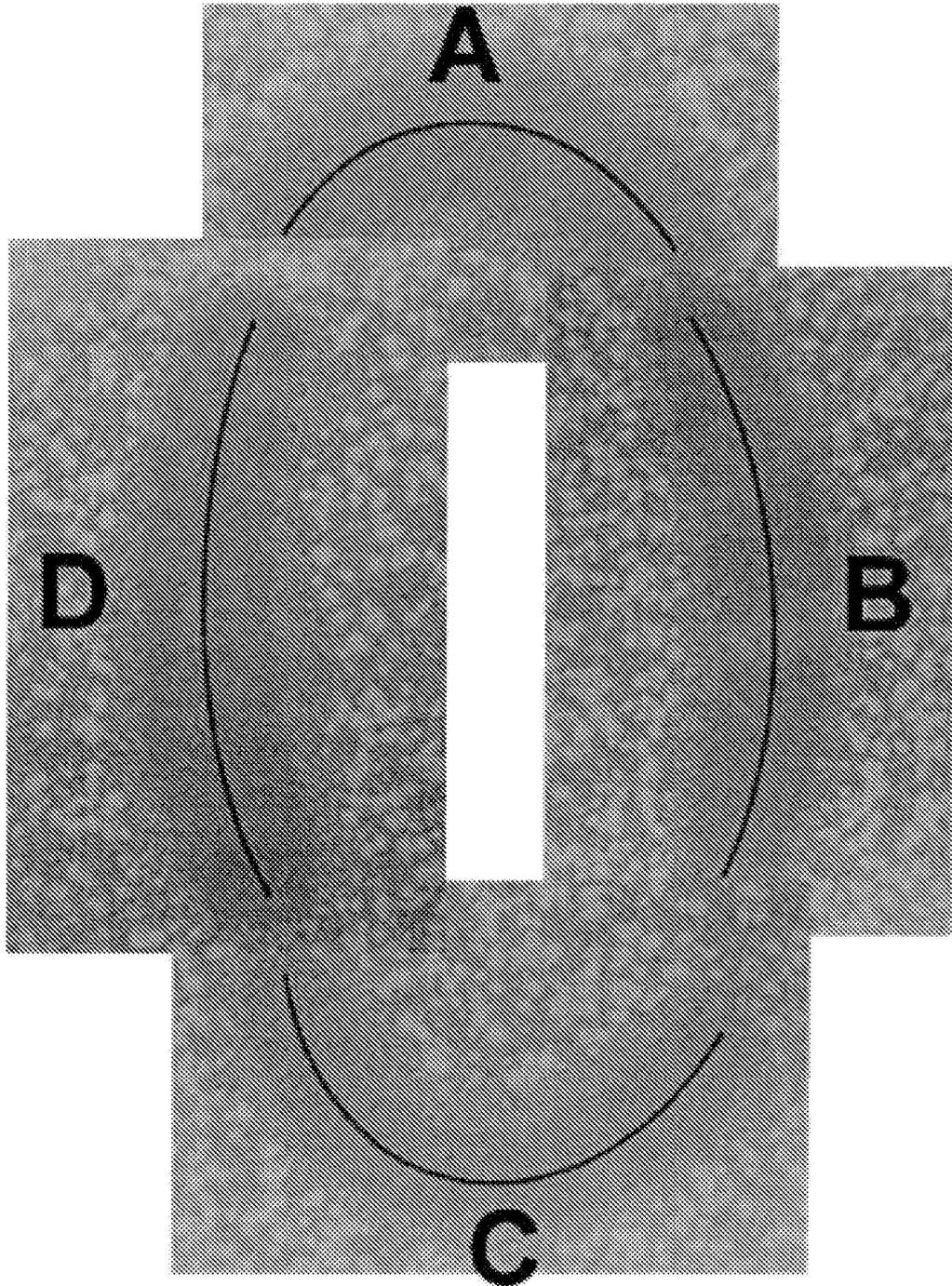
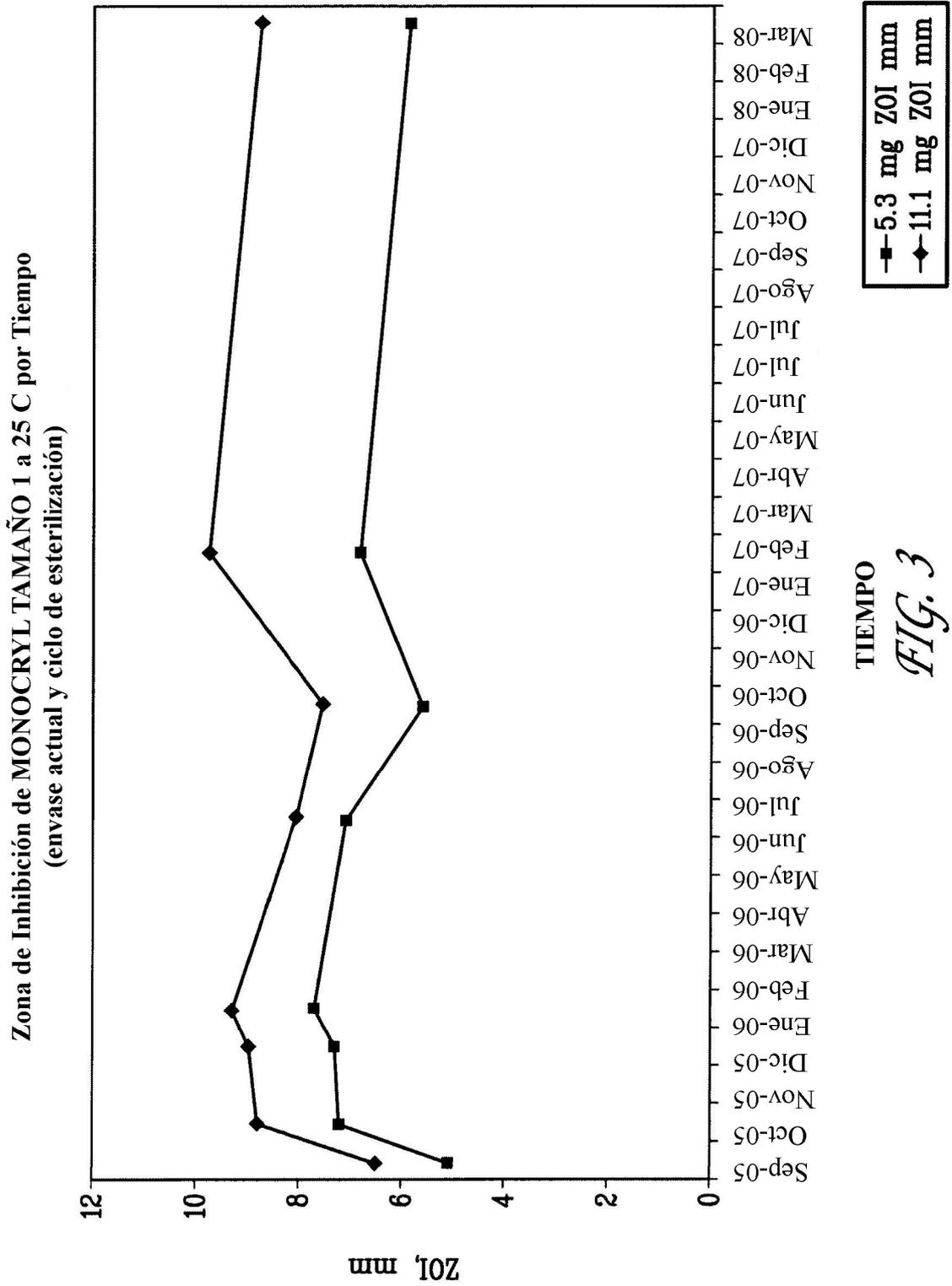
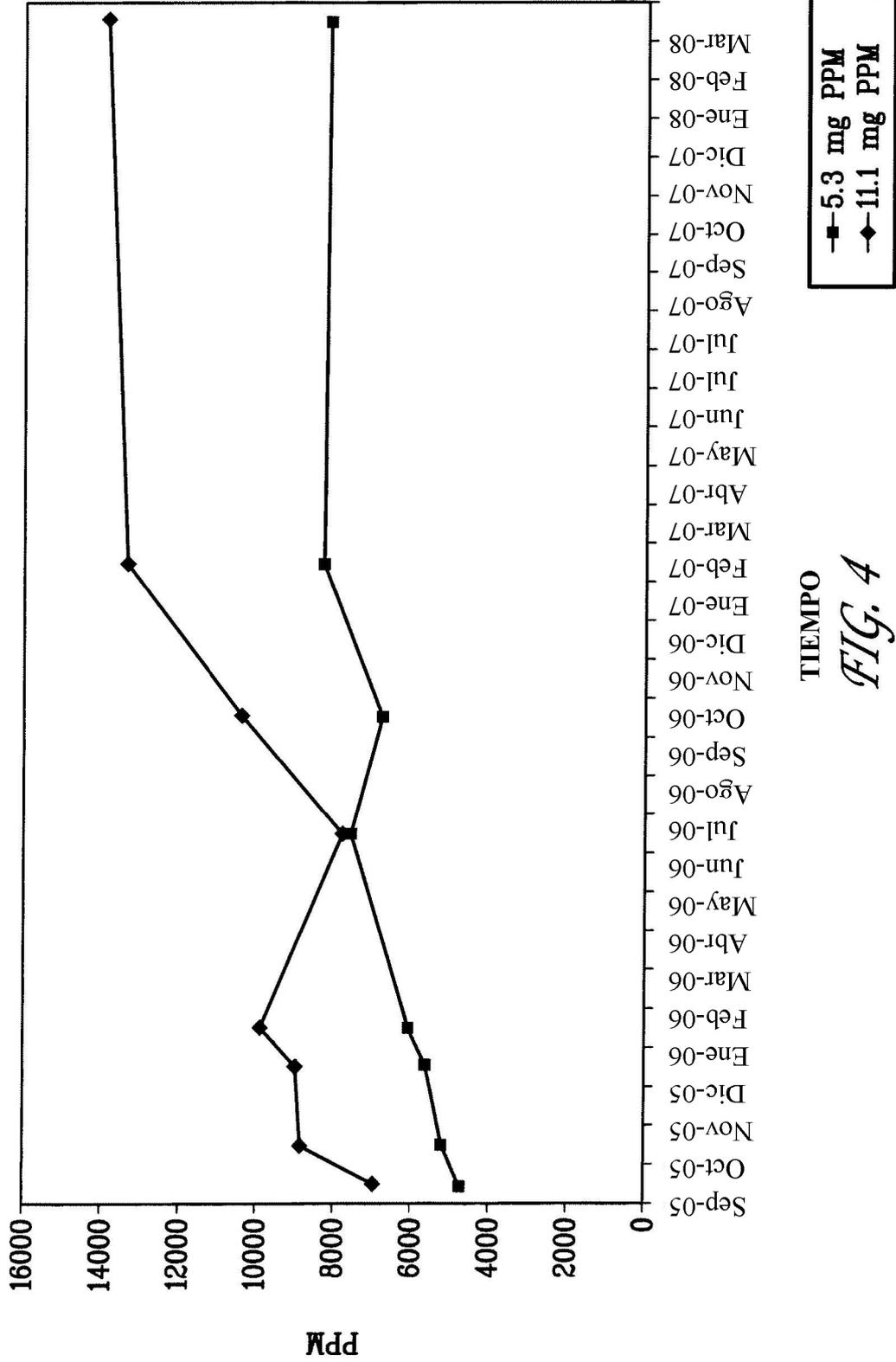


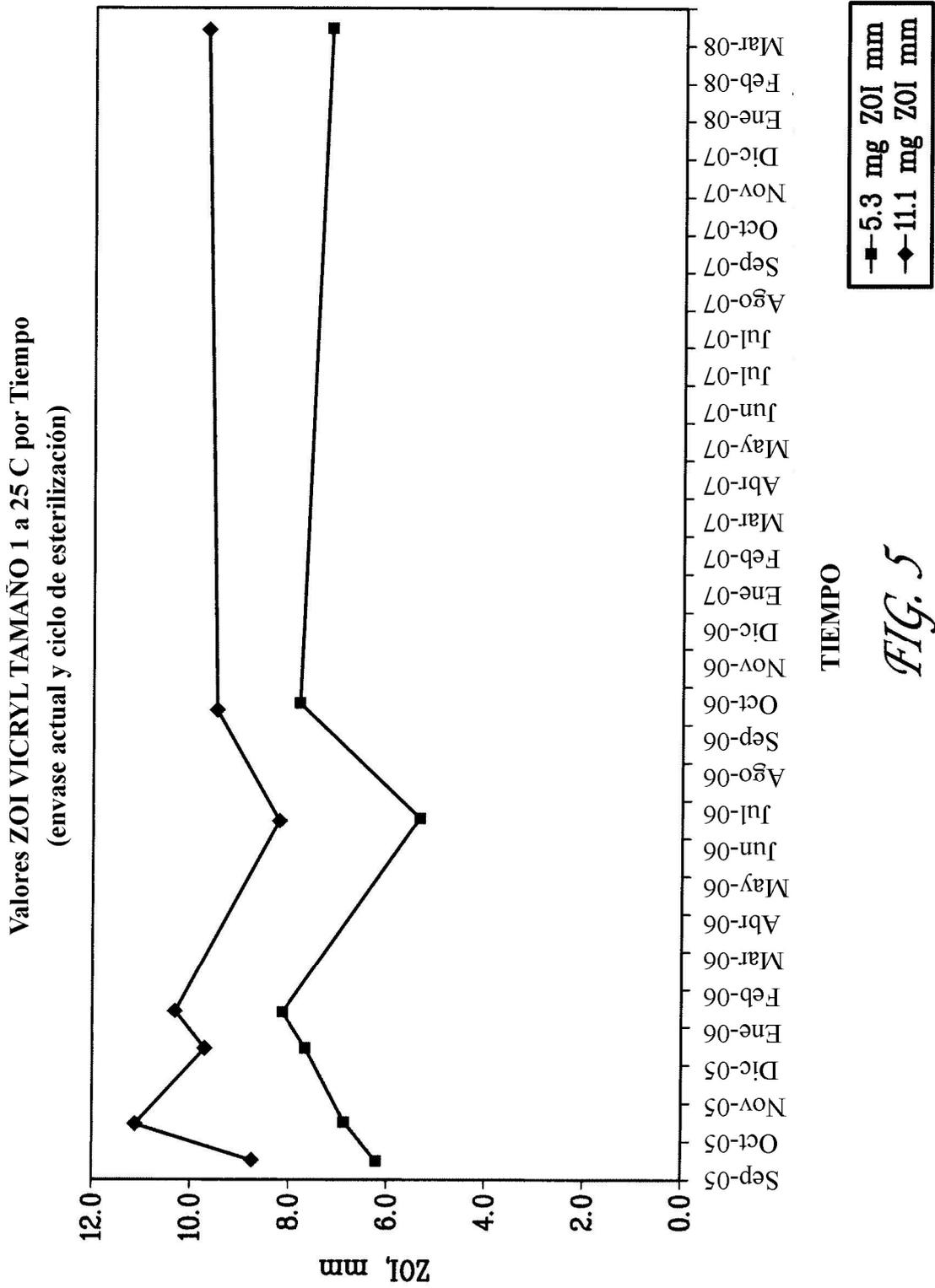
FIG. 2



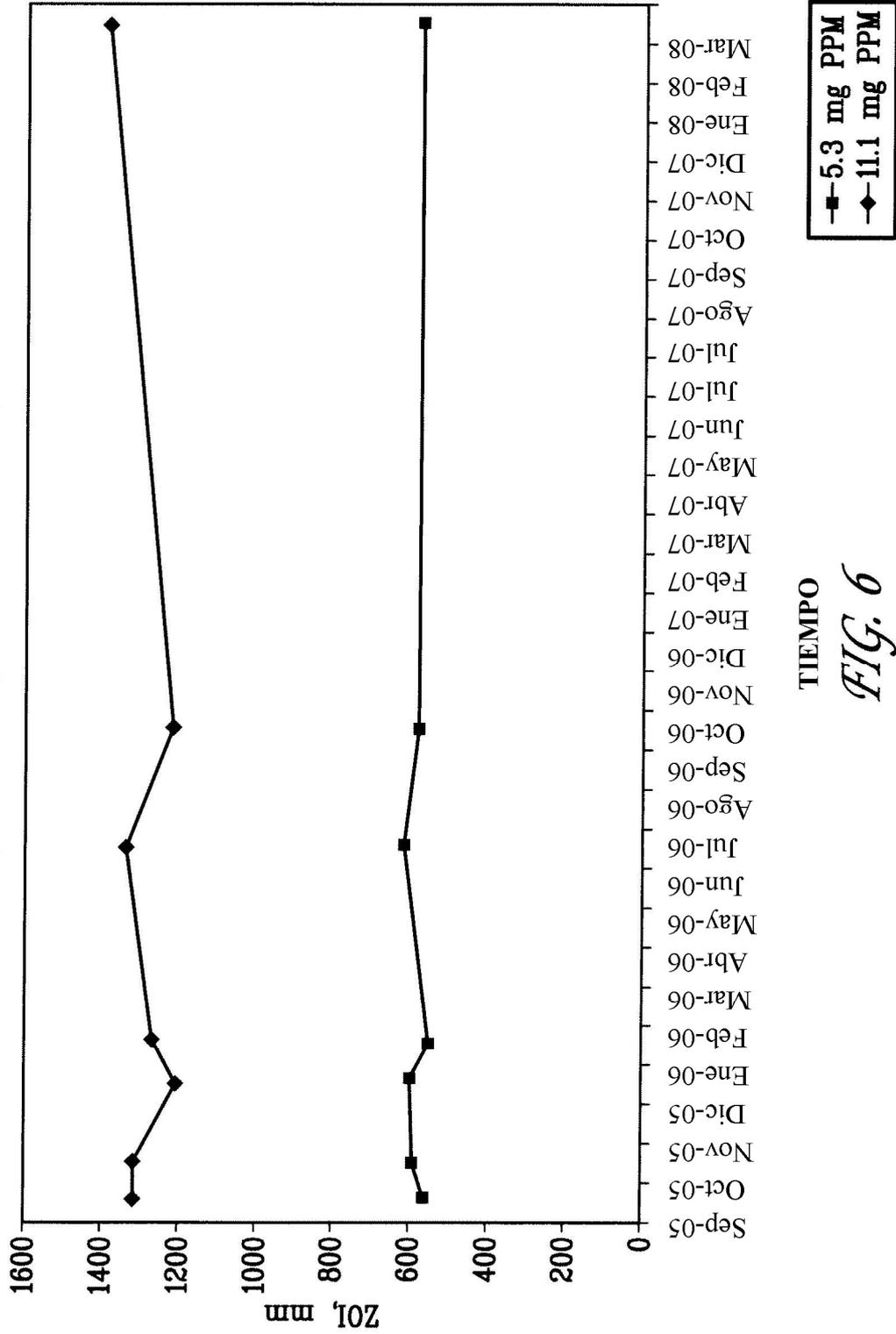
Valores de PPM de Triclosan MONOCRYL TAMAÑO 1 a 25 C por Tiempo
(envase actual y ciclo de esterilización)



TIEMPO
FIG. 4



Valores de Triclosan VICRYL TAMAÑO 1 a 25 C por Tiempo
(envase actual y ciclo de esterilización)



TIEMPO
FIG. 6