

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 825**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2016 PCT/US2016/062414**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17087605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2016 E 16805658 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3377129**

54 Título: **Malla recubierta de hidrogel**

30 Prioridad:

18.11.2015 US 201562256853 P

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

03.08.2020

73 Titular/es:

**LIFECCELL CORPORATION (100.0%)
5 Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US**

72 Inventor/es:

**POMERLEAU, MING F. y
OWENS, RICK, T.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 776 825 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

Malla recubierta de hidrogel

5 **Resumen de la invención**

Las mallas quirúrgicas fabricadas de materiales sintéticos son de uso común en la cirugía reparadora de hernias. A pesar de su extendido uso, las mallas sintéticas acostumbran a presentar numerosas complicaciones, debido en parte a la inducción de una respuesta por cuerpo extraño/ inflamatoria.

10 Existe la necesidad de desarrollar nuevas mallas que puedan atenuar o minimizar las respuestas a cuerpos extraños, o las reacciones inflamatorias a los materiales de la malla implantada. En WO2013/126718 se divulga un dispositivo de reparación de tejido blando que comprende una malla con un recubrimiento bioabsorbible, reticulado en la estructura de la malla, como el ácido hialurónico. Dicho documento tiene como objetivo la reducción de las reacciones inflamatorias.

15 La presente invención está basada en el descubrimiento de un método de recubrimiento de mallas sintéticas con ácidos hialurónicos. Se cree que un recubrimiento molecular multicapa de ácidos hialurónicos (hidrogel), sobre la superficie de las mallas sintéticas, puede reducir de modo significativo o minimizar las reacciones inflamatorias a los materiales de malla implantados. En base a estos descubrimientos, se presenta aquí una composición de malla biocompatible y los métodos de elaboración de la misma.

20 Una realización de la presente invención está dirigida a una composición de malla biocompatible, comprendiendo: una malla con un recubrimiento molecular multicapa de ácidos hialurónicos, donde los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están reticulados con los grupos conteniendo -OH de la malla a través de un agente reticulante homobifuncional, y los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están también reticulados entre sí a través del agente reticulante homobifuncional.

25 La presente invención va dirigida también a un proceso de fabricación de una composición de malla biocompatible, comprendiendo el método:

30 poner en contacto una malla con grupos conteniendo -OH sobre su superficie con una solución conteniendo ácido hialurónico y un agente reticulante homobifuncional, para formar una composición de malla biocompatible, en la que la malla tiene un recubrimiento molecular multicapa de ácidos hialurónicos, de forma que los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están reticulados con los grupos conteniendo -OH de la malla a través del agente reticulante homobifuncional, y los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos también están reticulados entre sí a través del agente reticulante homobifuncional.

35 En un aspecto, el proceso aquí descrito comprende tratar una malla con plasma para formar la malla con grupos conteniendo -OH en su superficie.

40 En otro aspecto, el proceso aquí descrito comprende el paso adicional de permitir el secado de la composición de la malla biocompatible.

45 En un aspecto, en el proceso de la presente invención, el tratamiento de plasma es en presencia de alcohol alílico.

En un aspecto, el agente reticulante homobifuncional utilizado en la presente invención es éter de butanediol diglicidil (BDDE), -1,-2, -7, -8-diepoxioctano (DEO), éter de glicerol diglicidil, o divinil sulfona (DVS). En una realización, el agente reticulante homobifuncional utilizado en la presente invención es éter de butanediol diglicidil (BDDE).

50 En un aspecto, la malla es de poliestireno, polietileno, polipropileno, polietileno tereftalato, politetrafluoroetileno, polilactida, celulosa o seda. En una realización, la malla es de polipropileno. En una realización, la malla es de celulosa. En una realización, la malla es de seda.

55 En un aspecto, los grupos conteniendo -OH de la malla están representados por -RCH₂OH, donde R es C₁-C₆ alquileo o R está ausente.

En un aspecto, el ácido hialurónico utilizado en la presente invención tiene un peso molecular en un rango de aprox. 350.000 daltons a aprox. 2.000.000 de daltons.

60

En las precedentes realizaciones de composición de mallas biocompatibles, la malla es de seda y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil (BDDE). Alternativamente, la malla es de celulosa y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil (BDDE). Y también alternativamente, la malla es de polipropileno y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil (BDDE).

5 En las precedentes realizaciones de composición de mallas biocompatibles, el cociente molar entre el ácido hialurónico y el agente reticulante homobifuncional es de 20:1 a 1:1 (por ejemplo, de 15:1 a 1:1).

10 En un aspecto, la malla utilizada en la composición de mallas biocompatibles de la presente invención es en forma de una lámina flexible.

Las composiciones de mallas biocompatibles de la presente invención incluyen cualquier composición formada por los métodos descritos más arriba.

15 Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por alguien con conocimientos ordinarios en la técnica a la que se refiere esta invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluyendo las definiciones. Además, los ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

20 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en las figuras acompañantes y en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto en la descripción y las ilustraciones, y a partir de las reivindicaciones.

25 **Breve descripción de las ilustraciones**

La Figura 1 es un diagrama de flujo donde se muestra un proceso de fabricación de una composición de malla biocompatible, de acuerdo con determinadas realizaciones.

30 La Figura 2A es una vista lateral de una composición de malla, de acuerdo con determinadas realizaciones.

La Figura 2B es una vista lateral de otra composición de malla, de acuerdo con determinadas realizaciones.

Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

35 Los materiales y métodos presentados aquí se pueden utilizar para fabricar una composición de malla biocompatible, que se puede implantar en un órgano o tejido dañado o defectuoso para facilitar la reparación del órgano o tejido dañado o defectuoso. Tal como se utiliza aquí, una composición "biocompatible" es la que puede favorecer el crecimiento celular y la actividad necesarios para la regeneración tisular completa o parcial, pero no estimula una respuesta local o sistémica inflamatoria o inmunológica significativa en el huésped. Tal como se utiliza aquí, "una respuesta inflamatoria o inmunológica local o sistémica significativa en el huésped", es una respuesta inflamatoria o inmunológica local o sistémica que impide parcial o completamente la regeneración tisular por una composición de la invención.

40 El término "aproximadamente", cuando se utiliza antes de una designación numérica, por ej. temperatura, tiempo, cantidad y concentración, incluyendo rango, indica aproximaciones que pueden variar en + 10%, 5% o 1%.

45 Una realización de la presente invención está dirigida a una composición de malla biocompatible, comprendiendo: una malla con un recubrimiento molecular multicapa de ácidos hialurónicos, donde los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están reticulados con los grupos conteniendo -OH de la malla a través de un agente reticulante homobifuncional, y los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están también reticulados entre sí a través del agente reticulante homobifuncional.

50 Otra realización de la presente invención va dirigida a un proceso de fabricación de una composición de malla biocompatible, donde el método comprende:

55 ii) poner en contacto la malla con grupos conteniendo -OH, con una solución conteniendo ácidos hialurónicos y un agente reticulante homobifuncional, para formar una composición de malla biocompatible, en la que la malla tiene un recubrimiento molecular multicapa de ácidos hialurónicos, de forma que los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están reticulados con los grupos conteniendo -OH de la malla a través del agente reticulante homobifuncional, y los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están también reticulados entre sí a través del agente reticulante homobifuncional.

60

La Figura 1 es un diagrama de flujo donde se muestra un proceso de fabricación de una composición de malla biocompatible, de acuerdo con determinadas realizaciones. Como se muestra en la Figura 1, una malla 20 puede ser tratada con plasma (Paso 100) para formar una malla con grupos conteniendo -OH 30 en su superficie. A continuación, la malla con grupos conteniendo -OH puede ser aplicada a una solución conteniendo ácidos hialurónicos 40 y un agente reticulante homobifuncional (Paso 200) para formar una composición de malla biocompatible 10.

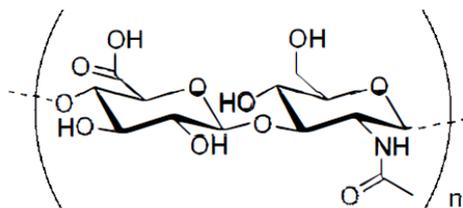
Se apreciará que el recubrimiento de ácido hialurónico puede ser aplicado a parte o a toda la malla 20. Por ejemplo, La Figura 2A es una vista lateral de una composición de malla, conforme con determinadas realizaciones, donde el recubrimiento 40 se aplica a un lado de la malla 10. Y la Figura 2B es una vista lateral de otra composición de malla 10, conforme con determinadas realizaciones, donde el recubrimiento 40 se aplica a ambos lados o toda la superficie de la malla 10'.

I. Componentes de la composición

Ácidos hialurónicos

La composición de la invención se realiza aplicando un recubrimiento multicapa de ácidos hialurónicos (HA) sobre la superficie de un sustrato de malla. Se contempla también el recubrimiento de dispositivos médicos implantables con las composiciones que se proporcionan aquí, para atenuar la respuesta a un cuerpo extraño. Los ejemplos de dispositivos adecuados comprenden, entre otros, articulaciones artificiales, injertos vasculares, válvulas artificiales, marcapasos cardíacos, desfibriladores cardíacos, estimuladores musculares, estimuladores neurológicos, implantes cocleares, dispositivos de monitorización, bombas de fármacos y dispositivos de asistencia ventricular izquierda.

El ácido hialurónico es un polímero de origen natural, que se encuentra en la matriz extracelular del tejido, el humor vítreo y el cartílago. La cantidad total de HA que hay en una persona de 70 kg es de aproximadamente 15 g, y su tasa media de rotación es de 5 g/d. Aproximadamente el 50% de la cantidad total de HA en el cuerpo humano se concentra en la piel, y tiene una vida media de 24-48 horas. El ácido hialurónico es un polisacárido consistente en monómeros repetitivos (unidades de ácido glucurónico y disacárido de N-acetilglucosamina) unidos de forma lineal por enlaces β -1,4 glucosídicos. La fórmula del HA se muestra más abajo:



donde n es el número de unidades que se repiten. En general, los ácidos hialurónicos que se utilizan aquí tienen un peso molecular de aproximadamente 350.000 daltons a aproximadamente 3,0 Mda (megadaltons). En algunas realizaciones, el peso molecular es de aproximadamente 350.000 daltons a aproximadamente 2.000.000 daltons. En algunas realizaciones, el peso molecular es de aproximadamente 0,6 Mda a aproximadamente 2,6 Mda, y en otra realización, el peso molecular es de aproximadamente 1,4 Mda a aproximadamente 1,6 Mda. En algunas realizaciones, el peso molecular es de aproximadamente 0,7 Mda, y en otra realización, el peso molecular es de aproximadamente 1,6 Mda. En algunas realizaciones, el peso molecular es de aproximadamente 2,6 Mda.

Derivados adecuados del HA que pueden utilizarse en la invención serán conocidos por el experto en la técnica, y se describen, por ejemplo, en la Pat. U.S.A N^o. 4.851.521. Entre ellos se incluyen esteres parciales del ácido hialurónico con alcoholes de la serie alifática, aralifática, cicloalifática y heterocíclica, y sales de tales esteres parciales con bases inorgánicas u orgánicas. Los derivados del HA incluyen también HA desacilado que tiene grupos amino (-NH₂) libres.

Malla

Cualquier malla biocompatible, ej., una malla quirúrgica, puede utilizarse en las composiciones biocompatibles de la presente invención.

Las mallas quirúrgicas son materiales disponibles en muchas formas (por ej., una lámina flexible) y se fabrican a partir de diversos materiales sintéticos y naturales. Las mallas pueden clasificarse a grandes rasgos de acuerdo con la estructura

del filamento, el tamaño del poro y el peso. La estructura del filamento puede ser monofilamento, multifilamento o fibras multifilamento formadas por materiales monofilamento. El tamaño de los poros de la malla puede variar de aproximadamente 200 μ , a aproximadamente 5000 μ . Los poros de tamaño pequeño, por ej., 1000 μ o menos, son típicos de mallas pesadas, mientras que los poros de tamaño más grande, por ej. superior a 1000 μ , son característicos de las mallas ligeras. El peso de la malla se expresa en g/m², y las mallas pesadas tienen densidades de aproximadamente 80-100 g/m² y las mallas ligeras tienen densidades del orden de 25-45 g/m². Las mallas quirúrgicas adecuadas pueden incluir materiales tejidos, de punto, moldeados, unitarios o multicomponentes, así como mallas formadas aplicando otros procesos.

La malla puede hacerse de un material no absorbible, un material absorbible o un material que sea una combinación de materiales no absorbibles y absorbibles. El "material absorbible" se define aquí como cualquier material que pueda degradarse en el cuerpo de un mamífero receptor, mediante procesos endógenos hidrolíticos, enzimáticos o celulares. Dependiendo de la composición particular del material, los productos de degradación pueden ser reciclados por las vías metabólicas normales, o excretados a través de uno o varios sistemas orgánicos. Un "material no absorbible" es aquel que no puede ser degradado en el cuerpo de un mamífero receptor, mediante procesos endógenos hidrolíticos, enzimáticos o celulares.

Los polímeros utilizados para hacer mallas no absorbibles incluyen polipropileno, poliéster, o sea polietileno tereftalato o politetrafluoroetileno (PTFE). Los ejemplos de mallas de polipropileno disponibles en el mercado incluyen: Marlex™ (CR Bard, Inc., Cranston R.I.), Visilex® (CR Bard, Inc., Cranston R.I.), PerFix® Plug (CR Bard, Inc., Cranston R.I.), Kugel™ Hernia Patch (CR Bard, Inc., Cranston R.I.), 3DMax (CR Bard, Inc., Cranston R.I.), Prolene™ (Ethicon, Inc., Somerville, N.J.), Surgipro™ (Autosuture, U.S. Surgical, Norwalk, Conn.), Prolite™ (Atrium Medical Co., Hudson, N.H.), Prolite Ultra™ (Atrium Medical Co., Hudson, N.H.), Trelex™ (Meadox Medical, Oakland, N.J.), y Parietene® (Sofradim, Trevoux, Francia). Los ejemplos de mallas de poliéster disponibles en el mercado incluyen Mersilene™ (Ethicon, Inc., Somerville, N.J.) y Parietex® (Sofradim, Trevoux, Francia). Los ejemplos de mallas de PTFE disponibles en el mercado incluyen Goretex® (W. L. Gore & Associates, Newark, Del.), Dualmesh® (W. L. Gore & Associates, Newark, Del.), Dualmesh® Plus (W. L. Gore & Associates, Newark, Del.), Dulex® (CR Bard, Inc., Cranston R.I.), y Reconix® (CR Bard, Inc., Cranston R.I.).

Las mallas absorbibles también están disponibles en el mercado. Los polímeros utilizados para hacer mallas absorbibles pueden incluir el ácido poliglicólico (Dexon™, Synture™, U.S. Surgical, Norwalk, Conn.), el ácido poli-L-láctico, poliglactina 910 (Vicryl™, Ethicon, Somerville, N.J.), o derivados polihidroxilalcanoatos, como el poli-4-hidroxibutirato (Tepha, Cambridge, Mass.).

Las mallas compuestas, es decir, mallas que comprenden materiales absorbibles y no absorbibles, pueden estar hechas de combinaciones de los materiales descritos más arriba o de materiales adicionales. Los ejemplos de mallas compuestas disponibles en el mercado incluyen el polipropileno/PTFE: Composix® (CR Bard, Inc., Cranston R.I.), Composix® E/X (CR Bard, Inc., Cranston R.I.), y Ventralex® (CR Bard, Inc., Cranston R.I.); polipropileno/celulosa: Proceed™ (Ethicon, Inc., Somerville, N.J.); polipropileno/Seprafilm®: Sepramesh® (Genzyme, Cambridge, Mass.), Sepramesh® IP (Genzyme, Cambridge, Mass.); polipropileno/Vicryl: Vypro™ (Ethicon, Somerville, N.J.), Vypro™ II (Ethicon, Somerville, N.J.); polipropileno/Monocryl (poliglecapróna): Ultrapro® (Ethicon, Somerville, N.J.); y poliéster/colágeno: Parietex® Composite (Sofradim, Trevoux, Francia).

Los ejemplos de mallas utilizadas en la presente invención incluyen, entre otros, poliestireno, polietileno, polipropileno, polietileno tereftalato, politetrafluoroetileno o polilactida. Mallas conteniendo grupos -OH en su superficie (como celulosa o seda) se pueden utilizar también en la presente invención. Otro ejemplo son los copolímeros sintéticos en los que uno de los monómeros contiene -OH en la cadena lateral.

II. Preparación de la composición de malla biocompatible

Las composiciones de mallas biocompatibles descritas aquí pueden realizarse reticulando HA con grupos conteniendo -OH en la superficie de la malla, así como reticulando los propios HA para formar un hidrogel. Si la malla utilizada en la presente invención no contiene grupos -OH en su superficie puede ser sometida un tratamiento de plasma, en presencia de un alcohol, con el resultado de una funcionalización de la superficie con grupos hidroxilo (-OH).

55 *Tratamiento de plasma*

El uso de técnicas de plasma resulta familiar a los expertos en la materia (ver, por ej., Garbassi F. et al, "Polymer Surfaces, from Physics to Technology", Wiley, Chichester, 6, 1994, y N. Inagaki "Plasma Surface Modification and Plasma Polymerization, Technomic Publishing Company, Lancaster, 1996). En la presente invención, el proceso del tratamiento de plasma puede ser cualquier proceso capaz de hacer que el hidroxilo se incorpore a la superficie de la malla, resultando en grupos conteniendo -OH reactivos, incluyendo métodos de tratamiento de plasma directos y remotos. El tratamiento de

plasma se puede realizar en diversas condiciones. En general, el plasma es generado por una frecuencia de plasma de aproximadamente 1 kHz a aproximadamente 2500 MHz. En varias realizaciones, el plasma es generado por una frecuencia de plasma de aproximadamente 10 kHz a aproximadamente 14 MHz, o más específicamente de aproximadamente 40 kHz a aproximadamente 14 MHz. En una realización, el tratamiento de plasma se realiza a una potencia de aproximadamente 62 vatios a aproximadamente 700 vatios, como por ejemplo 380 vatios. En una realización, el caudal de gas para el tratamiento de plasma es de aproximadamente 0,9 litros estándar por minuto, a aproximadamente 1,2 litros estándar por minuto, como por ejemplo 1,08 litros estándar por minuto. El plasma es generado a una presión de aproximadamente 1 mtorr a aproximadamente 2000 mtorr. En una realización, el plasma es generado a una presión de aproximadamente 50 mtorr a aproximadamente 500 mtorr, con aproximadamente 250 mtorr como presión nominal. Alternativa o adicionalmente, el plasma es generado a una presión atmosférica. En diversas realizaciones, el plasma es generado a una presión de aproximadamente 680 torr a aproximadamente 1.520 torr, de aproximadamente 720 torr a aproximadamente 800 torr, o aproximadamente 760 torr. El tratamiento de plasma se realiza a una temperatura de aproximadamente 16 grados Celsius (°C) a aproximadamente 100° C. En una realización, el tratamiento de plasma se realiza a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 45°C. El elemento extensible es expuesto al tratamiento de plasma durante unos 10 segundos a aproximadamente 1000 segundos. En una realización, el elemento extensible es expuesto al tratamiento de plasma durante unos 40 a aproximadamente 420 segundos, por lo menos aproximadamente 75 segundos. En una realización, el elemento extensible es expuesto al gas suministrado durante aproximadamente 15 minutos o menos, tras haberse completado el tratamiento de plasma.

Conforme con el tema revelado, el tratamiento de plasma es realizado suministrando un gas de tratamiento de plasma a la cámara de procesado. En la invención pueden utilizarse muchos gases o mezcla de gases. Por ejemplo, el gas de tratamiento de plasma incluye, entre otros, un gas inerte, un gas nitrante o combinaciones de ambos. Entre los gases inertes adecuados se incluyen gases nobles, como argón, neón, xenón, helio, radón y combinaciones de los mismos. Un gas nitrante puede incluir compuestos conteniendo nitrógeno, entre otros, nitrógeno, óxidos de nitrógeno, dinitrógeno activado, amoníaco, hidrazina, metilhidrazina, dimetilhidrazina, t-butilhidrazina, fenilhidrazina, azoisobutano, etilazida, tert-butilamina, alilamina, y derivados y combinaciones de ellos. Además, el gas de tratamiento de plasma puede incluir oxígeno, ozono, peróxido de hidrógeno, dióxido de carbono, monóxido de carbono, tetrafluoruro de carbono, vapor de agua, alcohol alílico, metano y una combinación de los mismos. El uso de estos gases y una combinación de los mismos puede facilitar la formación de plasma y un plasma de elevada densidad y uniformidad. En una realización, el gas de tratamiento de plasma es el argón. Alternativa o adicionalmente, el gas de tratamiento de plasma es una mezcla de argón y oxígeno. El oxígeno tiene una energía de ionización superior a la del argón, y el uso de oxígeno además del argón puede dar como resultado un plasma más uniforme que con el uso de argón solo. La relación de argón:oxígeno suministrada en el espacio de descarga es del orden de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 90:10 en volumen. En una realización, la relación de argón:oxígeno es de aproximadamente 50:50 en volumen. El gas de tratamiento de plasma puede ser suministrado a un caudal de gas de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,2 litros estándar por minuto (SLPM), como por ejemplo aproximadamente 1,08 SLPM.

El plasma puede ser continuo durante todo el tiempo de tratamiento, o puede ser administrado en impulsos. El tratamiento de plasma y la polimerización de plasma son las dos principales vías disponibles para la producción de grupos -OH sobre un sustrato de malla. En el caso del tratamiento de plasma, un gas monómero, habitualmente alcohol alílico, se introduce junto con un gas energizado reactivo en el sustrato de malla, dando como resultado la inserción química de grupos -OH funcionales sobre el sustrato. En el caso de la polimerización de plasma, los monómeros utilizados son metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol alílico, metilbutilnol, propanolol, alcohol propargílico, alcohol furfurílico y alcohol isobutílico. Se puede hallar información más detallada sobre el tratamiento de plasma y la polimerización de plasma en Siow et al. Plasma Process. Polym. 2006, 3, 392-418.

Reticulación

El objetivo del tratamiento de plasma es crear una elevada concentración de superficie de grupos hidroxilo unidos con enlaces covalentes. Los grupos hidroxilo pueden entonces reticularse químicamente (por ej., enlazarse de forma covalente) con el ácido hialurónico o un derivado del mismo, en presencia de un agente reticulante.

Los "agentes reticulantes" utilizados aquí contienen por lo menos dos grupos funcionales reactivos que crean enlaces covalentes entre dos o más moléculas. Los agentes reticulantes puede ser homobifuncionales (es decir, tener dos extremos reactivos que son idénticos), o heterobifuncionales (es decir, tener dos extremos reactivos distintos). Las sustancias químicas disponibles para tales reacciones de enlace incluyen, entre otras, la reactividad con sulfhidrilo, amino, carboxilo, diol, aldehído, cetona u otros grupos reactivos utilizando sustancias químicas electrofílicas o nucleófilas, así como reticulantes fotoquímicos usando radicales alquilo o azido aromático o carbonilo. Los ejemplos de agentes reticulantes incluyen, entre otros, glutaraldehído, carbodiimidias, bisdiazobenzidina, y éster de N-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida. Los agentes reticulantes están ampliamente disponibles de fuentes comerciales (por ej., Pierce

Biotechnology (Rockford, 111.); Invitrogen (Carlsbad, Calif.); Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo.); y US Biological (Swampscott, Mass.).

5 En la presente invención, los grupos hidroxilo de la malla están reticulados con grupos hidroxilo de ácido hialurónico primarios activos a través de un agente reticulante químico. Además, como se ilustra en la Figura 1, dos o más cadenas poliméricas de ácido hialurónico están también reticuladas entre sí para formar un recubrimiento de HA molecular multicapa (es decir, hidrogel) a través de un agente reticulante. Adicionalmente, puede darse también reticulación intramolecular de HA dentro de las cadenas poliméricas de HA individuales durante este proceso. No obstante, no está previsto que la reticulación intramolecular del HA contribuya a la multicapa de HA o al acoplamiento a la malla. Tal reticulación se diferencia de la deshidratación intramolecular o intermolecular, que resulta en la formación de lactona, anhídrido o éster dentro de una cadena polimérica individual, o entre dos o más cadenas. El término "reticulado" también pretende referirse a ácido hialurónico unido covalentemente a un agente reticulante. En algunas realizaciones, el término "reticulado" se refiere también a ácido hialurónico modificado covalentemente.

10 Se utiliza un agente reticulante homobifuncional, como éter de butanediol diglicidil (BDDE), -1,-2, -7, -8-diepoxi octano (DEO), éter de glicerol diglicidil, o divinil sulfona (DVS).

15 En un aspecto, el ácido hialurónico se prepara como solución acuosa y se añade a la malla funcionalizada -OH, junto con un agente reticulante. En determinadas realizaciones, el HA reticulado forma geles. En determinadas realizaciones, el ácido hialurónico se hidrata durante aproximadamente un minuto a aproximadamente 60 minutos antes de la reticulación. En otras realizaciones, el ácido hialurónico se hidrata durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas antes de la reticulación. En determinadas realizaciones, el ácido hialurónico se hidrata durante aproximadamente una hora, y aún en otra realización se deja que el ácido hialurónico se hidrate durante aproximadamente dos horas antes de la reticulación. En determinadas realizaciones, el ácido hialurónico se hidrata durante aproximadamente tres horas, y aún en otra realización se deja que el ácido hialurónico se hidrate durante cuatro horas antes de la reticulación.

20 La solución mezclada se deja reposar durante un periodo de tiempo determinado, antes de formar la composición de malla biocompatible deseada. El periodo de tiempo es de 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, o 5 horas. Durante el reposo, la solución mezclada puede mantenerse a 20°C, o calentarse a una temperatura aproximada de 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, o 50°C.

25 Antes de la adición del HA, la solución acuosa se ajusta al pH deseado. En una realización, la solución acuosa tiene un pH > 7. En determinadas realizaciones, la solución tiene un pH de aproximadamente 9, o aproximadamente 10, o aproximadamente 11, o aproximadamente 12 o aproximadamente 13, o superior a 13. Típicamente, la solución comprende agua y opcionalmente puede incluir solución salina tamponada con fosfato (PBS) o tampón tris(hidroximetil)aminometano (Tris). El tampón puede seleccionarse en base al pH deseado de la composición. Por ejemplo, se puede usar PBS para composiciones con un pH aproximado de 7, mientras que se puede utilizar Tris para composiciones con un pH superior de aproximadamente 9 o aproximadamente 10. En algunas realizaciones, el pH es de aproximadamente 9 a aproximadamente 13. En algunas realizaciones, el pH es como mínimo de aproximadamente 13. En algunas realizaciones, el pH se ajusta con la cantidad apropiada de una base adecuada, como Na₂CO₃ o NaOH, para alcanzar el pH deseado. En algunas realizaciones, la concentración de base es de aproximadamente 0,00001 M, a aproximadamente 0,5 M. En algunas realizaciones, la concentración de base es de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,25 M. En algunas realizaciones, la concentración de base es de aproximadamente 0,25 M.

30 En una realización, la composición durante la reticulación comprende aproximadamente 5 mg/ml, a aproximadamente 50 mg/ml de ácido hialurónico, antes de la reticulación. En otra realización, la composición durante la reticulación comprende aproximadamente 25 mg/ml, a aproximadamente 50 mg/ml de ácido hialurónico, antes de la reticulación.

35 Se ha descubierto también que la concentración del agente reticulante, por ej., BDDE, utilizado durante la reticulación contribuye a la calidad de las composiciones que comprenden ácido hialurónico reticulado y, en última instancia, a mejorar determinadas propiedades de las composiciones de malla biocompatibles.

40 Para obtener una composición de malla biocompatible deseada, el cociente molar entre el ácido hialurónico y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de entre 1:1 y 20:1. En una realización, el cociente molar entre el ácido hialurónico y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de 1:1. En otra realización, el cociente molar entre el ácido hialurónico y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de 5:1. En otra realización, el cociente molar entre el ácido hialurónico y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de 8:1. En otra realización, el cociente molar entre el ácido hialurónico y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de 10:1. En otra realización, el cociente molar entre el ácido hialurónico y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de 12:1. En otra realización, el cociente molar entre el ácido hialurónico y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de 15:1. En otra realización, el cociente molar entre el ácido hialurónico

y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de 17:1. En otra realización, el cociente molar entre el ácido hialurónico y un agente reticulante (por ej., BDDE) utilizado es de 20:1.

5 En determinados aspectos, el ácido hialurónico se reticula o se modifica covalentemente para formar composiciones que comprendan sustancialmente ácido hialurónico reticulado. En determinadas realizaciones, la cantidad de agente reticulante incorporado, o la densidad de reticulado, deben ser suficientemente elevadas para que la composición formada de ese modo tenga un perfil de degradación prolongado. No obstante, no debe ser tan alta como para que la composición resultante pierda su biocompatibilidad y otros beneficios biológicos.

10 *Lavado y secado*

Cuando se ha completado el proceso de reticulación, la composición de malla biocompatible obtenida puede ser sometida a un ulterior paso de secado. El secado puede hacerse por secado por aire o secado por vacío, a temperatura ambiente o elevada.

15 Todo exceso de agente reticulante puede eliminarse mediante lavado. El lavado con agua sola es en general insuficiente para eliminar todo exceso de agente reticulante. El lavado con agua puede ir también seguido o sustituido por el lavado con un tampón y/o disolvente alcohol, como alcohol etanol o isopropanol, para eliminar el agente reticulante que no ha reaccionado (por ej., BDDE). Se contempla que pueden ser necesarios varios lavados para eliminar todo o básicamente todo el exceso de agente reticulante.

III. Métodos de utilización de las composiciones de malla biocompatibles

25 Las composiciones de malla biocompatibles de la presente invención pueden ser utilizadas para todas las aplicaciones quirúrgicas en las que actualmente se usan composiciones de malla sintéticas (permanentes y reabsorbibles). Por ejemplo, además de la reparación de hernias, las composiciones de malla biocompatibles pueden ser utilizadas en las aplicaciones de reconstrucción de mama.

30 Las composiciones de malla biocompatibles que se describen aquí pueden ser utilizadas para tratar cualquiera de un amplio espectro de trastornos en los que se requiere una mejora o reparación del tejido. Los defectos del tejido pueden ser debidos a diversas afecciones, incluyendo, por ejemplo, malformaciones congénitas, lesiones traumáticas, infecciones y resecciones oncológicas. Así, las composiciones de malla biocompatibles pueden ser utilizadas para reparar defectos en cualquier tejido blando, por ej., tejidos que conectan, sostienen o rodean otras estructuras y órganos del cuerpo. Las composiciones de malla biocompatibles pueden ser también utilizadas como soporte de reparación ósea, por ej., en un injerto perióstico como soporte del hueso, o en un injerto articular, para fomentar la reparación del cartílago. El tejido blando puede ser cualquier tejido no óseo. El tejido blando puede ser también tejido epitelial, que cubre el exterior del cuerpo y recubre los órganos y cavidades dentro del cuerpo. Los ejemplos de tejido epitelial incluyen, entre otros, el epitelio escamoso simple, el epitelio escamoso estratificado, el epitelio cuboidal o el epitelio columnar.

40 El tejido blando puede ser también tejido conectivo, que funciona uniendo y sosteniendo otros tejidos. Un ejemplo de tejido conectivo es el tejido conectivo laxo (conocido también como tejido conectivo areolar). El tejido conectivo laxo, que funciona uniendo el epitelio a los tejidos subyacentes y para mantener los órganos en su lugar, es el tipo de tejido conectivo más ampliamente distribuido en los vertebrados. Se halla en la piel, bajo la capa de la dermis; en zonas que conectan el epitelio a otros tejidos; debajo del tejido epitelial de todos los sistemas corporales que tienen aberturas al exterior; dentro de las membranas mucosas del aparato digestivo, respiratorio, reproductor y urinario; y alrededor de los vasos sanguíneos y los nervios. El tejido conectivo laxo se denomina así por el "tejido" suelto de las fibras que lo constituyen, que incluyen fibras de colágeno, fibras elásticas (fibras largas, como hilos elásticos, compuestas por la proteína elastina), y fibras reticulares (fibras ramificadas compuestas por uno o más tipos de fibras de colágeno muy finas). El tejido conectivo puede ser también tejido conectivo fibroso, como los tendones, que fijan los músculos al hueso, y los ligamentos, que unen los huesos en las articulaciones. El tejido conectivo fibroso está compuesto primariamente por fibras de colágeno apretadas juntas, una disposición que maximiza la resistencia a la tracción. El tejido blando puede ser también tejido muscular. El tejido muscular incluye: el músculo esquelético, responsable de los movimientos voluntarios; el músculo liso, presente en las paredes del tracto digestivo, las arterias de la vejiga y otros órganos internos; y el músculo cardíaco, que forma la pared contráctil del corazón.

55 Las composiciones de malla biocompatibles pueden ser utilizadas para reparar tejidos blandos de muchos sistemas orgánicos distintos, que desempeñan un amplio espectro de funciones fisiológicas en el organismo. Estos sistemas orgánicos pueden incluir, entre otros, el sistema muscular, el aparato genitourinario, el aparato gastrointestinal, el sistema integumentario, el aparato circulatorio y el aparato respiratorio. Las composiciones resultan especialmente útiles para la reparación del tejido conectivo, incluyendo la fascia, una capa especializada que rodea los músculos, los huesos y las

articulaciones, en la pared torácica y abdominal, y para la reparación y refuerzo de debilidades tisulares en la anatomía urológica, ginecológica y gastroenterológica.

5 Las composiciones de malla biocompatibles son muy adecuadas en la reparación de hernias o defectos de la pared abdominal (por ej., defectos de la fascia debidos a traumas, enfermedad, cirugía, anomalías anatómicas, etc.). Una
 10 hernia es la salida del contenido de una cavidad corporal fuera de la cavidad corporal en la que se encuentra normalmente ese contenido. Esos contenidos están frecuentemente envueltos en la delgada membrana que cubre el interior de la cavidad corporal; la membrana y el contenido juntos se denominan "saco herniario". Las hernias aparecen con mayor frecuencia en el abdomen, donde una debilidad en la pared abdominal se extiende a un orificio o defecto localizados por
 15 los que se produce la protrusión intestinal. Esas debilidades de la pared abdominal se producen típicamente en puntos de adelgazamiento natural de la pared abdominal, es decir, en zonas donde existen aberturas naturales para permitir el paso de canales para los vasos sanguíneos, que se extienden desde el abdomen hacia las extremidades y otros órganos. Otras áreas de potencial debilidad son los puntos de cualquier cirugía abdominal previa. Habitualmente el tejido graso es el que penetra primero en una hernia, pero puede ser seguido por un segmento de intestino u otro órgano intraabdominal. Si un segmento de órgano interno queda atrapado en el saco herniario, de forma que se obstaculiza la llegada de sangre al
 20 órgano, el paciente corre el riesgo de sufrir complicaciones graves, incluyendo bloqueo intestinal, gangrena y muerte. Las hernias no se curan espontáneamente, y con frecuencia aumentan de tamaño con el paso del tiempo, de forma que se requiere reparación quirúrgica para corregir el problema. En general, las hernias se reparan reinsertando de nuevo el saco herniario en la cavidad corporal, seguido de la reparación del tejido muscular debilitado.

20 Hay diversos tipos de hernias. Con excepción de las hernias inguinales y escrotales, que solo se dan en sujetos de sexo masculino, las hernias pueden aparecer en individuos de cualquier edad o género. Ejemplos de hernias incluyen: hernias inguinales directas, en las que el intestino puede sobresalir por el canal inguinal a través de la pared posterior del canal inguinal; hernias inguinales indirectas, en las que el intestino puede sobresalir por el canal inguinal a través de una
 25 debilidad en el vértice del canal inguinal; hernias femorales, en las que el contenido abdominal pasa a la zona débil creada por el paso de los vasos sanguíneos femorales a las extremidades inferiores; hernias escrotales, en las que el contenido intestinal sobresale al escroto; hernia de Spiegel, en la que la hernia se produce a lo largo del borde del músculo recto del abdomen; hernia obturadora, en la que el contenido abdominal (por ej., intestino u otros órganos abdominales) sobresale en el canal obturador; hernias lumbares, por ej., hernia de Petit, en la que la hernia es a través del triángulo de Petit, el triángulo lumbar inferior, y hernia de Grynfeltt, en la que la hernia es a través del triángulo de Grynfeltt-Lesshaft, el triángulo lumbar superior; hernia de Richter, en la que solo se estrangula una pared lateral del intestino; hernia de Hesselbach, en la que la hernia es a través del triángulo de Hesselbach; hernia de pantalón, en la que el saco herniario sobresale sobre cualquier lado de los vasos epigástricos inferiores para producir una hernia inguinal combinada directa e indirecta; hernia de Cooper; hernia epigástrica (en la que la hernia se produce entre el ombligo y la parte inferior de la caja torácica en la línea media del abdomen); hernias diafragmáticas o hiatales, por ej., hernia de Bochdalek y hernia de Morgagni, en las
 35 que una parte del estómago sobresale a través del hiato esofágico diafragmático; y hernia umbilical, en la que la protrusión es a través del ombligo.

40 En contraste con las hernias de origen congénito, las hernias incisionales, conocidas también como hernias ventrales o recurrentes, se producen en el abdomen, en la zona de una cicatriz quirúrgica antigua. Las hernias incisionales presentan un mayor riesgo de reproducirse tras la reparación quirúrgica que las hernias congénitas. Además, en el caso de hernias recurrentes múltiples, es decir, hernias que se reproducen tras dos o más reparaciones, la probabilidad de una reparación con éxito disminuye con cada nuevo procedimiento.

45 Las composiciones de malla biocompatibles pueden utilizarse para tratar otras afecciones resultantes de debilidades tisulares. Una situación en la que las composiciones de malla biocompatibles son útiles es en la reparación de prolapso orgánico. El prolapso es una situación en la que un órgano, o parte de un órgano, cae o se desliza fuera de su lugar. El prolapso es causado típicamente por debilidad muscular, que puede derivar de factores congénitos, trauma o enfermedad. El prolapso de órganos pélvicos puede incluir el prolapso de uno o más órganos dentro de la cintura pélvica; la debilidad del tejido debido a gestación y parto es una causa común de esta afección en las mujeres. Los ejemplos de órganos implicados en el prolapso de órgano pélvico incluyen la vejiga (cistocele), que puede prolapsar en la vagina; la uretra, que puede prolapsar en la vagina; el útero, que puede prolapsar en la vagina; el intestino delgado (enterocele), que puede prolapsar contra la pared de la vagina; el recto (rectocele), que puede prolapsar contra la pared de la vagina; y el prolapso vaginal, en el que una parte del canal vaginal puede sobresalir por la abertura de la vagina. Dependiendo del órgano
 50 afectado y la gravedad del prolapso, los pacientes con prolapso de órgano pélvico pueden sentir dolor durante las relaciones sexuales, o presentar frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, daño renal y estreñimiento. Los remedios incluyen opciones no quirúrgicas y quirúrgicas; en los casos graves, puede requerirse reconstrucción de los tejidos del suelo pélvico, es decir, las fibras musculares y el tejido conectivo que abarcan la zona bajo la pelvis y proporcionan soporte para los órganos pélvicos, por ej., la vejiga, los intestinos inferiores, y el útero (en las mujeres). Las composiciones de malla biocompatibles son también útiles en las reparaciones del sistema gastrointestinal. Las afecciones esofágicas que requieren reparación incluyen, entre otras, la rotura traumática del esófago, por ej., el
 60

síndrome de Boerhaave, el síndrome de Mallory-Weiss, trauma asociado a la perforación esofágica iatrogénica que puede producirse como complicación de un procedimiento endoscópico, o la inserción de un tubo de alimentación, o cirugía no relacionada; la reparación de defectos esofágicos congénitos, por ej., atresia esofágica; y resección esofágica oncológica.

- 5 Las composiciones de malla biocompatibles pueden utilizarse para reparar tejidos que no hayan sido reparados antes, o pueden ser utilizadas para reparar tejidos que hayan sido tratados una o más veces con composiciones de malla biocompatibles, o con otros métodos conocidos en la técnica, o pueden ser utilizadas junto con otros métodos de reparación tisular, incluyendo la sutura, el injerto tisular o los materiales de reparación tisular sintéticos.
- 10 Las composiciones de malla biocompatibles pueden ser aplicadas a un individuo que requiera tratamiento utilizando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Las composiciones de malla biocompatibles pueden: (a) envolver un tejido que está dañado o que tiene un defecto; (b) ser colocadas sobre la superficie de un tejido que está dañado o tiene un defecto; (c) enrolladas e insertadas en una cavidad, ranura o espacio del tejido. En cualquier punto en particular se puede utilizar una o más (por ej., una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, o más) de tales composiciones de malla biocompatibles, apiladas o adyacentes entre sí. Las composiciones de malla biocompatibles pueden ser mantenidas en su lugar por, por ejemplo, suturas, grapas, tachuelas o pegamentos o selladores tisulares conocidos en la técnica. Alternativamente, si por ejemplo se introducen lo bastante apretadamente en un defecto o cavidad, pueden no requerir ningún medio de retención.
- 20 Se proporcionan los siguientes ejemplos para explicar mejor las diversas realizaciones, y no deben ser interpretados de forma que limiten el alcance de la presente divulgación.

Ejemplos

- 25 **Ejemplo 1** Malla tratada con preparación de plasma con grupos hidroxilo (-OH) primarios

La malla de polipropileno (PP) se limpió por inmersión en etanol durante la noche. La malla limpia fue colocada entonces en una cámara de tratamiento de plasma comercial. Tras la evacuación del vacío, la cámara se llenó con gas argón mezclado con alcohol alílico. El plasma se generó mediante un generador de radiofrecuencia (13,5 mhz, potencia de entrada a 100 vatios). La malla de polímero fue tratada con gas de plasma energizado durante 120 segundos, dando como resultado una modificación de superficie con grupos-OH (-CH₂CH₂OH) primarios.

Ejemplo 2 Preparación de recubrimiento de HA covalente sobre una malla.

- 35 La sal sódica de ácido hialurónico de Streptococcus equi (MW -1,6 MD, sigma) se disolvió en NaOH 0,25 M a una concentración de 50 mg/ml. Cuando la solución de HA se hizo homogénea, se añadió una malla conteniendo hidroxilo (celulosa, seda, o una malla de polímero tratada con plasma con grupos funcionales -OH), que se sumergió completamente en la solución. 2 μ Se añadió éter de L 1,4-butanediol diglicidil (BDDE) por 1 ml de solución de HA (el cociente molar HA:BDDE es de aproximadamente 12:1) a la mezcla y se agitó brevemente. Después se incubó la mezcla a 37°C durante 40 1 h. La mezcla se secó entonces al vacío a 37°C durante 30 min o más. El compuesto de malla hidrogel completamente seco fue lavado a continuación con una relación de mezcla de 3:2 de solución IPA/H₂O con tres cambios de solución, incluyendo un lavado durante la noche. La malla se volvió a lavar prolongadamente con H₂O.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de malla biocompatible, comprendiendo:
- 5 una malla con un recubrimiento molecular multicapa de ácidos hialurónicos, donde los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están reticulados con los grupos conteniendo -OH de la malla a través de un agente reticulante homobifuncional, y los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están también reticulados entre sí a través del agente reticulante homobifuncional.
- 10 2. La composición de malla biocompatible de la reivindicación 1,
- donde el agente reticulante homobifuncional utilizado es éter de butanediol diglicidil (BDDE), -1,-2, -7, -8-diepoxi octano (DEO), éter de glicerol diglicidil, o divinil sulfona (DVS),
- 15 donde la malla es de poliestireno, polietileno, polipropileno, polietileno tereftalato, politetrafluoroetileno, polilactida, celulosa o seda, y/o
- donde la malla tiene forma de una lámina flexible.
- 20 3. La composición de malla biocompatible de la reivindicación 1 o 2,
- donde los grupos conteniendo -OH de la malla están representados por -RCH₂OH, donde R es C₁-C₆ alquileo o R está ausente,
- 25 preferiblemente, los grupos conteniendo -OH son -CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂OH.
4. La composición de malla biocompatible de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el ácido hialurónico tiene un peso molecular del orden de aproximadamente 350.000 daltons a aproximadamente 2.000.000 daltons.
- 30 5. La composición de malla biocompatible de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la malla es de seda y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil (BDDE), o
- la malla es de celulosa y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil (BDDE), o
- 35 la malla es de polipropileno y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil (BDDE).
6. La composición de malla biocompatible de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el cociente molar entre el ácido hialurónico y el agente reticulante homobifuncional es de 20:1 a 1:1, preferiblemente 15:1 a 1:1.
- 40 7. Un proceso para preparar una composición de malla biocompatible, donde el método comprende:
- poner en contacto una malla con grupos conteniendo -OH sobre su superficie con una solución conteniendo ácido hialurónico y un agente reticulante homobifuncional, para formar una composición de malla biocompatible, en la que la
- 45 malla tiene un recubrimiento molecular multicapa de ácidos hialurónicos, de forma que los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos están reticulados con los grupos conteniendo -OH de la malla a través del agente reticulante homobifuncional, y los grupos hidroxilos (-OH) primarios de los ácidos hialurónicos también están reticulados entre sí a través del agente reticulante homobifuncional.
- 50 8. El proceso de la reivindicación 7 que comprende además tratar una malla con plasma, para formar la malla con grupos conteniendo -OH en su superficie.
9. El proceso de la reivindicación 7 u 8,
- 55 donde la malla es de poliestireno, polietileno, polipropileno, polietileno tereftalato, politetrafluoroetileno, polilactida, celulosa o seda, y/o
- donde la malla tiene forma de una lámina flexible.
- 60 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7-9, donde el proceso comprende el paso de dejar que se seque la composición de malla biocompatible.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, donde el agente reticulante homobifuncional utilizado es éter de butanediol diglicidil (BDDE), -1,-2, -7, -8-diepoxi octano (DEO), éter de glicerol diglicidil, o divinil sulfona (DVS),
- 5 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7-11, donde la concentración del ácido hialurónico está entre 5 mg/ml y 50 mg/ml, preferiblemente entre 25 mg/ml y 50 mg/ml.
13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7-12, donde el ácido hialurónico tiene un peso molecular del orden de aproximadamente 350.000 daltons a aproximadamente 2.000.000 daltons.
- 10 14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7-13, donde el cociente molar entre el ácido hialurónico y el agente reticulante homobifuncional es de 20:1 a 1:1, preferiblemente 15:1 a 1:1.
- 15 15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7-14, donde
- la malla es de seda y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil (BDDE),
- la malla es de celulosa y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil (BDDE),
- 20 la malla es de polipropileno y el agente reticulante homobifuncional es éter de butanediol diglicidil éter (BDDE), y/o
- el tratamiento de plasma se realiza en presencia de alcohol alílico.

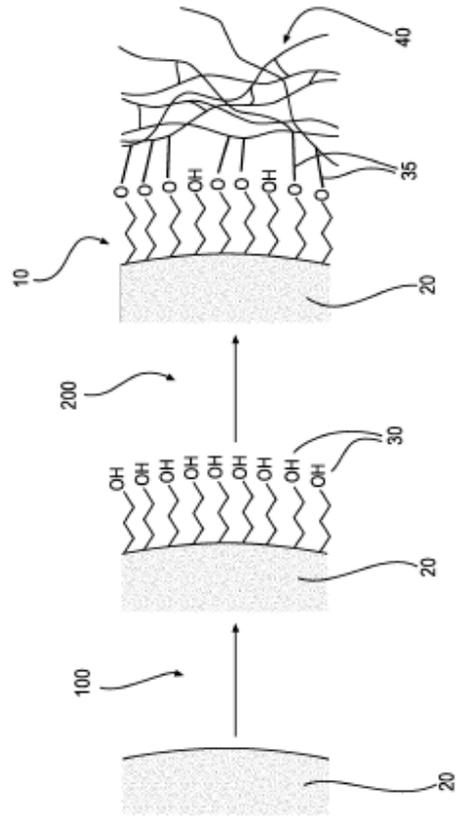


FIG. 1

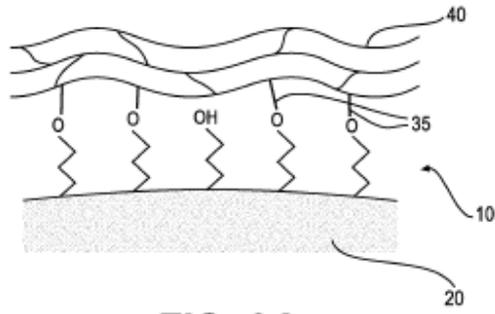


FIG. 2A

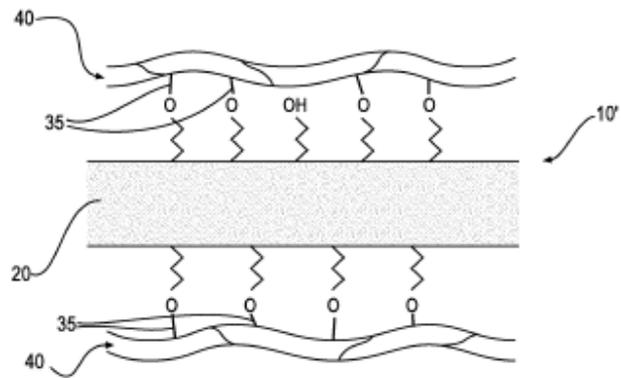


FIG. 2B