



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 415**

51 Int. Cl.:
A61L 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06012688 .5**

96 Fecha de presentación : **20.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1743660**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

54 Título: **Suturas antimicrobianas y procedimientos para su preparación.**

30 Prioridad: **11.07.2005 US 698154 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2010

73 Titular/es: **Tyco Healthcare Group L.P.**
150 Glover Avenue
Norwalk, Connecticut 06856, US

72 Inventor/es: **Cohen, Matthew D.**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Suturas antimicrobianas y procedimientos para su preparación.

5 Campo técnico

La presente memoria se refiere a procedimientos para preparar suturas multifilamento antimicrobianas.

Antecedentes de la técnica relacionada

10 En la técnica se conocen las suturas multifilamento absorbibles. Dichas suturas incluyen suturas DEXON® (preparadas a partir de un homopolímero de glicólido y comercializadas por Davis & Geck, Danbury, Conn.), suturas VICRIL® (preparadas a partir de un copolímero de glicólido y láctido y comercializadas por Eticon, Inc., Sommerville, N.J.), y suturas POLISORB® (también preparadas a partir de un copolímero de glicólido y láctido y comercializadas por United States Surgical Corporation, Norwalk, Conn.). A veces, se hace referencia a estas suturas como suturas
15 absorbibles a corto plazo, es decir, suturas que retienen por lo menos aproximadamente el 20 por ciento de su fuerza original tres semanas después de la implantación, absorbiéndose esencialmente la masa de sutura en el cuerpo en un período comprendido entre aproximadamente 60 y aproximadamente 90 días tras la implantación.

20 También son conocidos los revestimientos de sutura para suturas multifilamento absorbibles sintéticas, y se utilizan con frecuencia a efectos de mejorar las características físicas de las suturas, incluyendo sus propiedades de sujeción de nudos. Los revestimientos conocidos incluyen copolímeros y homopolímeros de glicólidos, láctidos, caprolactona, carbonato de trimetileno y dioxanona, así como mezclas de los mismos. Por ejemplo, la patente US nº 5.123.912, que se incorpora en su totalidad a la presente memoria como referencia, da a conocer una composición de revestimiento bioabsorbible para suturas quirúrgicas que puede ser un copolímero de un polialquilenglicol de bajo peso molecular,
25 un monómero de glicólido y un monómero de láctido, o un copolímero de un polialquilenglicol de bajo peso molecular y un copolímero preformado de láctido y glicólido.

Un problema propio de cualquier dispositivo quirúrgico, incluyendo las suturas, es la posibilidad de que las bacterias se adhieran a dicho dispositivo y lo utilicen como medio para penetrar en el tejido circundante de un paciente. Las
30 suturas multifilamento absorbibles sintéticas conocidas todavía no proporcionan niveles eficaces de actividad antimicrobiana para el periodo de tiempo en el que la sutura permanece colocada. En consecuencia, en el lugar de la herida se pueden producir una contaminación y una infección antes de la curación completa del cierre de dicha herida.

En consecuencia, existe una necesidad de suturas multifilamento absorbibles sintéticas que pueden permanecer
35 *in vivo* durante períodos prolongados con una eficacia antimicrobiana aumentada. Existe también una necesidad de un procedimiento sencillo y económico de aplicación de un agente antimicrobiano a una sutura que proporcione protección frente a microorganismos durante períodos prolongados.

40 Sumario

En la presente invención, se dan a conocer procedimientos para preparar suturas antimicrobianas en los que las suturas multifilamento se pueden permear con una solución antimicrobiana y revestir con un revestimiento antimicrobiano separado según la reivindicación 1. Dicha solución antimicrobiana se puede aplicar antes o después del
45 revestimiento antimicrobiano.

En algunas formas de realización, el procedimiento puede incluir las etapas que consisten en proporcionar una sutura multifilamento, permear dicha sutura multifilamento con una solución antimicrobiana y aplicar un revestimiento antimicrobiano por lo menos sobre una parte de la superficie de la sutura multifilamento permeada.

50 En otras formas de realización, el procedimiento puede incluir proporcionar una sutura multifilamento, aplicar un revestimiento antimicrobiano por lo menos sobre una porción de la superficie de la sutura multifilamento, agrietar la sutura multifilamento revestida y permear la sutura multifilamento revestida agrietada con una solución antimicrobiana.

55 Las suturas preparadas mediante el procedimiento según la presente invención resultan útiles en procedimientos de cierre de heridas.

Una sutura según la presente memoria incluye una pluralidad de filamentos con espacios intersticiales definidos por la pluralidad de filamentos, una solución antimicrobiana que incluye triclosán y cloruro de metileno, y que permea
60 por lo menos una parte de los espacios intersticiales, y un revestimiento antimicrobiano que incluye triclosán y que reviste por lo menos una parte de la pluralidad de filamentos. El revestimiento antimicrobiano puede incluir además un copolímero de glicólido/caprolactona y estearoil lactato de calcio.

Otras suturas comprendidas en la presente memoria incluyen suturas trenzadas con propiedades antimicrobianas
65 formadas a partir de una pluralidad de filamentos poliméricos, formándose dichos filamentos a partir de un material polimérico absorbible en condiciones fisiológicas, y un material de revestimiento dispuesto sobre dicha estructura trenzada alargada, incluyendo dicho revestimiento un polímero formador de película, una sal de un éster de ácido graso y triclosán.

Un procedimiento de cierre de una herida puede incluir proporcionar una sutura que presenta una pluralidad de filamentos con espacios intersticiales definidos por dicha pluralidad de filamentos, una solución antimicrobiana dentro de dichos espacios intersticiales, y un revestimiento antimicrobiano por lo menos sobre una parte de la pluralidad de filamentos, sujetándose dicha sutura a una aguja a efectos de obtener una sutura con aguja, y hacer pasar dicha sutura con aguja a través de un tejido a efectos de obtener el cierre de la herida.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que representa la colonización de suturas según la presente memoria para concentraciones variables de agentes antimicrobianos por parte de *Staphylococcus epidermidis*;

las figuras 2A y 2B son imágenes de microscopia electrónica de barrido ("SEM") de una sutura POLISORB® 2/0 tratada de acuerdo con la presente invención y una sutura VICRIL® Plus 2/0, respectivamente;

la figura 3 es un gráfico que representa la zona de inhibición para suturas según la presente invención cuando se exponen a *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Descripción detallada

Las suturas según la presente invención se pueden preparar por lo menos en parte, a partir de una pluralidad de filamentos. Se puede aplicar a la sutura una solución antimicrobiana que contiene por lo menos un agente antimicrobiano y por lo menos un disolvente. También se puede aplicar a la sutura un revestimiento antimicrobiano que contiene por lo menos un agente antimicrobiano, por lo menos un polímero formador de película, y por lo menos un éster de ácido graso. El revestimiento antimicrobiano se puede aplicar antes o después de aplicar la solución antimicrobiana a la sutura multifilamento.

Los filamentos a partir de los cuales se puede preparar la sutura pueden ser de cualquier material formador de fibra absorbible sintético. Así, por ejemplo, los filamentos pueden prepararse a partir de polímeros absorbibles sintéticos, tales como los preparados a partir de glicólidos, láctidos, caprolactona, carbonatos de alquileo (es decir, carbonato de trimetileno), dioxanonas, y copolímeros y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, se puede preparar una sutura a partir de una combinación que incluye glicólidos y láctidos, y en algunas formas de realización a partir de un copolímero de los mismos.

La sutura se puede preparar a partir de los filamentos utilizando cualquier técnica conocida, tal como, por ejemplo, trenzado, tejido o tejido de punto. Los filamentos también se pueden combinar a efectos de dar lugar a una sutura no tejida. Los propios filamentos se pueden estirar, orientar, plegar, retorcer, combinar o enredar en aire para formar hilos como parte del proceso de formación de la sutura. Dicha sutura debe presentar intersticios o espacios entre los filamentos (o superficies superpuestas del mismo filamento) por los que pueda fluir la solución antimicrobiana con la que se permea la sutura.

En una forma de realización, la sutura multifilamento según la presente memoria se puede preparar por trenzado. Dicho trenzado se puede llevar a cabo mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia. Por ejemplo, se describen construcciones de trenzado para suturas y otros dispositivos médicos en las patentes US n° 5.019.093, n° 5.059.213, n° 5.133.738, n° 5.181.923, n° 5.226.912, n° 5.261.886, n° 5.306.289, n° 5.318.575, n° 5.370.031, n° 5.383.387, n° 5.662.682, n° 5.667.528, y n° 6.203.564. Una vez construida la sutura, la misma se puede esterilizar por cualquier medio conocido por el experto en la materia.

En algunos casos, se puede construir una trenza tubular, o cubierta, alrededor de una estructura de núcleo que se alimenta a través del centro del trenzador. Se dan a conocer suturas trenzadas tubulares conocidas, incluyendo las que poseen núcleos, por ejemplo, en las patentes US n° 3.187.752, n° 3.565.077, n° 4.014.973, n° 4.043.344 y n° 4.047.533.

En una forma de realización, una sutura multifilamento se pone primeramente en contacto con triclosán y cloruro de metileno, y a continuación se aplica un revestimiento antimicrobiano a dicha sutura. La solución antimicrobiana contiene cloruro de metileno, que lleva el triclosán a los intersticios o espacios entre los filamentos y, si está presente, al núcleo de la sutura.

Preparar la solución antimicrobiana según la presente memoria es un procedimiento relativamente simple y se puede llevar a cabo por mezclado y similares. Por ejemplo, la cantidad deseada de triclosán se introduce en un recipiente y a continuación se añade la cantidad deseada de cloruro de metileno. A continuación, los dos ingredientes se pueden mezclar completamente a efectos de combinar los ingredientes.

Generalmente, la solución antimicrobiana contiene de 0,001% a 25% en peso de triclosán. La cantidad exacta de triclosán dependerá de diversos factores, tales como el agente particular utilizado, la sutura con la que se debe poner en contacto y el disolvente seleccionado. En algunas formas de realización, por ejemplo, la solución antimicrobiana puede contener de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 15% de triclosán. En otras formas de realización, la solución antimicrobiana puede contener de 0,1% a 10% de triclosán.

Se puede utilizar cualquier técnica conocida para aplicar la solución antimicrobiana a la sutura. Las técnicas adecuadas incluyen la inmersión, la pulverización, la aplicación con paño y la aplicación con pincel. En algunas formas de realización, la solución antimicrobiana se puede aplicar a la sutura en su forma final. Dado que la solución antimicrobiana contiene un disolvente, se puede utilizar una etapa de curado a efectos de eliminar el exceso del mismo, dejando el agente antimicrobiano en el núcleo, si está presente, y en los espacios intersticiales de la trenza, es decir, entre la pluralidad de filamentos utilizados para formar la sutura multifilamento. En algunas formas de realización, solo el agente antimicrobiano permanece en los espacios intersticiales. En otras formas de realización, parte del disolvente también permanece junto con el agente antimicrobiano en los espacios intersticiales, es decir, la solución antimicrobiana permanece en los espacios intersticiales.

La cantidad de solución antimicrobiana aplicada debe ser una cantidad eficaz para proporcionar propiedades antimicrobianas a la sutura. La cantidad exacta dependerá de la configuración de la sutura y la formulación de la solución. En algunas formas de realización, la solución antimicrobiana se puede aplicar en una cantidad comprendida entre 0,001 y 25 por ciento en peso (excluyendo todo el disolvente) con respecto al peso de la sutura. En algunas formas de realización, la solución antimicrobiana se puede aplicar en una cantidad comprendida entre 0,01 y 15 por ciento en peso (excluyendo todo el disolvente) con respecto al peso de la sutura.

Tras la eliminación de disolvente, se puede aplicar un revestimiento antimicrobiano que contiene triclosán y por lo menos un polímero formador de película, a la sutura.

Los polímeros formadores de película que se pueden utilizar en el revestimiento antimicrobiano resultan conocidos para el experto en la materia, e incluyen glicólidos, láctidos, caprolactona, carbonato de trimetileno, dioxanonas, dioxepanonas, etc., y copolímeros y combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, el polímero formador de película puede incluir una caprolactona que contiene un copolímero, tal como se describe en la patente US nº 5.716.376. Una caprolactona de este tipo que contiene copolímero se puede obtener por polimerización de una gran cantidad de epsilon-caprolactona y una cantidad menor por lo menos de otro monómero copolimerizable o mezcla de dichos monómeros en presencia de un iniciador de alcohol polihídrico.

Los monómeros que se pueden copolimerizar con epsilon-caprolactona incluyen carbonatos de alquileo, tal como carbonato de trimetileno, carbonato de tetrametileno, dimetilcarbonato de trimetileno; dioxanonas; dioxepanonas; amidas cíclicas absorbibles; éteres-ésteres cíclicos absorbibles derivados de éteres corona; hidroxiácidos capaces de experimentar esterificación, incluyendo alfa hidroxiácidos (tales como ácido glicólico y ácido láctico) y beta hidroxiácidos (tales como ácido beta hidroxibutírico y ácido gamma hidroxivalérico); polialquiléteres (tal como polietilenglicol) y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, los glicólidos se pueden utilizar como comonómero con epsilon-caprolactona en el polímero formador de película.

Los iniciadores de alcohol polihídrico que se pueden utilizar en la preparación del polímero formador de película incluyen glicerol, trimetilolpropano, 1,2,4-butantriol, 1,2,6-hexantriol, trietanolamina, triisopropanolamina, eritritol, treitol, pentaeritritol, ribitol, arabinitol, xilitol, N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxietil)etilendiamina, N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxipropil)etilendiamina, dipentaeritritol, alitol, dulcitol, glucitol, altritol, iditol, sorbitol, manitol, inositol y similares; utilizándose manitol en algunas formas de realización.

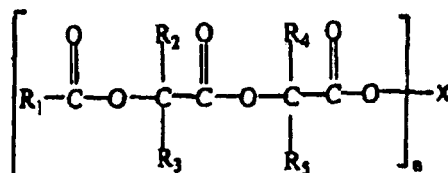
El iniciador de alcohol polihídrico se puede utilizar de forma general en pequeñas cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 5 por ciento en peso de la mezcla monomérica total, y en algunas formas de realización, de 0,1 a 3 por ciento en peso de la mezcla monomérica total.

El copolímero formador de película puede contener de 70 a 98 por ciento en peso de unidades derivadas de epsilon-caprolactona, en algunas formas de realización de 80 a 95 por ciento en peso de unidades derivadas de epsilon-caprolactona, derivándose el equilibrio del copolímero del otro u otros monómeros copolimerizables, tales como los glicólidos.

En algunas formas de realización, las composiciones de revestimiento de la presente invención también pueden incluir un componente de ácido graso que contiene un ácido graso o una sal de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso. Los ácidos grasos adecuados pueden ser saturados o insaturados, e incluyen ácidos grasos superiores con más de aproximadamente 12 átomos de carbono. Los ácidos grasos saturados adecuados incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico y ácido láurico. Los ácidos grasos insaturados adecuados incluyen ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico. Además, se puede utilizar un éster de ácido graso, tal como sorbitán triestearato o aceite de ricino hidrogenado.

Las sales de ácido graso adecuadas incluyen las sales de iones metálicos polivalentes de ácidos grasos C_6 y superiores, particularmente los que presentan de 12 a 22 átomos de carbono, y mezclas de los mismos. Las sales de ácidos grasos, incluyendo las sales de calcio, magnesio, bario, aluminio y cinc de los ácidos esteárico, palmítico y oleico, pueden resultar útiles en algunas formas de realización de la presente invención. Algunas sales útiles incluyen estearato de calcio de "grado alimenticio" comercial, que contiene una mezcla de aproximadamente un tercio de ácidos grasos C_{16} y dos tercios de ácidos grasos C_{18} , con pequeñas cantidades de ácidos grasos C_{14} y C_{22} .

En algunas formas de realización, el revestimiento antimicrobiano incluye un polímero formador de película combinado con una sal de un éster de ácido graso. Las sales adecuadas de ésteres de ácido graso incluyen las que presentan la fórmula:



en la que x es un metal alcalinotérreo o un ión del mismo, y R₁ es un alquilo C₁₀ o superior, R₂ es H o alquilo C₁-C₃, R₃ es H o alquilo C₁-C₃, R₄ es H o alquilo C₁-C₃, R₅ es H o alquilo C₁-C₃, y n > 1. Dichos ácidos grasos adecuados incluyen estearoil-2-lactilato de calcio (tal como el estearoil-2-lactilato de calcio comercializado bajo el nombre comercial VERV por American Ingredients Co., Kansas City, Mo.). Otras sales de ésteres de ácidos grasos que se pueden utilizar incluyen estearoil lactilato de litio, estearoil lactilato de potasio, estearoil lactilato de rubidio, palmitil lactilato de sodio, palmitil lactilato de litio, palmitil lactilato de potasio, palmitil lactilato de rubidio, palmitil lactilato de cesio, palmitil lactilato de francio, oleil lactilato de sodio, oleil lactilato de litio, oleil lactilato de potasio, oleil lactilato de rubidio, oleil lactilato de cesio, oleil lactilato de francio y combinaciones de los mismos.

Cuando se utiliza, la cantidad de componente de ácido graso puede estar comprendida entre el 5 por ciento y el 50 por ciento en peso de la composición total de revestimiento. En algunas formas de realización, el componente de ácido graso puede estar presente en una cantidad comprendida entre el 10 por ciento y el 20 por ciento en peso de la composición total de revestimiento.

En una forma de realización, el polímero formador de película, tal como el copolímero de caprolactona/glicólido descrito anteriormente, puede representar del 45 al 60 por ciento en peso del revestimiento antimicrobiano, y la sal de un éster de ácido graso puede representar del 40 al 55 por ciento en peso del revestimiento antimicrobiano. En algunas formas de realización, el polímero formador de película, tal como el copolímero de caprolactona/glicólido descrito anteriormente, puede representar del 50 al 55 por ciento en peso del revestimiento antimicrobiano, y la sal de un éster de ácido graso puede representar del 45 al 50 por ciento en peso del revestimiento antimicrobiano.

A continuación, se puede añadir un agente antimicrobiano al polímero formador de película y la sal de éster de ácido graso a efectos de obtener un revestimiento antimicrobiano.

En una forma de realización, una mezcla al 52/48 por ciento en peso de polímero de glicólido/caprolactona y estearoil lactilato de calcio se puede combinar con triclosán a efectos de preparar un revestimiento antimicrobiano.

Dicho revestimiento antimicrobiano puede contener entre 0,001% y 25% del agente antimicrobiano en peso. La cantidad exacta de agente antimicrobiano en el revestimiento antimicrobiano dependerá de diversos factores, tales como el agente particular utilizado, la composición de la sutura que se debe poner en contacto, y el material de revestimiento seleccionado. En algunas formas de realización, dicho revestimiento antimicrobiano puede contener entre 0,01% y 15% del agente antimicrobiano en peso. En otras formas de realización, dicho revestimiento antimicrobiano puede contener entre 0,1% y 10% del agente antimicrobiano en peso.

En algunas formas de realización, el revestimiento antimicrobiano se puede añadir a un disolvente y aplicarse por lo menos a una parte de la superficie de la sutura. Cualquier disolvente adecuado para su utilización con los demás materiales del revestimiento antimicrobiano puede ser utilizado, incluyendo, en algunas formas de realización, los disolventes descritos anteriormente para su utilización en la formación de la solución antimicrobiana. A continuación, la solución de revestimiento resultante se puede utilizar para aplicar un revestimiento antimicrobiano a una sutura.

El revestimiento antimicrobiano según la presente memoria se puede aplicar a una sutura mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, haciendo pasar dicha sutura a través de una solución del copolímero, por ejemplo, en tolueno, cloruro de metileno, etc., por un pincel u otro tipo de aplicador de solución de revestimiento, o por una o más boquillas de pulverización que proporcionan la solución de revestimiento de la sutura. A continuación, la sutura humedecida con la solución de revestimiento se puede hacer pasar o mantenerse en un horno de secado por un período de tiempo y a una temperatura suficientes para evaporar y eliminar el disolvente.

Si se desea, la composición de revestimiento de la sutura puede contener opcionalmente componentes adicionales, por ejemplo colorantes, antibióticos, antisépticos adicionales, factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios y similares.

Aunque la composición de revestimiento de la presente memoria se puede aplicar a cualquier tipo de sutura, en algunas formas de realización la misma se puede aplicar a una sutura multifilamento trenzada. La cantidad de compo-

sición de revestimiento aplicada a una sutura trenzada variará en función de la estructura de dicha sutura, por ejemplo del número de filamentos, de la apertura de la trenza o la torsión, del tamaño de la sutura y de su composición. La cantidad de revestimiento antimicrobiano aplicado debe ser una cantidad eficaz para proporcionar propiedades antimicrobianas a la sutura. La cantidad exacta que se debe aplicar a la sutura, por ejemplo por revestimiento, inmersión, pulverización, aplicación con paño u otras técnicas apropiadas, variará en función del material de revestimiento seleccionado, y de la construcción específica de la sutura que se debe poner en contacto. El revestimiento antimicrobiano se puede aplicar en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 25 por ciento en peso de la sutura, estando comprendida en algunas formas de realización entre el 0,01 y el 15 por ciento en peso de la sutura.

Preparar el revestimiento antimicrobiano según la presente invención también puede ser un procedimiento relativamente sencillo. Por ejemplo, en el caso de un material de revestimiento que contiene copolímero de glicólido/caprolactona, estearoil lactilato de calcio y triclosán, la cantidad deseada de cada uno de los ingredientes necesarios se puede introducir en un recipiente y mezclarse completamente a efectos de combinar los ingredientes.

Tanto la solución antimicrobiana como el revestimiento antimicrobiano pueden contener diversos ingredientes opcionales, tales como agentes estabilizantes, espesantes, colores, etc. Los ingredientes opcionales pueden representar hasta un 10% del peso total de la solución antimicrobiana o del revestimiento antimicrobiano.

Resultan asimismo comprendidos en el alcance de la presente invención la permeación y el revestimiento de la sutura multifilamento con un agente farmacéuticamente beneficioso. Un agente farmacéuticamente beneficioso incluye una sustancia química o un fármaco que, cuando se introduce en un tejido, exhibe un efecto terapéutico deseado sobre dicho tejido. Los ejemplos de agentes farmacéuticamente beneficiosos incluyen fármacos tales como antiinflamatorios, esteroides, factores de crecimiento, diluyentes sanguíneos, factores de coagulación, antihipertensivos, inmunosupresores, anestésicos, etc.

Dado que la aplicación de la solución antimicrobiana penetra en los intersticios del multifilamento y, en algunas formas de realización, alcanza el núcleo de la sutura, el procedimiento de aplicación de la solución antimicrobiana se puede designar "procedimiento de llenado", y la aplicación del revestimiento antimicrobiano se puede designar "procedimiento de revestimiento". En una forma de realización, las suturas según la presente invención se pueden preparar mediante un procedimiento en línea de llenado y revestimiento. Para la parte de llenado del procedimiento, una sutura multifilamento se puede hacer pasar a través de un aplicador que le aplica la solución antimicrobiana. En una forma de realización, la solución antimicrobiana puede incluir un 1,3% en peso de triclosán en cloruro de metileno. El cloruro de metileno se puede eliminar por vaporización de la sutura, permaneciendo el triclosán en el núcleo de la misma y en los intersticios de la sutura trenzada. A continuación, la sutura puede pasar a un aplicador de revestimiento, en el que se aplica el revestimiento antimicrobiano. En una forma de realización, el revestimiento antimicrobiano puede ser una suspensión formada mezclando un copolímero de glicólido y caprolactona con estearoil lactato de calcio en una relación de aproximadamente 52/48, añadiendo cloruro de metileno, etanol y hexano durante el mezclado, y añadiendo a continuación triclosán en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 0,5% de la composición total.

El revestimiento antimicrobiano según la presente invención también se puede utilizar como composición antimicrobiana para otras aplicaciones médicas, incluyendo vendajes, para facilitar la curación de heridas.

En una forma de realización alternativa de la presente invención, una sutura multifilamento se puede revestir en primer lugar con una sustancia a través de la cual no puede pasar la solución antimicrobiana, por ejemplo el revestimiento antimicrobiano, y a continuación aplicarse la solución antimicrobiana. En este caso, la sutura se debe tratar de tal modo que se agriete dicho revestimiento antes del contacto con la solución antimicrobiana. Esto permitirá que dicha solución antimicrobiana fluya al interior de los intersticios de la sutura. Se puede utilizar cualquier técnica conocida por el experto en la materia a efectos de agrietar el revestimiento, tal como, por ejemplo, el calandrado. Los procedimientos y dispositivos para el calandrado de suturas que se pueden utilizar se describen en las patentes US nº 5.540.773, nº 5.312.642 y nº 5.447.100. Tras el calandrado de una sutura revestida con un revestimiento antimicrobiano, se puede aplicar la solución antimicrobiana descrita anteriormente, de tal modo que el agente antibacteriano permea en los intersticios de la trenza, permaneciendo de este modo en los espacios entre filamentos y en el núcleo de la sutura multifilamento.

Las suturas resultantes según la presente invención presentan una pluralidad de filamentos con espacios intersticiales definidos por dicha pluralidad de filamentos. En algunas formas de realización, las suturas según la presente invención también incluyen un núcleo alrededor del cual se puede trenzar o retorcer la pluralidad de filamentos. Tal como se ha indicado anteriormente, la solución antimicrobiana según la presente invención llena por lo menos una parte de la sutura rellenando los intersticios y permaneciendo en el núcleo, si el mismo está presente. Las suturas según la presente invención también presentan un revestimiento antimicrobiano tal como se ha descrito anteriormente por lo menos sobre una parte de la pluralidad de filamentos.

Una sutura preparada según la presente memoria se puede unir a cualquier aguja quirúrgica conocida por el experto en la materia con el fin de obtener una sutura con aguja. Las heridas se pueden suturar haciendo pasar una sutura con aguja a través del tejido a efectos de obtener el cierre de la herida. A continuación, la aguja se puede extraer de la sutura, y la sutura se puede atar. La sutura puede permanecer en el tejido y ayudar a prevenir la contaminación e infección de dicho tejido gracias a sus propiedades antimicrobianas, facilitando de este modo la curación de la herida

ES 2 342 415 T3

y minimizando la infección. El revestimiento de sutura también mejora ventajosamente la capacidad del cirujano de hacer pasar la sutura a través del tejido, y aumenta la facilidad y seguridad con que el mismo o la misma pueden atar la sutura.

- 5 Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo de la preparación y de las características superiores de las suturas descritas en la presente memoria. Se debe apreciar que la presente memoria no se limita a los detalles específicos descritos en dichos ejemplos.

Ejemplo 1

10

Se prepararon suturas con soluciones antimicrobianas y revestimientos antimicrobianos según la presente invención. En primer lugar, se llenaron suturas POLISORB® 2/0 con soluciones antimicrobianas (etapa de “relleno”) con diversas cantidades de triclosán en cloruro de metileno. El cloruro de metileno se eliminó por vaporización, dejando el triclosán en los intersticios de los filamentos y en el núcleo, y a continuación se aplicó el revestimiento antimicrobiano (etapa de “revestimiento”). El revestimiento antimicrobiano en una mezcla al 52/48 de un copolímero de glicólido/caprolactona y estearoil lactilato de calcio con diversas cantidades de triclosán. Los detalles del relleno y revestimiento se presentan en la tabla 1 siguiente.

20

TABLA 1

25

30

35

40

45

ANÁLISIS QUÍMICO DE CONTENIDO TOTAL DE TRICLOSÁN EN RELLENOS Y REVESTIMIENTOS				
Muestra	Tratamiento de sutura (% de triclosán en relleno y revestimiento)	% triclosán (por peso de sutura)	ppm de triclosán	ug/m de triclosán
1	Relleno 0,5%, Revestimiento 1,3%	0,60	5.964	805
2	Relleno 0,8%, Revestimiento 1,0%	0,64	6.367	860
3	Relleno 1,3%, Revestimiento 0,5%	0,64	6.403	860
4	Únicamente núcleo extraído	0,06	595	
5	Únicamente núcleo extraído	0,07	671	
VICRYL® Plus	menos de 50 ug/m	0,02	225	20

50

55

A continuación, las suturas se suspendieron en caldo nutritivo inyectado con un inóculo de 10^3 de *Staphylococcus epidermidis*. Se recogieron muestras (n=3) de las suturas de ensayo y de una sutura de control (sutura POLISORB® sin tratar) tras 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. La capacidad de las suturas para inhibir la formación de colonias de *Staphylococcus epidermidis* se comparó también con suturas VICRIL® y VICRIL® Plus, ambas comercializadas por Eticon, Inc., (Somerville, NJ.). (Las suturas VICRIL® están constituidas por un copolímero de un 90% de glicólidos y un 10% de láctidos; las suturas VICRIL® Plus son la sutura VICRIL® con un revestimiento de triclosán). Tal como se ha presentado anteriormente en la tabla 1, el triclosán total extraíble por peso de las suturas según la presente memoria fue de aproximadamente el 0,62%, en comparación con solo un 0,02% para las suturas VICRIL® Plus.

60

65

A cada intervalo de 24 horas, las suturas no eliminadas del ensayo para su análisis se reinocularon con un inóculo fresco de 10^3 . Para cada sutura de ensayo, se eliminó cualquier biopelícula que se formara en su superficie, se incubó en agar nutritivo y se cuantificó en CFU (unidades de formación de colonias). Las CFU se representaron por unidad de tiempo para cada sutura de ensayo. Los resultados de estos ensayos se indican en la figura 1. Se consideró que las suturas de ensayo que contenían CFU en una cantidad por lo menos de 2 logs menos que la de control, presentaban propiedades anti-biopelícula. La cantidad de tiempo en el que la sutura de ensayo mantuvo los recuentos de CFU en por lo menos 2 logs menos que la sutura de control, era representativo de la duración de la eficacia anti-biopelícula de la sutura de ensayo. Tal como se puede observar en la figura 1, las suturas tratadas de acuerdo con la presente memoria tenían niveles más bajos de CFU en comparación con la sutura de control de POLISORB® no tratada, la sutura VICRIL® y la sutura VICRIL® Plus.

ES 2 342 415 T3

También se obtuvieron imágenes de microscopía electrónica de barrido (“SEM”) de suturas según la presente memoria, y se compararon con imágenes de SEM de suturas VICRIL® Plus; las imágenes de SEM se indican como figuras 2A y 2B, respectivamente. Tal como se puede observar comparando la figura 2A (una sutura POLISORB® 2/0 con un relleno y revestimiento según la presente invención) con la figura 2B (una sutura VICRIL® Plus 2/0), el triclosán aplicado con el procedimiento de relleno y revestimiento según la presente invención penetró a través de las fibras de la cubierta hacia el núcleo; dicha penetración no se observó en las suturas VICRIL® Plus.

Ejemplo 2

Las suturas preparadas en el ejemplo 1 se sometieron a ensayo de zona de inhibición poniéndolas en contacto con *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados de estos ensayos se indican en la figura 3. Tal como se puede observar en la figura 3, las suturas según la presente invención presentaban una actividad antibacteriana mejorada en comparación con la sutura de POLISORB® no tratada. También se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad de las suturas, observándose que las suturas según la presente invención no desencadenaban ninguna respuesta tóxica.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para revestir una sutura, comprendiendo dicho procedimiento:

proporcionar una sutura multifilamento;

permear la sutura multifilamento con cloruro de metileno y triclosán; y

aplicar un revestimiento antimicrobiano que contiene por lo menos un agente antimicrobiano sobre por lo menos una parte de la superficie de la sutura multifilamento;

en el que el agente antimicrobiano es el triclosán.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el revestimiento antimicrobiano se aplica después de la solución antimicrobiana.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el revestimiento antimicrobiano se aplica antes de la solución antimicrobiana.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el revestimiento antimicrobiano comprende triclosán y por lo menos un polímero formador de película que contiene enlaces derivados de uno o más monómeros seleccionados de entre el grupo constituido por glicólido, láctido, caprolactona, carbonato de trimetileno, dioxanonas y dioxepanonas.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el revestimiento antimicrobiano comprende un copolímero de glicólido/caprolactona y triclosán.

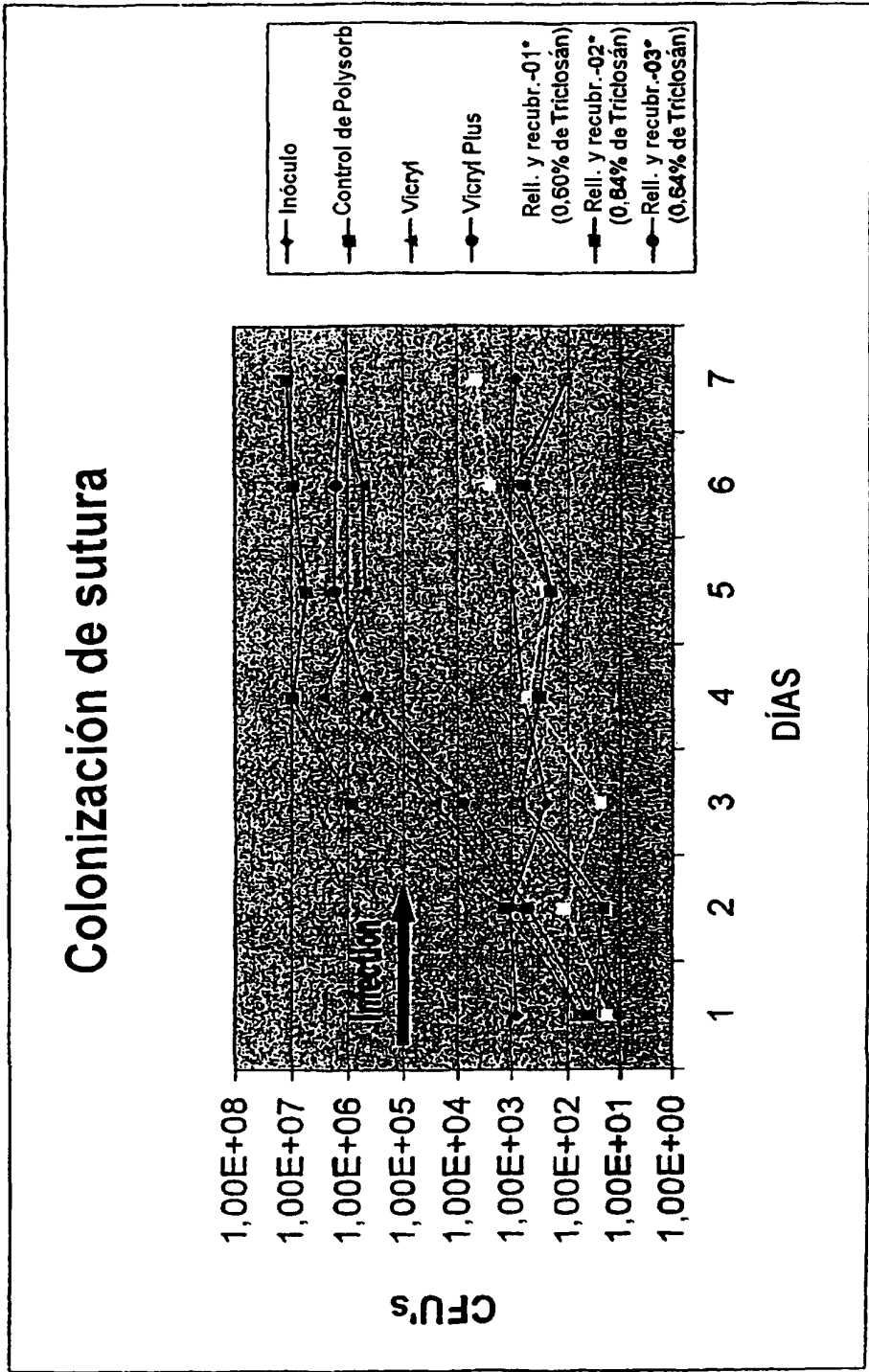
6. Procedimiento según la reivindicación 3, que comprende además la etapa de agrietamiento de la sutura multifilamento revestida antes de permear la sutura multifilamento con una solución antimicrobiana que contiene por lo menos un agente antimicrobiano.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la etapa de agrietamiento de la sutura revestida comprende el calandrado de la sutura.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento antimicrobiano comprende uno o más componentes de ácido graso seleccionados de entre el grupo constituido por ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento antimicrobiano comprende una sal de un éster de ácido graso seleccionada de entre el grupo constituido por estearoil lactilato de calcio, estearoil lactilato de magnesio, estearoil lactilato de aluminio, estearoil lactilato de bario, estearoil lactilato de cinc, palmitil lactilato de calcio, palmitil lactilato de magnesio, palmitil lactilato de aluminio, palmitil lactilato de bario, palmitil lactilato de cinc, oleil lactilato de calcio, oleil lactilato de magnesio, oleil lactilato de aluminio, oleil lactilato de bario, y oleil lactilato de cinc.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento antimicrobiano comprende un copolímero de glicólido/caprolactona, estearoil lactilato de calcio, y triclosán.



• Rellenado y recubrimiento 01 – producido a partir de 0,5% de triclosán en solución de rellenado y 1,3% de triclosán en solución de recubrimiento
• Rellenado y recubrimiento 02 – producido a partir de 0,8% de triclosán en solución de rellenado y 1,0% de triclosán en solución de recubrimiento
• Rellenado y recubrimiento 03 – producido a partir de 1,3% de triclosán en solución de rellenado y 0,5% de triclosán en solución de recubrimiento
El triclosán extraíble total por peso de sutura para estas muestras es aproximadamente del 0,62% (en comparación con el 0,02% en VICRYL Plus.)

FIG. 1

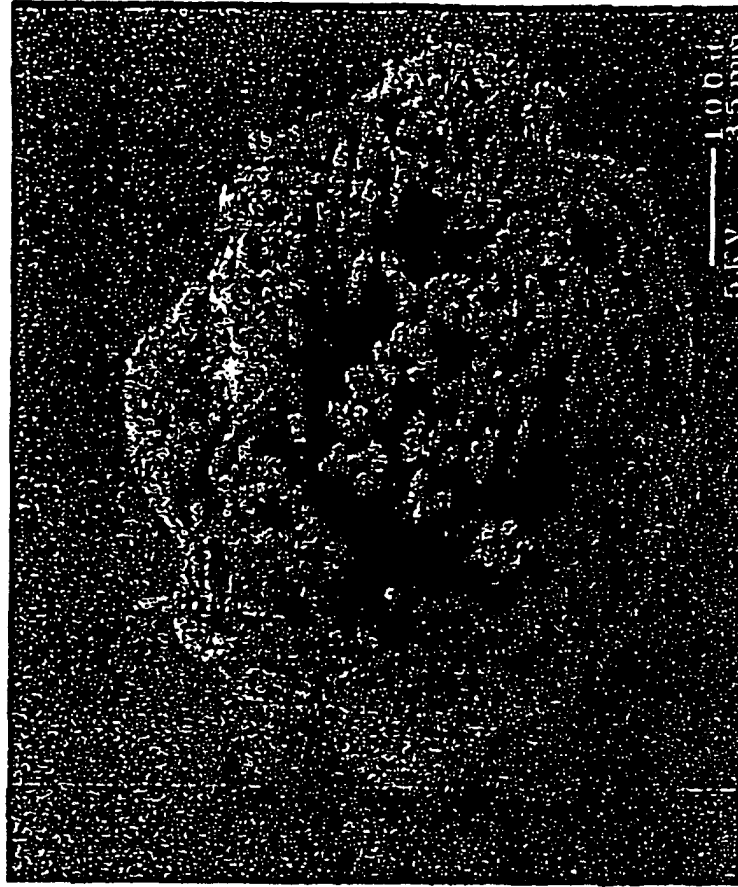


FIG. 2B

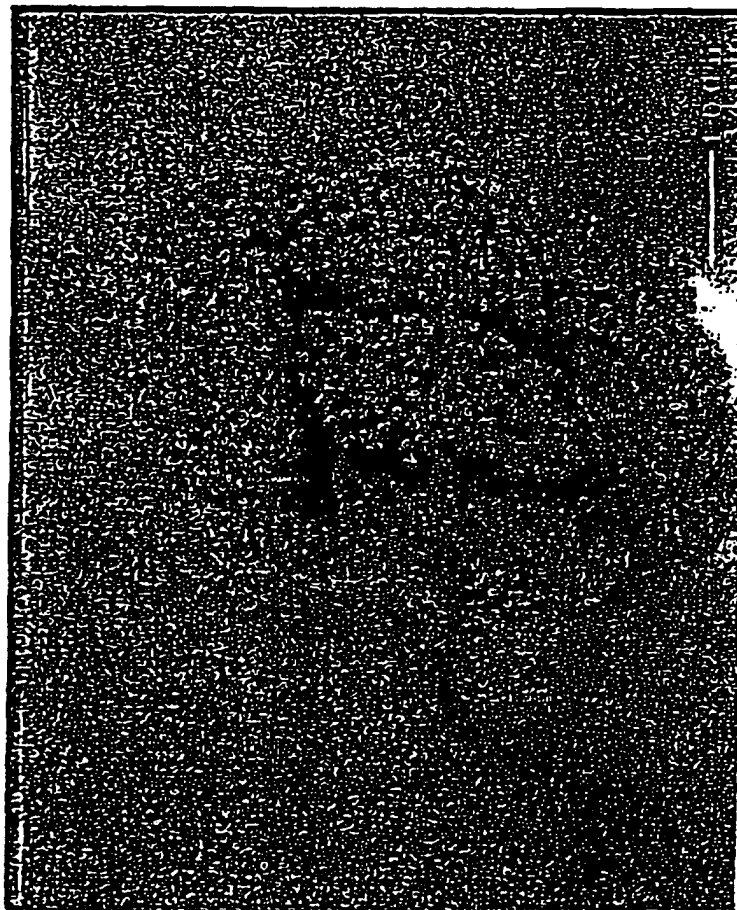


FIG. 2A

Resultados ZOI:

Muestra “rellenado y recubrimiento” con triclosán

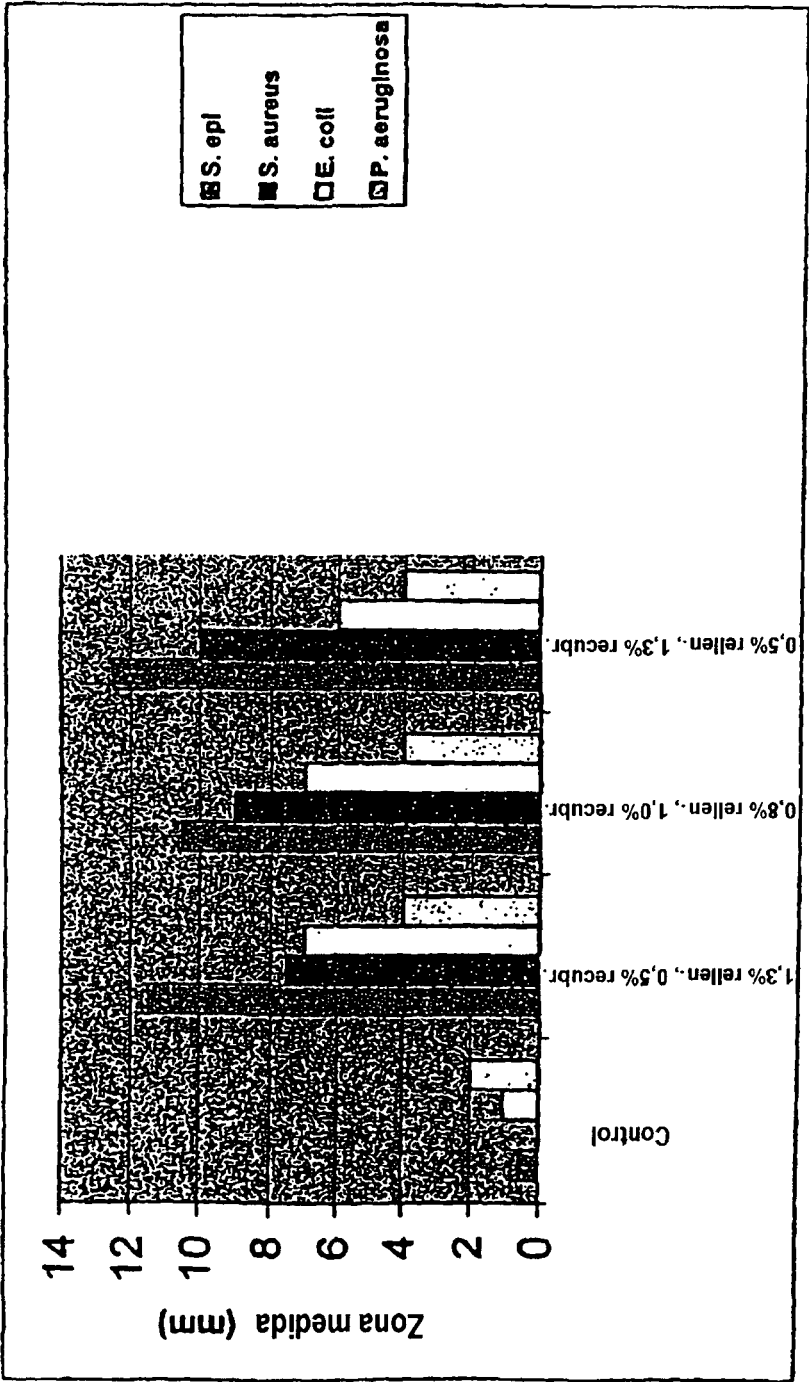


FIG. 3