



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 331 596**

(51) Int. Cl.:

**A61L 17/12** (2006.01)

**A61L 27/18** (2006.01)

**A61L 31/06** (2006.01)

**D01F 6/84** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **99956599 .7**

(96) Fecha de presentación : **16.10.1999**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1123048**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2001**

(54) Título: **Polímeros reabsorbibles y artículos quirúrgicos fabricados a partir de ellos.**

(30) Prioridad: **20.10.1998 US 175286**  
**09.10.1999 US 416367**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.01.2010**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.01.2010**

(73) Titular/es: **Tyco Healthcare Group L.P.**  
**60 Middletown Avenue**  
**North Haven, Connecticut 06473, US**

(72) Inventor/es: **Mehta, Rooma;**  
**Kokish, Lydmilla, K.;**  
**John, Jerry, Y. y**  
**Roby, Mark, S.**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 331 596 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

Polímeros reabsorbibles y artículos quirúrgicos fabricados a partir de ellos.

5 **Campo técnico**

Se describen polímeros reabsorbibles de glicolida, lactida, carbonato de trimetileno y caprolactona polimerizados al azar. También se describen procedimientos para preparar los polímeros y artículos quirúrgicos elaborados total o parcialmente de tales polímeros, incluyendo suturas.

10 **Antecedentes de la invención**

Los dispositivos quirúrgicos bioabsorbibles elaborados a partir de copolímeros derivados de glicolida y épsilon-caprolactona se conocen en la técnica. Tales dispositivos quirúrgicos bioabsorbibles incluyen suturas quirúrgicas.

15 Una característica deseable de una sutura bioabsorbible es su capacidad para presentar y mantener propiedades deseadas frente a la tracción durante un período predeterminado de tiempo seguido por una rápida reabsorción de la masa de sutura (en lo sucesivo en el presente documento “pérdida de masa”).

20 Se conocen en la técnica suturas reabsorbibles sintéticas. Se conocen en la industria como suturas reabsorbibles a corto plazo suturas multifilamentos reabsorbibles tales como suturas de DEXON (realizadas en homopolímero de glicolida y disponible de forma comercial de Davis & Geck, Danbury, Connecticut), suturas de VICRYL (realizadas a partir de un copolímero de glicolida y lactida y disponibles de forma comercial de Ethicon, Inc., Sommerville, New Jersey) y suturas de POLYSORB (realizadas a partir de un copolímero de glicolida y lactida y disponibles de forma comercial de United States Surgical Corporation, Norwalk, Connecticut). Las suturas reabsorbibles a corto plazo de la clasificación se refieren en general a suturas quirúrgicas que retienen al menos aproximadamente 20 por ciento de su resistencia original a las tres semanas después de ser implantadas, siendo prácticamente reabsorbida en el cuerpo la masa de la sutura en un período de aproximadamente 60 a 90 días después de la implantación.

30 Las suturas reabsorbibles a largo plazo se clasifican en general como suturas capaces de retener al menos aproximadamente 20 por ciento de su resistencia original durante seis o más semanas después ser implantadas, siendo prácticamente reabsorbida en el cuerpo la masa de la sutura en un período de aproximadamente 180 días después de la implantación. Por ejemplo, suturas PDS II (disponibles de forma comercial de Ethicon, Inc., Sommerville, New Jersey), son suturas monofilamento sintéticas que han demostrado retener al menos aproximadamente 20 a 30 por ciento de su resistencia original seis semanas después de la implantación. Sin embargo, según se informa PDS II presenta una mínima pérdida de masa hasta 90 días después de la implantación, siendo prácticamente reabsorbida en el cuerpo la masa de la sutura en un período de aproximadamente 180 días después de la implantación. La sutura de MAXON (disponible de forma comercial de Davis & Geck, Danbury, Connecticut) es otro monofilamento sintético reabsorbible que según se informa se ajusta en general a este perfil de reabsorción.

40 Recientemente, United States Surgical Corporation ha introducido suturas monofilamento BIOSYN que presentan buena flexibilidad, características de manipulación, resistencia del nudo y características de reabsorción similares a las de las suturas multifilamentos reabsorbibles a corto plazo disponibles en la actualidad.

45 Otro intento de proporcionar una sutura monofilamento reabsorbible sintética aceptable dio como resultado MONOCRYL, una sutura fabricada a partir de un copolímero de bloque reabsorbible que contiene glicolida y épsilon-caprolactona, disponible de forma comercial de Ethicon, Inc.

50 Sin embargo, no existen en la actualidad suturas monofilamento reabsorbibles sintéticas que se acerquen a la retención de resistencia, pérdida de masa y módulo de elasticidad de suturas a las que normalmente se hace referencia en la técnica como suturas de intestino o tripa o “catgut”. Es bien conocido en la técnica que el término sutura de tripa se refiere a una sutura a base de colágeno de cualquier tipo u origen frecuentemente fabricada de intestino de mamífero, tales como la capa serosa de tripa o intestino bovino o la capa fibrosa submucosa de intestinos de cordero. Las suturas de tripa presentan la combinación única de retención de resistencia durante dos semanas y una pérdida de masa de aproximadamente 75 días, manteniendo durante ese plazo un módulo y resistencia a la tracción aceptables; y por ello todavía se usan de forma generalizada en cirugía ginecológica.

Sería ventajoso proporcionar una sutura reabsorbible sintética que presente propiedades físicas similares o superiores a la sutura de tripa.

60 La patente de Estados Unidos n° 4.700.704 de Jamiolkowski da a conocer que se pueden fabricar suturas a partir de copolímeros al azar de glicolida y épsilon-caprolactona y, de forma más específica, a partir de copolímeros al azar que contienen de 20 a 35 por ciento en peso de épsilon-caprolactona y de 65 a 80 por ciento en peso de glicolida. Por otro lado, Jamiolkowski informa que las suturas fabricadas en copolímeros de glicolida/épsilon-caprolactona que contienen más del 35% de caprolactona no pueden orientarse para conseguir una fibra dimensionalmente estable. Jamiolkowski informa además que algunas suturas fabricadas de copolímeros de glicolida/épsilon-caprolactona que contienen 15% de caprolactona tampoco pueden orientarse para preparar una fibra dimensionalmente estable. Además, Jamiolkowski

también informa de la combinación no deseable de bajo módulo de elasticidad y baja resistencia a la tracción para los copolímeros de glicolida/épsilon-caprolactona con los que pudo fabricar suturas.

Las patentes de Estados Unidos 4.045.418 y 4.057.537 revelan copolímeros al azar obtenidos por copolimerización de lactida y épsilon-caprolactona, así como de terpolímeros obtenidos polimerizando lactida, épsilon-caprolactona y glicolida. Los copolímeros, así como los terpolímeros revelados en las patentes de Estados Unidos 4.045.418 y 4.057.537 tienen al menos 60% en peso de lactida. Estos copolímeros se han descrito en la bibliografía por tener “un inconveniente principal que ha evitado su uso extendido. Aunque se puede interpretar literalmente que los copolímeros son “bioabsorbibles”, la velocidad de reabsorción es tan lenta que hace que los copolímeros sean prácticamente inútiles para numerosas aplicaciones médicas” (véase la patente de Estados Unidos 5.468.253, columna 2, líneas 24 y siguientes). De hecho, la patente de Estados Unidos 5.468.253 aborda este problema revelando dispositivos médicos formados a partir de un copolímero al azar de: a) de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 por ciento en peso de épsilon-caprolactona, carbonato de trimetileno y éter lactona y sus combinaciones, y b) siendo el resto prácticamente glicolida y carbonato de para-trimetileno.

Por tanto, sería inesperado que dispositivos médicos tales como suturas realizadas en copolímero al azar de glicolida, épsilon-caprolactona, carbonato de trimetileno y lactida proporcionaran las características de retención de resistencia a la tracción y pérdida de masa que se acerquen a las de las suturas de intestino manteniendo al mismo tiempo un módulo de elasticidad y resistencia a la tracción aceptables.

## Sumario

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que un dispositivo médico como el que se define en la Reivindicación 1 del juego de reivindicaciones adjuntas presenta retención de la resistencia, pérdida de masa y módulo de elasticidad similares a los de las suturas de intestino. Los polímeros usados en la formación del dispositivo reivindicado incluyen de 12 a 17 por ciento en peso de unidades derivadas de épsilon-caprolactona, 1 a 19 por ciento en peso de unidades derivadas de carbonato de trimetileno, de 68 a 75 por ciento en peso de unidades derivadas de glicolida y de 1 a 19 por ciento en peso de unidades derivadas de lactida.

En realizaciones particularmente útiles, los polímeros al azar pueden hilarse en fibras. Las fibras pueden fabricarse de forma ventajosa en suturas de monofilamento o de multifilamentos que tienen propiedades físicas similares a las de las suturas de intestino.

Además, se ha encontrado un procedimiento para preparar suturas monofilamento sintéticas reabsorbibles a partir de polímeros al azar de carbonato de trimetileno/caprolactona/glicolida/lactida anteriormente descritos. El procedimiento, para una sutura de un calibre determinado, comprende las operaciones de extrudir el copolímero al azar de caprolactona/glicolida/carbonato de trimetileno/lactida a una temperatura de extrusión de desde 140°C a 180°C para proporcionar una fibra monofilamento, hacer pasar opcionalmente el monofilamento solidificado a través de un baño de enfriamiento de agua (u otro medio líquido adecuado) a una temperatura de desde aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C o a través de aire (u otro medio gaseoso adecuado) de desde 15°C a aproximadamente 25°C, estirar el monofilamento (por ejemplo a través de una serie de hornos de convección de aire) a una relación de estirado de desde 8:1 a 11:1 para proporcionar un monofilamento estirado. En una realización particularmente útil, el monofilamento se estira a través de tres hornos de convección de aire mediante cuatro estaciones de cilindros estiradores. El primer horno de convección de aire se mantiene a una temperatura de 25°C a 35°C, mientras que el segundo horno de convección de aire se calienta hasta una temperatura por encima de la temperatura de cristalización del copolímero de glicolida/lactida/épsilon-caprolactona/carbonato de trimetileno de 80°C a 100°C, y el tercer horno de convección de aire se mantiene de 90°C a 110°C. La relación de estirado entre la primera y la segunda estación de cilindros estiradores varía de 6:1 a 8:1. La relación de estirado entre la segunda y la tercera estación de cilindros estiradores varía de 12:1 a 2.5:1. La relación de estirado entre la tercera y la cuarta estación de cilindros estiradores varía de 0,85:1 a 1,05:1. La sutura puede someterse a templado con o sin relajación a una temperatura de desde aproximadamente 80°C a aproximadamente 110°C para proporcionar la sutura acabada.

## Breve descripción de los dibujos

Fig. 1A es una ilustración esquemática de un aparato que es adecuado para fabricar suturas monofilamento reveladas en la presente memoria;

Fig. 1B es una modificación del aparato mostrado en Fig. 1A que es particularmente adecuado para fabricar suturas monofilamento de menor calibre, por ejemplo, calibres 4/0 o inferiores.

Fig. 2 es una vista en perspectiva de una sutura unida a una aguja.

Fig. 3A - 3C ilustran la formación del nudo que se empleó en el ensayo de tracción de la lazada usado en la Tabla IV.

## Descripción de las realizaciones preferentes

Se ha encontrado que los monómeros glicolida, épsilon-caprolactona, carbonato de trimetileno y lactida se pueden combinar de forma ventajosa para formar un polímero al azar útil en la formación de artículos quirúrgicos que tienen propiedades de retención de la resistencia, pérdida de masa y módulo de elasticidad similares o superiores a las suturas de intestino.

El polímero al azar se puede preparar usando técnicas convencionales. Por ejemplo, se pueden secar los monómeros, mezclarse en un recipiente de reacción con un iniciador (bien un iniciador mono o multifuncional) y un catalizador de polimerización adecuado y polimerizarse a temperaturas que varían de 160°C a 190°C durante un período que varía de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 18 horas.

El polímero tiene unidades repetitivas combinadas al azar derivadas de glicolida, lactida, carbonato de trimetileno y épsilon-caprolactona. Las unidades repetitivas derivadas de glicolida comprenden de 68 a 75 por ciento en peso del polímero, mientras que las unidades repetitivas derivadas de lactida comprenden de 1 a 19 por ciento en peso del polímero, las unidades derivadas de caprolactona comprenden de 12 a 17 por ciento en peso del polímero y las unidades derivadas de carbonato de trimetileno comprenden de 1 a 19 por ciento en peso del polímero. Se pueden usar en general polímeros de carbonato de trimetileno, caprolactona, glicolida y lactida que tienen una viscosidad intrínseca de desde 1 a 1,5 dl/g medida a 30°C y a una concentración de 0,25 g/dl en cloroformo o HFIP.

Los polímeros al azar proporcionados en la presente memoria se pueden mezclar o copolimerizarse con otros polímeros y/o copolímeros reabsorbibles conocidos derivados de materiales tales como glicolida, lactida, caprolactona, carbonato de trimetileno, dioxanona, óxidos de alquileo, amidas reabsorbibles y similares. Se sobreentiende que la lista de materiales anterior con la que se puede mezclar o copolimerizar el copolímero al azar se proporciona únicamente con fines ilustrativos y no se considerará como limitante.

Los polímeros al azar se pueden conformar en artículos quirúrgicos usando cualquier técnica conocida, tal como por ejemplo extrusión, moldeo y/o colada en disolvente. Los copolímeros se pueden usar solos, mezclados con otras composiciones reabsorbibles, o combinados con componentes no reabsorbibles. Se puede fabricar una amplia diversidad de artículos quirúrgicos a partir de los copolímeros descritos en la presente memoria. Estos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, pinza y otros medios de sujeción, grapas, suturas, clavos, tornillos, dispositivos protésicos, apósitos para heridas, dispositivos de liberación de fármacos, anillos para anastomosis y otros dispositivos implantables. Las fibras realizadas en los copolímeros se pueden trenzar, tejer o convertirse en materiales no tejidos con otras fibras, ya sean fibras reabsorbibles o no reabsorbibles, tales como mallas y fieltros. Las composiciones que incluyen estos copolímeros al azar se pueden usar como un revestimiento reabsorbible para dispositivos quirúrgicos. De preferencia, sin embargo, los polímeros se hilan en fibras que se usarán en la preparación de suturas.

Las suturas multifilamentos de la presente invención se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica. Las construcciones trenzadas tales como las reveladas y descritas en las patentes de Estados Unidos números 5.059.213 y 5.019.093 son adecuadas para la sutura multifilamentos de la presente invención.

La Fig. 1A ilustra sustancialmente las operaciones de extrusión, enfriamiento y estiramiento de la operación de fabricación de monofilamento del presente documento. La extrusora 10 es de un tipo conocido o convencional y está equipada con controles para regular la temperatura del tambor 11 en las diversas zonas del mismo, por ejemplo, temperaturas crecientes en las tres zonas consecutivas A, B y C a lo largo de la longitud del tambor. En la extrusora se introducen pellas o polvo de resinas de la presente invención a través de la tolva 12. Cualquiera de los polímeros anteriormente descrito que sea útil para la formación de las fibras se puede usar aquí.

La motobomba dosificadora 13 alimenta resina extrudida fundida a una velocidad constante a un juego de discos de rotación 14 y a continuación a través de una hilera 15 que posee uno o más orificios del diámetro deseado proporciona un monofilamento 16 fundido que a continuación entra en el baño de enfriamiento 17, por ejemplo, que contiene agua, en el que solidifica el monofilamento. La distancia que recorre el monofilamento 16 después de salir de la hilera 15 hasta el punto en el que entra en el baño de enfriamiento 17, es decir, el espacio de aire, puede variar y puede variar de forma ventajosa de 1 a 5 cm y, preferentemente de 2 a 3 cm. Si se desea, puede disponerse una bóveda (no mostrada), o pantalla, para aislar el monofilamento 16 del contacto con corrientes de aire que podrían afectar de modo adverso el enfriamiento del monofilamento de una forma impredecible. En general, la zona del tambor A de la extrusora se puede mantener a una temperatura de desde 140°C a 160°C, la zona B desde 140°C a 165°C y la zona C desde 145°C a 170°C. Otros parámetros de temperatura incluyen: el bloque 13 de la bomba dosificadora de 140°C a 170°C, la hilera 15 de 150°C a 180°C y el baño de enfriamiento de 15°C a 25°C.

El monofilamento 16 se hace pasar a través del baño de enfriamiento 17 alrededor del cilindro 18 activo y un cilindro 19 inactivo. Opcionalmente, una escobilla (no mostrada) puede eliminar el exceso de agua del monofilamento a medida que éste sale del baño de enfriamiento 17. A la salida del baño de enfriamiento, el monofilamento se hace pasar a través de una primera estación 1 de cilindros estiradores, que está provista de cinco cilindros estiradores individuales, es decir, los cilindros 101, 102, 103, 104 y 105. Una vez ha entrado en la estación de cilindros estiradores 1, el monofilamento 16 es envuelto alrededor de un primer cilindro estirador 101, dotado de un cilindro de presión 22 para evitar el deslizamiento que se produciría en caso contrario por la operación posterior de estiramiento; y seguidamente se hace pasar sobre el cilindro estirador 101, bajo el cilindro estirador 102, sobre el cilindro estirador

103, bajo el cilindro estirador 104 y sobre el cilindro estirador 105 a la estación 2 de cilindros estiradores, que contiene los cilindros estiradores 106, 107, 108, 109 y 110, en los que se envuelve sobre el cilindro estirador 106, bajo el cilindro estirador 107, sobre el cilindro estirador 108, bajo el cilindro estirador 109 y sobre el cilindro estirador 110. El monofilamento que pasa desde la estación 1 de cilindros estiradores a la estación 2 de cilindros estiradores es  
 5 estirado a través del horno 23 de convección de aire a una temperatura que varía de 25°C a 35°C por los cilindros de la estación 2 de cilindros estiradores que giran a velocidades superiores a la velocidad de la estación 1 de cilindros estiradores proporcionando la relación de estirado deseada, que varía de 6:1 a 8:1 y, de preferencia, de 6,5:1 a 7,5:1, para efectuar la orientación molecular del copolímero del cual está fabricado y, de este modo, aumentar su resistencia a la tracción.

10 Después del estirado inicial a la temperatura de 25°C a 35°C, se somete a continuación el monofilamento 16 a una segunda y una tercera operación de estirado. El monofilamento 16 es estirado seguidamente desde el cilindro estirador 110 a través del horno de convección de aire 24, que se mantiene a desde 80°C a 100°C, hasta la estación 3 de cilindros estiradores que contiene los cilindros estiradores 111, 112, 113, 114 y 115 donde es envuelto sobre el  
 15 cilindro estirador 111, bajo el cilindro estirador 112, sobre el cilindro estirador 113, bajo el cilindro estirador 114 y sobre el cilindro estirador 115. La estación 3 de cilindros estiradores gira más rápido que la estación 2 de cilindros estiradores proporcionando la relación de estirado deseada, que varía de 1,2:1 a 2,5:1. El monofilamento 16 se estira entonces desde el cilindro estirador 115 a través del horno de convección de aire 25, que se mantiene de 90°C a 110°C, por la estación 4 de cilindros estiradores, que contiene los cilindros estiradores 116, 117 118, 119 y 120 donde  
 20 es envuelto sobre el cilindro estirador 116, bajo el cilindro estirador 117, sobre el cilindro estirador 118, bajo el cilindro estirador 119 y sobre el cilindro estirador 120. La estación 4 de cilindros estiradores gira a una velocidad variable (preferentemente más rápido que la estación 3 de cilindros estiradores) proporcionando la relación de estirado deseada, que varía de 0,85:1 a 1,05:1. Se sobreentiende que las disposiciones de cilindros estiradores en cada una de las estaciones de cilindros estiradores 1, 2, 3 y 4, respectivamente, no quedará limitada a la disposición descrita antes  
 25 y que cada estación de cilindros estiradores puede tener cualquier disposición de cilindros estiradores adecuada.

En una operación alternativa para suturas para suturas de menor calibre, por ejemplo calibres 4/0 a 8/0, como se muestra en Fig. 1B, el monofilamento 16 se hace pasar únicamente a través de las estaciones 1 y 2 de cilindros estiradores y no se somete a ninguna otra operación de estiramiento.

30 El templado de la sutura también se puede llevar a cabo con o sin contracción de la sutura. Al llevar a cabo la operación de templado, la longitud deseada de sutura se puede arrollar alrededor de una fileta y disponerse la fileta en una cabina de calentamiento bajo un flujo de nitrógeno mantenido a la temperatura deseada, por ejemplo 80°C a 110°C, como se describe en la patente de Estados Unidos n° 3.630.205. Después de un período de residencia en la cabina de calentamiento, por ejemplo, durante hasta 18 horas más o menos, la sutura prácticamente ya no se contraerá.  
 35 Como se muestra en la patente de Estados Unidos n° 3.630.205, la fileta puede hacerse girar dentro de la cabina de calentamiento con el fin de garantizar un calentamiento uniforme del monofilamento o puede hacerse circular por la cabina aire caliente, en cuyo caso el calentamiento uniforme del monofilamento se conseguirá sin necesidad de hacer girar la fileta. A continuación, la fileta con su sutura templada se extrae de la cabina de calentamiento y cuando  
 40 se devuelve a la temperatura ambiente, la sutura se extrae de la fileta, convenientemente cortando el monofilamento arrollado en extremos opuestos de la fileta. Las suturas templadas, opcionalmente unidas a agujas quirúrgicas, están listas entonces para su envasado y esterilización.

De forma alternativa, la sutura se puede templar en línea con o sin relajación. Para la relajación, la cuarta estación  
 45 de cilindros estiradores gira a una velocidad inferior que la tercera estación de cilindros estiradores, aliviando de este modo la tensión en el filamento.

La sutura revelada en la presente memoria, sutura 101, se puede unir a una aguja quirúrgica 100, como se muestra en Fig. 2 por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las heridas se pueden suturar haciendo pasar la sutura  
 50 enhebrada en la aguja a través del tejido para crear un cierre de la herida. La aguja preferentemente se retira entonces de la sutura y se ata la sutura.

En los polímeros y artículos quirúrgicos revelados en el presente documento se pueden incorporar una o más sus-  
 55 tancias útiles desde el punto de vista médico-quirúrgico, por ejemplo, las sustancias útiles desde el punto de vista médico-quirúrgico que aceleran o modifican beneficiosamente el proceso de cicatrización cuando las partículas se aplican a un sitio de reparación quirúrgico. Así, por ejemplo, la sutura puede incorporar un agente terapéutico que se depositará en el sitio de reparación. El agente terapéutico se puede elegir por sus propiedades antimicrobianas, capaci-  
 60 dad para promover la reparación o reconstrucción y/o nuevo crecimiento de tejido. De este modo, se pueden aplicar de este modo agentes antimicrobianos tales como antibióticos de amplio espectro (sulfato de gentamicina, eritromicina o glucopéptidos derivados) que se liberan lentamente en el tejido para ayudar a combatir infecciones clínicas y subclí-  
 65 nicas en un sitio de reparación de tejido. Para promover la reparación y/o crecimiento del tejido, se pueden introducir en las suturas uno o varios factores promotores del crecimiento, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento óseo, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento derivado de macrófagos, factor de crecimiento derivado alveolar, factor de crecimiento derivado de monocitos, magainina y similares. Algunas indicaciones terapéuticas son: glicerol con activador de plasminógeno ti-  
 sular o renal que causa trombosis, superóxido dismutasa para eliminar los radicales libres que dañan los tejidos, factor de necrosis tumoral para tratamiento del cáncer o factor estimulador de colonias e interferón, interleucina-2 u otras  
 linfocinas para potenciar el sistema inmunitario.

## ES 2 331 596 T3

Se contempla que puede ser deseable teñir las suturas con el fin de aumentar la visibilidad de la sutura en el campo quirúrgico. Se pueden usar colorantes conocidos por ser adecuados para incorporación en suturas. Tales colorantes incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, negro de carbono, negro de hueso, D&C Verde N° 6 y D&C Violeta N° 2 como se describe en el manual de U.S. Colorants for Food, Drugs and Cosmetics de Daniel M. Marrior  
5 (1979). De preferencia, las suturas de acuerdo con la invención se tiñen añadiendo hasta aproximadamente unas pocas unidades porcentuales y, preferentemente aproximadamente 0,2% de colorante, tal como D&C Violeta N° 2 a la resina antes de la extrusión, aunque también es posible la adición del colorante durante la polimerización.

Con el fin de que los expertos en la técnica puedan llevar a la práctica mejor las composiciones y procedimientos  
10 descritos en la presente memoria, se dan los siguientes ejemplos a modo de ilustración para la preparación de polímeros al azar, así como de la preparación y características superiores de suturas realizadas a partir de los copolímeros al azar. Se apreciará que la invención no queda limitada a los detalles específicos ejecutados en los ejemplos y además que todas las relaciones o partes indicadas se dan en peso, a no ser que se indique de otro modo.

### 15 Ejemplo 1

Se añadieron glicolida seca (4140 g), 1-lactida seca (420 g), carbonato de trimetileno (420 g) y épsilon-caprolactona  
20 destilada (1020 g) a un reactor junto con 0,72 gramos de octoato estannoso destilado y 1,2 gramos de dietilenglicol destilado (DEG). La mezcla se secó durante aproximadamente 23,5 horas con agitación en una corriente de nitrógeno. La temperatura del reactor se fijó entonces a 100°C. Cuando la temperatura del recipiente de reacción alcanzó 100°C, se mantuvo la misma durante aproximadamente 15 minutos. A continuación se elevó la temperatura del recipiente de reacción hasta 150°C y luego se calentó el recipiente de reacción durante aproximadamente otros 15 minutos. La temperatura de los reaccionantes se elevó entonces hasta aproximadamente 180°C y la polimerización se llevó a cabo  
25 con agitación en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 18 horas.

El producto de reacción se aisló entonces, se trituró y se trató para eliminar los reaccionantes residuales usando técnicas conocidas. El tratamiento para eliminar los reaccionantes residuales se realizó a 90°C durante 48 horas a vacío. El análisis RMN, usando un instrumento de RMN Bruker, número de modelo DPX-300 disponible comercialmente,  
30 reveló que el polímero resultante contenía 7,25 por ciento en peso de lactida, 15,87 por ciento en peso de caprolactona, 6,84 por ciento en peso de carbonato de trimetileno y 70,04 por ciento en peso de glicolida.

### 35 Ejemplo 2

Se añadieron glicolida seca (4260 g), 1-lactida seca (420 g), carbonato de trimetileno (420 g) y épsilon-caprolactona  
destilada (900 g) a un reactor junto con 0,72 gramos de octoato estannoso destilado y 1,2 gramos de dietilenglicol destilado (DEG). La mezcla se secó durante aproximadamente 6 horas con agitación en una corriente de nitrógeno. La temperatura del reactor se fijó entonces a 100°C. Cuando la temperatura del recipiente de reacción alcanzó 100°C,  
40 se mantuvo la misma durante aproximadamente 15 minutos. A continuación se elevó la temperatura del recipiente de reacción hasta 150°C y luego se calentó el recipiente de reacción durante aproximadamente otros 15 minutos. La temperatura de los reaccionantes se elevó entonces hasta aproximadamente 180°C y la polimerización se llevó a cabo con agitación en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 18 horas.

El producto de reacción se aisló entonces, se trituró y se trató para eliminar los reaccionantes residuales usando técnicas conocidas. El tratamiento para eliminar los reaccionantes residuales se realizó a 90°C durante 48 horas a vacío. El análisis RMN, usando un instrumento de RMN Bruker, número de modelo DPX-300 disponible comercialmente,  
45 reveló que el polímero resultante contenía 7,2 por ciento en peso de lactida, 13,9 por ciento en peso de caprolactona, 6,8 por ciento en peso de carbonato de trimetileno y 72,1 por ciento en peso de glicolida.

50

(Tabla pasa página siguiente)

55

60

65

# ES 2 331 596 T3

TABLA I

*Condiciones de fabricación de diversos calibres de monofilamentos de la presente invención*

|    |                                                 |           |           |
|----|-------------------------------------------------|-----------|-----------|
| 5  | <u>Ejemplo</u>                                  | 1         | 2         |
|    | Calibre de sutura                               | 3/0       | 3/0       |
|    | Condiciones del proceso                         | Extrusión |           |
| 10 | husillo de la extrusora, rpm                    | 4,4       | 3,0       |
|    | bomba, rpm                                      | 12,9      | 8,4       |
|    | cilindro activo, mpm                            | 2,5       | 1,9       |
| 15 | temperatura del tambor, °C, zona A              | 140       | 140       |
|    | temperatura del tambor, °C, zona B              | 143       | 145       |
|    | temperatura del tambor, °C, zona C              | 146       | 147       |
|    | temperatura de la abrazadera, °C,               | 153       | 155       |
| 20 | temperatura del adaptador, °C                   | 153       | 157       |
|    | temperatura de la hilera, °C                    | 153       | 160       |
|    | temperatura del bloque, °C                      | 153       | 160       |
|    | temperatura de la masa fundida en el tambor, °C | 152       | 154       |
| 25 | temperatura de la masa fundida en la bomba, °C  | 157       | 163       |
|    | temperatura de la masa fundida en la hilera, °C | 159       | 166       |
|    | presión en el tambor (MPa (psi))                | 3,8 (550) | 3,7 (540) |
|    | presión en la bomba (MPa (psi))                 | 3,4 (500) | 3,4 (500) |
| 30 | presión en la hilera (MPa (psi))                | 5,0 (730) | 4,0 (580) |
|    | tamaño de la bomba, cc por revolución           | 0,16      | 0,16      |
|    | diámetro de la hilera, orificios, mm            | 1,2       | 1,2       |
| 35 | nº de orificios de la hilera                    | 1         | 1         |
|    | temperatura del baño de enfriamiento, °C        | 27        | 25        |
|    | Operación de estiramiento (Orientación)         |           |           |
|    | <u>Ejemplo</u>                                  | 1         | 2         |
| 40 | temperatura del baño de estiramiento, °C        | N. D.     | N. D.     |
|    | primera estación de cilindros estiradores, mpm  | 2,7       | 2,0       |
|    |                                                 | 1         | 2         |
|    | segundo cilindro estirador, mpm                 | 17,7      | 13,3      |
| 45 | tercera estación de cilindros estiradores, mpm  | 24,9      | 17,5      |
|    | cuarta estación de cilindros estiradores, mpm   | 25,2      | 15,6      |
|    | temperatura del primer horno de convección, °C  | 29        | 31        |
| 50 | temperatura del segundo horno de convección, °C | 94        | 96        |
|    | temperatura del tercer horno de convección, °C  | 90        | 100       |
|    | <u>Ejemplo</u>                                  | 1         | 2         |
| 55 | relación total de estirado                      | 9,33:1    | 8,75:1    |
|    | relajación                                      | N.D.      | 11%       |
|    | Operación de templado                           |           |           |
|    | <u>Ejemplo</u>                                  | 1         | 2         |
| 60 | temperatura de templado, °C                     | 90        | 90        |
|    | tiempo (horas)                                  | 6         | 6         |
| 65 |                                                 |           |           |

## ES 2 331 596 T3

Las propiedades físicas de las suturas y los procedimientos empleados para su medida se exponen a continuación en la Tabla II:

TABLA II

*Procedimientos para medir las propiedades físicas de suturas monofilamento de la presente invención*

| Propiedad física                              | Procedimiento de ensayo                                                                                            |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| resistencia a tracción del nudo, kg           | U.S.P. XXI, resistencia a la tracción, suturas (881)                                                               |
| resistencia a tracción directa, kg            | ASTM D-2256, Instron Corporation                                                                                   |
| alargamiento, %                               | ASTM D-2256                                                                                                        |
| resistencia a la tracción, kg/mm <sup>2</sup> | ASTM D-2256, Instron Corporation Series IX Automated Materials Testing System 1.03A                                |
| Módulo de Young                               | Instron Merlin Software Version 2000 Series IX calculation 18.3 (disponible comercialmente de Instron Corporation) |

La Tabla III siguiente presenta las propiedades físicas de la sutura calibre 3/0 de la presente invención.

TABLA III

| Propiedad física                       | Ejemplo 1  | Ejemplo 2   |
|----------------------------------------|------------|-------------|
| diámetro (mm)                          | 0,325      | 0,32        |
| resistencia a tracción del nudo (kg)   | 2,58       | 3,15        |
| Módulo de Young (MPa (kpsi))           | 1579 (229) | 3123 (453)  |
| Alargamiento, %                        | 26         | 29          |
| Resistencia a la tracción (MPa (kpsi)) | 609 (88,3) | 714 (103,6) |

Como ilustran los datos de la Tabla III, la sutura realizada en el copolímero proporcionado en la presente memoria muestra unas propiedades físicas deseadas, tales como módulo de elasticidad y resistencia a la tracción.

### *Retención de la resistencia in vitro*

Para determinar la retención de resistencia *in vitro* se ensayaron suturas monofilamento fabricadas de acuerdo con el procedimiento descrito antes usando el copolímero del Ejemplo 1. La retención de resistencia a la tracción de la lazada es un indicador de la retención de resistencia *in vivo*. La retención de la resistencia *in vitro* de la sutura se ensayó como sigue:

Para simular condiciones *in vivo*, se almacenaron las muestras de sutura en un recipiente lleno con solución tampón de Sorenson a 37°C. Después de diversos períodos de tiempo, se extrajeron las muestras de sutura del recipiente para ensayar su resistencia a la tracción de la lazada como sigue. Se realizó una lazada atando en una sutura de ensayo en tres etapas como se muestra en las Figs. 3A - 3C. Como se muestra en la etapa 1 de Fig 3A, se dio una vuelta doble a cada sutura (izquierda sobre derecha) alrededor de un cilindro de 2 cm de diámetro. En la etapa 2, se dio una vuelta simple al extremo libre de la sutura (derecha sobre izquierda) sobre la vuelta inicial de la etapa 1. Finalmente, en la etapa 3, se dio otra vuelta doble (izquierda sobre derecha) sobre la vuelta sencilla de la etapa 2 para completar el nudo. Los extremos libres de la sutura se cortaron a aproximadamente 1,27 cm y se soltó con cuidado la lazada del cilindro.

## ES 2 331 596 T3

El ensayo de la lazada se llevó a cabo usando un aparato de ensayos de tracción Instron Modelo N° 4307 (disponible comercialmente de Instron Corporation, Canton, Massachusetts), que funcionaba a una velocidad de cruceta de 51 mm/min y estaba provisto con mordazas planas, cada una con un pasador sobre el cual se colocaba la lazada.

- 5 Los resultados de los ensayos se presentan a continuación en la Tabla IV. En los datos de retención de resistencia presentados en la Tabla IV,  $T_n$  representa el tiempo transcurrido en semanas desde que se colocó la muestra en la solución, representando  $n$  el número de semanas.

TABLA IV

*Porcentaje de resistencia retenida in vitro*

| COMPOSICIÓN | $T_1$ | $T_2$ | $T_3$ |
|-------------|-------|-------|-------|
| Ejemplo 1   | 73,7  | 15,7  | 0     |
| Ejemplo 2   | 83,9  | 18,8  | 0     |
| Monocryl    | 58    | 26    | 3     |

### *Pérdida de masa in vitro*

Para determinar la retención de masa *in vitro* se ensayaron suturas monofilamento fabricadas de acuerdo con el procedimiento descrito antes usando el copolímero de los Ejemplos 1 - 3. La retención de masa *in vitro* es un indicador de la retención de masa *in vivo*. La retención de la resistencia *in vitro* de la sutura se ensayó como sigue:

Para simular condiciones *in vivo*, se pesaron muestras de sutura y se almacenaron en un dedal de microencapsulación frito (disponible comercialmente de Chemglass, Inc., Vineland, New Jersey), que se colocó en un vial de centelleo lleno con solución tampón de Sorenson. Los viales de centelleo se colocaron a continuación en un baño de agua a 80°C. Después de diversos períodos de tiempo, se extrajeron del vial de centelleo los dedales de microextracción que contenían las muestras de sutura, se filtraron a vacío, se aclararon con agua destilada y se secaron durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 40°C a vacío y, seguidamente, se pesaron la sutura y el dedal. Se calculó el peso de la sutura que quedaba restando el peso del dedal del peso del dedal que contenía la sutura que quedaba. El porcentaje de la sutura retenida se calculó dividiendo el peso de la sutura que quedaba por el peso original de la sutura y multiplicando por 100 el resultado.

Los resultados de los ensayos se presentan en la Tabla V a continuación. En los datos de retención de masa presentados en la Tabla I,  $T_n$  representa el tiempo transcurrido en horas desde que la muestra se colocó en la solución, representando  $n$  el número de horas. Es bien conocido en la técnica que una hora de inmersión en el recipiente lleno con solución tampón de Sorenson a 80°C se aproxima a aproximadamente un día de pérdida de masa *in vivo*. A efectos comparativos, se llevaron a cabo los mismos ensayos en suturas Monocryl.

Todos los ensayos comparativos se llevaron a cabo en suturas de calibre 3/0.

TABLA V

*Porcentaje de masa retenida in vitro*

|            | $T_1$ | $T_2$ | $T_3$ | $T_4$ | $T_6$ | $T_8$ | $T_{10}$ |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|
| Tiempo (h) | 8     | 24    | 32    | 48    | 72    | 96    | 120      |
| Ejemplo 1  | 92,8  | 58,34 | 42,14 | 29,09 | 21,91 | 18,01 | 13,58    |
| Ejemplo 2  | 92,11 | 59,62 | 45,08 | 32,96 | 25,18 | 20,62 | 16,26    |
| Monocryl   | 94,86 | 74,79 | 66,83 | 47,95 | 35,31 | 27,32 | 17,37    |

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico fabricado total o parcialmente en un polímero al azar que comprende de 68 a 75 por ciento en peso de glicolida, 12 a 17 por ciento en peso de épsilon-caprolactona, 1 a 19 por ciento en peso de carbonato de trimetileno y 1 a 19 por ciento en peso de lactida.
2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el dispositivo es una sutura quirúrgica.
3. La sutura de la reivindicación 2, en la que el polímero al azar comprende 70 por ciento en peso de glicolida, 16 por ciento en peso de caprolactona, 7 por ciento en peso de lactida y 7 por ciento en peso de carbonato de trimetileno.
4. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura presenta una retención de resistencia a las dos semanas de 15% a 19%, medida en solución tampón de Sorenson a 37°C.
5. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura presenta una retención de masa de 13% a 17% medida después de 120 horas en solución tampón de Sorenson a 80°C.
6. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura presenta un módulo que varía de 1378 MPa (200 kpsi) a 3447 MPa (500 kpsi).
7. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura presenta una resistencia a tracción del nudo de 2,0 a 3,5 kg para el calibre 3/0.
8. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que presenta un módulo de 1586 MPa (230 kpsi).
9. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que presenta una resistencia a tracción del nudo de 2,6 kg.
10. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que presenta una resistencia a la tracción de 621 MPa (90) kpsi.
11. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que presenta las siguientes características:

|                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| módulo                          | 1378 a 3447 MPa (200 a 500 kpsi)   |
| resistencia a tracción del nudo | 2 a 3,5 kg                         |
| resistencia a la tracción       | 552 MPa a 758 MPa (80 a 110 kpsi). |
12. El dispositivo médico de la reivindicación 1 que comprende una sustancia útil desde el punto de vista médico-quirúrgico.
13. La sutura de la reivindicación 2, en la que el polímero al azar posee una viscosidad intrínseca de 0,8 a 1,6 dl/g a 30°C y a una concentración de 0,25 g/dl en HFIP.
14. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 y presenta una retención de masa de 59% después de 24 horas en solución tampón de Sorenson a 80°C.
15. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 y presenta una retención de masa de 29% a 33% después de 48 horas en solución tampón de Sorenson a 80°C.
16. La sutura de la reivindicación 2, en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 y retiene una masa de 13% a 16% después de 120 horas en solución tampón de Sorenson a 80°C.
17. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el dispositivo es una grapa, pinza, otro medio de sujeción, clavo, tornillo, dispositivo protésico, malla o fieltro.
18. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el polímero al azar está mezclado con al menos otra composición bioabsorbible.
19. El dispositivo médico de la reivindicación 18, en el que la otra composición bioabsorbible comprende unidades seleccionadas del grupo consistente esencialmente en glicolida, lactida, carbonato de trimetileno, dioxano, óxido de alquileo, amidas bioabsorbibles y sus combinaciones.

## ES 2 331 596 T3

20. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el polímero al azar está copolimerizado con otra composición bioabsorbible.

21. El dispositivo médico de la reivindicación 20, en el que la otra composición bioabsorbible comprende unidades seleccionadas del grupo consistente esencialmente en glicolida, lactida, carbonato de trimetileno, dioxano, óxido de alquileno, amidas bioabsorbibles y sus combinaciones.

22. Un procedimiento para fabricar una sutura monofilamento a partir de una resina de un copolímero al azar, comprendiendo el polímero al azar de 68 a 75 por ciento en peso de glicolida, 12 a 17 por ciento en peso de épsilon-caprolactona, 1 a 19 por ciento en peso de carbonato de trimetileno y 1 a 19 por ciento en peso de lactida, que comprende las operaciones de:

a. extrudir dicha resina a una temperatura de extrusión de 140°C a 180°C para proporcionar un monofilamento;

b. estirar el monofilamento solidificado a una relación de estirado de 8:1 a 11:1 para proporcionar un monofilamento estirado.

23. El procedimiento de la reivindicación 22, que comprende además las etapas de:

a. templar dicho monofilamento estirado a una temperatura de 80°C a 110°C para proporcionar una sutura acabada.

24. Un procedimiento para fabricar una sutura monofilamento a partir de una resina de un copolímero al azar, comprendiendo el copolímero al azar caprolactona, carbonato de trimetileno, lactida y glicolida, que comprende:

a) extrudir el copolímero para proporcionar un monofilamento fundido;

b) enfriar el monofilamento fundido para proporcionar un monofilamento solidificado;

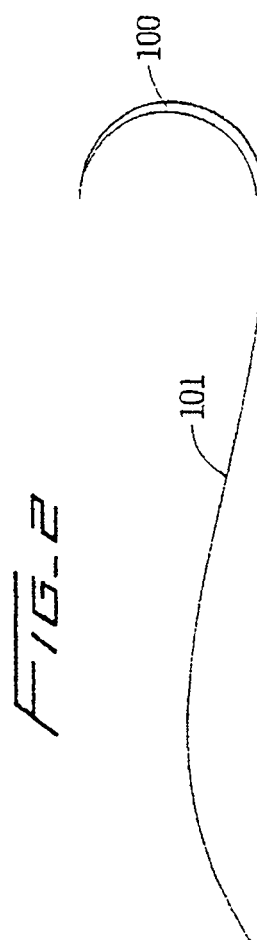
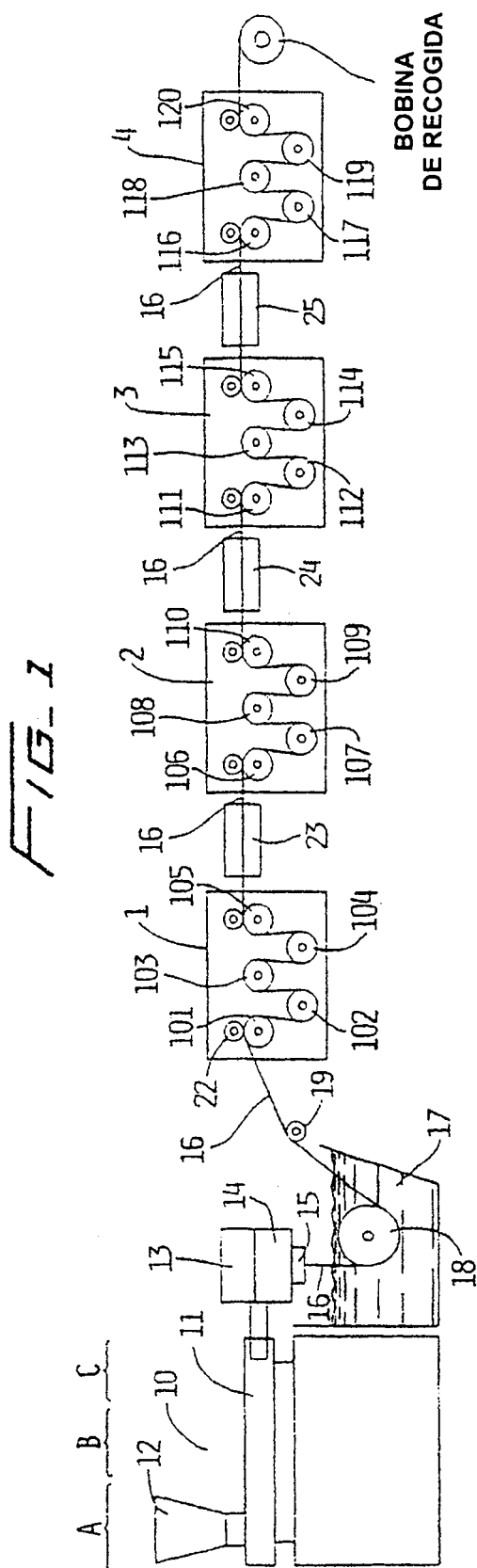
c) estirar el monofilamento solidificado a través de un horno de convección mantenido a una temperatura de 25°C a 35°C a una relación de estirado de 6:1 a 8:1;

d) estirar el monofilamento a través de un horno de convección mantenido a una temperatura de 80°C a 100°C a una relación de estirado de 1,2:1 a 2,5:1;

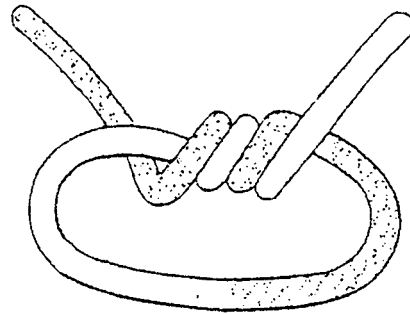
e) estirar el monofilamento a través de un horno de convección mantenido a una temperatura de 90°C a 110°C a una relación de estirado de 0,85:1 a 1,05:1; y

f) templar el monofilamento.

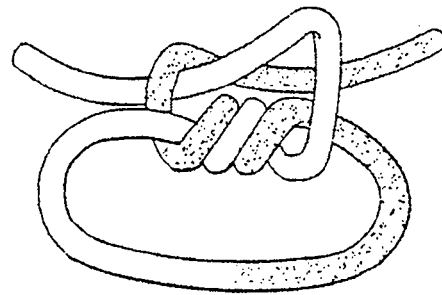
25. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que el copolímero al azar comprende de 68 a 75 por ciento en peso de glicolida, 12 a 17 por ciento en peso de épsilon-caprolactona, 1 a 19 por ciento en peso de carbonato de trimetileno y 1 a 19 por ciento en peso de lactida.



*FIG. 3A*



*FIG. 3B*



*FIG. 3C*

