



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 699**

51 Int. Cl.:  
**A61L 17/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99927296 .6**

96 Fecha de presentación : **07.06.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1094755**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2001**

54

Título: **Polímeros reabsorbibles y artículos quirúrgicos fabricados de ellos.**

30

Prioridad: **06.07.1998 US 91865 P**  
**09.11.1998 US 107634 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.03.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.03.2011**

73

Titular/es: **TYCO HEALTHCARE GROUP L.P.**  
**60 Middleton Avenue**  
**North Haven, Connecticut 06473, US**

72

Inventor/es: **Kokish, Lydmilla, K.;**  
**Mehta, Rooma, M.;**  
**Roby, Mark, S. y**  
**Jonn, Jerry, K.**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 355 699 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

**CAMPO TÉCNICO**

Se describen terpolímeros reabsorbibles de glicolida, lactida y caprolactona polimerizados aleatoriamente. También se describen procesos para elaborar los terpolímeros y artículos quirúrgicos confeccionados totalmente o en parte a partir de tales terpolímeros, incluyendo suturas.

**ANTECEDENTES**

Los dispositivos quirúrgicos bioabsorbibles confeccionados a partir de copolímeros derivados de glicolida y épsilon-caprolactona son conocidos en la técnica. Los dispositivos quirúrgicos reabsorbibles de este tipo incluyen suturas quirúrgicas.

Una característica deseable de una sutura bioabsorbible es su capacidad para mostrar y mantener propiedades a la tracción deseadas durante un período de tiempo predeterminado seguido por una rápida reabsorción de la masa de sutura (de aquí en adelante en este documento "pérdida de masa").

Las suturas reabsorbibles sintéticas son conocidas en la técnica. Suturas multifilamento reabsorbibles tales como las suturas DEXON II (hechas a partir de homopolímero de glicolida y disponible comercialmente de United States Surgical Corporation, North Haven, Connecticut), las suturas VICRYL (hechas a partir de un copolímero de glicolida y lactida y disponible comercialmente de Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey), y las suturas POLYSORB (también hechas a partir de un copolímero de glicolida y lactida y disponible comercialmente de United States Surgical Corporation, North Haven, Connecticut) son conocidas en la industria como suturas reabsorbibles a corto plazo. La clasificación de suturas reabsorbibles a corto plazo se refiere, en general, a suturas quirúrgicas que conservan al menos alrededor del 20 por ciento de su resistencia original a las tres semanas después de su implantación, siendo prácticamente reabsorbida la masa de sutura en el cuerpo dentro de unos 60 a 90 días después de la implantación.

Las suturas reabsorbibles a largo plazo se clasifican, en general, como suturas capaces de conservar al menos alrededor del 20 por ciento de su resistencia original durante seis o más semanas después de la implantación, siendo reabsorbida la masa de sutura en el cuerpo dentro de unos 180 días después de la implantación. Por ejemplo, las suturas PDS II (disponibles comercialmente de Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey), son suturas monofilamento reabsorbibles sintéticas que, según los informes, conservan al menos alrededor del 20 al 30 por ciento de su resistencia original seis semanas después de la implantación. No obstante, la PDS II muestra, según se informa, una pérdida de masa mínima hasta 90 días después de la implantación, siendo prácticamente reabsorbida la masa de sutura en el cuerpo unos 180 días después de la implantación. La sutura MAXON (disponible comercialmente de United States Surgical Corporation, North Haven, Connecticut) es otro monofilamento sintético reabsorbible que, según los informes, se ajusta en general a este perfil de reabsorción.

Más recientemente, United States Surgical Corporation ha introducido las suturas monofilamento BIOSYN las cuales muestran buenas flexibilidad, características de manipulación, resistencia del nudo y características de reabsorción similares a las de las suturas multifilamento reabsorbibles a corto plazo disponibles en la actualidad.

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

Sin embargo, a día de hoy no existen suturas monofilamento reabsorbibles sintéticas las cuales se aproximen a la retención de resistencia, pérdida de masa y módulo de elasticidad de suturas a las que se hace referencia comúnmente en la técnica como suturas "de tripa" o "catgut". Es bien conocido en la técnica que el término sutura de tripa se refiere a una sutura con base de colágeno de cualquier tipo u origen fabricadas a menudo a partir de intestinos de mamíferos, tales como la capa serosa de los intestinos de bovino o la capa fibrosa submucosa de intestinos de cordero. Las suturas de tripa muestran la única combinación de retención de resistencia durante dos semanas y alrededor de 75 días de pérdida de masa al tiempo que mantienen una un módulo de elasticidad y una resistencia a la tracción aceptables; y por ello todavía son ampliamente usadas en cirugía ginecológica.

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

Los documentos de patentes de Estados Unidos 5,236,444 y 5,322,925 describen copolímeros de bloque usados para producir sutura, el copolímero comprende un bloque elaborado de glicolida y épsilon-caprolactona y un segundo bloque elaborado de carbonato de trimetileno y glicolida o épsilon-caprolactona.

El documento de patente de Estados Unidos 4,605,730 describe un proceso para producir un copolímero de glicolida y épsilon-caprolactona que tiene un modulo de Young de menos de 1.724 MPa y el documento de patente de Estados Unidos 5,713,920 describe dispositivos médicos, tales como suturas, formados a partir de elastómeros bioabsorbibles que comprenden copolímeros aleatorios elaborados de épsilon-caprolactona.

El documento de patente de Estados Unidos Nº 4,700,704 para Jamiolkowski publica que pueden fabricarse

5 suturas a partir de copolímeros aleatorios de glicolida y épsilon-caprolactona y, más específicamente, a partir de copolímeros aleatorios que contienen de 20 a 35 por ciento en peso de épsilon-caprolactona y de 65 a 80 por ciento en peso de glicolida. Además, Jamiolkowski informa de que suturas fabricadas a partir de copolímeros de glicolida/épsilon-caprolactona que contienen más del 35% de caprolactona no pueden ser orientadas para obtener una fibra dimensionalmente estable. Jamiolkowski informa, además, de que algunas suturas fabricadas a partir de copolímeros de glicolida/épsilon-caprolactona que contienen el 15% de caprolactona tampoco pueden ser orientados para elaborar una fibra dimensionalmente estable. Además, Jamiolkowski también informa de la combinación indeseable de módulo de elasticidad bajo y resistencia a la tracción baja para los copolímeros de glicolida/épsilon-caprolactona con los cuales él fue capaz de fabricar suturas.

10 Los documentos de patentes de Estados Unidos 4,045,418 y 4,057,537 describen copolímeros aleatorios obtenidos mediante la copolimerización de lactida y épsilon-caprolactona así como terpolímeros obtenidos mediante la polimerización de lactida, épsilon-caprolactona y glicolida. Los copolímeros así como los terpolímeros descritos en los documentos de patentes de Estados Unidos 4,045,418 y 4,057,537 tienen al menos 60% en peso de lactida. Estos copolímeros han sido descritos en la bibliografía como que tienen "un inconveniente importante que ha impedido su uso ampliamente extendido. Aunque se puede interpretar que los copolímeros son literalmente "bioabsorbibles", la velocidad de reabsorción es tan lenta que hace a los copolímeros prácticamente inútiles para numerosas aplicaciones médicas" (véase el documento de patente de Estados Unidos 5,468,253 en la columna 2, líneas 24 y siguientes). De hecho, el documento de patente de Estados Unidos 5,468,253 aborda este problema describiendo dispositivos médicos formados a partir de un copolímero aleatorio de: a) desde alrededor de 30 hasta alrededor de 50 % en peso de épsilon-caprolactona, carbonato de trimetileno y éter lactona, y sus combinaciones, y b) siendo el peso restante sustancialmente glicolida o para-dioxanona.

25 Por ello, sería inesperado que dispositivos médicos del tipo de suturas confeccionados a partir de copolímeros aleatorios de glicolida, épsilon-caprolactona y lactida pudieran proporcionar las características de retención de resistencia y pérdida de masa que se aproximen a las de las suturas de tripa al tiempo que mantuvieran un módulo de elasticidad y una resistencia a la tracción aceptables.

### **COMPENDIO**

30 Ahora se ha hallado, sorprendentemente, que artículos quirúrgicos reabsorbibles formados a partir de un terpolímero aleatorio de glicolida, caprolactona y lactida muestran una retención de resistencia, una pérdida de masa y un módulo de elasticidad similares a los de las suturas de tripa. Preferiblemente, los terpolímeros usados para formar artículos quirúrgicos incluyen entre 14 y 17 por ciento en peso de unidades derivadas de caprolactona, entre 70 y 76 por ciento en peso de unidades derivadas de glicolida y entre 9 a 15 por ciento en peso de unidades derivadas de lactida.

En realizaciones particularmente útiles, los terpolímeros aleatorios pueden ser hilados en fibras. Las fibras pueden ser fabricadas ventajosamente en suturas bien monofilamento o bien multifilamento que tienen propiedades físicas similares a las de las suturas de tripa.

35 Además, se ha hallado un proceso para hacer suturas monofilamento reabsorbibles sintéticas de ese tipo a partir de los terpolímeros aleatorios de caprolactona/glicolida/lactida descritos arriba. El proceso, para una sutura de un calibre dado, comprende las operaciones de extruir el copolímero aleatorio de caprolactona/glicolida/lactida a una temperatura de extrusión de entre 130° C y 190° C para proporcionar una fibra monofilamento, pasar el monofilamento solidificado a través de un baño de enfriamiento de agua (u otro medio líquido adecuado) a una temperatura de entre 15° C y 28° C o a través de aire (u otro medio gaseoso adecuado) entre 15° C y 30° C, estirar el monofilamento a través de una serie de hornos de convección de aire a una relación de estirado global de entre 6:1 y 13:1 para proporcionar un monofilamento estirado. En una realización particularmente útil, el monofilamento es estirado a través de tres hornos de convección de aire mediante cuatro estaciones de cilindros estiradores. El primer horno de convección de aire es mantenido a temperatura ambiente, mientras que el segundo horno de convección de aire es calentado a una temperatura por encima de la temperatura de cristalización del copolímero de glicolida/lactida/épsilon-caprolactona entre 40 80° C y 115° C, y el tercer horno de convección de aire es fijado entre 80° C y 125° C. La relación de estirado entre la primera y la segunda estaciones de cilindros estiradores está varía entre 5:1 y 12:1. La relación de estirado entre la segunda y la tercera estación de cilindros estiradores varía entre 1,1:1 y 2,6:1. La relación de estirado entre la tercera y la cuarta estaciones de cilindros estiradores varía entre 0,75:1 y 1,05:1. La sutura entonces puede ser templada con o sin relajación a una temperatura de entre 80° C y 125° C para proporcionar la sutura acabada.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Figura 1A es una ilustración esquemática de un aparato que es adecuado para la fabricación de suturas monofilamento descritas en este documento;

55 La Figura 1B es una modificación del aparato mostrado en la Figura 1A que es particularmente adecuada para fabricar suturas monofilamento de calibre más pequeño; por ejemplo, calibres 4/0 y menores.

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

La Figura 3A – 3C ilustra la formación del nudo que se empleó en el ensayo de tracción de la lazada usado en la Tabla IV.;

**DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS**

Se ha hallado que los monómeros de glicolida, épsilon-caprolactona y lactida pueden ser combinados ventajosamente para formar un polímero aleatorio útil para formar artículos quirúrgicos que tienen características de retención de resistencia, pérdida de masa y módulo de elasticidad similares a o superiores a las suturas de tripa.

5 El polímero aleatorio puede ser preparado usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los monómeros pueden ser secados, mezclados en un recipiente de reacción con un iniciador (un iniciador bien mono o multifuncional) y un catalizador de polimerización adecuado y ser polimerizados a temperaturas desde 170° C hasta 200° C durante un período de tiempo que varía desde 10 horas hasta 30 horas.

10 El polímero tiene unidades repetitivas combinadas aleatoriamente derivadas de glicolida, lactida y épsilon-caprolactona. Las unidades repetitivas derivadas de glicolida comprenden entre 70 y 76 por ciento en peso del polímero, mientras que las unidades repetitivas derivadas de lactida comprenden 9 a 15 por ciento en peso del polímero y las unidades derivadas de caprolactona comprenden 14 a 17 por ciento en peso del polímero. En general pueden usarse polímeros de caprolactona, glicolida y lactida que tengan una viscosidad intrínseca de entre 0,9 y 1,8 dl/g medida a 30° C y a una concentración de 0,25 g/dl en cloroformo o HFIP

15 Los polímeros aleatorios dados en este documento pueden ser mezclados o copolimerizados con otros polímeros y/o copolímeros reabsorbibles conocidos derivados de materiales tales como glicolida, lactida, caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetileno, óxidos de alquileo, amidas reabsorbibles y similares. Debe entenderse que la lista anterior de materiales con los cuales el copolímero aleatorio pueden ser bien mezclado o bien copolimerizado se da con fines ilustrativos y no debe ser considerada como limitativa.

20 Los polímeros aleatorios pueden ser conformados en artículos quirúrgicos usando cualquier técnica conocida, tales como, por ejemplo, extrusión, moldeo y/o colada en disolvente. Los copolímeros pueden ser usados solos, mezclados con otras composiciones reabsorbibles, o en combinación con componentes no reabsorbibles. Una amplia variedad de artículos quirúrgicos puede ser fabricada a partir de los copolímeros descritos en este documento. Éstos incluyen, pero no se limitan, a pinzas y otros elementos de sujeción, grapas, suturas, clavos, tornillos, dispositivos protésicos, apósitos para heridas, dispositivos de dispensación de medicamentos, anillos para anastomosis y otros dispositivos implantables. Las fibras realizadas a partir de copolímeros pueden ser trenzadas, tejidas o transformadas en materiales no tejidos con otras fibras, bien reabsorbibles o no reabsorbibles para formar estructuras tales como mallas y fieltros. Las composiciones que incluyen estos copolímeros aleatorios pueden también usarse como un revestimiento reabsorbible para dispositivos quirúrgicos. Preferiblemente, sin embargo, los polímeros son hilados en fibras para ser usados en hacer suturas.

30 Las suturas multifilamento de la presente invención pueden ser hechas mediante métodos conocidos en la técnica. Construcciones trenzadas del tipo de las descritas y reivindicadas en los documentos de patentes de Estados Unidos números 5,059,213 y 5,019,093 son adecuadas para la sutura multifilamento de la presente invención.

35 La Figura 1A ilustra sustancialmente las operaciones de extrusión, enfriamiento y estirado de la operación de fabricación de monofilamento de este documento. La unidad extrusora 10 es de un tipo conocido o convencional y está equipada con controles para regular la temperatura de tambor 11 en diversas zonas del mismo, por ejemplo temperaturas progresivamente más elevadas en tres zonas consecutivas A, B y C a lo largo de la longitud del tambor. Se introducen en la extrusora, a través de la tolva 12, pellets o polvo de resinas de la presente invención. Cualquiera de los polímeros descritos arriba que son útiles para la formación de fibras pueden ser usados aquí.

40 La motobomba 13 dosificadora suministra resina extruida fundida a una velocidad constante al conjunto de discos rotatorios 14 y después de él a través de la hilera 15 que posee uno o más orificios de diámetro deseado para proporcionar un monofilamento 16 fundido el cual entra entonces al baño de enfriamiento 17, que por ejemplo contiene agua, en donde el monofilamento se solidifica. 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 libre, puede variar y puede ser ventajosamente desde 0,5 hasta 100 cm y preferiblemente desde 1 hasta 20 cm. Si se desea, puede proveerse una bóveda (no mostrada), o pantalla, para aislar el monofilamento 16 del contacto con corrientes de aire las cuales podrían, de otro modo, afectar al enfriamiento del monofilamento de una manera impredecible. En general, la zona A del tambor de la extrusora puede ser mantenida a una temperatura de entre 130° C y 180° C, la zona B a una entre 135° C y 190° C y la zona C a una entre 135° C y 190° C. Parámetros de temperatura adicionales incluyen: el bloque 13 de la bomba dosificadora entre 135° C y 190° C, la hilera 15 entre 140° C y 190° C y el baño de enfriamiento entre 15° C y 25° C.

55 El monofilamento 16 es pasado a través del baño de enfriamiento 17 alrededor de un rodillo 18 accionado y por encima del rodillo 19 guía. Opcionalmente, una escobilla (no mostrada) puede retirar el exceso de agua del monofilamento según es sacado éste del baño de enfriamiento 17. Al salir del baño de enfriamiento el monofilamento es pasado a través de la primera estación 1 de cilindros estiradores, la cual está equipada con cinco cilindros estiradores individuales, es decir cilindros estiradores 101, 102, 103, 104 y 105. Al entrar en la estación 1 de cilindros estiradores, el monofilamento 16 es envuelto alrededor de un primer cilindro estirador 101 provisto de un rodillo de presión 22 para impedir el deslizamiento el cual podría, de otro modo, darse como resultado de la operación de estiramiento subsiguiente; y seguidamente pasado por encima del cilindro estirador 101, por debajo del cilindro estirador 102, por

encima del cilindro estirador 103, por debajo del cilindro estirador 104 y por encima del cilindro estirador 105 hasta la estación 2 de cilindros estiradores, que contiene los cilindros estiradores 106, 107, 108, 109 y 110, en donde es envuelto por encima del cilindro estirador 106, por debajo del cilindro estirador 107, por encima del cilindro estirador 108, por debajo del cilindro estirador 109 y por encima del cilindro estirador 110. El monofilamento 16 que pasa desde la estación 1 de cilindros estiradores hasta la estación 2 de cilindros estiradores es estirado a través de un horno 23 de convección de aire a una temperatura que varía desde 25° C hasta 40° C por los cilindros estiradores de la estación 2 de cilindros estiradores los cuales rotan a velocidades más rápidas que la velocidad de la estación 1 de cilindros estiradores para proporcionar la relación de estirado deseada, la cual es desde 5:1 hasta 12:1 y, preferiblemente, desde 6:1 hasta 10:1, para efectuar la orientación molecular del copolímero a partir del cual es fabricado y con ello aumente su resistencia a la tracción.

A continuación del estirado inicial a una temperatura entre alrededor de 20° C y alrededor de 40° C, el monofilamento 16 es sometido entonces a una segunda y a una tercera operaciones de estirado. El monofilamento 16 es estirado seguidamente desde el cilindro estirador 110 a través del horno 24 de convección de aire, el cual está mantenido entre alrededor de 80° C y alrededor de 115° C, hasta la estación 3 de cilindros estiradores que contiene los cilindros estiradores 111, 112, 113, 114 y 115 en donde es envuelto por encima del cilindro estirador 111, por debajo del cilindro estirador 112, por encima del cilindro estirador 113, por debajo del cilindro estirador 114 y por encima del cilindro estirador 115. La estación 3 de cilindros estiradores gira más rápido que la estación 2 de cilindros estiradores para proporcionar la relación de estirado deseada, la cual es desde alrededor de 1,3:1 hasta alrededor de 2,6:1. El monofilamento 16 es estirado entonces desde el cilindro estirador 115 a través del horno 25 de convección de aire, el cual es mantenido entre alrededor de 80° C y alrededor de 125° C, por la estación 4 de cilindros estiradores que contiene los cilindros estiradores 116, 117, 118, 119 y 120 en donde es envuelto por encima del cilindro estirador 116, por debajo del cilindro estirador 117, por encima del cilindro estirador 118, por debajo del cilindro estirador 119 y por encima del cilindro estirador 120. La estación 4 de cilindros estiradores gira más rápido que la estación 3 de cilindros estiradores para proporcionar la relación de estirado deseada, la cual es desde 0,75:1 hasta 1,05:1. Debe entenderse que las disposiciones de cilindros estiradores en cada una de las estaciones 1, 2, 3 y 4 de cilindros estiradores, respectivamente, no debe limitarse a la disposición descrita arriba y que cada estación de cilindros estiradores puede tener cualquier disposición aplicable.

En una operación para suturas alternativa para suturas de calibre más pequeño, por ejemplo calibres 4/0 hasta 8/0, como se muestra en la Figura 1B, el monofilamento 16 es pasado sólo a través de estaciones 1 y 2 de cilindros estiradores y no es sometido a ninguna otra operación de estiramiento más.

El templado de la sutura también puede ser realizado con o sin contracción de la sutura. Al llevar a cabo la operación de templado, la longitud deseada de sutura puede ser enrollada alrededor de un fileta y el fileta colocado en una cabina de calentamiento bajo flujo de nitrógeno mantenida a la temperatura deseada, por ejemplo entre 80° C y 125° C, como se describe en el documento de patente de Estados Unidos nº 3,630,205. Después de un período de residencia adecuado en la cabina de calentamiento, por ejemplo durante hasta 18 horas más o menos, la sutura no habrá experimentado prácticamente ninguna contracción. Como se muestra en el documento de patente de Estados Unidos 3,630,205, el fileta puede ser rotado dentro de la cabina de calentamiento con objeto de asegurar el calentamiento uniforme del monofilamento o bien la cabina puede ser del tipo de aire caliente circulante en cuyo caso el calentamiento uniforme del monofilamento se conseguirá sin la necesidad de rotar el fileta. Después de esto, la fileta con su sutura templada es retirada de la cabina de calentamiento y cuando vuelve a la temperatura ambiente, la sutura es retirada de la fileta, convenientemente mediante el corte del monofilamento arrollado en extremos opuestos de la fileta. Las suturas templadas, opcionalmente unidas a agujas quirúrgicas, están entonces listas para ser empaquetadas y esterilizadas.

Como alternativa, la sutura puede ser templada en línea con o sin relajación. Para la relajación, la cuarta estación de cilindros estiradores rota a una velocidad más lenta que la tercera estación de cilindros estiradores aliviando con ello la tensión en el filamento.

La sutura descrita en este documento, sutura 101, puede ser unida a una aguja 100 quirúrgica como se muestra en la Figura 2 mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las heridas pueden ser suturadas pasando la sutura enhebrada en la aguja a través del tejido para crear un cierre de la herida. La aguja, preferiblemente, es retirada entonces de la sutura y la sutura atada.

También está dentro del alcance de esta invención el incorporar una o más sustancias útiles desde el punto de vista médico-quirúrgico en los polímeros y artículos quirúrgicos descritos en este documento, por ejemplo, aquellas sustancias útiles desde el punto de vista médico-quirúrgico que aceleran o modifican beneficiosamente el proceso de cicatrización cuando se aplican partículas a un sitio de reparación quirúrgica. Así, por ejemplo, la sutura puede llevar un agente terapéutico que será depositado en el lugar de la reparación. El agente terapéutico puede ser escogido por sus propiedades antimicrobianas o su capacidad de promover la reparación o reconstrucción y/o crecimiento de nuevo tejido. Se pueden aplicar de esta manera agentes antimicrobianos tales como antibióticos de amplio espectro (sulfato de gentamicina, eritromicina o glucopeptidos derivados) los cuales son liberados lentamente en el tejido para ayudar a combatir infecciones clínicas y subclínicas en un sitio de reparación de tejido.

Para promover la reparación y/o crecimiento de tejido, uno o varios factores de promoción del crecimiento pueden ser introducidos en las suturas, 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, etcétera. Algunas indicaciones terapéuticas son: glicerol con activador de plasminógeno tisular o renal para causar trombosis, superóxido dimutasa para eliminar los radicales libres que dañan los tejidos, factor de necrosis tumoral para terapia de

5 cáncer o factor de estimulación de colonias e interferón, interleucina-2 u otras linfocinas para potenciar el sistema inmunitario.

Se contempla que puede ser deseable teñir las suturas con objeto de incrementar la visibilidad de la sutura en el campo quirúrgico. Pueden usarse colorantes conocidos como adecuados para su incorporación en suturas. Tales colorantes incluyen, pero no están limitados a, 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. Marrion (1.979). Preferiblemente, las suturas de acuerdo con la invención son teñidas mediante la adición de hasta alrededor de un pequeño porcentaje y, preferiblemente, alrededor del 0,2% de colorante, tal como D&C Violeta N° 2 a la resina antes de la extrusión, aunque la adición del colorante durante la polimerización también es aceptable.

10

Con objeto de que los expertos en la técnica puedan llevar a la práctica mejor las composiciones y métodos descritos aquí, se dan los ejemplos que siguen como una ilustración de la preparación de polímeros aleatorios así como de la preparación y superiores características de suturas hechas a partir de copolímeros aleatorios. Debe apreciarse que la invención no está limitada a las realizaciones detalladas específicas de los ejemplos y además que todas las relaciones o partes expuestas son en peso, a menos que se indique otra cosa.

15

#### EJEMPLO 1

Glicolida seca (1.320 gramos), 1-lactida seca (300 gramos) y épsilon-caprolactona destilada (380 gramos) fueron añadidas a un reactor junto con 0,24 gramos de octoato estannoso destilado y 0,2 gramos de dietilenglicol (DEG) destilado. La mezcla fue secada durante 21 horas y 40 minutos con agitación bajo flujo de nitrógeno. La temperatura del reactor fue fijada entonces en 100° C. Cuando la temperatura del recipiente de reacción alcanzó los 100° C, la temperatura fue mantenida durante unos 15 minutos. Luego, la temperatura del recipiente de reacción fue elevada hasta 150° C y después el recipiente de reacción fue calentado durante unos 15 minutos adicionales. La temperatura de la reacción fue elevada entonces hasta unos 190° C y la polimerización realizada con agitación bajo atmósfera de nitrógeno durante 25 horas y 40 minutos.

20

25

El producto de la reacción fue entonces aislado, triturado y tratado para extraer reactivos residuales usando técnicas conocidas. El tratamiento para extraer los reactivos residuales tiene lugar a 100° C durante 48 horas bajo vacío. El análisis por RNM, usando un equipo de RNM Bruker, número de modelo DPX-300, disponible comercialmente, reveló que el polímero resultante contenía 12,9 por ciento en peso de lactida, 16,6 por ciento en peso de caprolactona y 70,5 por ciento en peso de glicolida.

30

#### EJEMPLO 2

Glicolida seca (4.080 gramos), 1-lactida seca (900 gramos) y épsilon-caprolactona destilada (1.020 gramos) fueron añadidas a un reactor junto con 0,72 gramos de octoato estannoso destilado y 1,2 gramos de dietilenglicol (DEG) destilado. La mezcla fue secada durante 18,75 horas con agitación bajo flujo de nitrógeno. La temperatura del reactor fue fijada entonces en 100° C. Cuando la temperatura del recipiente de reacción alcanzó los 100° C, la temperatura fue mantenida durante unos 15 minutos. Luego, la temperatura de la reacción fue elevada hasta 150° C y después el recipiente de reacción fue calentado durante unos 15 minutos adicionales. La temperatura de la reacción fue elevada entonces hasta unos 190° C y la polimerización realizada con agitación bajo atmósfera de nitrógeno durante 23 horas y 10 minutos.

35

40

El producto de la reacción fue entonces aislado, triturado y tratado para extraer reactivos residuales usando técnicas conocidas.

El tratamiento para extraer los reactivos residuales tiene lugar a 90° C durante 48 horas bajo vacío. El análisis por RNM, usando un equipo de RNM Bruker, número de modelo DPX-300, disponible comercialmente, reveló que el polímero resultante contenía 12,5 por ciento en peso de lactida, 15,3 por ciento en peso de caprolactona y 72,2 por ciento en peso de glicolida.

45

#### EJEMPLO 3

Glicolida seca (3.960 gramos), 1-lactida seca (1.020 gramos) y épsilon-caprolactona destilada (1.020 gramos) fueron añadidas a un reactor junto con 0,72 gramos de octoato estannoso destilado y 0,6 gramos de dietilenglicol (DEG) destilado. La mezcla fue secada durante 10 horas con agitación bajo flujo de nitrógeno. La temperatura del reactor fue fijada entonces en 100° C. Cuando la temperatura del recipiente de reacción alcanzó los 100° C, la temperatura fue mantenida durante uno 15 minutos. Luego, la temperatura de la reacción fue elevada hasta 150° C y después el recipiente de reacción fue calentado durante unos 15 minutos adicionales. La temperatura de los reactivos fue elevada entonces hasta unos 190° C y la polimerización realizada con agitación bajo atmósfera de nitrógeno durante 22 horas y 35 minutos.

50

55

El producto de la reacción fue entonces aislado, triturado y tratado para extraer reactivos residuales usando

técnicas conocidas. El tratamiento para extraer los reactivos residuales tiene lugar a 90° C durante 48 horas bajo vacío. El análisis por RNM, usando un equipo de RMN Bruker, número de modelo DPX-300, disponible comercialmente, reveló que el polímero resultante contenía 14,5 por ciento en peso de lactida, 14,9 por ciento en peso de caprolactona y 70,6 por ciento en peso de glicolida.

#### 5 EJEMPLO 4

10 Glicolida seca (4.200 gramos), 1-lactida seca (780 gramos) y épsilon-caprolactona destilada (1.020 gramos) fueron añadidas a un reactor junto con 0,72 gramos de octoato estannoso destilado y 0,6 gramos de dietilenglicol (DEG) destilado. La mezcla fue secada durante 5,75 con agitación bajo flujo de nitrógeno. La temperatura del reactor fue fijada entonces en 100° C. Cuando la temperatura del recipiente de reacción alcanzó los 100° C, la temperatura fue mantenida durante uno 15 minutos. Luego, la temperatura de la reacción fue elevada hasta 150° C y después el recipiente de reacción fue calentado durante unos 15 minutos adicionales. La temperatura del recipiente de reacción fue elevada entonces hasta unos 190° C y la polimerización realizada con agitación bajo atmósfera de nitrógeno durante 23 horas y 15 minutos.

15 El producto de la reacción fue entonces aislado, triturado y tratado para extraer reactivos residuales usando técnicas conocidas. El tratamiento para extraer los reactivos residuales tiene lugar a 100° C durante 48 horas bajo vacío. El análisis por RNM, usando un equipo de RMN Bruker, número de modelo DPX-300, disponible comercialmente, reveló que el polímero resultante contenía 12,9 por ciento en peso de lactida, 16,6 por ciento en peso de caprolactona y 70,5 por ciento en peso de glicolida.

20 La Tabla I, que sigue, expone las condiciones típicas para la extrusión y el estirado de suturas de calibre 3/0. Todas las suturas de monofilamento se fabricaron a partir de resinas de los Ejemplos 1 – 4, respectivamente.

TABLA I

CONDICIONES DE FABRICACIÓN DE VARIOS CALIBRES DE MONOFILAMENTO DE LA PRESENTE INVENCION

Ejemplo	1	2	3	4
Calibre de sutura	3/0	3/0	3/0	3/0
Condiciones del proceso	EXTRUSIÓN			
husillo extrusor, rpm	4,6	3,0	2,1	3,8
bomba, rpm	10,9	7,8	6,0	5,1
rodillo activo, mpm	2,21	0	0	0
temp. del tambor, ° C, zona A	143	137	136	150
temp. del tambor, ° C, zona B	146	143	140	155
temp. del tambor, ° C, zona C	150	143	144	156
temp. de la abrazadera, ° C	151	143	140	155
temp. del adaptador, ° C	151	144	143	158
temp. de la hilera, ° C	151	149	148	162
temp. del bloque, ° C	151	146	140	160
temp. de la masa fundida en el tambor, ° C	165	160	156	173
temp. de la masa fundida en la bomba, ° C	157	149	143	163
temp. de la masa fundida en la hilera, ° C	N/A	158	155	174
presión en el tambor, kPa (psi)	7.310 (1.060)	3.793 (550)	4.000 (580)	3.586 (520)
presión en la bomba, kPa (psi)	6.900 (1.000)	3.450 (500)	3.450 (500)	3.450 (500)

## ES 2 355 699 T3

presión en la hilera, kPa (psi)	10.207 (1.480)	3.241 (470)	5.586 (810)	2.965 (430)
tamaño de bomba, cc por revolución	0,16	0,16	0,16	0,16
diámetro de los orificios de la hilera, mm	1,2	1,2	1,2	1,2
nº de orificios de la hilera	1	1	1	1
temp. del baño de enfriamiento, ° C	25	25	25	25
Operación de estiramiento (Orientación)				
temp. del baño de estiramiento, ° C	N/A	N/A	N/A	N/A
Ejemplo	1	2	3	4
primera estación de cilindros estiradores, mpm	2,34	1,5	1,2	1,2
Ejemplo	1	2	3	4
segundo cilindro estirador, mpm	15,8	12,2	9,6	9,1
tercera estación de cilindros estiradores, mpm	23,0	16,5	13,1	11,9
cuarta estación de cilindros estiradores, mpm	19,0	15,2	11,7	9,5
temp. primer horno, ° C	40	38	38	38
temp. segundo horno, ° C	85	109	92	108
temp. tercer horno, ° C	105	105	98	110
relación global de estirado	9,82:1	11:1	10,92:1	9,9:1
relajación	17%	10,7%	10%	20%
Operación de templado				
Ejemplo	1	2	3	4
temp. de templado, ° C	105	110	100	110
tiempo (horas)	6	6	6	6

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

TABLA II

**PROCEDIMIENTOS PARA MEDIR PROPIEDADES FÍSICAS DE SUTURAS MONOFILAMENTO DE LA PRESENTE INVENCION**

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 Testing System 1.03A
Módulo de Young	Instron Merlin Software versión 2000 Series IX calculation 18.3 (disponible comercialmente de Instron Corporation)

La tabla III, que sigue, presenta las propiedades físicas de la sutura de calibre 3/0 de la presente invención.

TABLA III

Propiedad física	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
diámetro (mm)	0,324	0,316	0,319	0,319
resistencia a tracción del nudo (kg)	2,64	2,51	2,29	2,99
Módulo de Young (MPa (kpsi))	2.620 (380)	4.557 (661)	3.606 (523)	5.061 (734)
Alargamiento %	38	19	27	29
Resistencia a la tracción (MPa (kpsi))	443 (64,3)	564 (81,8)	509 (73,9)	651 (94,5)

5 Como ilustran los datos de la Tabla III, la sutura hecha del copolímero proporcionado en este documento muestra unas propiedades físicas deseadas, tales como módulo de elasticidad y resistencia a la tracción.

**RETENCIÓN DE RESISTENCIA IN VITRO**

10 Se realizaron ensayos sobre suturas monofilamento fabricadas de acuerdo con el proceso descrito más arriba que usa el copolímero del Ejemplo 1 para evaluar la retención de resistencia in vitro. La retención de resistencia a la tracción de la lazada in vitro es indicativa de la retención de resistencia in vivo. La retención de resistencia in vitro de la sutura fue ensayada como sigue:

15 Para simular las condiciones in vivo, las muestras de sutura fueron colocadas en un recipiente lleno de solución tampón de Sorenson a 37° C. Después de varios períodos de tiempo, las muestras de sutura fueron entonces extraídas del recipiente para ensayar su resistencia a la tracción de la lazada como sigue. Se formó una lazada en una sutura de ensayo en tres pasos como se muestra en las Figuras 3A – 3C. Como se muestra en el paso 1 de la Figura 3A, a cada sutura se le dio una doble vuelta (izquierda sobre derecha) alrededor de un cilindro de 2 cm de diámetro. En el paso 2, a los extremos libres de la sutura se les dio una vuelta simple (derecha sobre izquierda) sobre la vuelta inicial del paso 1. Finalmente, en el paso 3, se dio otra doble vuelta (izquierda sobre derecha) sobre la vuelta simple del paso 2 para completar el nudo. Los extremos libres de la sutura se cortaron a aproximadamente 1,3 cm (0,5 pulgadas) y la lazada fue cuidadosamente soltada del cilindro.

20 El ensayo de la lazada fue llevado a cabo usando un aparato de ensayos de tracción Instron Modelo N° 4307 (disponible comercialmente de Instron Corporation, Canton, Massachussets), accionado con una velocidad de cruceta de 51 mm/min y equipado con mordazas planas, teniendo cada una un pasador sobre el cual es situada la lazada.

25 Los resultados de los ensayos se presentan en la Tabla IV que sigue. En los datos de retención de resistencia presentados en la Tabla IV, T<sub>n</sub> representa el tiempo transcurrido en semanas desde que la muestra fue colocada en la solución, con n que representa el número de semanas.

TABLA IV

PORCENTAJE DE RESISTENCIA CONSERVADA IN VITRO

COMPOSICIÓN	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
EJEMPLO 1	23	15	0
EJEMPLO 2	34	3	0
EJEMPLO 3	32	0	
MONOCRYL	58	26	3

**PÉRDIDA DE MASA IN VITRO**

30 Se realizaron ensayos sobre suturas monofilamento fabricadas de acuerdo con el proceso descrito más arriba que usa el copolímero de los Ejemplos 1-4 para evaluar la conservación de masa in vitro. La conservación de masa in vitro es indicativa de la conservación de masa in vivo. La conservación de masa in vitro de la sutura fue ensayada como

sigue:

5 Para simular las condiciones in vivo, las muestras de sutura fueron pesadas y colocadas en un dedal de microencapsulación frito (disponible comercialmente de Chemglass, Inc., Vineland, New Jersey), el cual fue colocado en un vial de centelleo lleno de solución tampón de Sorenson. Los viales de centelleo se colocaron entonces en un baño de agua a 80° C. Después de varios períodos de tiempo, los dedales de microextracción que contenían las muestras de sutura fueron entonces retirados del vial de centelleo, filtrados al vacío, aclarados con agua destilada, filtrados al vacío y secados unas 6 horas a unos 40° C bajo vacío y, seguidamente, la sutura y el dedal fueron pesados. El peso de la sutura que permanece se calculó restando el peso del dedal del peso del dedal que contenía la sutura que permanece. El porcentaje de sutura conservado se calculó dividiendo el peso de la sutura que permanecía por el peso original de la sutura y multiplicando el resultado por 100.

10 Los resultados de los ensayos se presentan en la Tabla V que sigue. En los datos de conservación de masa presentados en la Tabla V,  $T_n$  representa el tiempo transcurrido en horas desde que la muestra fue colocada en la solución, con n que representa 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 alrededor de un día de pérdida de masa in vivo. Con el propósito de comparación, se realizaron los mismos ensayos sobre suturas Monocryl.

Todos los ensayos comparativos se realizaron sobre suturas de calibre 3/0.

TABLA V

PORCENTAJE DE CONSERVACIÓN DE MASA IN VITRO

COMPOSICIÓN	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>12</sub>
Tiempo (horas)	8	24	32	48	56	72	96	120
EJEMPLO 1	90,52	42,58	35,35	25,54	23,50	19,56	12,94	11,43
EJEMPLO 2	88,32	43,96	33,77	24,83	22,63	18,7	14,76	11,72
EJEMPLO 3	92,05	40,91	28,26	21,56	18,36	15,0	12,71	8,73
EJEMPLO 4	89,28	54,15	42,95	32,81	29,24	23,74	18,68	13,33
Monocryl	94,86	74,79	66,83	47,95	42,63	35,31	32,14	27,32

20 Modificaciones y variaciones de las composiciones y procesos descritos aquí son posibles a la luz de las enseñanzas que van más arriba. Debe entenderse por ello que pueden hacerse cambios en las realizaciones particulares descritas las cuales están dentro del alcance completo pretendido de la invención como se define por las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico fabricado totalmente o en parte a partir de un polímero aleatorio que comprende de 70 a 76 por ciento en peso de glicolida, 14 a 17 por ciento en peso de épsilon-caprolactona y 9 a 15 por ciento en peso de lactida.
- 5 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 aleatorio comprende 70,6 por ciento en peso de glicolida, 14,9 por ciento en peso de caprolactona y 14,5 por ciento en peso de lactida.
4. La sutura de la reivindicación 2 o 3 en la que la sutura muestra una retención de resistencia a las dos semanas del 15%, según se mide en solución tampón de Sorenson a 37° C.
- 10 5. La sutura de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4 en la que la sutura muestra una pérdida de masa del 91% en 96 horas según se mide en solución tampón de Sorenson a 80° C.
6. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-5 en la que la sutura muestra un módulo que varía desde 2.620 MPa (380 kpsi) hasta 5.240 MPa (760 kpsi).
- 15 7. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-6 en la que la sutura muestra una resistencia a tracción del nudo de 2,0 a 3,0 Kg.
8. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-7 en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que muestra un módulo de 3.605 MPa (523 kpsi).
9. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-8 en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que muestra una resistencia a tracción del nudo de 2,3 Kg.
- 20 10. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-9 en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que muestra una resistencia a la tracción de 690 MPa (100 kpsi).
11. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-10 en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que muestra las características siguientes;
- |                                       |                                    |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| módulo                                | 2.400 a 5.170 MPa (350 a 750 kpsi) |
| 25 resistencia de a tracción del nudo | 2,2 a 3 Kg.                        |
| resistencia a la tracción             | 440 a 720 MPa (64 a 105 kpsi)      |
12. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-11 en la que el polímero aleatorio posee una viscosidad intrínseca de 0,9 a 1,8 dl/g a 30° C y a una concentración de 0,25 g/dl en HFIP.
- 30 13. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-12 en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que muestra una pérdida de masa de 50% después de 24 horas en solución tampón de Sorenson a 80° C.
14. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-13 en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que muestra una pérdida de masa de 70% después de 48 horas en solución tampón de Sorenson a 80° C.
15. La sutura de cualquiera de las reivindicaciones 2-14 en la que la sutura es una sutura de calibre 3/0 que muestra una pérdida de masa mayor de 85% después de 120 horas en solución tampón de Sorenson a 80° C.
- 35 16. El dispositivo médico de la reivindicación 1 que comprende una sustancia útil desde el punto de vista médico-quirúrgico.
17. El dispositivo médico de la reivindicación 1 en el que el dispositivo es una grapa, pinza, otro elemento de sujeción, clavo, tornillo, dispositivo protésico, malla o fieltro.
- 40 18. El dispositivo médico de la reivindicación 1 o 17 en el que el polímero aleatorio es mezclado con al menos otra composición reabsorbible.
19. El dispositivo médico de la reivindicación 17 o 18 en el que el copolímero aleatorio es copolimerizado con otra composición reabsorbible.
- 45 20. Un proceso para fabricar una sutura monofilamento a partir de una resina de un copolímero aleatorio, polímero aleatorio que comprende de 70 a 76 por ciento en peso de glicolida, 14 a 17 por ciento en peso de épsilon-caprolactona y 9 a 15 por ciento en peso de lactida, el cual comprende las operaciones de:
- a. extruir dicha resina a una temperatura de extrusión de entre 130° C y 190° C para proporcionar un monofilamento;

b. estirar el monofilamento solidificado a una relación de estirado de entre 5:1 y 13:1 para proporcionar un monofilamento estirado.

21. El proceso de la reivindicación 20 que comprende, además, los pasos de:

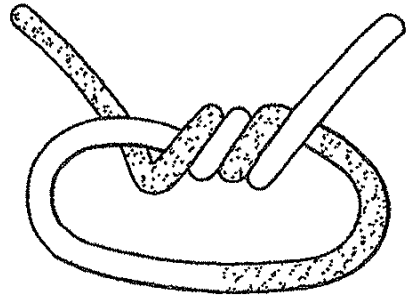
5 a. templar dicho monofilamento estirado a una temperatura de entre 80° C y 125° C para proporcionar una sutura acabada.

22. Un método para fabricar una sutura monofilamento a partir de una resina de un copolímero aleatorio, copolímero aleatorio que comprende de 70 a 76 por ciento en peso de glicolida, 14 a 17 por ciento en peso de épsilon-caprolactona y 9 a 15 por ciento en peso de lactida, método que comprende:

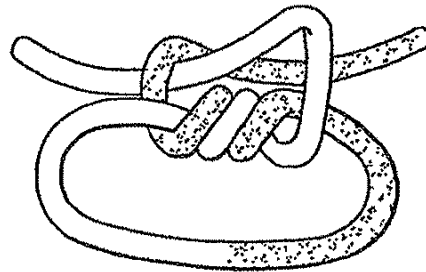
- 10 a) extruir el copolímero para proporcionar un monofilamento fundido;
- b) enfriar el monofilamento fundido para proporcionar un monofilamento solidificado;
- c) estirar el monofilamento solidificado a través de un horno de convección de aire mantenido a una temperatura de 25° C a 40° C a una relación de estirado de 5:1 a 10:1;
- d) estirar el monofilamento a través de un horno de convección de aire mantenido a una temperatura de 80° C a 115° C a una relación de estirado de 1,1:1 a 2,6:1;
- 15 e) estirar el monofilamento a través de un horno de convección de aire mantenido a una temperatura de 80° C a 125° C a una relación de estirado de 0,75: a 1,05:1; y
- f) templar el monofilamento.



*FIG. 3A*



*FIG. 3B*



*FIG. 3C*

