



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 368 042**

51 Int. Cl.:
A61L 17/12 (2006.01)
A61L 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03790064 .4**
96 Fecha de presentación : **24.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1567065**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Método para fabricar suturas de absorción rápida por hidrólisis.**

30 Prioridad: **04.12.2002 US 309683**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.11.2011

73 Titular/es: **TYCO HEALTHCARE GROUP LP**
150 Glover Avenue
Norwalk, Connecticut 06856, US

72 Inventor/es: **Roby, Mark, S.;**
Kennedy, John y
Hain, Matthew, E.

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 042 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

Método para fabricar suturas de absorción rápida por hidrólisis

FUNDAMENTO

1. Campo Técnico

- 5 La presente descripción se refiere en general a suturas bioabsorbibles. Más en particular, la presente descripción se refiere a suturas bioabsorbibles con tiempos de degradación relativamente cortos y métodos para fabricar tales suturas por exposición controlada de una sutura procedente de materiales bioabsorbibles a la humedad a temperaturas elevadas.

2. Antecedentes de la Técnica Relacionada

- 10 Se conocen dispositivos quirúrgicos bioabsorbibles, por ejemplo, suturas, tales como los fabricados de glicólido y/o lactida y compuestos relacionados. Por ejemplo, las suturas DEXON (Davis & Geck, Danbury, Conn.) son suturas de multifilamentos absorbibles fabricadas de homopolímero de glicólido, las suturas VICRYL (Ethicon, Inc., Sommerville, N. J.) se fabrican de un copolímero de glicólido y lactida y las suturas POLYSORB (United States Surgical, Norwalk, Conn.) se fabrican también de un copolímero de glicólido y lactida. Estas suturas retienen en
15 general al menos aproximadamente 20 por ciento de su resistencia original a las tres semanas de la implantación, siendo la masa de la sutura esencialmente absorbida en el cuerpo en aproximadamente 60 a 90 días post-implantación. En ciertas aplicaciones, sin embargo, es deseable emplear suturas que pierdan su resistencia y/o masa en periodos de tiempo más cortos.

- 20 Los intentos para modificar las propiedades físicas de los materiales bioabsorbibles han incluido añadir cargas, irradiar y exponer los materiales a ebullición, remojado o tratamiento con vapor. Véase, la patente de EE.UU. N° 4.496.466. Sin embargo, la patente de EE.UU. N° 4.135.622 describe que la exposición de suturas de poli(ácido glicólico) seco a pequeñas cantidades de humedad durante periodos de tiempo muy cortos es suficiente para causar un serio deterioro en el envase y en la resistencia in vivo de las suturas puestas a largo plazo y describe por lo tanto que las suturas se deben mantener y envasar en "sequedad total".

- 25 Sería ventajoso proporcionar un artículo quirúrgico bioabsorbible, por ejemplo, un artículo quirúrgico de multifilamentos sintético bioabsorbible, que presente y mantenga las propiedades deseadas de tracción, características de manipulación y retención de resistencia durante periodos de tiempo relativamente cortos aunque manteniendo una estabilidad adecuada dentro de un envase para proporcionar un tiempo de durabilidad aceptable.

SUMARIO

- 30 La invención se define en la reivindicación 1 más adelante.

En la invención, una sutura procedente de un material bioabsorbible está sometida a predegradación previamente a, o después de, la etapa de esterilización por exposición de la sutura a la humedad a temperaturas elevadas durante un periodo de tiempo suficiente para modificar las propiedades físicas de la sutura resultante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 35 La FIG. 1 es una ilustración esquemática de un aparato que es adecuado para fabricar hilos multifilamento según esta descripción;

La FIG. 2 es una vista en perspectiva de una sutura fabricada usando los copolímeros descritos en la presente memoria unidos a una aguja y,

- 40 La FIG. 3 es una comparación gráfica de la pérdida de resistencia in vitro de una sutura POLYSORB preparada según el alcance de la presente descripción frente a suturas comercialmente disponibles.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

- La presente descripción implica el uso de materiales bioabsorbibles en la fabricación de suturas. Se ha descubierto que en la formación de las suturas, es ventajoso predegradar la sutura envasada o previamente a, o a continuación de, la esterilización de la sutura por exposición de la sutura a una humedad a temperaturas elevadas durante un
45 periodo de tiempo suficiente para modificar las propiedades físicas de la sutura resultante. Se ha descubierto también que en la formación de las suturas en la presente memoria, es particularmente ventajoso predegradar la sutura previamente al revestimiento de la sutura con una composición de revestimiento para proporcionar mejor adherencia del revestimiento cuando se aplica a la sutura predegradada.

- 50 Aunque el siguiente análisis se presenta en términos de suturas quirúrgicas multifilamento, se debería entender que se puede tratar una amplia variedad de suturas usando el método descrito en la presente memoria. Estas incluyen pero no se limitan a suturas monofilamento.

En general, el material de partida para formar las suturas son copolímeros, de bloque o aleatorios, procedentes de uno o más monómeros tales como, por ejemplo, alquilenocarbonatos tales como trimetilenocarbonato, tetrametilenocarbonato, dimetiltrimetilenocarbonato y similares; lactonas tales como ϵ -caprolactona, dioxanonas, dioxepanonas y similares; amidas cíclicas absorbibles; éter-ésteres cíclicos absorbibles procedentes de éteres corona; hidroxiácidos capaces de esterificación tales como tanto alfa-hidroxiácido, por ejemplo, ácido glicólico y ácido láctico como beta-hidroxiácidos, por ejemplo, ácido beta-hidroxibutírico y ácido gamma-hidroxivalérico; polietilenglicol y polipropilenglicol y combinaciones de los mismos. Monómeros preferidos para uso en la presente memoria para formar los copolímeros son glicólido, lactida, ϵ -caprolactona y trimetilenocarbonato y combinaciones de los mismos. Los más preferidos son copolímeros obtenidos por polimerización de una cantidad principal de glicólido y una cantidad minoritaria de lactida en presencia de un alcohol polihídrico iniciador, por ejemplo, glicerol, trimetilolpropano, 1,2,4-butanotriol, 1,2,6-hexanotriol, trietanolamina, triisopropanolamina, eritritol, treitol, pentaeritritol, ribitol, arabinitol, xilitol, N,N,N',N'-tetrakis (2-hidroxietyl)-etilenodiamina, N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxiopropil)etilenodiamina dipentaeritritol, alitol, dulcitol, glucitol, altritol, iditol, sorbitol, manitol y similares. Se consideran los copolímeros fabricados empleando todos los diversos tipos de adición de monómeros, por ejemplo, simultánea, secuencial, simultánea a continuación de secuencial, secuencial a continuación de simultánea, etc. Sin embargo, se prefiere que los copolímeros se formen como copolímeros aleatorios.

En realizaciones particularmente útiles, el copolímero usado para formar la sutura contiene de 70 a 98 y preferiblemente de 80 a 95 por ciento en peso de unidades procedentes de glicólido, procediendo el equilibrio del copolímero de lactida. Lo más preferido es un copolímero aleatorio que contiene 92 por ciento en peso de glicólido y 8 por ciento en peso de lactida.

Un procedimiento para fabricar las suturas en la presente memoria previamente a la exposición de las suturas a un entorno húmedo puede incluir al menos las operaciones de: primero extrusión de fundido de cualquiera de las resinas de copolímeros anteriores a una temperatura de extrusión de 80°C a 250°C, por ejemplo, por introducción de gránulos o polvo de las resinas en una extrusora de un tipo conocido y convencional que está equipada con controles para regular la temperatura en diversas zonas de la misma, por ejemplo, temperaturas progresivamente mayores en tres zonas consecutivas tales como la zona 1, que se mantiene a una temperatura de 80°C a 105°C, la zona 2 que se mantiene a una temperatura de 100°C a 105°C y la zona 3, que se mantiene a una temperatura de 100°C a 110°C, para sacar filamentos de las resinas de copolímero. A continuación, los filamentos pueden ser sometidos a trenzado de las construcciones conocidas en la técnica. Ilustraciones de tales construcciones trenzadas y métodos adecuados para fabricar multifilamentos a partir de los copolímeros anteriores incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. Nº 5.019.093; 5.059.213 y 6.136.018.

Por ejemplo, la FIG. 1 ilustra esquemáticamente una operación de fabricación de multifilamento adecuado para uso con los polímeros descritos en la presente memoria. La unidad 10 extrusora es de un tipo conocido y comercial y está equipada con controles para regular la temperatura del cilindro 11 en diversas zonas del mismo, por ejemplo, temperaturas progresivamente mayores en tres zonas consecutivas A, B y C a lo largo de la longitud del cilindro. Los gránulos o polvos de resina que se tienen que hilar en filamentos se introducen a la extrusora por la tolva 12. Se puede usar cualquiera de las resinas poliméricas que son útiles para la formación de fibras en la presente memoria. La bomba 13 dosificadora con motor suministra resina extruída a una velocidad constante por la hilera 15 que posee uno o más orificios de diámetro deseado para proporcionar una pluralidad de filamentos 16 fundidos. Mientras la hilera 15 se muestra esquemáticamente en la FIG.1 como extruyendo tres filamentos, se debería entender que la hilera puede extruir en cualquier parte de 1 a 200 o más filamentos simultáneamente.

Los filamentos 16 se desplazan hacia abajo y se reúnen juntos por la guía 19 para producir un hilo 17. la distancia que recorren los filamentos 16 después de emerger de la hilera 15 hasta el punto en que se ponen en contacto con la guía 19, es decir, la abertura para el aire, puede variar y puede ser ventajosamente de aproximadamente 0,5 m a aproximadamente 10 m y preferiblemente de aproximadamente 1 m a aproximadamente 2 m. se puede proporcionar una chimenea 18 o cubierta, para aislar los filamentos 16 del contacto por corrientes de aire que podían afectar de otro modo después de enfriamiento o movimiento de los filamentos de algún modo no previsto. En general, la temperatura de las zonas A, B y C del cilindro 11 variarán dependiendo de una serie de factores tales como el tamaño del polvo o los gránulos y la velocidad de alimentación.

Una vez que los filamentos 16 son reunidos por la guía 19 para producir hilo 17, se puede aplicar un acabado de hilado al hilo 17, si se desea, usando cualquier técnica conocida. Como se muestra en la FIG. 1, el hilo se puede enrollar alrededor de un godet 22 de lubricación y uno o más godets adicionales, por ejemplo, el godet 23, para absorber y ajustar la tensión en el hilo. El hilo 17 se puede hacer pasar después a una estructura 25 de estirado calentada. Como es muestra en la FIG. 1, la estructura 25 de estirado incluye tres pares de godets que se pueden emplear para estirar el hilo o para permitir la relajación y quizá encogimiento del hilo 17. La velocidad a la que rotan los godets y la temperatura a la que se mantiene la estructura de estirado determinarán la cantidad de estirado y/o relajación que tiene lugar. Ajustar las diversas velocidades y temperaturas para conseguir un resultado deseado está dentro del alcance de los expertos en la materia.

La Tabla I proporciona intervalos adecuados de valores para parámetros de hilado y estirado útiles en la producción de hilos a partir de glicólido/lactida.

TABLA I

APARATO PARA HILADO EN FUNDIDO Y CONDICIONES DE FUNCIONAMIENTO

Componente del Aparato, Parámetro de Funcionamiento

Temp. del cilindro de la extrusora, zona A, grado C	200-250
Temp. del cilindro de la extrusora, zona B, grado C	200-250
Temp. del cilindro de la extrusora, zona C, grados C	200-250
Presión del cilindro de la extrusora, MPa (psi)	4,8-17 (700-2.500)
Temp. del fundido del cilindro de la extrusora, grados C	200-250
Tamaño de la bomba, cc por rev	0,16-0,584
Bomba rad/s (rpm)	1,05-5,23 (10-50) para el tamaño 0,16 de bomba 0,31-1,15 (3-11) tamaño 584 de bomba
Temp., bomba, grados C	200-250
Presión de la bomba, MPa (psi)	3,4-17 (500-2.500)
Temp., fusión de la bomba grados C	200-250
Temp. bloque, grado C	200-250
Temp. cierre, grado C	200-250
Temp. adaptador, grado C	200-250
Filtro vela, tamiz, micrómetros	10-60
Nº de hileras	5-200
Diámetro de los orificios de la hilera, $2,54 \times 10^{-3}$ cm (0,001 in)	13-76 (5-30)
Temp. de la hilera, grados C	200-250
Presión de la bomba, MPa (psi)	3,4-17 (500-2.500)
Temp. fusión de la hilera, grados C	200-250
cc/h salida, por hilera	5-20
Primer par de godets, grados C	50-90
Primer par de godets, mpm	80-275
Segundo par de godets, grados C	60-140
Segundo par de godets, mpm	675-1.610
Índice de estirado (elasticidad)	2-6
Tercer par de godets, grados C	normal
Tercer par de godets, mpm	750-1.400
Porcentaje de encogimiento (relajación)	5-10

Después de estirado, el hilo se puede enviar a una máquina para enrollar donde se puede poner sobre carretes para almacenamiento mientras se espera más tratamiento y/o trenzado. Se puede retirar cualquier acabado hilado del hilo

por lavado. Las características de la sutura trenzada preparada según esta descripción, aparte del material de su construcción, pueden incluir:

- (1) denier sutura total;
- 5 (2) el patrón de los hilos entrecruzados expresado como el recuento de pasadas, que es decir, el número de cruzamientos por 2,54 cm (pulgada lineal) de sutura;
- (3) el número de hilos revestidos que comprende la trenza;
- (4) el denier de los filamentos individuales que comprende cada hilo revestido y,
- (5) el denier del núcleo, cuando esté presente.

(1) Denier Total de la Sutura

- 10 El denier total de la sutura trenzada puede variar de 25 a 4.300. Dentro de este intervalo, los intervalos de denier total para suturas particulares son: denier de 25 a 80; denier por encima de 80 a 150; denier de por encima de 150 a 300; denier de por encima de 300 a 600; denier de por encima de 600 a 950; denier de por encima de 950 a 1.500; denier de por encima de 1.500 a 2.300 y denier de por encima de 2.300 a 4.300.

(2) Modelo de los Hilos Revestidos Entrecruzados (Recuento de Pasadas)

- 15 Para una sutura de cualquier intervalo de denier total, el recuento de pasadas puede variar de 10 a 39 cruzamientos/cm (25 a 100 cruzamientos/pulgada), siendo preferido 16 a 33 cruzamientos/cm (40-85 cruzamientos/pulgada). Para suturas construidas dentro de cualquier intervalo de denier total, como se emplean números mayores de hilos revestidos, el recuento de pasadas para suturas aceptables aumentará también dentro de los intervalos anteriores.

- 20 Para una sutura de un intervalo particular de denier y número de hilos revestidos, el recuento de pasadas se establece ventajosamente para conseguir un equilibrio en las propiedades deseadas. En general, con el aumento de recuento de pasadas, la rugosidad superficial de la sutura tiende a aumentar y con la disminución del recuento de pasadas, la capacidad de la cubierta trenzada externa para contener el núcleo (si está presente) tiende a disminuir incluso alcanzando el punto en que la trenza puede llegar a estar tan floja que dé como resultado el núcleo sobresaliente a su través. (3) El Número de Hilos Revestidos

El número de hilos revestidos soporta alguna relación con el denier de la sutura total, aumentando en general el número con el peso de la sutura. Así, por el intervalo de peso de sutura (denier) indicado anteriormente, la sutura trenzada de esta invención se puede construir con, de 3 hasta tantos como 36 hilos revestidos individuales contruidos a partir de filamentos individuales con los deniers indicados más adelante.

- 30 La Tabla II a continuación indica intervalos amplios y preferidos para los números de hilos revestidos que son adecuados para la construcción de suturas trenzadas de diversos intervalos de denier total. Los recuentos de pasadas de las suturas varían de 20 a 39 cruzamientos/cm (50 a 100 cruzamientos/pulgada) y los deniers de los filamentos individuales varían desde 0,2 a 6,0 para el amplio intervalo de número de hilos revestidos y los recuentos de pasada varían desde 55 a 80 y los deniers de los filamentos individuales varían desde 0,8 a 3,0 y ventajosamente
- 35 desde 0,8 a 1,6, para el intervalo preferido de número de hilos revestidos.

TABLA II

Hilos Revestidos Referidos a Denier de Sutura

Denier Sutura Total	Tamaño de Sutura	Número de Hilos Revestidos (Intervalo Amplio)	Número de Hilos Revestidos (Intervalo Preferido)
25 a 80	7/0, 8/0	3-12	3-8
mayor que 80 a 150	6/0	3-12	3-8
mayor que 150 a 300	5/0	4-16	6-14
mayor que 300 a 600	4/0	4-16	6-14
mayor que 600 a 950	3/0	4-16	6-14
mayor que 950 a 1.500	2/0	6-24	12-20
mayor que 1.500 a 2.300	0	6-24	12-20
mayor que 2.300 a 4.300	1,2	6-24	12-20

En general se prefiere que sea afieltrado por aire de manera que se minimice el enganchado durante la construcción trenzada. Alternativamente, los hilos revestidos se pueden proporcionar con un retorcido en vez de ser afieltrados por aire.

(4) Denier de los Filamentos Individuales

Los filamentos individuales que comprenden cada hilo revestido pueden variar en tamaño desde 0,2 a 6,0 denier, preferiblemente desde 0,8 a 3,0 denier y más preferiblemente desde 1,0 a 1,8 denier. El número de tales filamentos presentes en un hilo revestido particular dependerá del denier total de la sutura así como del número de hilos revestidos utilizados en la construcción de la sutura.

La Tabla III presenta algunos números de filamentos típicos por hilo revestido para los dos intervalos amplios y preferidos de denier de filamento:

TABLA III

Número de Filamentos por Hilo Revestido

mínimo aproximado	máximo aproximado	Denier del Filamento
45	450	0,2
15	150	0,5
5	50	1,5
3	40	1,8
1	15	6,0

(5) Núcleo (Opcional)

Para todos salvo el intervalo más bajo de denier total, la sutura trenzada en la presente memoria puede ser construida opcionalmente alrededor de un núcleo filamentososo que puede trenzarse o que se puede proporcionar en alguna otra configuración tal como un retorcido, pliegue, cable, etc. No se requiere que el filamento o los filamentos que comprenden el núcleo sean tan finos como los que comprenden los hilos revestidos. Es particularmente ventajoso para suturas de más pesados que posean un núcleo.

La Tabla IV a continuación proporciona algunos deniers de núcleo típicos para suturas de varios deniers.

TABLA IV

Denier de Núcleo Referido a Denier de Sutura

Denier Sutura Total	Tamaño de Sutura	Denier de Núcleo Opcional (Intervalo Amplio)	<i>Denier de Núcleo Opcional (Intervalo Preferido)</i>
de 25 a 80	8/0, 7/0	ninguno	<i>ninguno</i>
mayor que 80 a 150	6/0	0-80	<i>ninguno</i>
mayor que 150 a 300	5/0	0-100	<i>ninguno</i>
mayor que 300 a 600	4/0	0-125	<i>ninguno</i>
mayor que 600 a 950	3/0	0-300	<i>30-90</i>
mayor que 950 a 1.500	2/0	0-700	<i>150-250</i>
mayor que 1.500 a 2.300	0	0-1.200	<i>200-300</i>
<i>mayor que 2.300 a 4.300</i>	<i>1,2</i>	<i>0-2.400</i>	<i>250-650</i>

5 Después de las construcciones trenzadas, los filamentos trenzados se pasan después desde un godet y se estiran, por ejemplo, con índices de elasticidad del orden de 2:1 a 7:1 y preferiblemente de 3:1 a 5:1, para efectuar su orientación y de ese modo aumentar su resistencia a la tracción. La tirantez se puede conseguir estirando los filamentos trenzados a temperaturas normales o estirando los filamentos trenzados mientras o después de que se haya calentado.

10 En una operación de estiramiento, generalmente adecuada para suturas de tamaño mayor, por ejemplo tamaños 2 a 2/0, los filamentos trenzados se estiran por un baño de estirado tal como, por ejemplo, un baño de estirado de glicerol caliente o agua caliente (u otro medio líquido adecuado), mediante un godet o cualquier disposición adecuada de godets que rotan a una velocidad alta para proporcionar el índice de estiramiento deseado. La temperatura del baño de estirado caliente es ventajosamente de 30°C a 60° y preferiblemente de 40° a 50°.

15 En una operación de estiramiento alternativa generalmente preferida para tamaños de sutura más pequeños, por ejemplo, tamaños 3/0 a 8/0, los filamentos trenzados se extraen por un godet o cualquier disposición adecuada de godets a través, por ejemplo, de una cámara de estufa de convección de aire caliente, a una temperatura de 80°C a 150°C y preferiblemente de 120°C a 140°C para proporcionar la cantidad de estiramiento deseada. Después de la operación de estiramiento, los filamentos estirados pueden ser sometidos opcionalmente a un recocado on-line y/o estiramiento adicional sin encogimiento o relajación con operación de encogimiento como resultado de los cual los filamentos se encogen.

20 En una realización de la presente descripción, los filamentos trenzados estirados anteriores se predegradarán previamente al revestimiento de los filamentos, como se explica más adelante, sometiendo los filamentos trenzados estirados a hidrólisis. Predegradando los filamentos trenzados estirados de esta manera, el revestimiento, cuando se aplica en los mismos, se adherirá mejor a los filamentos predegradados. En general, los filamentos trenzados estirados se expondrán a un entorno húmedo durante un periodo de tiempo y a una temperatura suficiente para modificar las propiedades físicas del artículo quirúrgico resultante tal como el control del tiempo de la pérdida de resistencia y la degradación in vivo de manera que el elemento se desintegre y se bioabsorba más rápidamente que en el tiempo en que normalmente se absorbería completamente sin el tratamiento de predegradación descrito en la presente memoria. Por ejemplo, las propiedades físicas del artículo quirúrgico procedente de un material bioabsorbible se pueden equiparar estrechamente a los requerimientos fisiológicos del procedimiento quirúrgico o reparación. Así, dependiendo de la necesidad quirúrgica, un cirujano tiene disponible un elemento con una serie variable de propiedades físicas iniciales e in vivo.

35 Los filamentos trenzados estirados se pondrán en un entorno húmedo, por ejemplo, una cámara medioambiental y se expondrán a una temperatura de desde 26,7°C(80°F) a 93,3°C (200°F) y preferentemente desde 51,7°C(125°F) a 57,2°C (135°F) en una humedad relativa de desde 20% a 70% y preferiblemente desde 45% a 55%. Los filamentos trenzados se deberían exponer a las temperaturas anteriores y humedades relativas durante un periodo de tiempo suficiente para degradar el artículo de manera que las propiedades físicas, por ejemplo, resistencia a la tracción, pérdida de resistencia in vitro, se puedan modificar según el requerimiento particular de la necesidad quirúrgica o reparación. Típicamente, se emplea un periodo de tiempo que oscila desde 1 día a 12 días, preferiblemente de 3 a 10 días y lo más preferiblemente desde 5 días a 8 días.

40 Después de que se han degradado los filamentos trenzados estirados a su grado particular, los filamentos predegradados se pueden revestir después para mejorar las propiedades de manipulación de los artículos quirúrgicos resultantes tales como, por ejemplo, realización del cirujano, lubricidad, deterioro de los nudos y/o

- seguridad del nudo. Composiciones de revestimiento adecuadas incluyen cualquier revestimiento comercialmente disponible conocido en la técnica. Composiciones de revestimiento preferidas para uso en la presente memoria son las descritas en la patente de EE.UU. N° 5.716.376. Las composiciones de revestimiento preferidas contienen (a) un copolímero que contiene una cantidad principal de ϵ -caprolactona y una cantidad minoritaria de al menos otro monómero copolimerizable y (b) una sal de un éster de lactilato de un ácido graso de 10 átomos de carbono o mayor como el componente predominante de la misma.
- Copolímeros que contienen caprolactona adecuados incluyen los copolímeros que se pueden sintetizar por técnicas de polimerización convencionales conocidas; véase, por ejemplo, Principles of polymerization, George Odian, Edición III; 1.991, págs. 569-573.
- Preferiblemente, el copolímero que contiene caprolactona se obtiene por polimerización de una cantidad principal de epsilon-caprolactona y una cantidad minoritaria de al menos otro monómero copolimerizable o mezcla de tales monómeros en presencia de un iniciador de alcohol polihídrico. La polimerización de estos monómeros considera todos los diversos tipos de adición de monómeros, es decir, simultánea, secuencial, simultánea seguida por secuencial, secuencial seguida por simultánea, etc.
- El copolímero para uso en la composición de revestimiento en la presente memoria debe contener de 70 a 98 y preferiblemente de 80 a 95 por ciento en peso unidades procedentes de epsilon-caprolactona, procediendo el equilibrio del copolímero del otro o de los otros monómeros copolimerizables.
- Monómeros adecuados que se pueden copolimerizar con epsilon-caprolactona incluyen alquilenocarbonatos como trimetilenocarbonato, tetrametilenocarbonato, dimetiltrimetilenocarbonato; dioxanonas; dioxepanonas; amidas cíclicas absorbibles; éter-ésteres cíclicos absorbibles procedentes de éteres corona; hidroxiácidos capaces de esterificación, incluyendo tanto alfa-hidroxiácidos tales como ácido glicólico y ácido láctico como beta-hidroxiácidos tales como ácido hidroxibutírico y ácido hidroxivalérico; olialquil éteres, por ejemplo, polietilenglicol y polilioropilinglicol y combinaciones de los mismos; siendo glicólido un monómero preferido.
- Iniciadores de alcohol polihídrico adecuados incluyen glicerol, trimetilolpropano, 1,2,4-butanotriol, 1,2,6-hexanotriol, trietanolamina, triisopropanolamina, eritritol, treitol, pentaeritritol, ribitol, arabinitol, xilitol, N,N,N',N'-tetrakis (2-hidroxietyl)etilendiamina, N,N,N,N'-tetrakis(2-hidroxiopropil)etilendiaminodipentaeritritol, alitol, dulcitol, glucitol, altritol, iditol, sorbitol, manitol, inositol y similares, siendo preferido manitol.
- El iniciador de alcohol polihídrico se emplea generalmente en cantidades pequeñas, por ejemplo, de 0,01 a 5, y preferiblemente de 0,1 a 3, por ciento en peso de la mezcla total de monómeros. Sales adecuadas de un éster de lactilato de un éster graso de 10 átomos de carbono o mayor para uso como el componente predominante en la composición de revestimiento, es decir, en una cantidad mayor que 50 por ciento en peso, incluye, pero no se limita a, estearoil-lactilato de magnesio, estearoil-lactilato de aluminio, estearoil-lactilato de bario, estearoil-lactilato de cinc, palmitil-lactilato de calcio, palmitil-lactilato de magnesio, palmitil-lactilato de aluminio, palmitil-lactilato de bario, palmitil-lactilato de cinc, oleil-lactilato de calcio, oleil-lactilato de magnesio, oleil-lactilato de aluminio, oleil-lactilato de bario, oleil-lactilato de cinc y mezclas de los mismos.
- La composición de revestimiento bioabsorbible en la presente memoria se puede aplicar a los filamentos trenzados estirados predegradados por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, haciendo pasar los filamentos trenzados estirados predegradados por una disolución del copolímero, por ejemplo, en tolueno, cloruro de metileno, etc., pasada una brocha u otro aplicador de disolución de revestimiento o pasada una o más boquillas rociadoras suministrando la disolución de revestimiento. Los filamentos trenzados estirados predegradados humedecidos con la disolución de revestimiento se pasa con posterioridad a través o se mantiene en una estufa de secado durante un tiempo y una temperatura suficientes para vaporizar y eliminar el disolvente. Si se desea, la composición de revestimiento puede contener opcionalmente componentes adicionales, por ejemplo, tintes, antibióticos, antisépticos, factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, etc.
- La cantidad de composición de revestimiento aplicada a los filamentos trenzados estirados predegradados variará dependiendo de la estructura de los filamentos, por ejemplo, el número de filamentos, compresión de trenzado o retorcido, el tamaño de los filamentos y su composición. Los niveles de revestimiento adecuados oscilan desde 0,3% a 10%, siendo preferido con 0,5% a 5%.
- Como se representa en general en la FIG. 2, la sutura 101 predegradada revestida puede estar unida después a una aguja 102 quirúrgica por métodos conocidos en la técnica. Las heridas se pueden suturar haciendo pasar la sutura con aguja por tejido para crear el cierre de la herida. La aguja se retira después preferiblemente de la sutura y se liga la sutura. El revestimiento mejora ventajosamente la capacidad del cirujano para pasar la sutura por tejido así como mejora la facilidad y la seguridad con que puede ligar la sutura.
- La sutura predegradada unida se puede poner en un material laminar impermeable al agua de cuatro capas. El material laminado impermeable al agua de cuatro capas incluye, por ejemplo, una primera capa de polietileno sellable por calor, una segunda capa de hoja de aluminio, una tercera capa de polietileno y una cuarta capa de papel imprimible. El envase retenedor de la sutura se forma convenientemente poniendo dos trozos del material laminado mencionado en la parte superior de cada uno con capas de polietileno sellables por calor puestas en contacto entre

sí. Tres de los cuatros bordes se sellan juntos entonces usando una boquilla calentada clásica para formar un sobre en que se inserta la sutura unida. El cuarto borde del envase retenedor de la sutura se sella después de que el artículo unido esté al menos equilibrado y esterilizado, que se explica en la presente memoria más adelante. Los métodos y los materiales para formar el material laminado impermeable al agua de cuatro capas puede ser cualquier material conocido en la técnica para cada una de las capas.

Una vez que el artículo ha sido envasado, la sutura envasada se esteriliza entonces empleando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, poniendo la sutura envasada en una cámara de esterilización y exponiéndola a fluido de esterilización, tal como, por ejemplo, óxido de etileno, durante un periodo de tiempo suficiente para esterilizar la sutura, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas.

Después de la esterilización de la sutura envasada, es deseable retirar todo el fluido de esterilización restante y evitar cualquier degradación adicional de la sutura unida. Así, para facilitar la masa producto es deseable equilibrar el contenido en humedad de la sutura esterilizada tal como, por ejemplo, poniendo el envase esterilizado en una cámara medioambiental con un punto de rocío controlado, por ejemplo, de aproximadamente +10°C a aproximadamente -25°C, preferible de aproximadamente 0°C a aproximadamente -20°C y lo más preferiblemente a aproximadamente -10°C a aproximadamente -15°C, durante aproximadamente 96 a 336 horas. Tal contenido en humedad en la atmósfera dará como resultado típicamente una sutura estabilizada que posee una cantidad de humedad en el intervalo de desde aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso o más. El envase esterilizado equilibrado se puede sellar después como se explicó anteriormente, insertado en un sobre fabricado de un material impermeable a los microbios y herméticamente sellado y almacenado para uso posterior.

Según el método de la presente invención, la etapa de predegradación de la sutura se realiza o previamente a o después de la etapa de esterilización de la sutura envasada. Se prefiere que la sutura envasada se predegrade previamente a la esterilización. En general, la sutura envasada se puede predegradar en general de la misma manera y empleando los mismo s parámetros como se explicó anteriormente.

Es particularmente ventajoso que la sutura en la presente memoria se predegrade de manera que en su uso en un procedimiento quirúrgico o reparación la sutura poseerá 50 por ciento de su resistencia original el día 5 y tendrá 0 por ciento de resistencia después de aproximadamente 10-14 días. Es ventajoso también que la sutura tenga una pérdida de masa total después de un periodo de 20 a 60 días, preferiblemente de 35 a 50 días y lo más preferiblemente de 40 a 45 días.

Está además dentro del alcance de la descripción incorporar una o más sustancias útiles médico-quirúrgicamente en las suturas, por ejemplo, sustancias que aceleren o modifiquen beneficiosamente el proceso de curación cuando se aplican partículas a un sitio de reparación quirúrgica. Así, por ejemplo, la sutura puede soportar un agente terapéutico que se depositará en el sitio de la reparación. El agente terapéutico se puede elegir por sus propiedades antimicrobianas, su capacidad para mejorar la reparación o reconstrucción y/o el crecimiento de nuevo tejido. Se pueden aplicar agentes antimicrobianos tales como antibiótico de amplio espectro (sulfato de gentamicina, ertromicina o glicopéptidos derivatizados) que se liberan lentamente en el tejido de esta manera para ayudar a combatir infecciones clínicas y sub-clínicas en un sitio de reparación de tejidos. Para ayudar a la reparación y/o al crecimiento de tejidos, se pueden introducir en las suturas uno o varios factores para favorecer el crecimiento, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento de los huesos, factor de crecimiento epidémico, factor de crecimiento procedente de las plaquetas, factor de crecimiento procedente de la macrofase, factor de crecimiento procedente de los alveolos, factor de crecimiento procedente de monocitos, magainina, etc. Algunas indicaciones terapéuticas son: glicerol y activador del plasminógeno de los tejidos o del riñón para causar trombosis, superóxido dismutasa para escindir los radicales libres que dañan los tejidos, factor de necrosis tumoral para el tratamiento del cáncer o factor de estimulación de colonias e interferón, interleucina-2 u otra linfocina para mejorar el sistema inmunitario.

Se considera que puede ser deseable teñir la sutura para aumentar la visibilidad de la sutura en el campo quirúrgico. Se pueden usar los tintes que se sabe que son adecuados para su incorporación en suturas. Tales tintes incluyen pero no se limitan a negro de carbón, hueso negro, Verde D&C N° 6 y Violeta D&C N° 2 como se describió en el manual de EE.UU. Colorants for Food, Drugs and Cosmetics por Daniel M. Marrion (1.979). Preferiblemente, las suturas según esta descripción se tiñen añadiendo hasta aproximadamente algunos porcentajes y preferiblemente aproximadamente 0,2% de tinte, tal como Violeta D&C N° 2 para la resina previamente a la extrusión.

Los siguientes ejemplos no limitantes son ilustrativos del método de la presente descripción.

EJEMPLOS 1-7

Se pusieron suturas de tamaño 3/0 POLYSORB no esterilizadas con agujas en envases no sellados del tipo conocido en la patente de EE.UU. N° 5.439.102. Los envases no sellados se pusieron en una cámara medioambiental y se expusieron a una temperatura de 54,4°C (130°F) y 50% de humedad relativa durante un periodo de tiempo que osciló desde 3 a 6 días como se indicó en la Tabla V. Las suturas se esterilizaron después en óxido de etileno equilibrado a un punto de rocío de -14°C durante 24 horas, fueron secadas al vacío a 65,6°C (150°F) durante 3 horas y 10 minutos y se sellaron los envases.

EJEMPLOS COMPARATIVOS

5 Para comparación, se ensayó la resistencia in vitro de suturas de tamaño 3/0 POLYSORB y suturas de tamaño 3/0 VICRYL RAPID (Ethicon, Inc., Sommerville, N.J.). Específicamente, se pusieron las suturas en una placa petri en una disolución de Tampón Sorenson y se midió la resistencia a intervalos de 0 días, 5 días, 7 días, 10 días y 14 días como se muestra en la Tabla V. se representaron gráficamente después los resultados en una gráfica como se ilustra en la FIG. 3.

La retención de la resistencia in vitro de las suturas se ensayaron como sigue:

10 Para simular condiciones in vivo, las muestras de las suturas se almacenaron en un contenedor lleno de disolución de tampón de Sorenson a 50°C. Después de diversos periodos de tiempo, (es decir, 0 días, 5 días, 7 días, 10 días y 14 días) se retiraron después las muestras de las suturas del contenedor para ensayar su resistencia a la tracción del nudo usando un modulómetro Instron. La retención de resistencia a la tracción del nudo in vitro es indicativa de la retención de resistencia in vitro. Los resultados de estos ensayos se presentan en la Tabla V.

TABLA V

Muestra	Días de Exposición	Porcentaje USP					Kilogramos				
		0 días	5 días	7 días	10 días	14 días	0 días	5 días	7 días	10 días	14 días
VICRYL RAPID	0	76%	39%	24%	7%	0%					
POLYSORB	0	202%	149%	136%	133%	98%	3,581	2,643	2,415	2,362	1,736
Ejemplo 1	3,0	172%	92%	81%	65%	30%	3,044	1,632	1,436	1,148	0,525
Ejemplo 2	3,5	151%	89%	68%	51%	23%	2,679	1,572	1,210	0,896	0,401
Ejemplo 3	4,0	139%	85%	70%	46%	20%	2,462	1,510	1,237	0,813	0,359
Ejemplo 4	4,5	137%	76%	61%	40%	14%	2,430	1,344	1,083	0,715	0,246
Ejemplo 5	5,0	119%	63%	53%	30%	12%	2,112	1,121	0,935	0,525	0,208
Ejemplo 6	5,5	98%	55%	35%	25%	6%	1,730	0,973	0,617	0,442	0,115
Ejemplo 7	6,0	93%	46%	33%	17%	7%	1,640	0,807	0,584	0,303	0,116

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar una sutura esterilizada, envasada, predegradada, que comprende las etapas de:
- (a) proporcionar una sutura fabricada de un material bioabsorbible;
 - (b) envasar la sutura;
- 5 (c) someter la sutura envasada a una atmósfera de 20% a 70% de humedad relativa a una temperatura en el intervalo de 26,7 °C (80 °F) a 93,3 °C (200 °F) durante un periodo de al menos 24 horas para predegradar el material y
- (d) esterilizar la sutura envasada;
- realizándose la etapa de predegradar la sutura o previamente a, o después de, la etapa de esterilización.
- 10 2. El método según la reivindicación 1, en el que el material bioabsorbible es un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros de glicólido, lactida, caprolactona, trimetilenocarbonato, dioxanona y combinaciones físicas y químicas de los mismos.
3. El método según la reivindicación 1, en el que el material bioabsorbible comprende un copolímero de glicólido y lactida.
- 15 4. El método según la reivindicación 1, en el que el material bioabsorbible comprende un copolímero aleatorio procedente de una cantidad principal de glicólido y una cantidad minoritaria de lactida.
5. El método según la reivindicación 4, en el que el copolímero aleatorio contiene 92 por ciento en peso de glicólido y 8 por ciento en peso de lactida.
6. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa (c) dura durante 1 a 12 días.
- 20 7. El método según la reivindicación 4, en el que la etapa (c) comprende exponer la sutura a una temperatura de desde 51,7 °C (125 °F) a 57,2 °C (135 °F).
8. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa (c) comprende exponer el artículo quirúrgico a una atmósfera de 45% a 55% de humedad relativa.
9. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa (c) dura de 5 a 8 días.
- 25 10. El método según la reivindicación 1, en el que la sutura es una sutura trenzada.
11. El método según la reivindicación 1, en el que la sutura se fabrica de un copolímero aleatorio de glicólido y lactida.
12. El método según la reivindicación 11, en el que la sutura es una sutura multifilamento trenzada.
- 30 13. El método según la reivindicación 12, en el que la sutura se reviste con un copolímero de ϵ -caprolactona y glicólido.

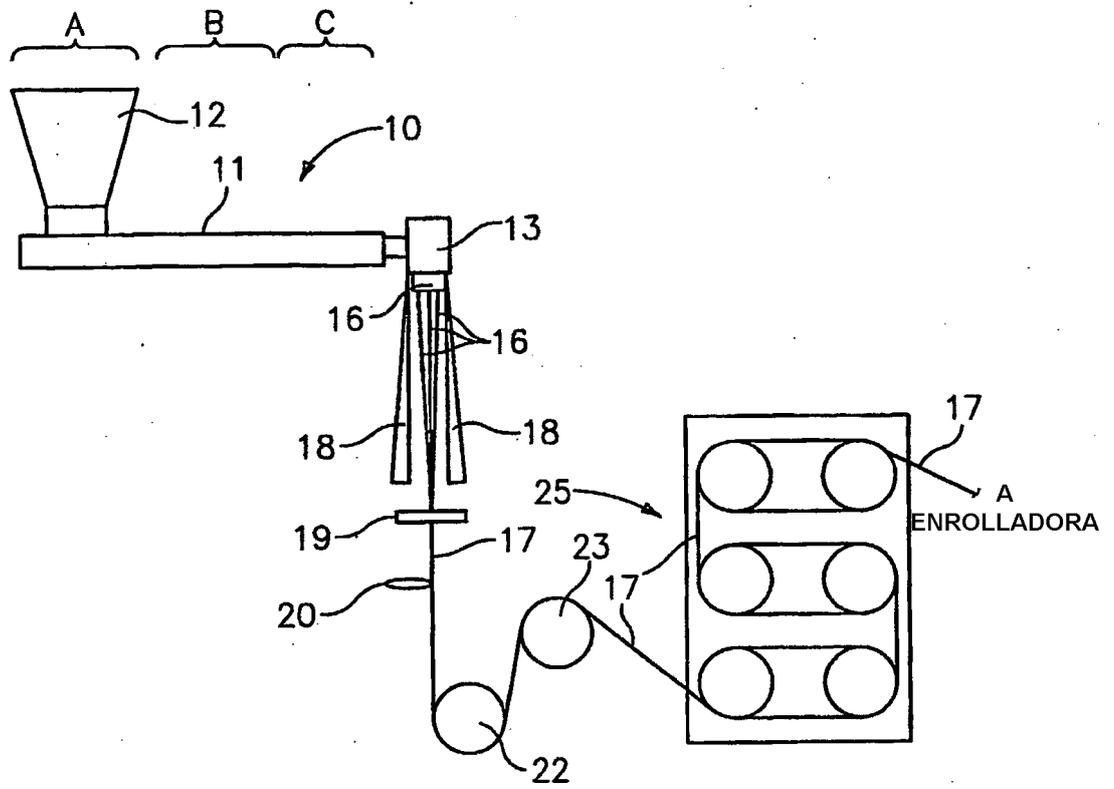


FIG. 1

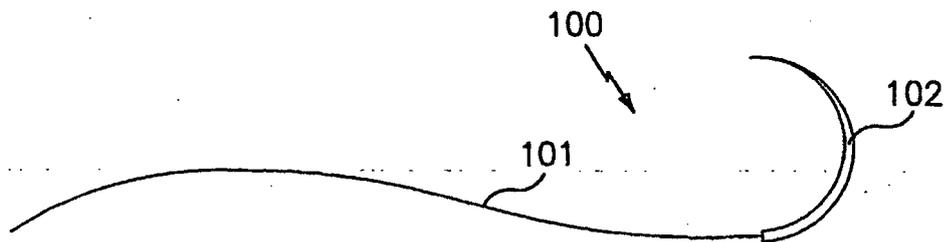


FIG. 2

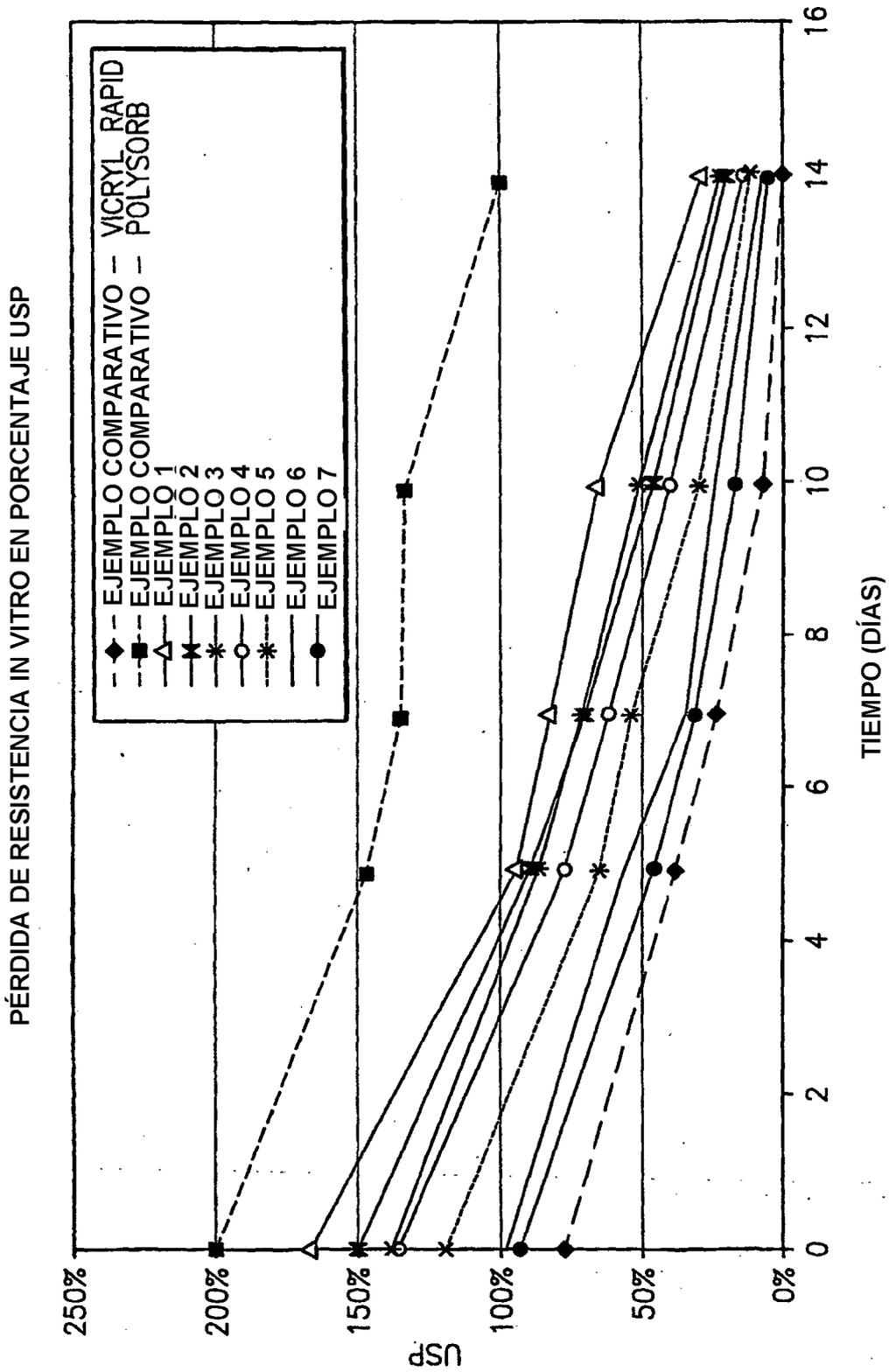


FIG. 3