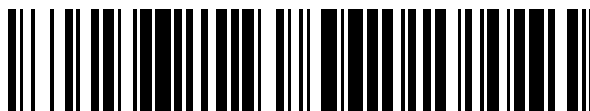


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 939**

51 Int. Cl.:
A61L 24/04 (2006.01)
C08F 299/00 (2006.01)
C09J 4/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **00937941 .3**
96 Fecha de presentación: **30.05.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1100380**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2001**

54 Título: **MEZCLAS BIOABSORBIBLES Y ARTÍCULOS QUIRÚRGICOS HECHOS CON LAS MISMAS.**

30 Prioridad:
28.05.1999 US 136731 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

73 Titular/es:
Tyco Healthcare Group LP
Mail Stop: 8 N-1, 555 Long Wharf Drive
New Haven, CT 06511, US

72 Inventor/es:
ZHANG, Guanghui

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

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).

ES 2 373 939 T3

DESCRIPCIÓN

Mezclas bioabsorbibles y artículos quirúrgicos hechos con las mismas.

Ámbito técnico

- 5 Se describen mezclas bioabsorbibles que comprenden al menos un componente bioabsorbible y un componente de cianoacrilato. También se describen procedimientos para hacer los polímeros y artículos quirúrgicos hechos totalmente o en parte de tales polímeros, incluyendo suturas.

Antecedentes de la invención

- 10 Los adhesivos de tejidos basados en cianoacrilato son muy conocidos en la técnica para uso para el cierre de heridas. Se piensa que tales adhesivos se pueden aplicar sin el uso de un anestésico local y sin el trauma producido por una aguja y sutura. No obstante, los productos disponibles comercialmente, tales como Dermabond, disponible comercialmente de Closure Medical, Raleigh, Carolina del Norte, e Indermill, disponible comercialmente de Davis & Geck, no son bioabsorbibles y, por lo tanto, no son apropiados para aplicaciones internas.

- 15 Tseng, et al., 1988, Polym. Mater. Sci. Eng. Proc. ACS Div. Polym. Mater. Sci. Eng., volumen 50, páginas 911-915, describe adhesivos quirúrgicos que comprenden un cianoacrilato en combinación con un polímero de lactida/épsilon-caprolactona.

- Los documentos WO-A-96/00760 y US-A-5624669 describen composiciones poliméricas para uso como adhesivos quirúrgicos o en otras aplicaciones biomédicas tales como hacer implantes. También se describe la adición de varias sustancias biocompatibles, incluyendo ácido glicólico y o polímeros tales como polímeros de ácido láctico-caprolactona.

- 20 El resumen del WPI 1988-364119 y el documento JP63273679 describen adhesivos de cianoacrilato que comprenden polímeros/copolímeros de ácido láctico/ácido glicólico.

El documento US-A-5753699 describe composiciones de cianoacrilato que comprenden un polímero biocompatible tal como polivinilpirrolidona.

- 25 El documento EP-A-0937468 describe composiciones de cianoacrilato que comprenden un copolímero tal como un copolímero de ácido láctico y épsilon-caprolactona.

El documento US-A-4 313 865 describe un cianoacrilato que comprende un compuesto de lactona tal como épsilon-caprolactona.

- 30 Por lo tanto, sería ventajoso crear un adhesivo de tejidos bioabsorbible. Tales adhesivos de tejidos no sólo serían para uso en aplicaciones externas, sino que también se podrían usar en procedimientos más invasivos tales como cirugía abdominal o cardioráfrica.

Sumario de la invención

- 35 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que un cianoacrilato y un componente bioabsorbible derivado desde 80 hasta 95% en peso de épsilon-caprolactona, siendo el resto derivado de glicólido, dioxanona o carbonato de trimetileno tiene como resultado una mezcla que es bioabsorbible y proporciona excelentes propiedades de flexibilidad y adhesivas, mientras que mantiene aceptable viscosidad y tiempos de curado cuando se aplica a tejidos de mamíferos.

En una realización, se preparan mezclas usadas para formar tal adhesivo de tejidos mezclando alrededor de 5 hasta alrededor de 60 por ciento en peso de un componente bioabsorbible con alrededor de 95 hasta alrededor de 40 por ciento en peso de un cianoacrilato.

- 40 **Descripción de las realizaciones preferidas**

- 45 La mezcla bioabsorbible se puede preparar por métodos convencionales muy conocidos en la técnica. Mezclas apropiadas se pueden preparar mezclando alrededor de 5 hasta alrededor de 60 por ciento en peso de un componente bioabsorbible con alrededor de 95 hasta alrededor de 40 por ciento en peso de un cianoacrilato. Preferiblemente, la mezcla puede incluir alrededor de 10 hasta alrededor de 40 por ciento en peso de un componente bioabsorbible y alrededor de 90 hasta alrededor de 60 por ciento en peso de un cianoacrilato. En una realización, la mezcla puede incluir alrededor de 12 hasta alrededor de 20 por ciento en peso de un componente bioabsorbible y alrededor de 88 hasta alrededor de 80 por ciento en peso de un cianoacrilato.

- 50 Los cianoacrilatos apropiados incluyen cianoacrilatos de C₄-C₁₂ de cadena ramificada o lineal, tales como cianoacrilatos de butilo (tales como cianoacrilato de n-butilo, cianoacrilato de perfluorobutilo, y cianoacrilato de terc-butilo), cianoacrilato de pentilo, cianoacrilato de hexilo, cianoacrilatos de octilo (tales como cianoacrilato de n-octilo y cianoacrilato de 2-octilo); cianoacrilatos de alquiloalquilo de cadena lineal o ramificada; cianoacrilatos de cadena

lineal o ramificada que tengan múltiples uniones éter o éster en ellos; y cianoacrilatos etilénicamente insaturados con grupos funcionales tales como alcanos cíclicos.

Los copolímeros bioabsorbibles apropiados incluyen copolímeros con forma tanto lineal como de estrella derivados de épsilon-caprolactona y uno o más de glicólido, dioxanona y carbonato de trimetileno, iniciados con un alcohol tal como dodecanol, un diol tal dietilenglicol, o un poliol tal como glicerol, pentaeritritol o manitol, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos número 5.543.218.

Los polímeros que contienen caprolactona apropiados para uso en el componente bioabsorbible de la mezcla descrita en esta invención incluyen copolímeros que se pueden sintetizar por técnicas muy conocidas; véase, por ejemplo, *Principles of Polymerization*, George Odian, III edición; 1991, páginas 569-573. Los copolímeros que contienen caprolactona apropiados se pueden obtener polimerizando épsilon-caprolactona y al menos uno de los otros monómeros copolimerizables anteriormente mencionados o mezcla de tales monómeros, en presencia de un iniciador de alcohol polihidroxilado. La polimerización de estos monómeros contempla todos los diversos tipos de adición de monómeros, i. e., simultánea, secuencial, simultánea seguida por secuencial, secuencial seguida por simultánea, etc.

Los monómeros apropiados que se pueden copolimerizar con épsilon-caprolactona son glicólido, dioxanona tal como p-dioxanona y carbonato de trimetileno.

Los iniciadores de alcohol polihidroxilado apropiados incluyen glicerol, trimetilolpropano, 1,2,4-butanotriol, 1,2,6-hexanotriol, trietanolamina, triisopropanolamina, eritritol, treitol, pentaeritritol, ribitol, arabinol, xilitol, N,N,N',N'-tetraquis(2-hidroxietil)etilendiamina, N,N,N',N'-tetraquis(2-hidroxipropil)etilendiamina, dipentaeritritol, alitol, dulcitol, glucitol, altritol, iditol, sorbitol, manitol, inositol, y los similares. El iniciador de alcohol polihidroxilado se emplea generalmente en pequeñas cantidades, e. g., desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 5, y preferiblemente desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 2 por ciento en peso de la mezcla total de monómeros.

El copolímero para uso en el componente bioabsorbible de la mezcla descrita en esta invención contiene desde 80 hasta 95 por ciento en peso de unidades derivadas de épsilon-caprolactona, siendo el resto del copolímero derivado de otro(s) monómero(s) copolimerizable(s). La viscosidad inherente del copolímero varía generalmente desde alrededor de 0,10 hasta alrededor de 0,60, y preferiblemente desde alrededor de 0,20 hasta alrededor de 0,50 dl/g, cuando se mide en cloroformo a una concentración de 0,2500 g/dl a 30°C.

El componente bioabsorbible se puede mezclar después con el cianoacrilato mediante cualquier técnica convencional muy conocida.

Se contempla además que se pueda incorporar a las mezclas actualmente descritas una o más sustancias medico-quirúrgicamente útiles, e. g., aquellas sustancias medico-quirúrgicamente útiles que aceleran o modifican beneficiosamente el proceso de curación cuando se aplican partículas a un sitio de reparación quirúrgica. Así, por ejemplo, el adhesivo de tejidos puede llevar un agente terapéutico que se depositará en el sitio de la reparación. El agente terapéutico se puede elegir por sus propiedades antimicrobianas, capacidad para fomentar la reparación o reconstrucción y/o crecimiento de nuevo tejido. Los agentes antimicrobianos tales como antibióticos de amplio espectro (sulfato de gentamicina, eritromicina o glicopéptidos derivatizados) que se liberan lentamente en el tejido se pueden aplicar de esta manera para ayudar a combatir las infecciones clínicas y subclínicas en un sitio de reparación de tejidos. Para fomentar la reparación y/o el crecimiento de tejidos, se pueden introducir en los adhesivos de tejidos uno o varios factores que fomenten el crecimiento, e. g., factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento del hueso, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de macrófagos, factor de crecimiento derivado alveolar, factor de crecimiento derivado de monocitos, magainina, y así sucesivamente. Algunas indicaciones terapéuticas son: glicerol con activador del plasminógeno de tejidos o riñón para producir trombosis, superóxido-dismutasa para depurar radicales libres que dañan los tejidos, factor de necrosis total para terapia del cáncer o factor estimulador de colonias e interferón, interleucina-2 u otra linfocina para aumentar el sistema inmune.

Con el fin de que los expertos en la técnica puedan ser capaces mejor de practicar las composiciones y métodos descritos en esta invención, se dan los siguientes ejemplos como una ilustración de la preparación de mezclas de esta invención. Debería observarse que la invención no está limitada a los detalles específicos expresados en los ejemplos.

Ejemplo 1

Se añadieron a un reactor glicólido seco (222 gramos) y épsilon-caprolactona destilada (2000 gramos) junto con 0,44 gramos de octoato estannoso destilado y 2,2 gramos de manitol. La mezcla se secó durante alrededor de 6 horas con agitación bajo flujo de nitrógeno. La temperatura del reactor se fijó después en 160°C y se llevó a cabo la polimerización con agitación, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante alrededor de 20 horas.

Después se aisló el producto de reacción, se trituró y se trató para eliminar los reactantes residuales usando técnicas conocidas. El tratamiento para eliminar los reactantes residuales se produjo a 90°C durante 48 horas, bajo vacío.

Ejemplo 2

Alrededor de 200 miligramos del copolímero del ejemplo 1 se añadieron a un vial que contenía alrededor de 1 mililitro de cianoacrilato de n-butilo. El vial se sacudió después durante alrededor de 10 horas. Después, se muestreó el producto de reacción.

5 Ejemplo 3

Alrededor de 200 miligramos del copolímero del ejemplo 1 se añadieron a un vial que contenía alrededor de 1 mililitro de cianoacrilato de octilo. El vial se sacudió después durante alrededor de 10 horas. Después, se muestreó del producto de reacción.

Ejemplo 4 (Referencia)

- 10 Se añadieron a un reactor épsilon-caprolactona (20 gramos) y lactida (20 gramos) junto con 0,008 gramos de octoato estannoso y 0,06 gramos de manitol. La mezcla se calentó y se colocó en un horno a 165°C durante alrededor de 48 horas con agitación.

El producto de reacción se aisló después y se trató para eliminar los reactantes residuales usando técnicas conocidas. El tratamiento para eliminar los reactantes residuales se produjo a 90°C durante 45 horas, bajo vacío.

15 Ejemplo 5 (Referencia)

Alrededor de 125 miligramos del copolímero del ejemplo 4 se añadieron a un vial que contenía alrededor de 1 mililitro de cianoacrilato de n-butilo. El vial se sacudió después durante alrededor de 5 minutos. Después, se muestreó del producto de reacción.

Ejemplo 6 (Referencia)

- 20 Se añadieron a un tubo de polimerización épsilon-caprolactona (28 gramos) y glicólido (12 gramos) junto con 0,008 gramos de octoato estannoso y 0,105 gramos de dietilenglicol. La mezcla se calentó y se colocó a 165°C durante alrededor de 24 horas con agitación.

El producto de reacción se aisló después y se trató para eliminar los reactantes residuales usando técnicas conocidas. El tratamiento para eliminar los reactantes residuales se produjo a 90°C durante 48 horas, bajo vacío.

25 Ejemplo 8 (Referencia)

Alrededor de 125 miligramos del copolímero del ejemplo 7 se añadieron a un vial que contenía alrededor de 875 miligramos de cianoacrilato de n-butilo. El vial se sacudió después durante alrededor de 10 horas. Después, se muestreó del producto de reacción.

Ejemplo 9 (Referencia)

- 30 Se añadieron a un tubo de polimerización alrededor de 32 gramos de carbonato de trimetileno y alrededor de 8 gramos de glicólido junto con 0,008 gramos de cloruro estannoso y alrededor de 0,06 gramos de manitol. La mezcla se calentó y se colocó en un horno a 165°C durante 48 horas.

El producto de reacción se aisló después y se trató para eliminar los reactantes residuales usando técnicas conocidas. El tratamiento para eliminar los reactantes residuales se produjo a 90°C durante 48 horas, bajo vacío.

35 Ejemplo 10 (Referencia)

Alrededor de 125 miligramos del copolímero del ejemplo 7 se añadieron a un vial que contenía alrededor de 875 miligramos de cianoacrilato de n-butilo. El vial se sacudió después durante alrededor de 10 horas. Después, se muestreó del producto de reacción.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una mezcla bioabsorbible que comprende al menos un componente bioabsorbible y un componente de cianoacrilato, en la que el componente bioabsorbible comprende un copolímero que contiene desde 80% hasta 95% en peso de unidades derivadas de épsilon-caprolactona, siendo el resto del copolímero derivado de glicólido, carbonato de trimetileno o dioxanona.
- 5 2.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente bioabsorbible comprende 40 por ciento en peso hasta 95 por ciento en peso de la mezcla.
- 3.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente bioabsorbible comprende 5 por ciento en peso hasta 60 por ciento en peso de la mezcla.
- 10 4.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente bioabsorbible comprende 10 por ciento en peso hasta 40 por ciento en peso de la mezcla.
- 5.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente bioabsorbible comprende 12 por ciento en peso hasta 20 por ciento en peso de la mezcla.
- 6.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente de cianoacrilato comprende 40 por ciento en peso hasta 95 por ciento en peso de la mezcla.
- 15 7.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente de cianoacrilato comprende 60 por ciento en peso hasta 90 por ciento en peso de la mezcla.
- 8.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente de cianoacrilato comprende 80 por ciento en peso hasta 88 por ciento en peso de la mezcla.
- 20 9.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente de cianoacrilato comprende cianoacrilatos de C₄-C₁₂ de cadena ramificada o lineal; cianoacrilatos de alquioxialquilo de cadena lineal o ramificada; cianoacrilatos de cadena lineal o ramificada que tengan múltiples uniones éter o éster en ellos; y cianoacrilatos etilénicamente insaturados con grupos funcionales tales como alcanos cíclicos.
- 25 10.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que el componente de cianoacrilato se selecciona del grupo que consiste en cianoacrilato de n-butilo, cianoacrilato de perfluorobutilo, y cianoacrilato de terc-butilo, cianoacrilato de pentilo, cianoacrilato de hexilo, cianoacrilato de n-octilo y cianoacrilato de 2-octilo.
- 30 11.- La mezcla de la reivindicación 1, en la que
el componente bioabsorbible comprende un copolímero que contiene desde 80% hasta 95% en peso de unidades derivadas de épsilon-caprolactona, siendo el resto del copolímero derivado de glicólido; y
el componente de cianoacrilato comprende cianoacrilato de n-butilo.