

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 110**

51 Int. Cl.:

D01D 5/08 (2006.01)

D01F 6/62 (2006.01)

D01F 6/66 (2006.01)

D01F 6/86 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2010 E 10715350 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2398940**

54 Título: **Fibras reticuladas y procedimiento de preparación de las mismas utilizando iones de metales de transición**

30 Prioridad:

21.02.2009 US 154380 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.04.2013

73 Titular/es:

**SOFRADIM PRODUCTION (50.0%)
116 avenue du Formans
01600 Trévoux, FR y
COVIDIEN LP (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HADBA, AHMAD ROBERT y
LADET, SEBASTIEN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 402 110 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

Fibras reticuladas y procedimiento de preparación de las mismas utilizando iones de metales de transición

5 **Antecedentes****Campo técnico**

10 La presente descripción se refiere a las fibras reticuladas, y más específicamente a la utilización de la química clic para formar las fibras reticuladas utilizando iones de metales de transición, a los procedimientos de preparación de dichas fibras y a los dispositivos quirúrgicos fabricados a partir de dichas fibras.

Antecedentes de la técnica relacionada

15 Los procedimientos para la preparación de monofilamentos que son adecuados para la fabricación de artículos quirúrgicos, tales como suturas, generalmente incluyen las etapas de extrusión de por lo menos un polímero bioabsorbible o no bioabsorbible para proporcionar filamentos, estirado o estiramiento de los filamentos solidificados para conseguir orientación molecular y templado de los filamentos estirados para aliviar tensiones internas.

20 Pueden emplearse varios procedimientos de hilatura, tales como hilatura por fusión, hilatura en gel, hilatura en húmedo o en seco e hilatura por reacción. La hilatura por fusión utiliza calor y potencialmente cizallamiento para fundir el polímero formador de fibras a una viscosidad adecuada para la extrusión a través de la boquilla o hilera. Después de salir de la boquilla, la fibra se solidifica por enfriamiento en aire o en un baño líquido refrigerado adecuado. En la hilatura en disolvente, el polímero formador de fibras se disuelve en disolventes o mezcla de
25 disolventes orgánicos adecuados para producir un fluido con una viscosidad adecuada para la extrusión a través de una hilera. La diferencia entre la hilatura en húmedo y en seco es el medio por el cual la fibra solidifica. En el hilatura en seco, la fibra se solidifica a medida que se evapora el disolvente bajo una corriente de aire o gas inerte. En la hilatura en húmedo, la fibra se forma por precipitación de la solución como resultado de la dilución en un baño no disolvente o reacción química con un agente de reticulación en el baño disolvente. La hilatura en gel se refiere a un
30 proceso similar al de la hilatura en disolvente, excepto que el polímero no se disuelve completamente en el disolvente, en el proceso se utiliza un alto contenido de polímero. Las cadenas del polímero parcialmente solvatado se alinean por el cizallamiento durante el proceso de extrusión. Los filamentos se estiran más a medida que se pasan a través de un secado con gas a continuación de un baño de precipitación en húmedo. Las fibras resultantes tienen un grado excepcionalmente elevado de alineación y gran resistencia a la tracción en relación con las técnicas
35 de hilatura por fusión o en disolvente convencionales. La hilatura por reacción implica la formación de filamentos de polímeros o prepolímeros reactivos y monómeros que se polimerizan más y se reticulan durante el proceso de extrusión o después de formarse la fibra o el filamento.

40 La química clic se refiere a un conjunto de reacciones capaces de formar una conexión molecular muy fiable en solución o en estado a granel. Las reacciones de la química clic puede ser muy selectivas, reacciones de alto rendimiento que no deben interferir unas con otras, así como otras reacciones.

45 Sería deseable preparar filamentos útiles en la fabricación de dispositivos quirúrgicos extruyendo una mezcla que contiene los primer y segundo precursores funcionalizados para la reticulación por química clic utilizando un catalizador de ión de metal de transición.

Sumario

50 Un primer aspecto de la invención es un procedimiento que comprende:

mezclar los primer y segundo precursores que poseen cada uno un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por tener reactividad clic en una tolva; y

55 extruir los primer y segundo precursores a través de una boquilla de extrusión para producir un filamento, en el que la reticulación de los primer y segundo precursores está catalizada por iones de metales de transición.

En las formas de realización, el grupo funcional del primer precursor es un grupo azida y el grupo funcional del segundo precursor es un grupo alquino.

60 En las formas de realización, el primer precursor y opcionalmente el segundo precursor comprende un núcleo de polioli.

En las formas de realización, el polioli se selecciona de entre el grupo que consiste en poliéteres, poliésteres, poliéter-ésteres, polialcanoles, y combinaciones de los mismos.

65

En las formas de realización, el polioli comprende un poliéter seleccionado de entre el grupo que consiste en polietilenglicol, polipropilenglicol, polibutilenglicol, politetrametilenglicol, polihexametilenglicol, ciclodextrina-polietilenglicoles, poliacetales, y combinaciones de los mismos.

5 En las formas de realización, el polioli comprende un poliéster seleccionado de entre el grupo que consiste en carbonato de trimetileno, ε-caprolactona, p-dioxanona, glicolida, lactida, 1,5-dioxepan-2-ona, adipato de polibutileno, adipato de polietileno, tereftalato de polietileno, y combinaciones de los mismos.

En las formas de realización, el polioli comprende un bloque poli(éter-éster).

10 En las formas de realización, los iones de metales de transición se seleccionan del grupo que consiste en cobre, cinc, hierro, aluminio, magnesio y aleaciones de los mismos.

15 Por ejemplo, los iones de metales de transición son los iones de cobre seleccionados de entre sulfato de cobre, yoduro de cobre, y combinaciones de los mismos.

En las formas de realización, los iones de metales de transición se lixivian de una superficie metálica.

20 En las formas de realización, los iones de metales de transición se aplican sobre una superficie como una resina quelante.

En las formas de realización, los de metales de transición están presentes en las láminas de mezcla de la tolva.

25 En las formas de realización, los iones de metales de transición están presentes en la boquilla de extrusión.

En las formas de realización, los iones de metales de transición están presentes en un cartucho acoplado a la boquilla de extrusión.

30 En las formas de realización, el procedimiento de la invención comprende además la etapa de enfriamiento rápido del filamento en un baño de enfriamiento rápido después de la extrusión.

En las formas de realización, los iones de metales de transición están presentes en el baño de enfriamiento rápido.

35 Otro aspecto de la invención es un filamento obtenido por el procedimiento anterior. En particular, un aspecto de la invención es un filamento obtenido:

mezclando los primer y segundo precursores que poseen cada uno un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por tener reactividad clic en una tolva; y

40 extruyendo los primer y segundo precursores a través de una boquilla de extrusión para producir un filamento, en el que la reticulación de los primer y segundo precursores está catalizada por iones de metales de transición.

en el que la reticulación de los primer y segundo precursores es catalizada mediante iones de metales de transición.

45 Otro aspecto de la invención es una fibra que comprende al menos un filamento como anteriormente.

50 Otro aspecto de la invención es una fibra que comprende un filamento extruido por reticulación de una mezcla de un primer precursor posee por lo menos un grupo funcional con un segundo precursor que posee un grupo funcional conocido por tener reactividad clic con el primer grupo funcional en presencia de un catalizador de metal de transición.

55 Un procedimiento para formar fibras reticuladas incluye la mezcla de los primer y segundo precursores que poseen cada uno un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por tener reactividad clic en presencia de un ion de metal de transición en una tolva. Los precursores mezclados se extruyen a continuación a través de una boquilla de extrusión para producir un filamento reticulado. La polimerización de los primer y segundo precursores está catalizada por iones de metales de transición.

Breve descripción de los dibujos

60 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en la presente memoria y forman parte de la misma, ilustran formas de realización de la exposición y, junto con una descripción general de la descripción proporcionada anteriormente, y la descripción detallada de las formas de realización proporcionadas a continuación, sirven para explicar los principios de la exposición.

65 La figura 1 es una ilustración esquemática de un aparato que es adecuado para llevar a cabo un proceso de fabricación de fibra según la presente exposición;

la figura 2 es una vista en sección transversal de una forma de realización de la mezcladora que presenta paletas para mezclar el metal según la presente exposición; y

5 la figura 3 es una vista frontal de una forma de realización de un filtro acoplado a una matriz de extrusión según los principios de la presente exposición.

La figura 4 es una representación de un aducto de pentaeritrol que se puede utilizar para formar un derivado acetilénico para su utilización en la presente exposición; y

10 la figura 5 es una representación de un derivado acetilénico para su utilización en la presente exposición.

Las figuras 6 y 7 ilustran esquemáticamente un aparato adecuado para llevar a cabo un procedimiento alternativo de fabricación de fibra según la presente descripción; y

15 la figura 8 ilustra esquemáticamente otro aparato adecuado para llevar a cabo un procedimiento de fabricación de fibra según la presente descripción.

20 Descripción detallada de las formas de realización

Las fibras reticuladas según la presente descripción se preparan hilando o extruyendo una mezcla de los primer y segundo precursores, teniendo cada uno por lo menos un grupo funcional conocido por tener reactividad clic en presencia de un catalizador de ion de metal de transición. El primer y el segundo precursores pueden tener cada uno un núcleo funcionalizado con un miembro reactivo. En la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "grupo funcional", "unidad funcional", "funcionalidad", "grupo funcional conocido por tener reactividad clic" y "miembro reactivo" en relación con los primer y segundo precursores se utilizan indistintamente para designar un grupo funcional conocido por tener reactividad clic.

30 Los componentes adecuados para su utilización como núcleo(s) incluyen, pero no se limitan a, monómeros, oligómeros, macrómeros, polímeros y similares. El/los miembro(s) reactivo(s) puede(n) ser, por ejemplo, una amina, sulfato, tiol, hidroxilo, azida, alquino, alqueno y un grupo carboxilo. En las formas de realización, el primer precursor posee al menos un grupo azida y el segundo precursor posee al menos un grupo alquino.

35 La reacción de química clic de la presente descripción incluye unos primer y segundo precursores y teniendo cada uno funcionalidad en el terminal y/o la cadena lateral. El primer y el segundo precursores se funcionalizan mediante la conversión de una unidad funcional adjunta en el precursor proporcionando de este modo materiales funcionales específicas del sitio, que comprenden funcionalidad adicional, o materiales funcionales de cadena extendida. Opcionalmente, un enlazador puede o no estar presente para enlazar un grupo funcional al precursor. El primer precursor, el precursor segundo, o ambos, pueden tener por lo menos un miembro reactivo. En las formas de realización, los precursores pueden tener de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 miembros reactivos. Estos miembros reactivos pueden formar brazos que se extienden desde el/los núcleo(s). Dichos núcleos por lo tanto pueden ser lineales, ramificados, en forma de estrella, dendriméricos y similares.

45 Los ejemplos de los tipos de reacciones que se sabe que tienen reactividad clic incluyen reacciones de cicloadición. Las reacciones de cicloadición pueden utilizarse para formar las fibras de la presente descripción. Estas reacciones representan pares de reactivos muy específicos que tienen una naturaleza quimioselectiva, lo que significa que principalmente reaccionan unos con otros y no con otros grupos funcionales. Un ejemplo de una reacción de cicloadición es la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen de un dipolarófilo con un componente 1,3 dipolar que producen (hetero)ciclos de cinco eslabones. Los ejemplos de dipolarófilos son los alquenos, alquinos, y las moléculas que poseen grupos funcionales relacionados con heteroátomos, tales como carbonilos y nitrilos. Específicamente, otro ejemplo es la cicloadición 2+3 de alquil azidas y acetilenos. Otras reacciones de cicloadición incluyen las reacciones de Diels-Alder de un dieno conjugado y un dienófilo (tal como un alquino o alqueno).

55 Otros ejemplos de los tipos de reacciones que se sabe que tienen reactividad clic incluyen una reacción de hidrosilación de H-Si y compuestos de vinilo sencillos no activadas, la formación de uretano a partir de alcoholes e isocianatos, reacciones Menshutkin de aminas terciarias con yoduros de alquilo o trifluorometanosulfonatos de alquilo, adiciones de Michael, por ejemplo, la reacción de maleimida-tiol muy eficiente, reacciones de adición de radical de transferencia de átomos entre $-\text{SO}_2\text{Cl}$ y una olefina ($\text{R}^1, \text{R}^2\text{-C}=\text{CR}^3, \text{R}^4$), metátesis, la reacción de Staudinger de fosfinas con alquil azidas, acoplamiento oxidativo de tioles, muchos de los procedimientos ya utilizados en la síntesis de dendrímeros, especialmente en un enfoque convergente, que requieren gran selectividad y velocidades, la sustitución nucleófila, especialmente de pequeños anillos sometidos a tensión como los compuestos epoxi y aziridina, química del carbonilo como la formación de ureas, y reacciones de adición a dobles enlaces carbono-carbono como dihidroxilación. Por lo tanto, la funcionalidad adjunta puede seleccionarse de entre enlace acetilénico, un grupo azido, un grupo nitrilo, grupo acetilénico, amino, grupo fosfino. La reacción de la química clic puede dar como resultado la adición de un grupo funcional seleccionado de entre amino, amino

primario, hidroxilo, sulfonato, benzotriazol, bromuro, cloruro, cloroformiato, trimetilsilano, bromuro de fosfonio o grupo funcional biosensible incluyendo polipéptidos, proteínas y ácidos nucleicos, al polímero.

5 El núcleo de los primer y segundo precursores puede ser de cualquier material biocompatible adecuado. Por lo tanto, las fibras se pueden preparar a partir de cualquier primer y segundo precursores conocidos para formar polímeros biocompatibles. En las formas de realización, el primer y segundo precursores pueden ser de diferentes materiales, formando de este modo filamentos de copolímero. Las fibras pueden formarse a partir de un material natural o de un material sintético. El material del que se forman las fibras puede ser bioabsorbible o no bioabsorbible. Debe entenderse, desde luego, que cualquier combinación de materiales naturales, sintéticos, bioabsorbibles y no bioabsorbible se puede utilizar para formar las fibras.

15 En las formas de realización, los núcleos adecuados para su utilización como primer precursor, segundo precursor, o ambos, se pueden preparar a partir de un poliol, una poliamina o un politol. En las formas de realización de un poliol puede utilizarse para formar un núcleo. Los ejemplos de dichos polioles incluyen, en las formas de realización, poliéteres, poliésteres, poliéter-ésteres, polialcanoles, combinaciones de los mismos y similares.

20 Los poliéteres adecuados que pueden utilizarse en la formación del núcleo del primer precursor y/o del segundo precursor están dentro del alcance de los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, polibutilenglicol, politetrametilenglicol, polihexametilenglicol, copolímeros de los mismos, tales como polietilenglicoles con ciclodextrina, poliacetales y combinaciones de los mismos. En las formas de realización de un poliéter adecuado puede incluir polietilenglicol.

25 Los poliésteres adecuados que pueden utilizarse en la formación del núcleo del primer precursor y/o del segundo precursor están dentro del alcance de los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, carbonato de trimetileno, ϵ -caprolactona, p-dioxanona, glicolida, lactida, 1,5-dioxepan-2-ona, adipato de polibutileno, adipato de polietileno, tereftalato de polietileno, y combinaciones de los mismos.

30 Además, como se señaló anteriormente, el primer precursor y/o el segundo precursor puede(n) incluir un bloque poli(éter-éster). Puede utilizarse cualquier bloque de poli(éter-éster) adecuado dentro de la competencia de los expertos en la materia. Estos macrómeros pueden incluir un diácido alifático, diácido aromático, diácido alicíclico, o combinaciones de los mismos, uniendo dos compuestos dihidroxi (a veces denominado en la presente memoria "poli(éter-éster) macrómero"). Hasta diez repeticiones del poli(éter-éster) macrómero pueden estar presentes.

35 Los diácidos adecuados que pueden utilizarse en la formación del poli(éter-éster) macrómero incluyen, por ejemplo, diácidos que tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los diácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido sebácico, ácido azelaico, ácido subérico, ácido pimélico, ácido adipico, ácido glutárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido tereftálico, ácido ciclohexano dicarboxílico y combinaciones de los mismos.

40 Los compuestos dihidroxilados adecuados que se pueden utilizar en la formación del poli(éter-éster) macrómero incluyen, por ejemplo, polioles, incluyendo óxidos de polialquileño, alcoholes polivinílicos, dioles de policaprolactona, y similares. En algunas formas de realización, los compuestos dihidroxilados puede ser un óxido de polialquileño tal como óxido de polietileno ("PEO"), óxido de polipropileno ("PPO"), copolímeros de bloque o aleatorios de óxido de polietileno (PEO) y óxido de polipropileno (PPO) y combinaciones de los mismos.

45 En una forma de realización, un polietilenglicol ("PEG") puede utilizarse como compuesto dihidroxilado. Puede desearse utilizar un PEG con un peso molecular de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 10.000 g/mol, en las formas de realización de aproximadamente 400 g/mol a aproximadamente 900 g/mol. Los PEG adecuados incluyen los comercializados por una variedad de proveedores bajo las designaciones PEG 200, PEG 400, PEG 600 y PEG 900.

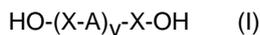
50 Puede utilizarse cualquier procedimiento para formar el poli(éter-éster) macrómero. En algunas formas de realización, el poli(éter-éster) macrómero puede formarse mediante la combinación de cloruro de adipoilo con un PEG tal como PEG 600 y piridina en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF). La solución puede mantenerse a una temperatura adecuada, de aproximadamente -70°C a aproximadamente 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 18 horas, tras el cual puede filtrarse la mezcla de reacción para eliminar el subproducto de hidrocloreuro de piridina precipitado y el poli(éter-éster) macrómero resultante, en la presente memoria un compuesto PEG/adipato. El de poli(éter-éster) macrómero resultante puede obtenerse a partir de la solución por adición de un éter o éter de petróleo, y recogerse por medios adecuados que pueden incluir la filtración. Otros procedimientos adecuados para producir dichos macrómeros están dentro del alcance de los expertos en la materia.

55 En las formas de realización, los componentes utilizados en la formación de poli(éter-ésteres) pueden ser funcionalizados y se hacen reaccionar para formar poli(éter-éster-uretanos), poli(éter-éster-ureas) y similares.

65

Otros ejemplos de bloques poli(éter-éster) adecuados que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol-policaprolactona, polietilenglicol-poliactida, polietilenglicol-poliglicólida, y varias combinaciones de cada uno de los poliéteres y poliésteres descritos en la presente memoria. Otros ejemplos de bloques poli(éter-éster) adecuados incluyen los descritos en la patente US nº 5.578.662 y la solicitud de patente US nº 2003/0135238, cuyas descripciones completas de cada una de las cuales se incorporan en la presente memoria por referencia.

En las formas de realización, el poli(éter-éster) macrómero resultante puede ser de la siguiente fórmula:



en la que A es un grupo derivado de un diácido alifático, aromático o alicíclico, X puede ser el mismo o diferente en cada caso y puede incluir un grupo derivado de un compuesto dihidroxilado; e y puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. En algunas formas de realización, el grupo A puede derivar del ácido adípico, y X puede derivar de un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 1000 g/mol, en las formas de realización de alrededor de 400 g/mol a aproximadamente 800 g/mol, en las formas de realización aproximadamente 600 g/mol.

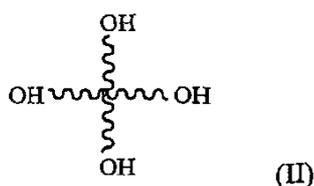
El peso molecular y la viscosidad de estos compuestos puede depender de un número de factores tales como el diácido específico utilizado, el compuesto dihidroxilado específico utilizado y el número de unidades de repetición presentes. Generalmente, la viscosidad de estos compuestos puede ser de aproximadamente 300 a aproximadamente 10.000 cP a 25°C y una velocidad de cizallamiento de 20,25 sec⁻¹.

En otras formas de realización, pueden utilizarse polirrotaxanos como el núcleo del primer precursor, del segundo precursor o de ambos. Los materiales de polirrotaxano incluyen moléculas cíclicas, moléculas lineales ensartadas por medio de las moléculas cíclicas y grupos terminales opcionalmente voluminosos en las moléculas lineales para evitar la pérdida de las moléculas cíclicas por desensartado. Con respecto a los rotaxanos, "moléculas lineales" se refiere a cualquier molécula adecuada, ya sea ramificada o no ramificada, que son capaces de ensartar las moléculas cíclicas para formar el material rotaxano. Las moléculas lineales están generalmente en la forma de cadenas que no son ramificadas. La ramificación de las moléculas lineales pueden ocurrir, pero no en la medida en que la ramificación interfiere significativamente con la formación del material rotaxano.

Los ejemplos de polirrotaxanos adecuados incluyen los creados mediante los polímeros lineales, tales como poli(óxido de etileno) (PEO) que penetran en la cavidad interna de las ciclodextrinas (CD) para formar complejos de inclusión con una estructura supramolecular similar a un collar.

Además de los polioles descritos anteriormente, en las formas de realización una poliamina y/o politiol puede(n) utilizarse para formar un núcleo de los primer y segundo precursores en la presente memoria.

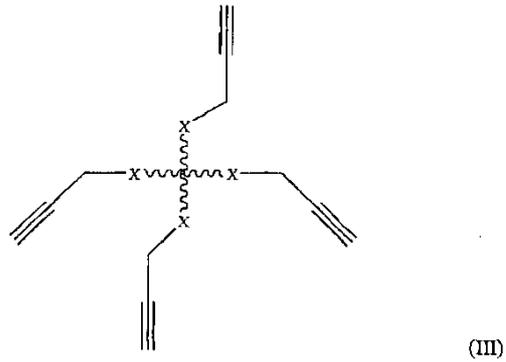
En las formas de realización, el poliol, tal como un poliéter, poliéster o poliéter-éster como se ha descrito anteriormente, puede ser un poliol ramificado. Dicho poliol puede tener un núcleo central a partir del cual puede extenderse desde aproximadamente 3 a aproximadamente 12 brazos, con grupos hidroxilo en el terminal libre de cada brazo. Así, por ejemplo, un poliol de 4 brazos puede tener la estructura siguiente:



En las formas de realización, el poliol, tal como un poliéter, poliéster o poliéter-éster como se ha descrito anteriormente, puede estar rematado con grupos funcionales. Los procedimientos para rematar el poliol terminal para proporcionar un grupo terminal reactivo están dentro del alcance de los expertos en la materia.

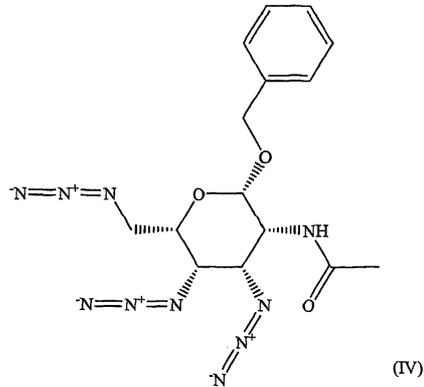
En las formas de realización, el primer precursor puede estar rematado con al menos dos grupos azida y el segundo precursor puede ser rematado con al menos dos grupos alquino. Donde uno de los precursores está rematado con dos grupos, el otro precursor puede estar rematado con 3 o más grupos.

Un ejemplo de un alquino de 4 brazos incluye un alquino de la fórmula siguiente:

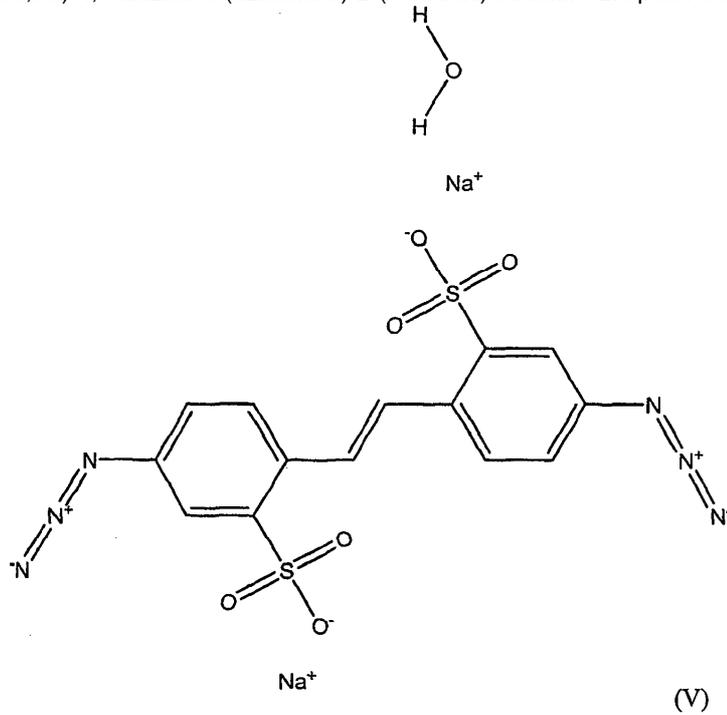


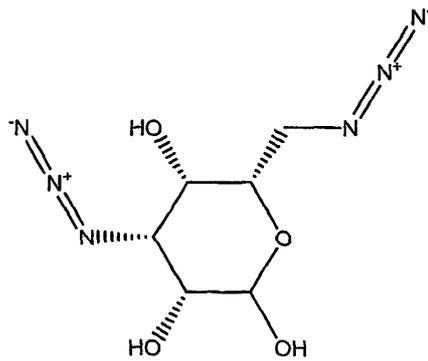
en la que X puede ser O, NH, S, SO₂, combinaciones de los mismos, y similares.

- 5 El alquino anterior de fórmula III puede hacerse reaccionar con una poliazida. Las azidas adecuadas incluyen, por ejemplo,



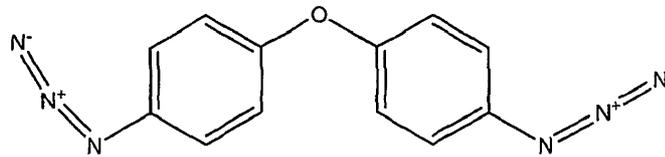
N-((2S,3R,4S,5S,6S)-4,5 diazido-6-(azidometil)-2-(benciloxi)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida





(VI)

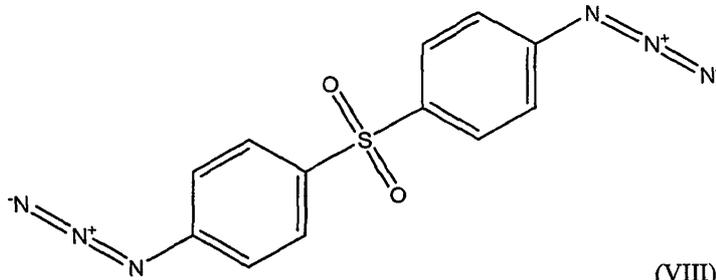
(3R,4R,5S,6S)-4-azido-6-(azidometil)-tetrahidro-2H-piran-2,3,5-triol



(VII)

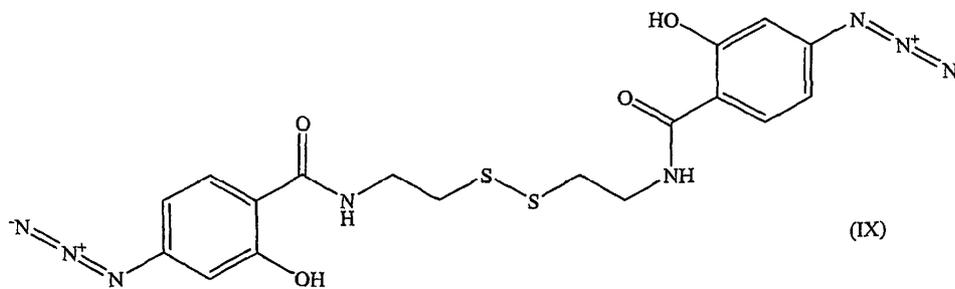
5

4,4'-oxibis(azidobenceno)



(VIII)

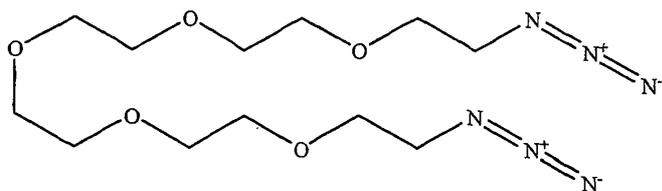
4,4'-sulfonilbis (azidobenceno)



(IX)

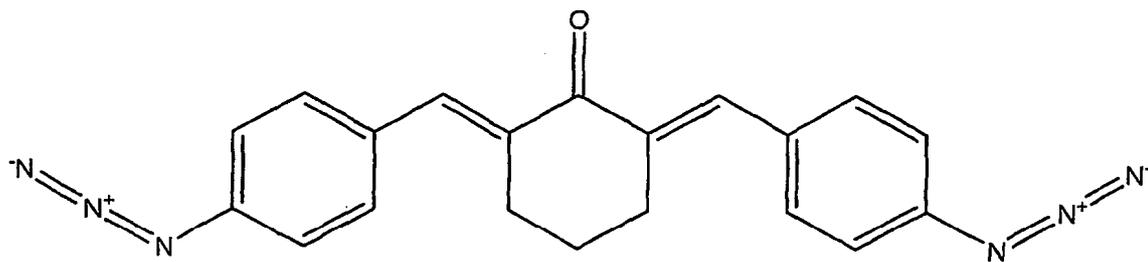
10

bis[2-(4-azidosalicilamido)etil]disulfuro



(X)

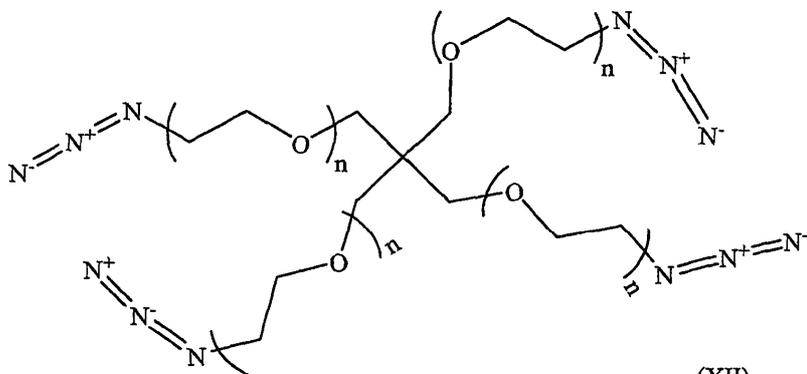
1,17-diazido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano



(XI)

5

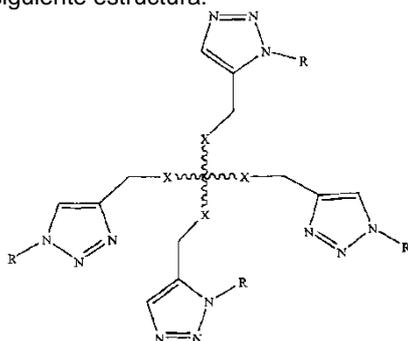
(2E,6E)-2,6-bis(4-azidobenciliden)ciclohexanona



(XII)

etoxilato de tetraazido-pentaeritritol

10 heptakis-6-azido-6-desoxi-beta-ciclodextrina, combinaciones de los mismos, y similares. El alquino de fórmula III puede hacerse reaccionar con una azida que utiliza un catalizador de cobre para producir un compuesto de la presente descripción que presenta la siguiente estructura:

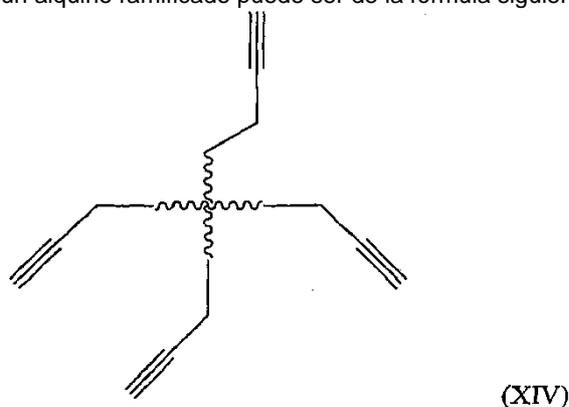


(XIII)

en la que X es como se ha definido anteriormente para la fórmula III y R puede ser el resto del componente de poliazida, es decir, un fragmento de una molécula de poliazida en la que el grupo azida está unido al resto de la molécula por medio de un grupo alquilo, un grupo alicíclico, un grupo aromático, combinaciones de los mismos, y similares.

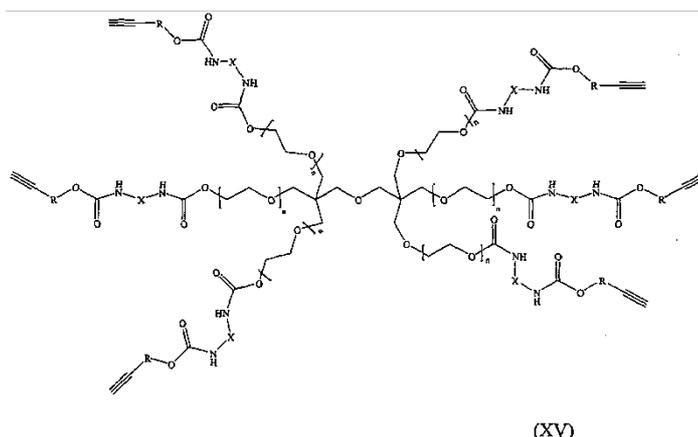
5

En otras formas de realización, un alquino ramificado puede ser de la fórmula siguiente



Otros alquinos ramificados incluyen, por ejemplo,

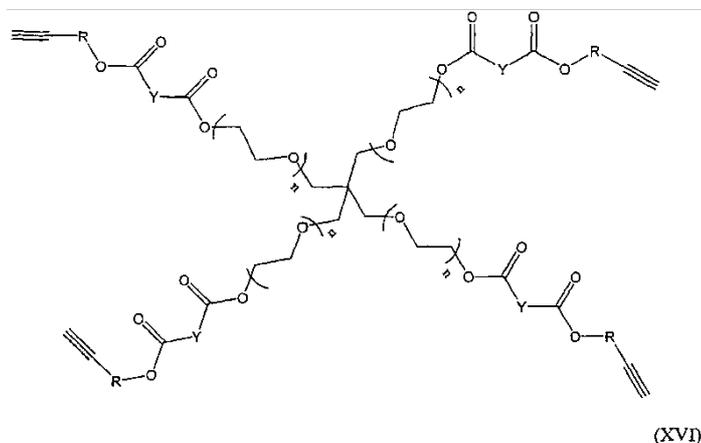
10



en la que X puede ser alifático, alicíclico, aromático o una combinación de los mismos, y

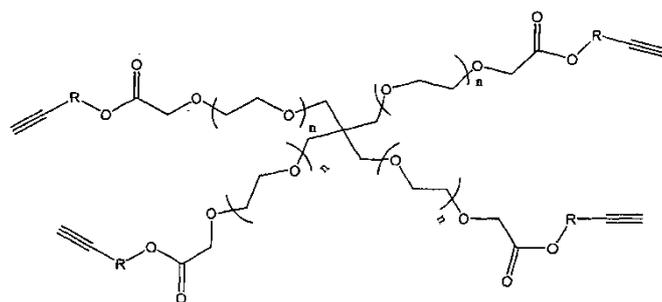
en la que R puede ser alifático, alicíclico, aromático o una combinación de los mismos;

15



en la que Y puede ser alifático, alicíclico, aromático o una combinación de los mismos, y

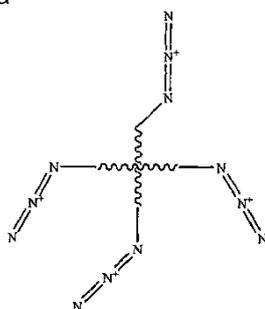
20 en la que R puede ser alifático, alicíclico, aromático o una combinación de los mismos; y



(XVII)

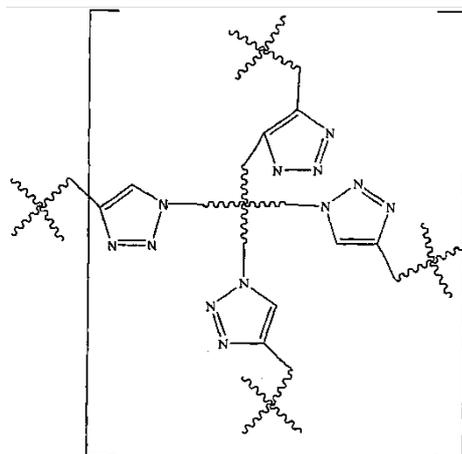
5 en la que R puede ser alifático, alicíclico, aromático o una combinación de los mismos, y n en cualquiera de las fórmulas anteriores puede ser un número de aproximadamente 0 a aproximadamente 112, en las formas de realización de aproximadamente 1 a aproximadamente 100, en otras formas de realización desde aproximadamente 3 a aproximadamente 56.

10 Una azida ramificada pueden tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 brazos, en las formas de realización de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 brazos. Un ejemplo de azida ramificada de 4 brazos puede presentar la siguiente fórmula genérica



(XVIII)

El alquino de fórmula V y la azida de fórmula VI se pueden hacer reaccionar en presencia de catalizador de cobre para producir el siguiente compuesto:



(XIX)

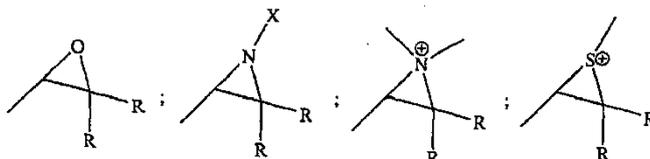
15 En la preparación de fibras según la presente descripción, los primer y segundo precursores pueden ser núcleos prefuncionalizados disponibles en el mercado o se pueden sintetizar. Por ejemplo, los cloruros pendientes en un núcleo puede convertirse en azidas por reacción con azida sódica.

20 El núcleo de los primer y segundo precursores pueden estar provistas de miembros reactivos clic utilizando cualquier variedad de procesos químicos adecuados.

25 Por ejemplo, los monómeros de los que está realizado el núcleo pueden funcionalizarse de manera que los miembros reactivos aparecen a lo largo de la longitud del núcleo. En dichas formas de realización, los monómeros pueden funcionalizarse inicialmente con un grupo tal como un halógeno para proporcionar un sitio reactivo al que puede acoplarse el primer miembro reactivo clic deseado después de la polimerización. Así, por ejemplo, una lactona cíclica (p. ej., glicolida, lactida, caprolactona, etc.) puede halogenarse y a continuación polimerizarse

utilizando técnicas conocidas para la polimerización por apertura de anillo. Una vez polimerizados, los sitios halogenados a lo largo de la cadena de poliéster resultante pueden funcionalizarse con un miembro de reactivo clic, por ejemplo, convirtiendo los cloruros pendientes en el núcleo en azidas por reacción con azida sódica. Véase, R. Riva *et al.*, *Polymer* 49, páginas 2023-2028 (2008) para una descripción de dichos esquemas de reacción. Otros métodos para funcionalizar lactonas se describen en Jérôme *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, páginas 1056-1076 (2008) y Shi *et al.*, *Biomaterials*, 29, páginas 1118-1126 (2008). La descripción completa de cada uno de estos tres artículos se incorpora en la presente memoria mediante esta referencia. Alternativamente, el eje central del polímero o copolímero puede estar halogenado utilizando métodos similares a los descritos por Nottelet *et al.*, *Biomaterials*, 27, páginas 4948-4954 (2006). Una vez halogenado, el eje central puede funcionalizarse con una funcionalidad reactiva clic haciéndolo reaccionar con un hidroxácido en las condiciones descritas por Shi *et al.* *Biomaterials*, 29, páginas 1118-1126 (2008) seguido por la reacción con azida de sodio. El halógeno se puede convertir también directamente en alquino haciéndolo reaccionar con un alquino alcohólico tal como alcohol propargílico.

Cuando uno de los precursores incluye un núcleo que es un material que contiene grupos amino (por ejemplo, colágeno, polipéptido, glicosaminoglicano, etc.), el núcleo del segundo precursor puede funcionalizarse utilizando cualquier método conocido por los expertos en la materia para proporcionar porciones colgantes del núcleo con restos que son capaces de unirse por enlace covalente con los grupos amino en el primer precursor. Los ejemplos de dichos restos colgantes incluyen grupos aldehído, grupos sulfona, grupos vinilsulfona, grupos isocianato, grupos anhídrido de ácido, grupos epóxido, grupos aziridina y grupos episulfuro. Además, grupos electrofílicos tales como $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CHOCH}_2$, $-\text{NC}=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{N}(\text{COCH})_2$, $-\text{SS}-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ también pueden añadirse a cadenas pendientes del núcleo para permitir que se produzca el enlace covalente con algunos núcleos que presentan el grupo amino en sus cadenas. Otros grupos funcionales adecuados que pueden añadirse al núcleo incluyen grupos de las siguientes estructuras en las que X es halógeno y R es hidrógeno o alquilo C_1 a C_4 :



Los expertos en la materia leyendo esta descripción fácilmente imaginarán reacciones químicas para activar otros materiales del núcleo con objeto de hacerlos adecuados para su utilización como precursores en los métodos descritos actualmente.

El primer y el segundo precursores pueden adoptar la forma de cualquier solución, suspensión, semisólido, o material sólido capaz de permitir a los dos precursores interactuar y reticular. El primer y el segundo precursores pueden estar en forma granular, gránulo o en polvo, o alternativamente, puede estar en una solución diluida. Los disolventes adecuados que pueden utilizarse para formar una solución diluida incluyen cualquier disolvente biocompatible dentro del alcance de los expertos en la materia que no interfiera con la reacción de los miembros reactivos del primer y el segundo precursores. Los disolventes adecuados que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, disolventes polares tales como agua, etanol, trietilenglicol, sulfóxido de dimetilo, glicinas (tales como diglicina, triglicina, tetraglicina y similares), polietilenglicoles, metoxi-polietilenglicoles, dimetilformamida, dimetilacetamida, gamma-butirolactona, n-metilpirrolidona, cetonas tales como metiletilcetona, ciclohexanona, acetato de éter monometílico de dietilenglicol, acetato de éter monobutílico de dietilenglicol, éter monometílico de dietilenglicol, éter monoetilico de dietilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, éter monoisobutílico de dietilenglicol, diisobutilcetona, diacetona alcohol, etilamilecetona, lactato de etilo y similares. En otras formas de realización, pueden utilizarse disolventes tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, isopropanol, butanol, acetona y similares. En las formas de realización, las combinaciones de cualquiera de los disolventes anteriores pueden utilizarse para formar una solución diluida. La cantidad de disolvente utilizado dependerá de un número de factores, incluyendo el primer precursor, el segundo precursor específicos, o la combinación de los mismos que se van a emplear y la utilización final prevista de la composición.

El primer y el segundo precursores pueden colocarse en una tolva y mezclarse a fondo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme del primer precursor entre el segundo precursor. El primer y el segundo precursores pueden mezclarse utilizando cualquier técnica convencional, con o sin calentamiento. Por ejemplo, un mezclador mecánico, un mezclador estático, o combinaciones de los mismos, pueden emplearse para ayudar a proporcionar una distribución sustancialmente uniforme de los primer y segundo precursores. Después de mezclar, la mezcla se extruye o hila para formar uno o más filamentos. Un catalizador de metal de transición se introduce durante el proceso de extrusión para ayudar a la polimerización del primer y del segundo precursores en filamentos. El catalizador de metal de transición puede ser de cobre, cinc, hierro, aluminio, magnesio y aleaciones de los mismos.

En las formas de realización, la utilización de catalizadores de cobre, tales como catalizadores de Cu (I), puede acelerar el proceso. Los catalizadores de cobre adecuados que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, sulfato de cobre, yoduro de cobre, sulfato de cobre (II) en combinación con ácido ascórbico, combinaciones de los

mismos, y similares. En las formas de realización, el catalizador de cobre pueden incluir sulfato de cobre, en las formas de realización, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

5 El primer y el segundo precursores pueden ponerse en contacto con el catalizador de ion de metal de transición en uno o más puntos en el proceso de extrusión. Por ejemplo, las paletas de la mezcladora en la tolva de extrusión se pueden recubrir con un material que contiene el catalizador de ion de metal de transición o estar realizado a partir del mismo. Como otro ejemplo, antes de pasar a través de la hilera, una mezcla del primer y del segundo precursores puede ser forzado a pasar a través de una malla o filtro recubierto con un material que contiene un catalizador de ion de metal de transición o hecho del mismo. Como otro ejemplo aún, el filamento no endurecido se puede hacer pasar a través de un baño de enfriamiento rápido que contiene el catalizador de ion de metal de transición para reticular el primer y el segundo precursores. La utilización de un baño de enfriamiento rápido para reticular el primer y el segundo precursores es particularmente útil cuando la fibra es de un polímero hidrófilo o en un proceso de hilatura en solución o en gel.

10 En las formas de realización, el catalizador de ion de metal de transición puede estar presente en una o más superficies del aparato de extrusión utilizando una matriz quelante del tipo utilizado en cromatografía de afinidad por metal inmovilizado. Por ejemplo, puede prepararse una matriz quelante adecuada por modificación de grupos hidroxilo con ácido iminodiacético (IDA), ácido carboximetil-aspártico (CM-Asp) y con tris(carboximetil)etilendiamina (TED) en perlas de agarosa, así como gel de sílice funcionalizada con IDA. La preparación de dichas matrices quelantes se da a conocer en Le Dévédec *et al.*, "Separation of chitosan oligomers by immobilized metal affinity chromatography", *J. Chromatogr. A.*, 20 Jun. 2008; 1194 (2):165-71, cuya descripción se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

15 La cantidad de reticulación del primer y del segundo precursores de la presente descripción se pueden adaptar controlando la concentración del primer precursor y del segundo precursor. Generalmente, un tiempo de reticulación más rápido puede observarse a una concentración mayor del primer o del segundo precursores que la cantidad observada para los mismos componentes a una concentración menor. En las formas de realización, la relación de los miembros reactivos del primer precursor a los miembros reactivos del segundo precursor es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:1.

20 La FIG. 1 ilustra esquemáticamente una operación ilustrativa de preparación de filamentos según la descripción. La unidad extrusora 110 está equipada con controles para regular la temperatura del cilindro 111 en diversas zonas del mismo, p. ej., temperaturas progresivamente más altas en tres zonas consecutivas A, B, y C a lo largo de la longitud del cilindro. El primer y el segundo precursores que van a hilarse en filamentos se introducen en el extrusor a través de la tolva 112. Antes o durante la colocación en la tolva 112, el primer precursor se combina con el segundo precursor y se mezclan en un proceso en un solo recipiente. En las formas de realización, las paletas de mezclado de la tolva, como se ilustra en la FIG. 2, llevan un catalizador de metal de transición para ayudar a la polimerización del primer y el segundo precursores. Los iones de metales de transición pueden lixiviarse de la superficie de las paletas de mezclado o pueden estar recubiertos con una resina quelante de metales.

25 La bomba dosificadora 113 accionada por motor proporciona la mezcla fundida extruida de los primer y segundo precursores a una velocidad constante y con alta presión al paquete de hilatura 114 y, posteriormente, a través de una boquilla de extrusión o de hilera 115 que posee uno o más orificios de diámetro deseado para proporcionar un monofilamento fundido 116. En las formas de realización, el material fundido puede pasar a través de un cartucho de metal de transición antes de entrar en la hilera 115 o puede pasar a través de una hilera de metal de transición tal como se ilustra en la FIG. 3.

30 El monofilamento 116 fundido entra a continuación en baño de enfriamiento rápido 117, p. ej., que contiene agua, donde el monofilamento se solidifica. El monofilamento de distancia 116 se desplaza después de salir de la hilera 115 hasta el punto donde entra al baño de enfriamiento 117, es decir, el espacio de aire, puede variar. Si se desea, una chimenea (no representada), o escudo, se puede proporcionar para aislar el monofilamento 116 en contacto con corrientes de aire que de otro modo podrían afectar el enfriamiento del monofilamento de manera impredecible. En general, la zona A del cilindro del extrusor se puede mantener a una temperatura entre aproximadamente 100°C y 220°C, la zona B entre aproximadamente 160°C y 230°C y la zona C entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 240°C. Los parámetros de temperatura adicionales incluyen: bloque de la bomba dosificadora 113 entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 230°C, paquete de hilatura 114 entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 230°C, hilera 115 entre aproximadamente 170°C y aproximadamente 230°C y baño de enfriamiento entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 80°C.

35 El monofilamento 116 se pasa a través del baño de enfriamiento 117 alrededor de rodillo 118 accionado y sobre el rodillo 119 parado. Opcionalmente, una escobilla (no mostrada) puede retirar el exceso de agua del monofilamento a medida que se elimina del baño de enfriamiento rápido 117.

40 En las formas de realización, el baño de enfriamiento rápido 117 puede incluir el catalizador del metal de transición. La cantidad de catalizador necesaria puede depender de los materiales de partida utilizados y de su grado de funcionalización. En las formas de realización, una cantidad adecuada de catalizador puede ser de

aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, en las formas de realización de alrededor de 2% a aproximadamente 5% en peso.

5 En las formas de realización, una sal tampón puede combinarse con el catalizador anterior. Dichos tampones incluyen, pero no se limitan a, acetatos, citratos, malonatos, tartratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, fosfatos, sulfatos, nitratos, bicarbonatos, carbonatos, combinaciones de los mismos, y similares. En las formas de realización, pueden utilizarse con el catalizador ascorbatos tales como ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de hierro (II), combinaciones de los mismos y similares.

10 Al salir del baño de enfriamiento el monofilamento se enrolla alrededor de un primer carrete 121 provista de rodillo de agarre 122 para evitar el deslizamiento que de otro modo podrían producir la posterior operación de estiramiento; y posteriormente se enrolla alrededor de los carretes 101, 102, 103 y 104 o cualquier otra disposición adecuada de carrete. El monofilamento 116 que pasa desde el carrete 104 se estira, p. ej., con relaciones de estiramiento del orden desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1 y preferiblemente de aproximadamente 4:1 a
15 aproximadamente 7:1, para efectuar su orientación y por lo tanto aumentar su resistencia a la tracción.

En la operación de estiramiento, el monofilamento 116 puede extraerse a través del baño de estiramiento 123 de agua caliente (u otro medio líquido adecuado) por medio de los carretes 124, 105, 106, 107 y 108, o cualquier otra disposición adecuada de carretes que giran a una velocidad mayor que el carrete 104 para proporcionar la relación de estiramiento deseada. La temperatura del baño de estiramiento de agua caliente 123 es ventajosamente de aproximadamente 30°C a aproximadamente 90°C y preferentemente es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C. En una operación alternativa de estiramiento, generalmente se prefiere para tamaños de suturas más pequeños, p. ej., tamaños de 3/0 a 8/0, el monofilamento 116 puede ser extraído por los carretes 124, 105, 106, 107 y 108 o cualquier otra disposición adecuada de carretes a través de la cámara de la estufa de convección 123 de aire caliente a una temperatura entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 140°C, y preferentemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 130°C para proporcionar la cantidad deseada de estiramiento.

Después de la operación de estiramiento, el monofilamento 116 puede opcionalmente someterse a un recocado en línea y/o a un estiramiento adicional sin contracción o relajación con operación de contracción como resultado de la cual se contrae el monofilamento. En el proceso de la FIG. 1, el recocado en línea con o sin relajación cuando se desea se realiza conduciendo el monofilamento 116 por carretes 126, 129, 130, 131 y 132 o cualquier otra disposición de carrete adecuada a través del segunda cámara de la estufa de aire caliente 125 a una temperatura desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 150°C, y preferentemente desde aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C. Durante el proceso de relajación, a estas temperaturas, el monofilamento 116 generalmente se recuperará entre aproximadamente 80 y aproximadamente 97 por ciento, y preferentemente entre aproximadamente 95 por ciento, de su longitud pre-recocida para proporcionar la sutura acabada. Para la relajación, el tercer carrete gira a una velocidad más lenta que el segundo carrete aliviando así la tensión en el filamento.

40 El recocado de los filamentos también puede realizarse sin contracción de la sutura. Al llevar a cabo la operación de recocado, la longitud deseada de sutura puede enrollarse alrededor de una fileta y la fileta colocarse en una estufa mantenida a la temperatura deseada, por ejemplo aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C. Después de un período adecuado de permanencia en la cabina de calentamiento, p. ej., aproximadamente 18 horas o similar, la sutura no habrá experimentado esencialmente ninguna contracción. La fileta puede girarse dentro de la cabina de calentamiento con el fin de asegurar un calentamiento uniforme del monofilamento o la cabina puede ser del tipo de circulación de aire caliente en el que el caso de calefacción uniforme del monofilamento se conseguirá sin necesidad de girar la fileta. Después, la fileta con su sutura recocida se retira de la cabina de calentamiento y cuando retorna a temperatura ambiente, el filamento se retira de la fileta, cortando convenientemente el monofilamento enrollado en extremos opuestos de la fileta. Los filamentos recocidos están entonces listos para empaquetarse y esterilizarse o formarse en otros dispositivos quirúrgicos.

En las formas de realización, las fibras reticuladas de núcleos de quitina o de derivados de quitina que se han funcionalizado con el primer y el segundo precursores, teniendo cada uno al menos un grupo funcional conocido por tener reactividad clic en presencia de un catalizador de ion de metal de transición, pueden producirse según la presente descripción por hilatura en solución anisótropa. Los procedimientos adecuados para fibras de quitina o derivados de quitina por hilatura en solución se describen generalmente en la patente europea nº EP0328050A2 y nº EP0077098A2, cuyas descripciones están incorporadas en su totalidad en la presente memoria como referencia. Dichas fibras pueden tener propiedades de tracción que por lo general están comprendidas entre 4 y 8 g/d de tenacidad y 150-250 g/d de módulo inicial.

60 Las fibras reticuladas de quitosano de alta resistencia pueden prepararse por hilatura de una solución de anisótropa de de quitosano apropiadamente funcionalizado o de un derivado de quitina o quitosano a través de un gas inerte y en un baño de coagulación, retirando la fibra a medida que se hila y tratándola con álcali para eliminar N-acetilo, O-acetilo u otros grupos colgantes en las posiciones de los carbonos 2, 3 y 6 de la unidad de glucosamina que se repite. El tratamiento de las fibras es por inmersión de las fibras en una solución de NaOH. Con las fibras con denier fino, p. ej., 4-5 dpf., una inmersión de 5 minutos a 70°C en una solución al 50% en peso de NaOH es
65

satisfactoria. Una exposición de 2-3 h. a 80°C en una solución al 30% en peso es útil con fibra de formiato acetato de quitosano. Con acetato de quitosano, las temperaturas en el intervalo de 80ª a 116°C. a la concentración de NaOH de 30% se han encontrado útiles con las temperaturas más altas que requieren menos tiempo para completar la reacción. Los tratamientos severos en general, deben evitarse ya que puede provocar la fusión excesiva de interfilamentos y un producto de calidad inferior. La conversión de la fibra de partida en una fibra de quitosano se confirma si la fibra de quitosano es fácilmente soluble en ácido acético diluido (3-20% en peso).

Al utilizar el aparato de la FIG. 6 una solución anisótropa de quitina o de un derivado de la quitina se coloca en la celda de hilatura (G). Un pistón (D) activado por prensa hidráulica (F) y asociado al indicador de recorrido del émbolo (E) se coloca sobre la superficie de la solución, el exceso de aire es expulsado de la parte superior de la celda y la celda se cierra herméticamente. La celda de hilado está provista en la parte inferior de los siguientes tamices (A) para filtración de la solución: cuatro a seis tamices de 325 mesh. La solución filtrada se pasa después a un conjunto de hilera (B) que contiene dos o tres tamices de 325 mesh. Las soluciones se extruyen a través de un espacio de aire a una velocidad controlada en un baño estático (C) utilizando una bomba dosificadora para suministrar presión al pistón (D). La fibra se pasa alrededor de un rodillo (H), se arrastra por el baño, se pasa bajo un segundo rodillo (I) y se enrolla en una bobina. El espacio de aire entre la cara de la hilera y el baño de coagulación es normalmente 0,6 a 2,0 cm. La temperatura del baño de coagulación se mantiene generalmente por debajo de 100°C.

Al utilizar el aparato de la FIG. 7, la placa filtrante (J) se sustituye por la placa de mezcla (R). La solución de polímero se coloca en la boca del cilindro (T) y luego de pistón (D) y la placa de la tapa (L) se ajusta a la celda de hilatura (G). Un fluido conductor (p. ej. agua) se bombea en la parte superior del orificio (T) por la línea de alimentación (F). El pistón (D) se desplaza por el fluido conductor, empujando de este modo la solución de polímero a través de los conductos (W), (S) en la placa de mezclado (R) y luego a través del conducto (K) en la placa de distribución (M) en el segundo orificio del cilindro (U). Este proceso se invierte a continuación bombeando fluido por la línea de alimentación (X). El proceso antes mencionado de avance y retroceso se repite varias veces para efectuar una mezcla de la solución de polímero. El componente (E) actúa para detectar la posición del cilindro (D).

Una vez se ha completado la mezcla (alrededor de 30 ciclos), la placa de mezcla (R) se sustituye por la placa de filtro (J) y solución de polímero se extruye desde el orificio (T) a través del conducto (W), a través del conjunto filtrante (A) que contiene 2 pantallas de 165x800 Dutch Twill Weave, a través del conducto (Y) en la placa filtrante (J) y el conducto (Z) en la placa de montaje de la hilera (O) y fuera de la celda de hilatura (G) a través de la hilera (B). La solución extruida se hila en un baño y se enrolla como se ha descrito en la FIG. 7. La presión de la solución de polímero durante la hilatura se mide con el transductor de presión (P).

Como se señaló anteriormente, el primer y el segundo precursores pueden ponerse en contacto con el catalizador de ion de metal de transición en uno o más puntos en el proceso de extrusión. Por ejemplo, las pantallas (A) pueden revestirse con un material que contiene un catalizador de iones de metal de transición o es del mismo. Como otro ejemplo, la placa de mezcla (R) puede estar recubierta con un material que contiene el catalizador de ion de metal de transición o es del mismo. Como otro ejemplo todavía, el filamento se puede hacer pasar a través del baño estático (C) que contiene el catalizador del metal de transición de ion en solución para reticular el primer y el segundo precursores.

En otras formas de realización, las fibras entrecruzadas de núcleos de colágeno o derivados de colágeno que se han funcionalizado con miembros reactivos clic pueden producirse según la presente descripción por hilatura en gel. Los procedimientos adecuados para fibras de colágeno de hilatura en gel en general se describen en las patentes US nº 5.562.946 y nº 5.911.942, cuyas descripciones completas se incorporan en la presente memoria por esta referencia.

En un aparato ilustrativo para hilatura en gel dichas fibras mostradas en la FIG. 8, la cámara de depósito de colágeno 10 contiene una solución de colágeno líquido. En una forma de realización, una cámara adecuada es una jeringa de acero inoxidable. El tubo de depósito 12 está unido a la cámara de depósito de colágeno 10 para dirigir la solución de colágeno desde la cámara de depósito de colágeno 10 mediante la bomba de infusión 14 a la hilera 16. La bomba de infusión 14 es capaz de elevar la presión del material de colágeno de manera que puede ser extruido a través de boquillas en hilera 17 de la hilera 16. En las formas de realización, se utiliza una bomba dosificadora de desplazamiento positivo. La hilera 16 puede ser de un solo orificio o de múltiples orificios para producir fibras de un solo filamento o de varios filamentos respectivamente. Los orificios de la hilera pueden ser de varios diámetros o tienen perfiles cónicos para formar fibras de diferentes tamaños y resistencias a la tracción. Las fibras cocomponente se pueden producir con otras hileras especializados como son conocidos en la técnica. En una forma de realización, la boquilla de hilera 17 tiene diámetros en el intervalo de entre aproximadamente 100 y 1.000 micras.

El baño de coagulación 18 tiene una disolución de coagulación 20 que puede hacer que el colágeno líquido forme un gel de colágeno, tal como un ácido alginico alcalino al 0,75% en un tampón de ácido bórico o soluciones de azúcar o solución de polietilenglicol, que también tiene propiedades hidrófilas. La apertura de la hilera se sumerge en una disolución de coagulación 20 circulante. El baño de coagulación 18 es de tamaño adecuado para permitir la extrusión de la fibra desde la hilera 16 a través de disolución de coagulación 20, mientras que tiene un tiempo de residencia suficiente para que se formen las fibras de gel de colágeno 22. El baño de coagulación 18 puede

5 calentarse instrumentarse para hacer el seguimiento de las variables relevantes del proceso, tales como temperatura, pH y velocidad. El baño de coagulación 18 permite que las fibras de gel de colágeno 22 se formen en un canal horizontal o en un tubo o verticalmente en un tubo. El baño de coagulación 18 está configurado para permitir la circulación de la solución de coagulación 20 a través del bucle de recirculación 26 mediante la bomba de circulación 28. La circulación del baño de coagulación puede ser en la misma dirección 30 de desplazamiento de la fibra. Al final del baño de coagulación 18, el rodillo 32 es para dirigir la fibra fuera del baño de coagulación. El rodillo 32 está motorizado y puede activarse para enrollar la fibra de gel de colágeno 22 y posteriormente remolcar la fibra de gel de colágeno 22 a las velocidades deseadas.

10 El baño deshidratante 34 es adyacente al rodillo 32 y al baño de coagulación 18 y está configurado para permitir que la fibra 22 se estire en el baño de deshidratación 34 desde el rodillo 32. El baño de deshidratación 34 contiene la solución deshidratante 36, tal como etanol al 90%, lo que permite una mayor deshidratación y el recocado de la fibra y promueve la polimerización del colágeno para mejorar la resistencia de la fibra. Un ejemplo de otra composición de solución de deshidratación adecuada es la acetona. El baño de deshidratación 34 está configurado para permitir la
15 circulación variable de la solución deshidratante 36 a través del bucle de recirculación 38 por la bomba de circulación 40 que se puede ajustar en esa dirección, tal como en la dirección 41 o en la dirección opuesta. Los rodillos de retorno 42, que pueden estar cerca de cada extremo de baño de deshidratación 34, permiten que el paso de la fibra se alargue doblándola hacia atrás para hacer cualquier número de pasos múltiples a través del baño de deshidratación 34 para permitir una mayor deshidratación y estimular la polimerización y/o reticulación de los primer
20 y segundo precursores.

La fibra parcialmente deshidratada 44 se enrolla alrededor del rodillo 46 al segundo rodillo 50 y a continuación a
25 medios del rodillo de estiramiento 62, en el que la fibra puede experimentar una deformación controlada mediante la que se estira entre dos grupos de rodillos 64 que giran a ritmos ligeramente diferentes de velocidad. La velocidad de rotación de los rodillos 64 puede controlarse con precisión con microprocesadores digitales dispuestos en un bucle de realimentación cerrado. Las fibras se enrollan alrededor de cada rodillo 64 varias veces para evitar el deslizamiento de la fibra con respecto a las superficies de los rodillos. Las superficies de los rodillos 64 pueden estar hechas de un polímero o de un metal endurecido resistente a la corrosión. Las rotaciones de los rodillos 64 se pueden ajustar individualmente para permitir que la fibra se estire más allá del punto de fluencia elástica para
30 producir una fibra más larga de diámetro reducido. Los medios de rodillos de estiramiento 62 pueden operar en condiciones semisecas o secas y también en atmósfera con alto contenido de humedad.

La cabina de secado 68 tiene una abertura 73 para recibir fibra estirada 70 desde los rodillos de estiramiento 62. La
35 cabina de secado 68 tiene el conducto 71 a través de cabina de secado 68 para recibir el aire caliente, seco y filtrado o un gas inerte seco, tal como gas nitrógeno anhidro, desde la fuente de gas 72 a una temperatura adecuada y la humedad para el secado de la fibra estirada 70. El aire puede pasarse a través de la apertura del conducto de aire 77 en el conducto 71 y que sale de la abertura de paso de aire 79. En las formas de realización, la temperatura del aire está comprendida entre aproximadamente 35°C y 39°C. La humedad está comprendida en el intervalo de entre
40 10 y 20 por ciento de humedad relativa. La cabina de secado 68 tiene una serie de rodillos 74 que permite que la fibra estirada 70 permanezca en la cabina de secado 68, mientras que se enrolla, lo que aumenta el tiempo de residencia de la fibra 70 en la cabina de secado 68. Los rodillos 74 de la cabina de secado son regulables en distancia entre sí y para compensar la velocidad de la línea de fibra. Los rodillos 74 de la cabina de secado pueden accionarse a una velocidad de la superficie del rodillo que puede sincronizarse con el del rodillo de estiramiento 62. La cabina de secado 68 presenta una puerta para proporcionar acceso a los rodillos para enhebrar el hilo
45 principal.

El rebobinador receptor 76 es para la recepción de fibra seca 78 desde la salida 75 de la cabina de secado 68. El
50 rebobinador receptor 76 tiene el carrete 80 para recibir fibra seca en una bobina de husillo extraíble. El rebobinador receptor 76 tiene un embrague deslizante 82 para proporcionar una tensión constante de la línea de fibra y velocidad de la línea de fibra a medida que la fibra devanada gira radialmente alrededor del carrete 80. El carrete de fibra 80 puede enrollar el nivel de la fibra o por bobinado al azar con el rebobinador 76.

Como se mencionó anteriormente, el primer y el segundo precursores pueden ponerse en contacto con el
55 catalizador de ion de metal de transición en uno o más puntos en el proceso de extrusión. Por ejemplo, el filamento puede pasarse a través de la solución de coagulación 20 y/o el baño de deshidratación 34 que contiene el catalizador de ion de metal de transición en solución para reticular el primer y el segundo precursores. Como otro ejemplo, cualquiera de los rodillos alrededor de los que pasa la fibra pueden estar recubiertos con un material que contiene el catalizador de ion de metal de transición o estar hechos del mismo.

60 Las fibras formadas según la presente invención puede utilizarse para una variedad de aplicaciones quirúrgicas y para heridas. Las fibras, por ejemplo, se pueden utilizar solas, tal como, por ejemplo, para el cierre de heridas e incisiones en forma de suturas de monofilamento o de multifilamento. Las suturas de multifilamento pueden construirse utilizando cualquier técnica dentro del alcance de los expertos en la materia, tales como la hilatura y trenzado de las fibras entre sí. Las fibras también pueden utilizarse en combinación con otras fibras absorbibles o no
65 absorbibles para formar suturas de multifilamento o para formar mallas de punto, tejidas o no tejidas o telas. Una amplia variedad de artículos quirúrgicos se pueden fabricar a partir de las fibras de la presente descripción. Éstos

incluyen, pero no se limitan a suturas como se expuso anteriormente, hilos, varillas, filamentos, fibras, mallas, eslingas, parches, apósitos para heridas, dispositivos para suministro de fármacos, fijadores, y otros implantes y materiales compuestos, tales como compresas, contrafuertes, barreras de adhesión y similares.

5 Las fibras pueden utilizarse además para la administración de un agente bioactivo. Así, en algunas formas de realización, por lo menos un agente bioactivo se puede combinar con el primer precursor o el segundo precursor y/o pueden aplicarse por separado a la fibra terminada. Los agentes pueden mezclarse libremente con los precursores (asegurándose de que no son reactivos con ellos) o puede unirse a los precursores mediante cualquier variedad de enlaces químicos. En estas formas de realización, las fibras presentes también puede servir como un vehículo para la administración del agente bioactivo. El término "agente bioactivo", según se emplea en la presente memoria, se utiliza en su sentido más amplio e incluye cualquier sustancia o mezcla de sustancias que tiene(n) utilización clínica. Por consiguiente, los agentes bioactivos pueden o no tener actividad farmacológica per se, p. ej., un tinte o fragancia. Alternativamente, un agente bioactivo puede ser cualquier agente que proporciona un efecto terapéutico o profiláctico, un compuesto que afecta o participa en el crecimiento de tejido, el crecimiento celular, la diferenciación celular, un compuesto anti-adhesivo, un compuesto que puede ser capaz de invocar una acción biológica tal como una respuesta inmunitaria, o podría desempeñar cualquier otra función en uno o más procesos biológicos. Se contempla que el agente bioactivo puede aplicarse a la presente fibra en cualquier forma adecuada de la materia, p. ej., películas, polvos, líquidos, geles y similares.

20 Ejemplos de clases de agentes bioactivos que se pueden utilizar según la presente descripción incluyen medicamentos antiadhesivos, antimicrobianos, analgésicos, antipiréticos, anestésicos, antiepilépticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, cardiovasculares, agentes de diagnóstico, simpaticomiméticos, colinomiméticos, antimuscarínicos, antiespasmódicos, hormonas, factores de crecimiento, relajantes musculares, bloqueadores adrenérgicos de neuronas, antineoplásicos, agentes inmunógenos, inmunosupresores, medicamentos gastrointestinales, diuréticos, esteroides, lípidos, lipopolisacáridos, polisacáridos, medicamentos activadores de plaquetas, factores de coagulación y enzimas. También se piensa que puedan utilizarse combinaciones de agentes bioactivos.

30 Pueden utilizarse agentes antiadhesivos para prevenir las adherencias se formen entre el dispositivo médico implantable y los tejidos circundantes opuestos al tejido diana. Algunos ejemplos de estos agentes incluyen, pero no se limitan a polímeros hidrófilos tales como polividona, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, óxido de polietileno, alcoholes polivinílicos y combinaciones de los mismos.

35 Los agentes antimicrobianos adecuados que pueden incluirse como un agente bioactivo de la presente invención incluyen triclosán, conocido también como éter 2,4,4'-triclora-2'-hidroxidifenílico, clorhexidina y sus sales, incluyendo acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, hidrocloreto de clorhexidina, y sulfato de clorhexidina, plata y sus sales, incluyendo acetato de plata, benzoato de plata, carbonato de plata, citrato de plata, yodato de plata, yoduro de plata, lactato de plata, laurato de plata, nitrato de plata, óxido de plata, palmitato de plata, proteína de plata y sulfadiazina de plata, polimixina, tetraciclina, aminoglucósidos, tales como tobramicina y gentamicina, rifampicina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol, miconazol, quinolonas tales como ácido oxolínico, norfloxacin, ácido nalidíxico, pefloxacin, enoxacin y ciprofloxacina, penicilinas tales como oxacilina y piperacil, nonoxinol 9, ácido fusídico, cefalosporinas y combinaciones de los mismos. Además, las proteínas y péptidos antimicrobianos tales como lactoferrina bovina y lactoferrina B puede estar incluido como agentes bioactivos en el recubrimiento bioactivo de la presente invención.

45 Otros agentes bioactivos que pueden estar incluidos como agentes bioactivos según la presente invención incluyen: anestésicos locales; agentes no esteroideos antifertilidad; agentes parasimpaticomiméticos; agentes psicoterapéuticos; tranquilizantes; descongestionantes; hipnóticos sedantes; esteroides; sulfonamidas; agentes simpaticomiméticos; vacunas; vitaminas; antipalúdicos; agentes contra la jaqueca; agentes antiparkinsonianos tales como L-dopa; antiespasmódicos; agentes anticolinérgicos (p. ej. oxibutinina); antitusivos; broncodilatadores; agentes cardiovasculares tales como vasodilatadores coronarios y nitroglicerina; alcaloides; analgésicos; narcóticos tales como codeína, dihidrocodeinona, meperidina, morfina y similares; no narcóticos tales como salicilatos, aspirina, acetaminofeno, d-propoxifeno y similares; antagonistas de receptores opioides, tales como naltrexona y naloxona; agentes anticancerosos; agentes anticonvulsivos; antieméticos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios tales como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona y similares; prostaglandinas y medicamentos citotóxicos; quimioterapéuticos, estrógenos; antibacterianos; antibióticos; antifúngicos; antiviricos; anticoagulantes; anticonvulsivos; antidespresivos; antihistamínicos y agentes inmunológicos.

60 Otros ejemplos de agentes bioactivos adecuados que pueden incluirse según la presente invención incluyen virus y células, péptidos, polipéptidos y proteínas, análogos, muteínas, y fragmentos activos de los mismos, tales como inmunoglobulinas, anticuerpos, citocinas (p. ej. linfocinas, monocinas, quimiocinas), factores de coagulación de la sangre, factores hemopoyéticos, interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6), interferones (β -IFN, (α -IFN y γ -IFN), eritropoyetina, nucleasas, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias (p. ej., GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, agentes antitumorales y supresores tumorales, proteínas sanguíneas, fibrina, trombina, fibrinógeno, trombina sintética, fibrina sintética, fibrinógeno sintético, gonadotropinas (p. ej., FSH, LH, CG, etc.), hormonas y

5 análogos de hormonas (p. ej., hormona del crecimiento), vacunas (p. ej., antígenos tumorales, bacterianos y víricos); somatostatina; antígenos, factores de coagulación de la sangre, factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento insulinoide); proteínas morfogénicas óseas, TGF-B, inhibidores de proteínas, antagonistas de proteínas y agonistas de proteínas; ácidos nucleicos, tales como moléculas complementarias, ADN, ARN, ARNi; oligonucleótidos; polinucleótidos y ribozimas.

10 Los dispositivos formados con las fibras de la presente invención, tales como una malla, puede ser al menos parcialmente recubiertos con un revestimiento bioabsorbible por un tratamiento de superficie para mejorar las propiedades. Por ejemplo, el revestimiento puede ser colágeno, quitosano, polisacáridos o mezclas de los
15 mismos. Los polisacáridos pueden ser ácido hialurónico, ácido alginico, ácido poliglucurónico, quitosano, almidón, derivados de celulosa solubles y mezclas de los mismos. Dicho revestimiento hace que sea posible eliminar las grietas que pueden formarse durante la construcción e interacción de las fibras, donde las bacterias o las células inflamatorias se pueden desarrollar, haciendo posible de este modo reducir el riesgo de inflamación y septicemia al prevenir la instalación de bacterias, microorganismos y/o células inflamatorias indeseables en las grietas rellenas o cubiertas.

20 Si bien se han descrito varias formas de realización de la invención, no se pretende que la invención esté limitada a las mismas, ya que se pretende que la invención sea tan amplia en alcance como lo permita la técnica y que la memoria se lea igualmente. Por lo tanto, la descripción anterior no debe interpretarse como restrictiva, sino meramente como ejemplos de formas de realización.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento que comprende:
 - 5 mezclar los primer y segundo precursores que poseen cada uno un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por presentar reactividad clic en una tolva; y
 - extrudir los primer y segundo precursores a través de una boquilla de extrusión para producir un filamento,
 - 10 en el que la reticulación de los primer y segundo precursores es catalizada por iones de metales de transición.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el grupo funcional del primer precursor es un grupo azida y el grupo funcional del segundo precursor es un grupo alquino.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el primer precursor y opcionalmente el segundo precursor comprenden un núcleo de poliol.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el poliol se selecciona del grupo que consiste en poliéteres, poliésteres, poliéter-ésteres, polialcanoles y combinaciones de los mismos.
- 20 5. Procedimiento según la reivindicación 3 o 4, en el que el poliol comprende un poliéter seleccionado de entre el grupo que consiste en polietilenglicol, polipropilenglicol, polibutilenglicol, politetrametilenglicol, polihexametilenglicol, ciclodextrina-polietilenglicoles, poliacetales y combinaciones de los mismos.
- 25 6. Procedimiento según la reivindicación 3 o 4, en el que el poliol comprende un poliéster seleccionado de entre el grupo que consiste en carbonato de trimetileno, ε-caprolactona, p-dioxanona, glicolida, lactida, 1,5-dioxepan-2-ona, adipato de polibutileno, adipato de polietileno, tereftalato de polietileno y combinaciones de los mismos.
- 30 7. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el poliol comprende un bloque poli(éter-éster).
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los iones de metales de transición se seleccionan de entre el grupo que consiste en cobre, cinc, hierro, aluminio, magnesio y aleaciones de los mismos.
- 35 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que los iones de metales de transición son los iones de cobre seleccionados de entre sulfato de cobre, yoduro de cobre y combinaciones de los mismos.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los iones de metales de transición se lixivian de una superficie metálica.
- 40 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los iones de metales de transición son revestidos sobre una superficie como una resina quelante.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los iones de metales de transición están presentes sobre las paletas de mezclado de la tolva.
- 45 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los iones de metales de transición están presentes sobre la boquilla de extrusión.
- 50 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los iones de metales de transición están presentes en un cartucho acoplado a la boquilla de extrusión.
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además la etapa de enfriamiento rápido del filamento en un baño de enfriamiento rápido después de la extrusión.
- 55 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que los iones de metales de transición están presentes en el baño de enfriamiento rápido.
17. Filamento obtenido:
 - 60 mezclando los primer y segundo precursores que poseen cada uno un núcleo y por lo menos un grupo funcional conocido por presentar reactividad clic en una tolva; y
 - extruyendo los primer y segundo precursores a través de una boquilla de extrusión para producir un filamento,
 - 65 en el que la reticulación de los primer y segundo precursores está catalizada por iones de metales de transición.

18. Fibra que comprende un filamento según la reivindicación 17 u obtenido según el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

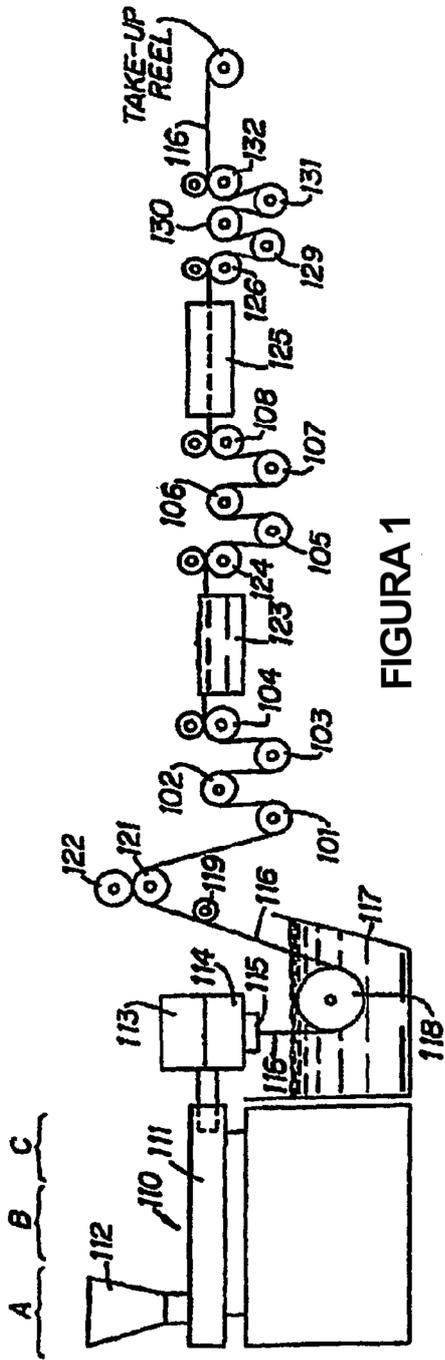


FIGURE 1

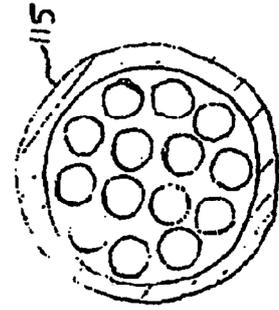


FIGURE 3

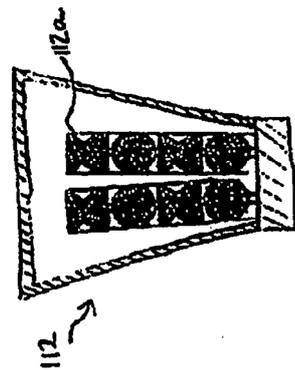


FIGURE 2

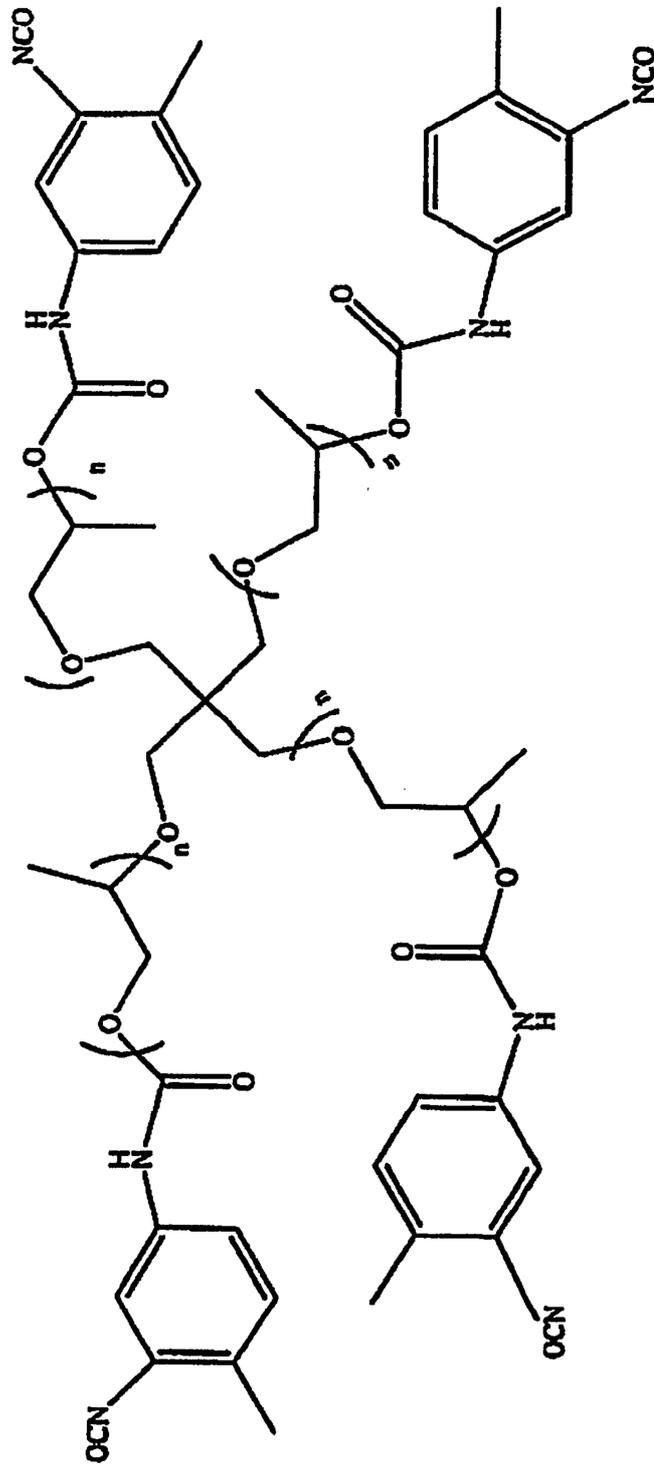


FIGURA 4

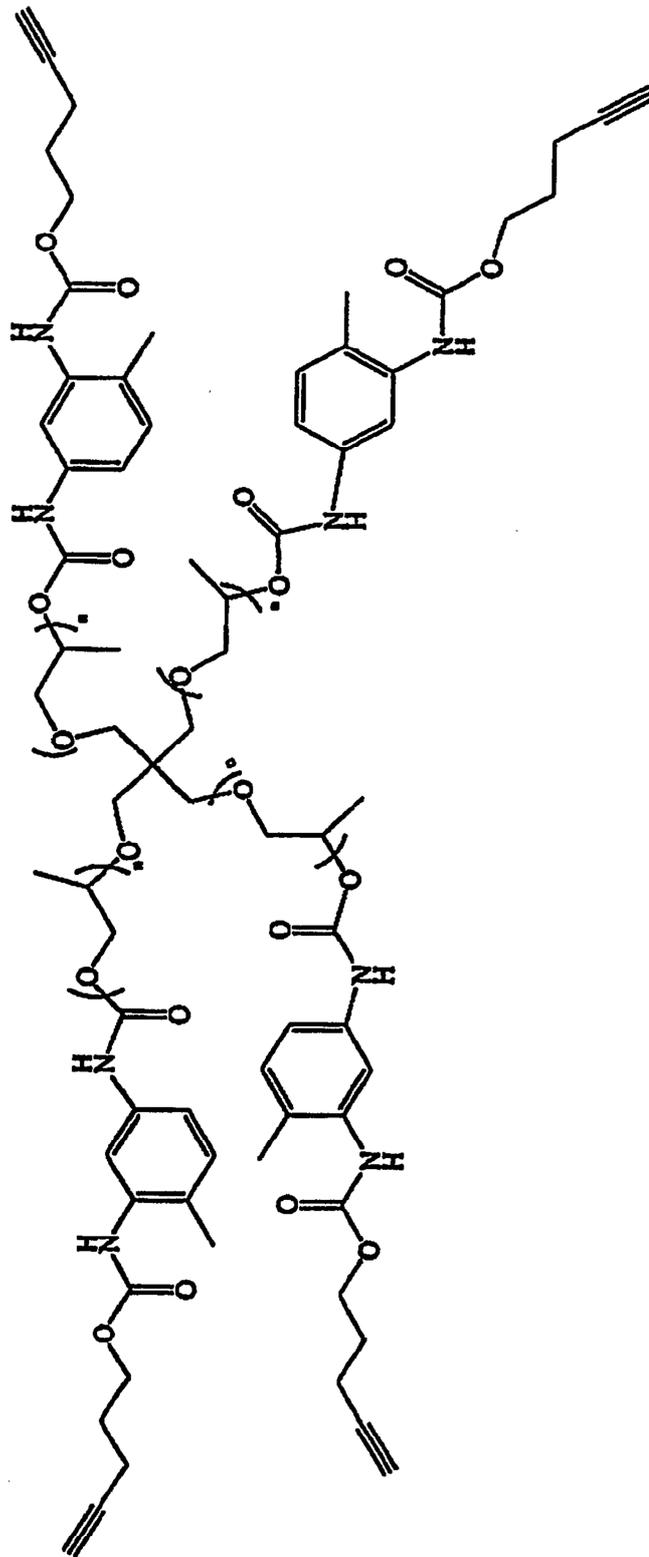


FIGURA 5

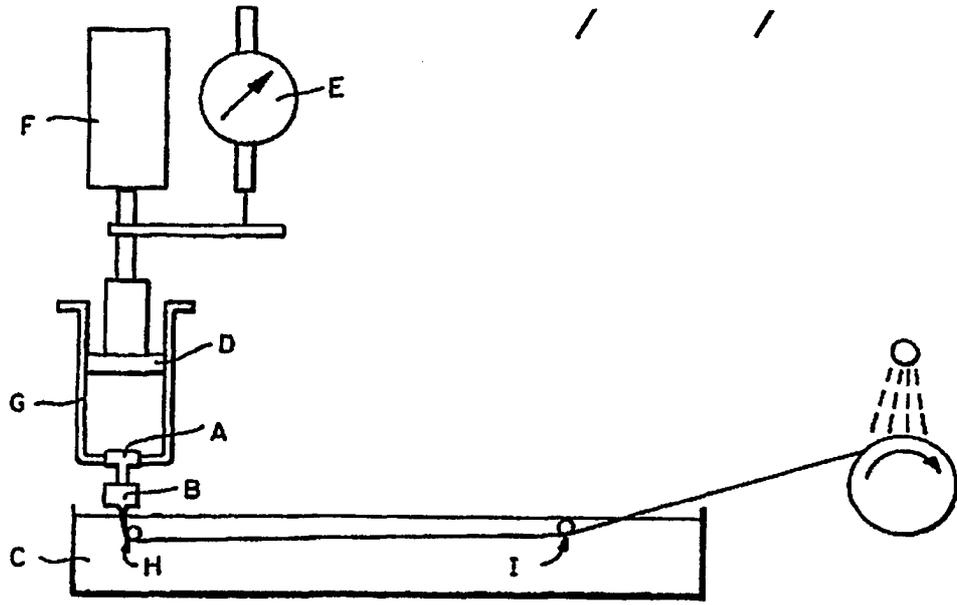


Fig. 6

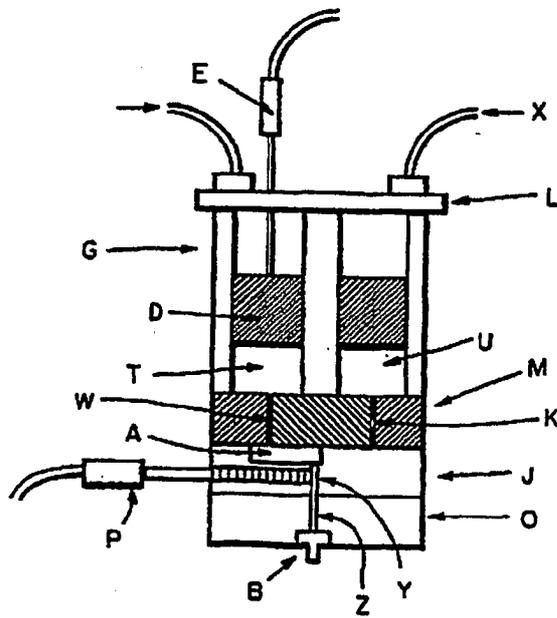


Fig. 7

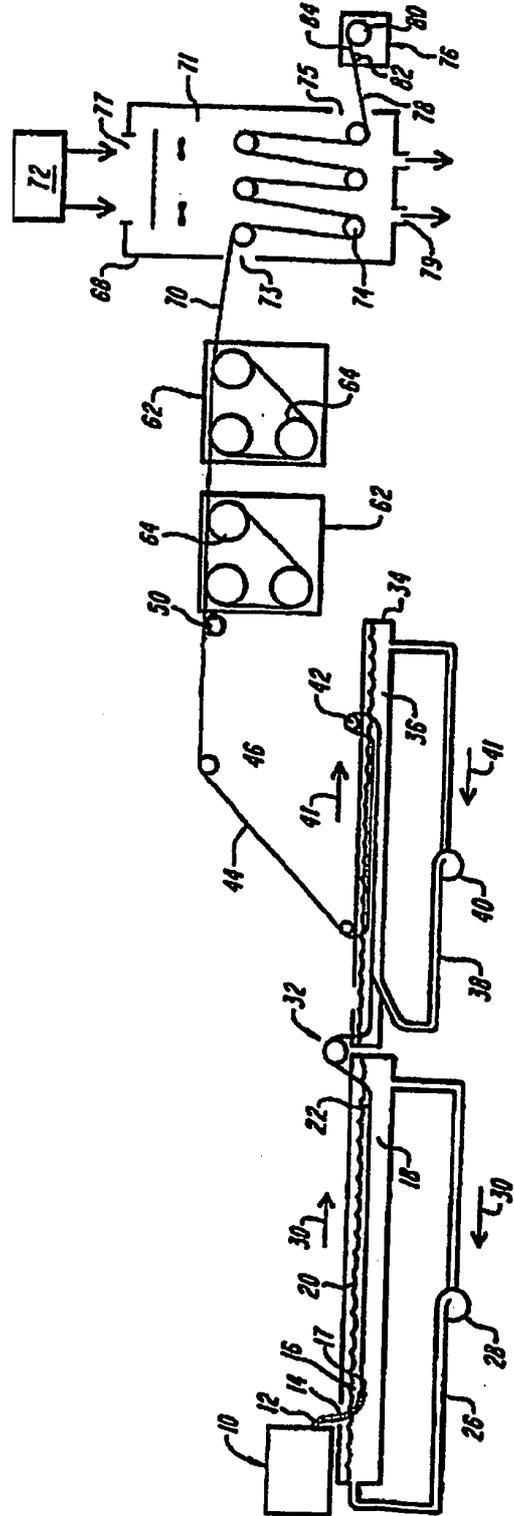


FIG. 8