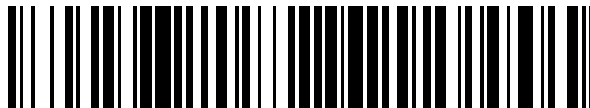


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 236**

51 Int. Cl.:

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011 E 11191951 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2462963**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de un dispositivo médico de refuerzo**

30 Prioridad:

08.12.2010 FR 1060274

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

07.05.2015

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES BROTHIER (100.0%)
41, rue de Neuilly
92000 Nanterre, FR**

72 Inventor/es:

**BARIKOSKY, MICHEL y
GIRARDIERE, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 535 236 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

Procedimiento de fabricación de un dispositivo médico de refuerzo

La presente invención se refiere a la fabricación de un dispositivo médico absorbible de refuerzo de zonas tisulares.

La invención encuentra particular aplicación en el campo de las anastomosis mecánicas.

5 La anastomosis es un acto quirúrgico manual o mecánico que consiste en restablecer la luz entre dos conductos anatómicos de la misma naturaleza. Este acto se utiliza profusamente en cirugía abdominal, donde el riesgo de aparición de reacciones adversas posoperatorias, tales como fístulas o fugas, no deja de ser importante, especialmente tras una anastomosis manual. Estos últimos años, la utilización de técnicas mecánicas que utilizan pinzas de grapado circulares ha facilitado a un tiempo la maniobra del cirujano y la seguridad del paciente al
10 disminuir particularmente la aparición de fístulas. Sin embargo, siguen siendo significativos el riesgo de complicaciones, tales como fugas o una estenosis, y la tasa de mortalidad.

Con objeto de disminuir estas complicaciones y esta tasa de mortalidad, se han implantado nuevas estrategias con la utilización de dispositivos de refuerzo con el fin de hermetizar los engrapados, reducir los sangrados y disminuir las tensiones sobre los tejidos circundantes. Algunos de estos dispositivos de refuerzo son absorbibles, pero otros
15 no lo son. Ejemplos de dispositivos de refuerzo pueden comprender dispositivos de PTFE (PoliTetraFluoroEtileno), dispositivos de pericardio bovino, y se constituyen a partir de polímeros absorbibles basados en celulosa o en tejidos intestinales porcinos.

No obstante, estos dispositivos presentan numerosos inconvenientes, especialmente un precio elevado, una dudosa inocuidad viral así como riesgos debidos a los priones.

20 El documento FR 2789885 describe un dispositivo de refuerzo de sutura que comprende un tejido de material basado en alginato destinado a ajustarse sobre una boca de una pinza de sutura. Para fabricar este dispositivo, se alimenta con fibras de alginato de calcio una máquina de género de punto lineal. Se realiza un tejido de punto tubular de jersey cuyo diámetro es sensiblemente igual al de la boca de la pinza. Se hace pasar el tejido de punto sobre una forma cuyo material es antiadhesivo. Se sumerge la forma enfundada con el tejido de punto en un baño
25 que contiene una solución acuosa de éster de alginato al 3 % con el fin de recubrir el tejido de punto. Se elimina el excedente de solución, y seguidamente se seca con aire caliente, a 45 °C según el ejemplo dado. Finalmente, se retira el dispositivo. El alginato, que conforma la napa textil y el material de recubrimiento, presenta propiedades interesantes para las suturas. Facilita la cicatrización de tejidos. Confiere a los dispositivos una buena resistencia mecánica para reforzar la llaga suturada durante la cicatrización.

30 En su contacto con la sangre, el alginato de recubrimiento se ablanda y se carga de líquido biológico. Se extiende por toda la superficie del tejido y envuelve las grapas, obturando todos los intersticios de la napa y las perforaciones, procurando así la estanqueidad al aire y a los líquidos. El procedimiento descrito en ese documento no toma en cuenta lo suficiente las reactividades químicas de los materiales presentes, es decir, el alginato de calcio del soporte y la solución de éster de alginato del recubrimiento.

35 Y es que existe una incompatibilidad fundamental entre estas dos especies químicas: una fibra de alginato de calcio se gelifica, se disgrega y se solubiliza progresivamente en una solución de éster de alginato hasta desaparecer. Aun secando el material rápidamente tras la etapa de inmersión, el producto realizado es imperfecto. En especial, se revela debilitado mecánicamente.

Adicionalmente, el dispositivo de refuerzo descrito no está adaptado para ser utilizado solo, sin pinza mecánica.

40 La presente invención trata de mejorar esta situación proponiendo un procedimiento de fabricación de un dispositivo de refuerzo que soluciona todos estos problemas.

A tal efecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de un dispositivo médico absorbible de refuerzo de zonas tisulares, que comprende las etapas de:

- fabricación de una funda a partir de alginato de calcio;
- 45 - montaje de la funda sobre una forma de material antiadhesivo;
- recubrimiento de la funda por medio de un poliácido parcialmente esterificado o esterificado (PAE) en disolución, por ejemplo un éster de alginato tal como el alginato de propilenglicol (PGA) o el alginato de butilenglicol;
- recorte de la funda recubierta en el sentido de la longitud para obtener un tejido plano.

De manera destacable, al efectuarse el recorte de la funda tras la etapa de recubrimiento, se evita cualquier riesgo de desmallado del tejido de la funda, periférica o centralmente, por causa de las fuerzas de retraimiento.

50 De manera óptima, el dispositivo de refuerzo obtenido presenta una cara interna textil de alginato de calcio que tiene

capacidades de adhesión tisular *in situ* de modo que esta cara es llamada pro-adhesiogénica. Asimismo, presenta una cara externa plástica no adhesiogénica y de porosidad controlada, por ejemplo de PGA o también de alginato de butilenglicol.

- 5 Merced al procedimiento de fabricación de la invención, se obtiene un dispositivo médico bioabsorbible que permite disminuir los riesgos ligados a la utilización de pinzas mecánicas, con motivo de una anastomosis, merced a un control, a lo largo del tiempo, de la hemostasis y de la cicatrización de los tejidos reconectados, con el fin de reforzar la anastomosis por vía natural y evitar así la aparición de fístulas o de estenosis.

Ventajosamente, la etapa de fabricación de la funda comprende una etapa previa de fabricación de un hilo de alginato de calcio de tipo gularónico y una etapa de realización de un tejido de punto con el hilo.

- 10 Preferentemente, el título del hilo de alginato de calcio se elige entre 100 y 500 dTex. La fracción molar entre los dos monómeros base: ácido manurónico M y ácido gularónico G se elige tal que M/G es inferior a 1.

Según una realización, el tejido de punto se realiza con una máquina de género de punto circular. La malla del tejido de punto es un jersey de cadeneta de tipo "locked stitches" con una galga 32. Esta configuración de malla sumamente apretada permite un eficaz recubrimiento.

- 15 Ventajosamente, el poliácido parcialmente esterificado o eterificado con el que se recubre la funda presenta un porcentaje de esterificación o de eterificación superior al 70 % e inferior al 90 %, preferentemente cercano al 80 %.

- 20 La ligadura entre la cara textil de alginato de calcio y la cara plástica de PAE se lleva a cabo por interacción electrostática entre los iones calcio presentes en el material textil y las funciones carboxílicas libres del PAE. No es pues necesario agregar un agente de encolado. Adicionalmente, un grado demasiado pequeño de esterificación o de eterificación traería consigo un intercambio iónico demasiado elevado entre el alginato de calcio y el PAE, dando como resultado una fragilidad de la base textil con una creación paralela de defectos de homogeneidad, en la cara plástica, causantes de una pérdida de sus propiedades antiadhesiogénicas. En cambio, un porcentaje demasiado elevado reduciría los puntos de cohesión entre los materiales, conduciendo a una delaminación *in situ* del dispositivo de refuerzo.

- 25 Ventajosamente, la forma de material antiadhesivo posee sobre su superficie una hendidura, realizándose según esta hendidura la etapa de recorte.

La forma es, por ejemplo, de PTFE (más conocido con el nombre de la marca registrada teflón). Es esta de forma cilíndrica, de diámetro sensiblemente idéntico al propio de la funda, previéndose la hendidura sobre su superficie paralelamente a su recta generatriz.

- 30 Preferentemente, la forma puede ser puesta en rotación alrededor de su eje.

Ventajosamente, la etapa de recubrimiento comprende una pulverización de PAE y un secado de la funda concomitante o alternado.

Una rotación asociada a la pulverización y al secado permite tener finamente controlada la estructura y la masa de la película vitrificada así conformada.

- 35 Cabe así la posibilidad de ligar dos materiales antagónicos, a saber, el alginato de calcio y el PAE, sin aglutinante añadido. Para la puesta en práctica del recubrimiento, de manera idónea se colocan contrapuestos unas boquillas pulverizadoras y un sistema de secado.

- 40 Preferentemente, la concentración de poliácido parcialmente esterificado o eterificado en dicha solución está comprendida entre el 2 y el 5 % en función de la viscosidad de la solución que es, de manera idónea, inferior a 1 Pa.s.

Ventajosamente, el contenido en agua residual de la funda, tras la etapa de recubrimiento, que comprende la pulverización y el secado, es inferior al 15 %.

A continuación se van a describir unas formas de realización de la invención de manera más precisa, pero no limitativa, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

- 45 La figura 1 es un organigrama que ilustra las etapas sucesivas del procedimiento de fabricación según la invención;
la figura 2 es una vista en perspectiva de una forma de material antiadhesivo para la puesta en práctica del procedimiento de fabricación según una forma de realización de la invención;

la figura 3 es una vista de frente de un sistema que lleva a la práctica la etapa de recubrimiento del procedimiento de fabricación según una forma de realización de la invención; y

- 50 la figura 4 es una vista posterior del sistema de la figura 3.

El organigrama de la figura 1 ilustra las etapas de fabricación de un dispositivo de refuerzo según una forma de realización preferida.

5 En una etapa previa 2, se fabrica de manera convencional un hilo de alginato de calcio. El título del hilo de alginato de calcio se elige entre 100 y 500 dTex (decitex). Preferentemente, el alginato es de tipo gularónico. Más en particular, la fracción molar entre los dos monómeros base: ácido manurónico M y ácido gularónico G se elige tal que M/G es inferior a 1.

10 En la etapa 4, un con el hilo de alginato de calcio se realiza un tejido de punto tubular, conformando una funda de punto, con ayuda de una máquina de género de punto circular. La malla del tejido de punto es un jersey de cadeneta de tipo "locked stitches" con una galga 32. Preferentemente, el tejido de punto obtenido posee un diámetro entre mallas superior a 75 µm.

El diámetro de la funda se elige en función de las dimensiones que se deseen para el dispositivo de refuerzo y del diámetro de la pinza circular sobre la que está destinado a posicionarse el dispositivo de refuerzo.

A continuación se monta la funda, en una etapa 6, sobre una forma tubular 8, representada en la figura 2, preferentemente circular.

15 De acuerdo con una realización preferida, la forma 8 está revestida con una capa antiadherente de PTFE. Está provista en su superficie de una hendidura 10, paralelamente a su recta generatriz.

El conjunto de la funda y de la forma 8 pasa entonces, en la etapa 12, por un recubrimiento de poliácido parcialmente esterificado o eterificado (PAE) en disolución. Esta etapa de recubrimiento comprende una pulverización de poliácido parcialmente esterificado o eterificado y un secado de la funda concomitante o alternado.

20 Las figuras 3 y 4 ilustran un ejemplo de realización de un sistema 20 que lleva a la práctica la etapa de recubrimiento 12.

El sistema 20 comprende un bastidor 21 sobre el que van montadas, en el presente caso horizontalmente, una pluralidad de formas 8.

25 El sistema 20 comprende además un conjunto de boquillas pulverizadoras 24 montadas sobre un soporte 26. Las boquillas 24 se alimentan con solución de PAE mediante un crisol 28 a presión equipado con un manorreductor 30. Como variante no representada, el crisol a presión 28 puede sustituirse por una bomba de engranajes.

Tal como se aprecia en la figura 4, el sistema 20 comprende asimismo un sistema de secado 22, 32 ubicado contrapuesto con relación a las boquillas pulverizadoras 24.

30 En funcionamiento, cada forma 8 está animada de un movimiento de rotación uniforme alrededor de su eje, mientras que el soporte 26 de boquillas se traslada horizontalmente en un movimiento de vaivén, paralelamente al eje de la forma 8.

La forma 8 puede girar alrededor de su eje en continuo o paso a paso con cada traslación del soporte 26 de boquillas.

35 El espesor de recubrimiento de la funda resultante es especialmente función del tiempo de pulverización por unidad de superficie, del caudal de pulverización y de la concentración de la solución de PAE pulverizada. Esta concentración está comprendida entre el 2 y el 5 % en función de la viscosidad de la solución que es, de manera idónea, inferior a 1 Pa.s.

40 De acuerdo con otra forma de realización no representada, la forma 8 y el eje de traslación del soporte 26 de boquillas son verticales. El montaje en horizontal es, con todo, preferible, pues permite, al evitar tener gotas de la solución en la pulverización, mantener un espesor constante de recubrimiento de la funda y una homogeneidad de la superficie recubierta.

Cabe también la posibilidad de prever sobre el soporte 26 una sola boquilla 24, boquilla 24 que está animada entonces de un movimiento de traslación paso a paso vertical y de un movimiento continuo de vaivén horizontal después de cada pulverización de una forma.

45 Cada pulverización del conjunto de las formas viene seguida o acompañada de un secado realizado con el concurso del sistema de secado 22, 32 por convección de aire caliente, con el fin de hacer llegar la funda a un contenido de agua residual inferior al 15 % en el producto acabado.

Se podrían prever otros tipos de secado, por ejemplo por radiación infrarroja, o por contacto, siendo calentadas las formas por una resistencia calefactora o un fluido caloportador.

50 Con objeto de acelerar el secado y limitar el efecto térmico sobre la funda, se puede prever disponer las formas dentro de un recinto a vacío con una ligera aportación calorífica que llega del exterior o del interior del recinto.

A continuación de la etapa de recubrimiento 12 puesta en práctica mediante el sistema 20, se obtiene una funda recubierta que tiene una cara interna de alginato de calcio y una cara externa de PAE.

A título de ejemplos, que no deben considerarse en modo alguno limitativos, la funda obtenida presenta al análisis las siguientes características:

5 Ejemplo 1

Gramaje tejido de punto: 8 a 9 mg/cm²

Gramaje recubrimiento: 3 a 6 mg/cm²

Sodio < 6%

Alginato de calcio > 94%

10 Contenido de agua < 15%.

Ejemplo 2

Gramaje tejido de punto: 4 a 4,5 mg/cm²

Gramaje recubrimiento: 3 a 6 mg/cm²

Sodio < 6%

15 Alginato de calcio > 94%

Contenido de agua < 15%.

Ejemplo 3

Gramaje tejido de punto: 16 a 18 mg/cm²

Gramaje recubrimiento: 3 a 6 mg/cm²

20 Sodio < 6%

Alginato de calcio > 94%

Contenido de agua < 15%.

Ejemplo 4

Gramaje tejido de punto: 8 a 9 mg/cm²

25 Gramaje recubrimiento: 6 a 12 mg/cm²

Sodio < 6%

Alginato de calcio > 94%

Contenido de agua < 15%.

30 La funda obtenida se recorta entonces en la etapa 34 según su longitud, con el concurso de una cuchilla fina siguiendo la hendidura 10 guiadora de la cuchilla sobre la forma 8. Este recorte está representado en la figura 2 mediante trazo de puntos.

En una etapa 36, el tejido plano compuesto material textil / plástico obtenido se coloca en prensa para conservar su aspecto plano.

35 En la etapa 38, el tejido se recorta para realizar un dispositivo de refuerzo que tenga la forma deseada. Este recorte se realiza mediante un útil de corte adecuado, por ejemplo por aplastamiento, por cizalladura de tipo punzón-matriz o por otras técnicas, de tipo chorro de fluido, etc.

El dispositivo médico de refuerzo realizado merced al procedimiento de fabricación según la invención se ha ensayado en anastomosis mecánicas colorrectales con cerdos y ha demostrado su eficacia, especialmente una aceleración de la cicatrización.

40

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de un dispositivo médico absorbible de refuerzo de zonas tisulares, que comprende las etapas de:
- fabricación de una funda a partir de alginato de calcio;
- 5
- montaje (6) de la funda sobre una forma de material antiadhesivo;
 - recubrimiento (12) de la funda por medio de un poliácido parcialmente esterificado o eterificado (PAE) en disolución;
 - recorte (34) de la funda recubierta en el sentido de la longitud para obtener un tejido plano.
- 10
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de fabricación de la funda comprende una etapa previa de fabricación (2) de un hilo de alginato de calcio de tipo gulurónico y una etapa de realización (4) de un tejido de punto con el hilo.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el poliácido parcialmente esterificado o eterificado con el que se recubre la funda presenta un porcentaje de esterificación o de eterificación superior al 70 % e inferior al 90 %, preferentemente cercano al 80 %.
- 15
4. Procedimiento según una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que la etapa de recubrimiento (12) comprende una pulverización de poliácido parcialmente esterificado o eterificado y un secado concomitante de la funda.
- 20
5. Procedimiento según una cualquiera de las anteriores reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa de recubrimiento (12) comprende una pulverización de poliácido parcialmente esterificado o eterificado y un secado alternado de la funda.
6. Procedimiento según una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que la concentración de poliácido parcialmente esterificado o eterificado en dicha solución está comprendida entre el 2 y el 5 %.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la viscosidad de la solución es inferior a 1 Pa.s.
- 25
8. Procedimiento según una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que el contenido en agua residual de la funda tras la etapa de recubrimiento es inferior al 15 %.

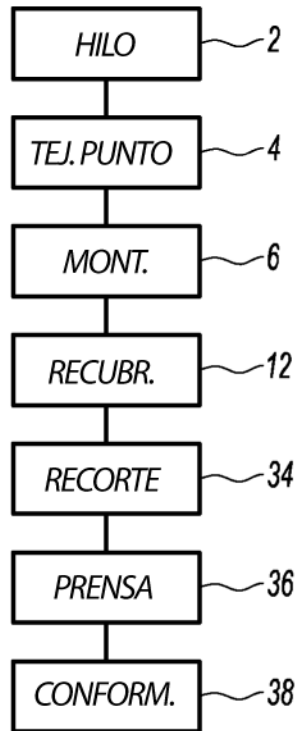


Fig. 1

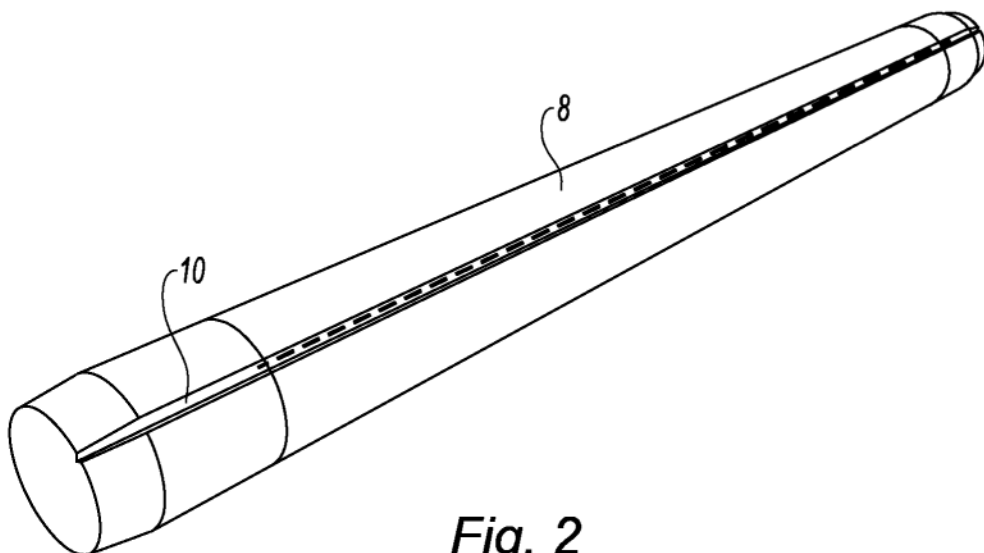


Fig. 2

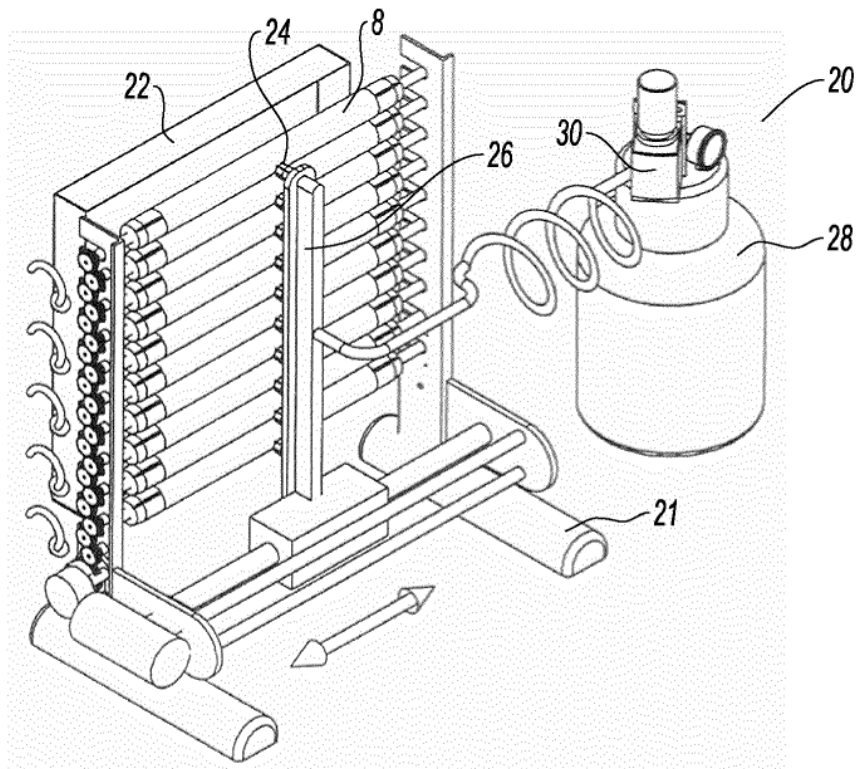


Fig. 3

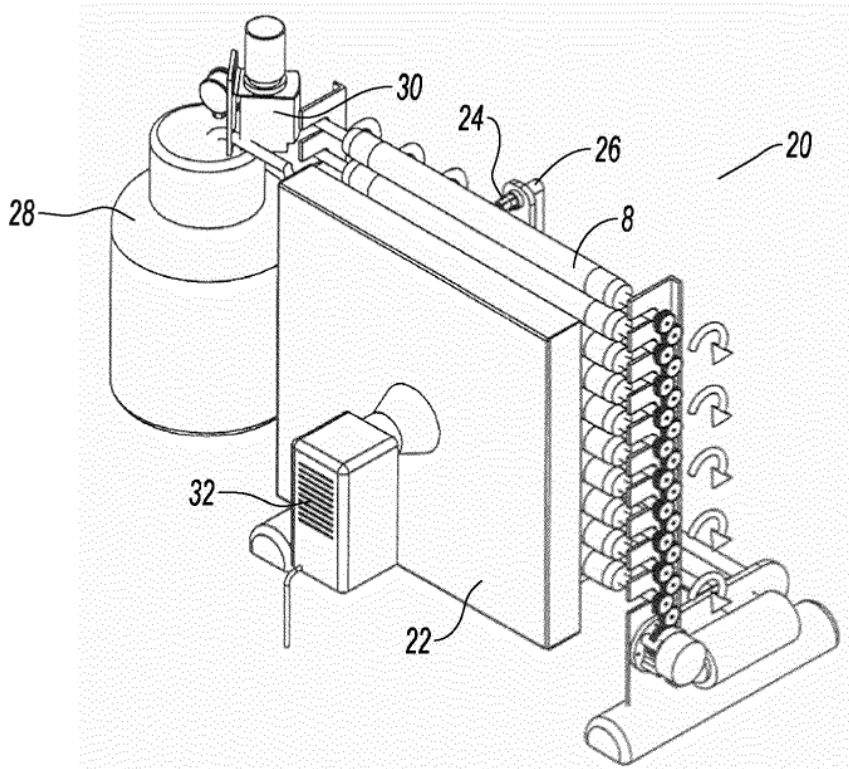


Fig. 4