(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 647 951**

(51) Int. Cl.:

| | |
|---|---|
| ***A61F 2/86*** | (2013.01) |
| ***A61L 27/14*** | (2006.01) |
| ***A61L 27/02*** | (2006.01) |
| ***A61L 27/54*** | (2006.01) |
| ***A61L 31/12*** | (2006.01) |
| ***A61L 31/14*** | (2006.01) |
| ***A61L 31/18*** | (2006.01) |
| ***A61L 31/16*** | (2006.01) |
| ***A61M 27/00*** | (2006.01) |

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2010** **PCT/US2010/000339**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010** **WO10093427**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2010** **E 10741503 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017** **EP 2331029**

(54) Título: **Endoprótesis urinogenitales compuestas de fibra reforzada esterilizadas radioquímicamente y por radiación**

(30) Prioridad:

**12.02.2009 US 378221**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**27.12.2017**

(73) Titular/es:

**POLY-MED, INC. (100.0%)**
**51 Technology Drive**
**Anderson, SC 29625, US**

(72) Inventor/es:

**SHALABY, SHALABY W.;**
**CLINKSCALES, KENNETH W. y**
**GRAY, KENNETH DAVID**

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 647 951 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

Endoprótesis urinogenitales compuestas de fibra reforzada esterilizadas radioquímicamente y por radiación

Campo de la invención

Esta invención se refiere a una endoprótesis urinogenital compuesta absorbible/desintegrable reforzada con fibra, adaptada al paciente, no migratoria, que se esteriliza radioquímicamente con aproximadamente 3 a 15 kGy y se esteriliza por radiación con 25 a 40 kGy de radiación de alta energía para modular su tiempo de permanencia en un conducto urinogenital típico como un uréter con el fin de mantener la permeabilidad ureteral óptima durante períodos predeterminados de tiempo entre 1 y 10 semanas. Al final del período predeterminado específico, se espera que la endoprótesis prácticamente no tenga presencia física en el uréter que pueda interferir con las funciones biológicas pertinentes.

Antecedentes de la invención

Lo más pertinente para esta aplicación son varios aspectos de la aplicación anterior de US2006/178739 A1 que trata de (1) una endoprótesis endoureteral multicomponente absorbible/desintegrable, no migratoria, que es una construcción tubular de una película tubular elastomérica reforzada con fibra, diseñada con al menos un extremo de retención de posición que puede tener la forma de un bucle reversible flexible o pigtail; y (2) endoprótesis reforzada con fibra en donde el refuerzo de fibra es una combinación de bobina de monofilamento radiopaco hecha de un copoliéster poliaxial segmentado, absorbible con micropartículas de sulfato de bario dispersas en el mismo y una malla de punto de trama hecha de hilo multifilamento derivado de un copoliéster poliaxial segmentado, absorbible. Sin embargo, a la solicitud anterior no se hizo mención (1) en relación con la composición reivindicada del componente de construcción con el tiempo de permanencia definido en un conducto tal como el uréter; (2) hacer frente a la forma de facilitar la inserción de la endoprótesis en un tracto de un conducto húmedo, en parte con la ayuda de un cable de empuje y guía, sin comprometer la integridad física de la endoprótesis; y (3) tratar con la forma de empaquetar y esterilizar la endoprótesis y sus componentes complementarios, en el caso del óxido de etileno, el método estándar de esterilización para dispositivos absorbibles, se considere menos que óptimo para su uso. El mutismo de la aplicación anterior sobre estos aspectos clínicamente importantes de una endoprótesis útil proporcionó un incentivo para seguir el tema de estudio de esta invención. Por consiguiente, esta invención trata de una endoprótesis urinogenital compuesta reforzada con fibra, absorbible/desintegrable, que se esteriliza radioquímicamente o se esteriliza por radiación usando la dosis apropiada para modular su tiempo de permanencia en un conducto urinogenital específico, tal como un uréter, durante un período de tiempo predeterminado que varía entre 1 y 10 semanas.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una endoprótesis no migratoria compuesta absorbible/desintegrable, radiopaca, reforzado con fibra, de múltiples componentes para un conducto urinogenital comprendiendo la endoprótesis una matriz tubular hidroestable absorbible, altamente compatible, la matriz está reforzada con una bobina central radiopaca de carga, comprendiendo dicha bobina una composición híbrida absorbible de poliéster/inorgánico radiopaco, y dicha bobina está envuelta con una construcción de malla tricotada que comprende un hilo multifilamento absorbible, en donde la matriz comprende un copoliéster poliaxial segmentado absorbible y un aditivo polimérico hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1 a 70 kDa, siendo el aditivo polietilenglicol, en donde la endoprótesis presenta un perfil de absorción/desintegración radiomodulado y de resistencia a la fuerza de una a diez semanas. En la presente memoria se describe una endoprótesis no migratorio, compuesto radiopaco, absorbible/desintegrable, reforzado con fibra multicomponente para un conducto urinogenital, comprendiendo la endoprótesis un primer componente que comprende una matriz tubular, hidroestable, altamente elástica y absorbible, la matriz está reforzada con una bobina central radiopaca de carga, comprendiendo la bobina una composición híbrida absorbible de poliéster/inorgánico radiopaco, la bobina envuelta con una construcción de malla tricotada que comprende un hilo multifilamento absorbible, en donde la endoprótesis presenta un perfil de absorción/desintegración radiomodulado y de resistencia de una a diez semanas, en donde el conducto urinogenital se selecciona del grupo que consiste en uréteres, uretras, conducto deferente, tubos uterinos, trompas de Falopio y conductos eyaculadores, y en donde la endoprótesis tiene la forma de un tubo que tiene un cuerpo central principal y al menos un extremo de retención de posición que comprende una extensión flexible del cuerpo central principal, y que tiene una forma de bucle con un extremo abierto paralelo al eje del cuerpo central principal después de la inserción en el conducto urinogenital en donde el bucle se puede hacer colineal con la ayuda de un aplicador. Además, la endoprótesis tiene la forma de una endoprótesis endoureteral que tiene un diámetro que es menor que el del conducto urinogenital y el componente de la matriz comprende un absorbible, de alto peso molecular, de baja cristalinidad, copoliéster poliaxial segmentado que exhibe una viscosidad inherente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.0 dL/g y calor de fusión ($\Delta H_f$) de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 J/g y derivado de l-láctido y al menos un monómero adicional seleccionado del grupo que consiste en glicólida, carbonato de trimetileno, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,5-dioxepan-2-ona y una morfolinodiona. En la presente se describe una

endoprótesis no migratoria compuesta absorbible/desintegrable, radiopaca, reforzado con fibra, multicomponente, para un conducto urinogenital, comprendiendo la endoprótesis un primer componente que comprende una matriz tubular, hidroestable, altamente elástica y absorbible, la matriz reforzada con una bobina central radiopaca de carga, comprendiendo la bobina una composición híbrida de poliéster/inorgánico radiopaco absorbible, la bobina envuelta con una construcción de malla tricotada que comprende un hilo multifilamento absorbible, en donde la endoprótesis exhibe una a diez semanas, perfiles de absorción/desintegración y retención de fuerza radiomoduladas, en donde la matriz comprende un copoliéster poliaxial segmentado, absorbible y un aditivo polimérico hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 kDa, el aditivo seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol y polietilenglicol con injerto de extremo con al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en l-láctido, glicolida, carbonato de trimetileno, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,5-dioxepan-2-ona y una morfoliniona, y en donde la matriz comprende un éster de poliéter absorbible que comprende un polieterglicol alifático con injerto de extremo con al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en 1-láctido, glicólido, carbonato de trimetileno, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,5-dioxepan-2-ona y una morfolinodiona y que tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 0.6 a aproximadamente 1.8 dL/g y un calor de fusión general ($\Delta H_f$) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 J/g, y adicionalmente en donde la bobina de refuerzo central radiopaca portadora comprende un monofilamento híbrido que consiste de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 por ciento en peso de micropartículas de sulfato de bario dispersadas en un copoliéster poliaxial cristalino de alto peso molecular que exhibe una viscosidad inherente de aproximadamente 0.6 a aproximadamente 2.0 dL/g y un calor de fusión ($\Delta H_f$) de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 J/g, el copoliéster derivado de glicolida y al menos un monómero adicional seleccionado del grupo que consiste en l-láctido, carbonato de trimetileno, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,5-dioxepan-2-ona y una morfolinodiona. En este documento se describe una endoprótesis no migratoria compuesta absorbible/desintegrable, radiopaca, reforzado con fibra, de múltiples componentes para un conducto urinogenital, la endoprótesis que comprende un primer componente que comprende una matriz tubular hidroestable absorbible, altamente compatible, la matriz está reforzada con una bobina central radiopaca de carga, comprendiendo la bobina una composición híbrida de poliéster/radiopaco inorgánico absorbible, la bobina envuelta con una construcción de malla tricotada que comprende un hilo multifilamento absorbible, en donde la endoprótesis exhibe un perfil de absorción/desintegración y absorción radiomodulada de una a diez semanas, en donde el hilo multifilamento absorbible de la malla tricotada comprende un copoliéster poliaxial segmentado cristalino de alto peso molecular que presenta una viscosidad inherente de aproximadamente 0.6 a aproximadamente 2.3 dL/g. y un calor de fusión ($\Delta H_f$) de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 J/g, el copoliéster derivado de glicolida y al menos un monómero cíclico adicional de l-láctido, carbonato de trimetileno, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,5-dioxepan-2-ona y una morfolinodiona, y en donde la endoprótesis se envasa en un paquete de láminas herméticamente selladas, secas, y se irradia con de aproximadamente 3 a aproximadamente 35 kGy de radiación de alta energía. Alternativamente, en donde la endoprótesis vascular se empaqueta en un paquete de láminas metálicas herméticamente selladas y se irradia con de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 kGy de rayos gamma o radiación de haz de electrones. En la presente se describe una endoprótesis no migratoria compuesta absorbible/desintegrable, radiopaca, reforzada con fibra, multicomponente, para un conducto urinogenital, comprendiendo la endoprótesis un primer componente que comprende una matriz tubular, hidroestable, altamente elástica y absorbible, la matriz está reforzada con una bobina central radiopaca de carga, comprendiendo la bobina una composición híbrida absorbible de poliéster/inorgánico radiopaco inorgánico, la bobina envuelta con una construcción de malla tricotada que comprende un hilo multifilamento absorbible, en donde la endoprótesis presenta un perfil de absorción/desintegración radiomodulado y de resistencia de una a diez semanas y en donde la endoprótesis se empaqueta en seco en un paquete de lámina herméticamente sellado que contiene un paquete generador de formaldehído, y se irradia con aproximadamente 3 a aproximadamente 15 kGy de rayos gamma o radiación de haz de electrones. En la presente se describe una endoprótesis no migratoria compuesta absorbible/desintegrable, radiopaco, reforzada con fibras, de múltiples componentes para un conducto urinogenital, comprendiendo la endoprótesis un primer componente que comprende un absorbente, matriz tubular hidroestable altamente compatible, la matriz está reforzada con una bobina central radiopaca de carga, la bobina que comprende una composición híbrida absorbible de poliéster/inorgánico radiopaco, al menos tres hilos absorbibles que recubren la bobina y se extienden a lo largo del eje longitudinal de la endoprótesis, las cadenas que comprenden un copoliéster derivado de al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en l-láctido, glicólido, carbonato de trimetileno, ε-caprolactona, p-dioxanona, 1,5-dioxepan-2-ona y una morfoliniona, en donde la endoprótesis muestra un perfil de absorción/desintegración radiomodulado y de fuerza de una a diez semanas y en donde los filamentos absorbibles se seleccionan del grupo que consiste en un hilo monofilamento que tiene un diámetro entre aproximadamente 20 y aproximadamente 150 micrómetros, un hilo de 20 filamentos, de 60 a 100 denier, y un hilo multifilamento trenzado que tiene un diámetro de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.2 mm. En la presente se describe una endoprótesis no migratoria compuesta absorbible/desintegrable, radiopaco, reforzado con fibra, multicomponente, para un conducto urinogenital, comprendiendo la endoprótesis un primer componente que comprende una matriz tubular, hidroestable, altamente elástica y absorbible, la matriz está reforzada con una bobina central radiopaca de carga, comprendiendo la bobina una composición híbrida absorbible de poliéster/inorgánico radiopaco, la bobina envuelta con una construcción de malla tricotada que comprende un hilo multifilamento absorbible, en donde la endoprótesis presenta una absorción/desintegración radiomodulada de una a diez semanas, y perfiles de retención de resistencia en los que dicha endoprótesis comprende al menos un agente bioactivo seleccionado del grupo que consiste en antimicrobiano, antiviral, antineoplásico, antianestésico, agentes antiinflamatorios, analgésicos y promotores del crecimiento celular

y en los que el al menos un agente bioactivo comprende un agente antimicrobiano y en donde el agente antimicrobiano comprende un agente antibacteriano seleccionado del grupo que consiste en triclosan, clindamicina, mitomicina, doxiciclina, y metronidazol y además en donde el al menos un agente bioactivo comprende un agente antimicrobiano y en el que el agente antimicrobiano comprende un agente antifúngico seleccionado del grupo que consiste en miconazol, fluconazol y ketoconazol. En la presente se describe una endoprótesis no migratoria compuesta absorbible/desintegrable, radiopaca, reforzada con fibra, multicomponente, para un conducto urinogenital, comprendiendo la endoprótesis un primer componente que comprende una matriz tubular, hidroestable, altamente elástica y absorbible, la matriz está reforzada con una bobina central radiopaca de carga, comprendiendo la bobina una composición híbrida de poliéster/inorgánico radiopaco inorgánico absorbible, la bobina envuelta con una construcción de malla tricotada que comprende un hilo multifilamento absorbible, en donde la endoprótesis exhibe una de una a diez semanas, perfiles de absorción/desintegración y absorción de resistencia radiomodulada en los que dicha endoprótesis comprende al menos un agente bioactivo seleccionado del grupo que consiste en antimicrobiano, antiviral, antineoplásico, antianestésico, antiinflamatorio, analgésico, y agentes promotores del crecimiento celular y en los que el al menos un agente bioactivo comprende un agente antineoplásico y en el que el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel y 5-fluorouracilo.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Una población geriátrica creciente y las complicaciones de salud asociadas debido a la funcionalidad comprometida de diferentes conductos urinogenitales dirigieron la atención de los investigadores contemporáneos a explorar medidas correctivas dependientes del tiempo que dependen del uso de dispositivos temporales hechos de polímeros absorbibles/biodegradables que pueden formularse para ser desintegrables y radiográficamente detectable. Esto también evita la necesidad de eliminación después de la conclusión de sus funciones correctivas. Las aplicaciones típicas de esta estrategia clínica fueron objeto de recientes solicitudes de patente sobre endoprótesis endourológicas absorbibles y absorbibles/desintegrables radiopacas (solicitud de patente estadounidense Nº 11/346.117; 11/204.822 y 60/650.240). Sin embargo, esta técnica anterior no abordaba los requisitos específicos de la patente, dependiendo de la edad, tipo de conductos urinogenitales (por ejemplo, uretra, uréter, conducto deferente y trompa de Falopio), tipo de dolencia y nivel de urgencia y otros factores, como la comodidad del paciente durante el despliegue del dispositivo. Por consiguiente, esta invención se centra en el uso de (1) aditivos hidrófilos, tales como polietilenglicol y sus copolímeros, así como sus derivados acilados, con el polímero matriz, para mejorar la lubricidad de la superficie del dispositivo y por lo tanto la comodidad del paciente durante el despliegue; (2) esterilización radioquímica con 3 a 15 kGy de radiación gamma o haz E para lograr esterilidad reproducible mientras se controla la dosis de radiación para modular la absorción/desintegración y perfiles de pérdida de resistencia: la dosis más alta acelera la tasa de degradación y acorta el tiempo de permanencia en el sitio biológico; (3) esterilización tradicional por radiación de alta energía en presencia de aire seco o ambientes de nitrógeno para lograr esterilidad reproducible y también para modular la absorción/desintegración y el perfil de resistencia al variar la dosis de radiación entre 25 y 40 kGy, con o sin cambiar la tasa de dosis para acentuar el efecto de la radiación (usando radiación gamma o E-beam), particularmente cuando el ambiente de gas en el paquete herméticamente sellado es aire seco o nitrógeno; y (4) un agente activo bioactivo, que incluye triclosán, para reducir la incidencia de infección en el sitio biológico. En consecuencia, las enseñanzas de la presente invención implican las etapas inventivas adecuadas para abordar los puntos mencionados anteriormente.

Se proporcionan ilustraciones adicionales de la presente invención mediante los siguientes ejemplos:

**Ejemplo 1**

Síntesis y características del copolímero de glicólido radiopaco, triaxial y segmentado (MG5-B) para su uso en la producción de bobinas

El aparato de reacción estaba compuesto por una caldera de acero inoxidable de 1 L con una tapa de vidrio de 3 cuellos equipada con una unidad de agitación mecánica superior, un adaptador de vacío y una entrada de nitrógeno. Después de obtener un vacío ≤ 0,5 mmHg, el aparato se purgó con nitrógeno. El iniciador polimérico, paxTMC-1, es un carbonato de politrimetileno (TMC) iniciado por trimetilolpropano en una proporción de monómero a iniciador de 15. Una carga inicial de paxTMC-1 (9,15 g), presecadas a 220°C micropartículas de sulfato de bario (245 g, diámetro = 1-4 μm), glicolida (313.8 g, 2.7048 moles) y ε-caprolactona (132.1 g, 1.1592 moles) fue agregado a la caldera. El aparato se bajó luego a un baño de aceite.

El aparato y su contenido se colocaron al vacío a 40°C durante 1 hora. El sistema luego se purgó con nitrógeno. La temperatura del baño de aceite se aumentó a 95°C y el contenido se mezcló completamente. Una vez mezclada la carga final, se añadió una solución en tolueno 0.2 M de octanoato estañoso (2.576 mL, 5.152x $10^{-4}$ moles). La temperatura del baño de aceite se aumentó a 180°C y se continuó mezclando el mayor tiempo posible, luego la reacción se mantuvo a 180°C durante 7 horas.

El polímero se congeló, se retiró y se molió. El material molido fue tamizado. El polímero se transfirió a un matraz de vidrio con forma de pera de 2 L y se colocó en un rotavapor Buchi. Después de obtener un vacío de 0.25 mmHg, el matraz se bajó a un baño de aceite. La temperatura se aumentó a 40°C. Después de 2 horas a 40°C, la temperatura del baño de aceite se aumentó a 80°C. Después de 1 hora a 80°C, la temperatura se aumentó a 110°C. La temperatura se mantuvo a 110°C durante 4 horas.

El contenido inorgánico se determinó usando la prueba de cenizas ASTM para estar entre 38-40%. La viscosidad inherente usando Hexafluoroisopropanol como disolvente fue de aproximadamente 0.95 dl/g. La temperatura de fusión y el calor de fusión, según se determinó mediante calorimetría de barrido diferencial, fueron aproximadamente 215°C y aproximadamente 35 J/g, respectivamente.

**Ejemplo 2**

Hilado por fusión y propiedades de monofilamentos radiopacos utilizando MG5-B del ejemplo 1 y su procesamiento en un andamio en espiral (CS)

Se usó una extrusora de un solo tornillo con cuatro zonas para extruir el polímero en monofilamento. El polímero del Ejemplo 1 se extruyó usando una matriz de 0.6 mm. Se usó un paquete de filtro de 325 líneas por pulgada. La zona 1 se mantuvo a 100°C. La zona 2 se mantuvo a 175°C. La zona 3 se mantuvo a 212°C. La zona 4/spin pack se mantuvo a 214°C. La bomba dosificadora se hizo funcionar a 8 rpm mientras que el rodillo de recogida se ajustó a 40-60 rpm. El monofilamento recogido tenía diámetros entre 0.58 mm y 0.61 mm. La fibra se extrajo a 4.5X en la primera etapa a 55°C y 0.5X en la segunda etapa a 70°C, dando como resultado un diámetro de 0.30 mm a 0.33 mm. La contracción libre fue del 8.85% al 10.43% a 50°C. La fibra se relajó la mitad de la contracción libre más el 2% a 70°C. La fibra resultante tenía una carga máxima de aproximadamente 13N y era dimensionalmente estable.

El monofilamento radiopaco procesado se enrolló luego de forma helicoidal sobre un cordón de teflón de 0.55" de diámetro que mantenía el diámetro interno del andamio. El material se aplicó usando un dispositivo personalizado, colocando de 33 a 35 bobinas por pulgada.

**Ejemplo 3**

Síntesis y caracterización de un copolímero de glicólico triaxial y segmentado (MG-9) para su uso en la preparación de andamios de punto

El aparato de reacción estaba compuesto por una caldera de acero inoxidable de 1 L con una tapa de vidrio de 3 cuellos equipada con una unidad de agitación mecánica superior, un adaptador de vacío y una entrada de nitrógeno. Después de obtener un vacío de 0.5 mmHg, el aparato se purgó con nitrógeno. Se añadió a la caldera una carga inicial de paxTMC-1 (16.0 g), como se menciona en el Ejemplo 1, ε-caprolactona (38.6 g, 0.3382 moles) y Glycolide (745.4 g, 6.4262 moles). El aparato se bajó luego a un baño de aceite.

El hervidor y el contenido se calientan a 110°C y se mezclan bajo presión positiva de nitrógeno. Una vez que el iniciador polimérico parece estar completamente disuelto en el monómero, se añadió una solución en tolueno 0.2 M de octanoato estañoso (0.966 ml, 1.933 x $10^{-4}$ moles). La temperatura aumenta a 180°C. La agitación se detiene cuando la mezcla de polímero se vuelve viscosa. La reacción se mantiene a 180°C durante 5 horas.

El polímero se congeló, se retiró y se molió. El material molido fue tamizado. El polímero se transfirió a un matraz de vidrio con forma de pera de 2L y se colocó en un rotavapor Buchi. Después de obtener un vacío de 0.5 mmHg, el matraz se bajó a un baño de aceite. La temperatura se aumentó a 40°C. Después de 2 horas a 40°C, la temperatura del baño de aceite se aumentó a 80°C. Después de 1 hora a 80°C, la temperatura se aumentó a 110°C. La temperatura se mantuvo a 110°C durante 4 horas.

La viscosidad inherente utilizando hexafluoroisopropanol como disolvente fue de aproximadamente 1,3 dl/g. La temperatura de fusión, según se determinó mediante calorimetría de barrido diferencial, fue de aproximadamente 218°C.

**Ejemplo 4**

Hilado por fusión y propiedades del hilado multifilamento utilizando MG-9 del ejemplo 3 y su procesamiento en un andamio de punto (KS)

Se usó una extrusora de un solo husillo con cinco zonas para extruir el polímero en multifilamento. El polímero del Ejemplo 3 se extruyó usando una matriz de 20 orificios con orificios de 0.018" de diámetro. Se utilizó un paquete de filtro de 400 líneas por pulgada. La zona 1 se mantuvo a 190°C. La zona 2 se mantuvo a 210°C. La zona 3 se

mantuvo a 222°C. La zona 4/Bomba se mantuvo a 228°C. La zona 5/Spin Pack se mantuvieron a 228°C. La bomba dosificadora Zenith de 0.584 cc/rev se accionó a 6.0 rpm mientras que el rodillo de control del denier se ajustó a una velocidad lineal de 315 metros/minuto. La fibra se orientó entonces sobre tres godets de alta velocidad que viajaban a 320, 465, 480 M/min y se calentaron a 60, 80, 26°C respectivamente. El multifilamento recogido se reorientó a velocidades de 250 M/min a 280 M/min, y a una temperatura de 100°C. La fibra resultante tenía una tenacidad de 3,26 y un denier de 80,4.

El multifilamento procesado se plegó una vez para generar una fibra de 40 filamentos y luego se tejió por trama usando un calcetero circular de cordero sobre el armazón arrollado del Ejemplo 2 de una manera continua. Se utilizó un cilindro de tricotado de 7/8" con 12 agujas de calibre de recorrido para formar el andamio tricotado sobre el andamio en espiral.

**Ejemplo 5**

Síntesis y caracterización de un copolímero triaxial l-lactida segmentado (SVG-12) para su uso como una matriz compuesta reforzada (CM)

El aparato de reacción estaba compuesto por un reactor de acero inoxidable de 4L equipado con una unidad de agitación mecánica superior, un adaptador de vacío y una entrada de nitrógeno. Después de obtener un vacío ≤ 0.5 mmHg, el aparato se purgó con nitrógeno. El aceite se calienta y circula a través del reactor encamisado para controlar la temperatura. Una carga inicial de glicolida (254.9 g, 2.1976 moles), carbonato de trimetileno (348.7 g, 3.4185 moles), trietanolamina presecada (3.0319 g, 2.0348 x $10^{-2}$ moles), octanoato estañoso (354.5 mg, 8.752 x $10^{-4}$ moles), y se añadió ε-caprolactona (974,3 g, 8,5463 moles) a un matraz de 2L y se secó a alto vacío durante 1.25 horas a 40°C. El matraz se añadió luego al reactor de 4L.

El sistema luego se purgó con nitrógeno. La temperatura del aceite se aumentó a 175°C y el contenido se mezcló completamente durante 6.5 horas y luego se redujo la temperatura. Una vez mezclada, se añadió la carga final de glicolida (226.6 g, 1.9534 moles) y l-Lactida (1195.5 g, 8.3021 moles). La temperatura del aceite se aumentó a 135°C y se mantuvo durante 19 horas.

El polímero se eliminó y se disolvió a una concentración de 4 mililitros por 1 gramo en diclorometano (DCM) para que el polímero pueda precipitarse en alcohol isopropílico a -60°C (IPA) y cualquier monómero permanecerá disuelto y se enjuagará. El polímero se deja secar a un peso constante.

La viscosidad inherente usando cloroformo como disolvente fue de aproximadamente 1.4 dl/g. La temperatura de fusión y el calor de fusión, según se determinó mediante calorimetría de barrido diferencial, fueron aproximadamente 110°C y aproximadamente 7.2, respectivamente. El $M_n$ y el $M_w$ se determinaron mediante GPC en diclorometano ($M_n$ = 85 kDa y $M_w$ = 146 kDa).

**Ejemplo 6**

Montaje de una construcción típica de endoprótesis ureteral compuesto

Preparación de solución de matriz polimérica - Se preparó una solución de polímero que contenía SVG-12 del Ejemplo 5, polietilenglicol ($M_w$ = 4600) y acetona mediante la adición de 1600 mililitros de acetona a un recipiente de 64 onzas, seguido de la adición de 16.0 gramos de PEG 4600 y 144.0 gramos de SVG-12 purificado. La solución se encerró y se usó un breve calentamiento para facilitar la disolución. La jarra se colocó en un aparato de laminación automático hasta que se alcanzó la disolución completa.

Impregnación continua de núcleo tricotado - El núcleo tricotado seco se impregnó con una matriz polimérica de SVG-12 y PEG 4600 utilizando un proceso de impregnación de matriz continua que implicó el movimiento continuo del material de núcleo tricotado a través de un baño de solución de polímero de 0.75 litros. El núcleo tricotado se desenrolló desde el comienzo del aparato de impregnación e inmediatamente se introdujo en el baño de solución de polímero, donde dos poleas sumergidas en línea mantuvieron el material del andamio sumergido durante toda la longitud del baño. A medida que el material impregnado salía del baño, pasaba a través de un tubo de secado de circulación de aire calentado a 40°C, luego un elemento de acero inoxidable calentado a 50°C, y luego el material impregnado se enrollaba en una bobina receptora final.

Formación de forma de núcleo tricotado impregnado - El material impregnado se envolvió en bastidores hechos a la medida equipados con dos barras paralelas de acero inoxidable de 0.5 pulgadas de diámetro, que podrían ajustarse para la distancia de separación para controlar la longitud final de la endoprótesis. El núcleo recién impregnado, tejido se envolvió en estos bastidores de una manera continua. Los bastidores fueron recocidos a 130°C durante 30 minutos, y luego los bastidores se dejaron enfriar a temperatura ambiente en una campana de flujo laminar. Se

retiraron múltiples endoprótesis de cada gradilla cortando el material de andamiaje en posiciones apropiadas a lo largo de las posiciones interiores de las varillas de separación de las gradillas de formación de forma. Estas endoprótesis, que aún contenían un núcleo de teflón, se modificaron mediante la adición de un marcador UVJ a cada vástago de la endoprótesis dentro de un centímetro de lo que finalmente se convertiría en el bucle proximal de cada endoprótesis. A continuación, los bucles proximales de todas las endoprótesis recibieron un recubrimiento adicional sumergiendo a mano cada bucle proximal en 150 mililitros de una solución de polímero SVG-12 al 10% (p/v; 9,3% SVG-12; 0,7% PEG 4600)y PEG 4600 en acetona. Las endoprótesis se colgaron mediante bucles distales en una campana de flujo laminar para secar. Luego, se extrajeron los núcleos de teflón de cada endoprótesis asegurando un extremo del teflón a unos alicates fijadores de tenaza con posición fija, mientras que el extremo opuesto del teflón se estiraba utilizando un segundo juego de alicates de agarre. Se hizo un corte limpio en el núcleo de Teflón estirado en el extremo asegurado, y luego se retiró el núcleo de teflón de diámetro reducido a través de la endoprótesis y se descartó. Finalmente, cada endoprótesis fue recortado según las especificaciones apropiadas.

**Ejemplo 7**

Diseño de paquete y empaquetado de UST del Ejemplo 6

El UST, como se describe en el Ejemplo 6, se empaqueta en una bandeja que se hizo de un poliéster adecuado para su uso en la esterilización por radiación. Un trazador de líneas que cabe en la bandeja tiene pestañas que retienen la endoprótesis en su ubicación. La bandeja tiene una sección superior e inferior con dispositivos de cierre en ambos extremos y proporciona protección a la endoprótesis durante el envío y el almacenamiento. La bandeja también se coloca en una bolsa de aluminio, que proporciona una barrera contra la humedad, para proteger el UST.

**Ejemplo 8**

Esterilización por radiación de UST del ejemplo 6 y evaluación de las propiedades del dispositivo estéril

La esterilización de la UST del Ejemplo 6, el paquete como se describe en el Ejemplo 7 se realizó usando 25 KGy de radiación gamma.

La temperatura de fusión, según lo determinado por la calorimetría de barrido diferencial, fueron 52-62, 114-144, 198-208 y 206-216°C, respectivamente. La funcionalidad de la endoprótesis se determinó mediante pruebas mecánicas. Esto implica: (1) determinar la compresión axial (para asegurar que la endoprótesis sea insertable con las técnicas de colocación tradicionales) que se encontró que era aproximadamente 4N; (2) determinar la compresión radial para una sección de 1" de la endoprótesis que se encontró que era aproximadamente 94N; (3) medir la retención del rizo que se encontró que era aproximadamente 0.5N; y (4) medir el límite elástico total de la endoprótesis que reveló un valor de aproximadamente 93N. Se descubrió que la pérdida de masa después de una semana in vitro a pH 7.2 y 37°C era del 3.3% para la endoprótesis no esterilizado y del 6.3% para la endoprótesis esterilizado con Gamma.

**Ejemplo 9**

Preparación y propiedades de una endoprótesis endoureteral antimicrobiano (A-UST)

La preparación de una solución de matriz polimérica del Ejemplo 6 se ajustó para incluir triclosan a una concentración de 0.5% o 1% del peso del polímero sólido. La prueba de susceptibilidad antimicrobiana demostró que la endoprótesis de Uriprene proporcionaba una liberación sostenida del fármaco y mostraba un efecto inhibitorio significativo sobre S. aureus durante al menos 8 días.

**REIVINDICACIONES**

1. Una endoprótesis no migratoria compuesta absorbible/desintegrable, compuesto radiopaco, una endoprótesis no migratoria para un conducto urinogenital, la endoprótesis que comprende una matriz tubular absorbible, altamente compatible, hidroestable,

la matriz está reforzada con una bobina central radiopaca de carga,

dicha bobina que comprende una composición híbrida absorbible de poliéster/ inorgánico radiopaco, y

dicha bobina está envuelta con una construcción de malla tricotada que comprende un hilo multifilamento absorbible,

en donde la matriz comprende un copoliéster poliaxial segmentado absorbible y un aditivo polimérico hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1 a 70 kDa, siendo el aditivo polietilenglicol,

en donde la endoprótesis presenta un perfil de absorción/desintegración radiomodulada y de resistencia a la fuerza de una a diez semanas.

2. Una endoprótesis no migratoria compuesta, radiopaca, absorbible/desintegrable, con fibras reforzadas con fibras de múltiples componentes para un conducto urinogenital como se establece en la reivindicación 1, en donde el conducto urinogenital se selecciona del grupo que consiste en uréteres, uretras, conducto deferente, tubos uterinos, trompas de Falopio y conductos eyaculadores.

3. Una endoprótesis no migratoria absorbible/desintegrable, reforzado con fibra, compuesta radiopaca multicomponente para un conducto urinogenital según la reivindicación 1, en donde la endoprótesis tiene la forma de un tubo que tiene un cuerpo central principal y al menos un extremo de retención de posición que comprende una extensión flexible del cuerpo central principal, y que tiene una forma de bucle con un extremo abierto paralelo al eje del cuerpo central principal después de la inserción en el conducto urinogenital en donde el bucle se puede hacer colineal con la ayuda de un aplicador.

4. Una endoprótesis multi-componente no migratoria absorbible/desintegrable, reforzada con fibras, compuesta radiopaca, para un conducto urinogenital según la reivindicación 3 en forma de una endoprótesis endoureteral que tiene un diámetro menor que el del conducto urinogenital.

5. Una endoprótesis multicomponente no migratorio absorbible/desintegrable, reforzado con fibras, compuesto radiopaco para un conducto urinogenital según la reivindicación 1, en donde la endoprótesis se envasa en un paquete de láminas metálicas herméticamente selladas y se irradia con una radiación de alta energía de 3 a 35 kGy.

6. Una endoprótesis multicomponente no migratoria absorbible/desintegrable, reforzado con fibras, compuesta radiopaca y para un conducto urinogenital como se establece en la reivindicación 1, en donde la endoprótesis se envasa en un paquete de láminas herméticamente selladas y se irradia con 30 a 40 kGy de rayos gamma o radiación de haz de electrones.

7. Una endoprótesis multicomponente no migratoria absorbible/desintegrable, compuesto radiopaco, reforzado con fibra, para un conducto urinogenital según la reivindicación 1, en donde la endoprótesis se envasa en un paquete de láminas herméticamente sellado y seco que contiene un paquete generador de formaldehído, y se irradia con 3 a 15 kGy de rayos gamma o radiación de haz de electrones.

8. Una endoprótesis multicomponente no migratorio absorbible/desintegrable, reforzada con fibras, compuesta radiopaca, para un conducto urinogenital según se establece en la reivindicación 1, que comprende además al menos un agente bioactivo seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, antivirales, antineoplásicos, antianestésicos, antiinflamatorios, analgésicos y promotores del crecimiento celular.