

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 057**

51 Int. Cl.:

A61L 17/12 (2006.01)

A61B 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2014** **PCT/US2014/054226**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015** **WO15065588**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2014** **E 14767244 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019** **EP 3062831**

54 Título: **Fibras de monofilamento de poli (p-dioxanona-co-glicolida) absorbible que poseen retención de la resistencia a medio plazo después de la implantación**

30 Prioridad:

31.10.2013 US 201314068226

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

27.02.2020

73 Titular/es:

**ETHICON, INC. (100.0%)
P.O. Box 151, U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876 , US**

72 Inventor/es:

**ANDJELIC, SASA;
KEILMAN, KENNETH y
JAMIOLKOWSKI, DENNIS D.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 745 057 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 de monofilamento de poli (p-dioxanona-co-glicolida) absorbible que poseen retención de la resistencia a medio plazo después de la implantación

Campo técnico

El campo de la técnica al que se refiere esta invención son las suturas absorbibles, más específicamente las suturas quirúrgicas de monofilamento absorbibles hechas de polímeros absorbibles que tienen nuevas propiedades, incluyendo propiedades *in vivo*.

Antecedentes de la invención

Las suturas quirúrgicas y las agujas quirúrgicas unidas son bien conocidas en la técnica para su uso en una variedad de procedimientos quirúrgicos convencionales. Por ejemplo, tales suturas pueden usarse para aproximar el tejido alrededor de incisiones o laceraciones en capas epidérmicas y capas de la fascia subyacentes, unir extremos de los vasos sanguíneos, unir tejido a dispositivos médicos como válvulas cardíacas, reparar órganos del cuerpo, reparar tejido conectivo, etc. Las suturas quirúrgicas convencionales pueden estar hechas de materiales biocompatibles conocidos, particularmente materiales poliméricos biocompatibles sintéticos y naturales, que pueden ser no absorbibles o absorbibles. Los ejemplos de materiales poliméricos no absorbibles sintéticos útiles para fabricar suturas no absorbibles incluyen poliésteres, poliolefinas, fluoruros de polivinilideno y poliamidas. Los ejemplos de materiales poliméricos absorbibles sintéticos útiles para fabricar suturas absorbibles incluyen polímeros y copolímeros hechos de lactonas como lactidas, glicolida, *p*-dioxanona, ϵ -caprolactona y carbonato de trimetileno. El término absorbible pretende ser un término genérico, que también puede incluir bioabsorbible, reabsorbible, bioabsorbible, degradable o biodegradable.

Las suturas absorbibles son preferidas por los cirujanos para su uso en muchos procedimientos quirúrgicos debido a varias ventajas y propiedades que poseen tales suturas. Las suturas absorbibles deben ser capaces de proporcionar la resistencia a la tracción deseada *in vivo* durante un período de tiempo suficiente para permitir la curación efectiva del tejido. La curación de la herida depende de la naturaleza del tejido específico, así como de las características de curación del individuo que se somete al procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, es probable que el tejido pobremente vascularizado se cure más lentamente que el tejido altamente vascularizado; de igual manera, los pacientes diabéticos y los ancianos también tienden a curarse más lentamente. Por lo tanto, hay oportunidades para proporcionar materiales de sutura que puedan ajustarse a las características de curación de una variedad de heridas. Cualquier implante, como una sutura, aparece como un cuerpo extraño para el sistema inmunológico del paciente. Tras la absorción de una sutura absorbible, el material polimérico que comprende la sutura se elimina del cuerpo, proporcionando de este modo, se cree, un mejor resultado para el paciente. El resultado puede mejorarse por varios motivos, incluyendo disminución del dolor postoperatorio, reducción del riesgo de infecciones a largo plazo y una mejor comodidad para el paciente. Además, se sabe que los dispositivos médicos implantables, incluyendo las suturas, pueden proporcionar una plataforma para la unión de bacterias y la posterior formación de biopelículas bacterianas. La absorción y eliminación de las suturas absorbibles puede dar como resultado una disminución significativa de las infecciones y una formación de biopelículas disminuida en el sitio de la herida.

Las suturas absorbibles pueden fabricarse como suturas de monofilamento o como suturas de multifilamento trenzadas. Las suturas de monofilamento son de particular interés debido a varias propiedades ventajosas, que incluyen una menor potenciación de la infección, un mejor deslizamiento del nudo, menos arrastre del tejido y, en general, menos reacciones del tejido atribuibles al área de superficie más pequeña general. Las suturas de multifilamento tienen ventajas asociadas, incluyendo características de flexibilidad o de seguridad de la mano y el nudo. Las suturas de multifilamento pueden tener desventajas en ciertos aspectos de su uso. Una desventaja percibida particular de una sutura de multifilamento trenzada es la tendencia a absorber fluidos a lo largo de la longitud de la sutura. Se cree que esto es atribuible a la presencia de intersticios entre los filamentos trenzados que crean una vía de fluido. Esta vía de fluido puede permitir que las bacterias viajen fácilmente con fluidos a lo largo de la longitud de la sutura, ya que los fluidos se absorben a lo largo de esta vía de fluidos con la posibilidad de que una infección se mueva a lo largo de la sutura implantada en el sitio de reparación del tejido. Otra desventaja es que las suturas de multifilamento deben trenzarse a partir de fibras de diámetro más pequeño, añadiendo otro paso de fabricación.

Debe entenderse que si un polímero absorbible puede convertirse en una sutura de multifilamento satisfactoria, no necesariamente se puede convertir en una sutura de monofilamento satisfactoria. Las suturas de monofilamento deben basarse en polímeros que muestren una blandura inherente; esta característica se refleja a menudo en una baja temperatura de transición vítrea (T_g). Por tanto, una sutura de multifilamento muy satisfactoria basada en 10/90 de poli((L-)-lactida-co-glicolida) generalmente no haría una sutura de monofilamento satisfactoria ya que este copolímero tiene una temperatura de transición vítrea por encima de la temperatura ambiente, lo que hace que las fibras de monofilamento de cualquier diámetro substancial sean bastante rígidas.

Otro aspecto importante de un polímero absorbible, si se va a convertir en una sutura de monofilamento, es la necesidad de que sea dimensionalmente estable. Por tanto, a medida que aumenta la orientación molecular del polímero durante el procesamiento de la fibra para aumentar la resistencia, aumenta la fuerza impulsora para contraer y deformar. Esto es particularmente problemático con los polímeros de baja temperatura de transición vítrea usados para elaborar suturas de monofilamento. Se proporciona estabilidad dimensional a la sutura en virtud de la cristalización rápida del polímero durante la formación de las fibras. Por consiguiente, se evita que el polímero altamente orientado de una sutura de monofilamento resistente se contraiga o deforme debido a la presencia de esta característica morfológica - cristalinidad suficiente.

Las suturas absorbibles están diseñadas para tener las características físicas necesarias para asegurar un comportamiento *in vivo* deseable y eficaz. Específicamente, las suturas necesitan una resistencia a la tracción apropiada durante el período de curación requerido; esto se caracteriza típicamente como retención de la resistencia a la rotura. A medida que las ventajas de las suturas absorbibles continúan siendo más reconocidas y aceptadas, hay una necesidad de suturas que tengan diferentes perfiles de retención de resistencia a la rotura que se correspondan con los diferentes requisitos de tejido presentados en una variedad de procedimientos quirúrgicos. Para obtener las propiedades de diseño requeridas, es necesario proporcionar polímeros absorbibles y procesos de fabricación que produzcan suturas absorbibles con las propiedades requeridas.

La retención de propiedades mecánicas después de la implantación es a menudo una característica muy importante y crítica de un dispositivo médico absorbible. El dispositivo debe conservar la integridad mecánica hasta que el tejido se haya curado lo suficiente. En algunos tejidos corporales, la curación se produce más lentamente, requiriendo una retención prolongada de la integridad mecánica. Como se ha mencionado anteriormente, esto se asocia a menudo con tejido que tiene una vascularización pobre. De igual manera, hay otras situaciones en las que un paciente dado puede ser propenso a una mala curación, por ejemplo, el paciente diabético. Sin embargo, hay muchas situaciones en las que se produce una curación rápida, que requiere el uso de dispositivos médicos de absorción rápida, como las suturas; esto se asocia a menudo con una vascularización excelente. Los ejemplos de casos en los que pueden usarse tales suturas de absorción rápida incluyen, pero no están limitados a, ciertas cirugías pediátricas, cirugía oral, reparación del peritoneo después de una episiotomía, y cierres de heridas superficiales.

Cuando se produce una curación rápida, el perfil de retención mecánica del dispositivo médico podría reflejar una pérdida más rápida de propiedades. Concomitante con esto es la tasa de absorción (bioabsorción o resorción), es decir, el tiempo requerido para que el dispositivo médico desaparezca del sitio quirúrgico.

Los polímeros absorbibles para su uso en suturas absorbibles y procesos de fabricación para tales suturas se han divulgado en la técnica con el fin de proporcionar suturas absorbibles mejoradas.

Bezwada, et al. in la U.S. 4.653.497 describe copolímeros de *p*-dioxanona y glicolida cristalinos y dispositivos quirúrgicos de los mismos.

El problema de las lentas tasas de cristalización en copolímeros que contienen glicolida se abordó en la U.S. 6.794.484 y la U.S. 6.831.149. Estas patentes divulgan el uso de proporciones específicas de iniciadores mono-difuncionales para generar copolímeros que tienen tasas de nucleación significativamente más rápidas en comparación con los copolímeros hechos de iniciadores monofuncionales o difuncionales solamente. Entre otras composiciones de copolímeros que contienen glicolida, se describió un copolímero de poli(*p*-dioxanona-co-glicolida) (PDO/Gly) 92/8 preparado a partir de dodecanol y dietilenglicol a una relación molar de 50:50. Se divulgaron dispositivos médicos que incluían suturas hechas de tales copolímeros.

La U.S. 8.262.963 divulga un proceso para elaborar filamentos absorbibles a partir de copolímeros de glicolida y un carbonato de alquileno como carbonato de trimetileno.

La Publicación de Estados Unidos N° US 2007/0035061 divulga un método para elaborar microtubos absorbibles a partir de polímeros y copolímeros bioabsorbibles.

Aunque las suturas absorbibles existentes son adecuadas para su uso en ciertos procedimientos quirúrgicos, hay una necesidad en esta técnica de nuevas suturas quirúrgicas que tengan propiedades mejoradas, en particular suturas de monofilamento absorbibles que proporcionen alta resistencia a la tracción con un módulo de Young más bajo, retención de resistencia a la rotura (BSR) adecuado para aplicaciones quirúrgicas a medio plazo, excelente comportamiento de deslizamiento de nudos y de seguridad de nudos, a la vez que posean buenas propiedades de flexibilidad/manejo.

Se abordará ahora la necesidad en esta técnica de nuevas suturas de monofilamento absorbibles que muestren una retención de resistencia a la rotura (BSR) adecuada para aplicaciones quirúrgicas a medio plazo. Existen suturas de monofilamento, ejemplificadas por la sutura MONOCRYL™ que está comercialmente disponible en Ethicon, Inc. (Somerville, NJ), que pierde su resistencia en un plazo de tiempo bastante corto, aproximadamente

tres semanas. Hay muchas reparaciones quirúrgicas que se curan dentro de este plazo de tiempo y esta es una clase de producto muy útil. Sin embargo, para el tejido que requiere mucho tiempo para curar, debe proporcionarse un soporte de curación de la herida prolongado. Para necesidades de fijación muy largas, está disponible comercialmente un monofilamento basado en homopolímero de poli(*p*-dioxanona), la sutura PDS II™ (Ethicon, Inc., Somerville, NJ). Este producto pierde toda su resistencia a la tracción entre aproximadamente 14 y 16 semanas después de la implantación para los tamaños de sutura 4/0 a 2/0. Lo que no existe actualmente es una sutura de monofilamento que posea un perfil de BSR a medio plazo en el que toda la resistencia se pierda entre aproximadamente 4 semanas y aproximadamente 10 semanas, después de la implantación. Se desean nuevas suturas que tengan estas propiedades para abordar estas necesidades.

También, hay una necesidad de nuevos procesos para elaborar tales suturas de monofilamentos nuevas. Tales suturas serían útiles en tanto los procedimientos quirúrgicos existentes donde se usan suturas absorbibles, y también serían indicadas para otros procedimientos quirúrgicos y en pacientes donde las suturas absorbibles convencionales son menos deseables. Estas situaciones quirúrgicas incluyen tejidos de curación lenta, pacientes inmunocomprometidos, pacientes diabéticos, y pacientes geriátricos.

Sumario de la invención

Por consiguiente, se divulgan nuevas suturas de monofilamento absorbibles. Las suturas tienen una resistencia a la tracción recta de por lo menos 550 MPa (80 Kpsi), un módulo de Young de menos de 1400 MPa (200 Kpsi) y un perfil de retención de resistencia a la rotura (BSR) de por lo menos el 50% a las tres semanas después de la implantación y por lo menos el 30% a las cuatro semanas después de la implantación. Las suturas están hechas de un copolímero de poli(*p*-dioxanona-co-glicolida). El porcentaje molar de *p*-dioxanona polimerizada en el copolímero es del 90 por ciento en moles al 94 por ciento en moles, y el porcentaje en moles de glicolida polimerizada en el copolímero es del 6 por ciento en moles al 10 por ciento en moles. El copolímero se elabora utilizando una mezcla de un iniciador de polimerización monofuncional y un iniciador de polimerización difuncional a una relación molar de iniciador monofuncional a difuncional de 40/60 a 60/40. El copolímero tiene una viscosidad inherente (IV) de 1,8 a 2,4 dl/g como se mide en HFIP a 25° C a una concentración de 0,1 g/dl. Otro aspecto de la presente invención es un nuevo método para fabricar nuevas suturas de monofilamento absorbibles que tienen propiedades mejoradas.

Otro aspecto más de la presente invención es una nueva sutura de monofilamento absorbible fabricada por el nuevo método de la presente invención.

En otro aspecto, la invención proporciona una sutura de multifilamento absorbible, que comprende: un copolímero de poli(*p*-dioxanona-co-glicolida), en el que el porcentaje molar de *p*-dioxanona polimerizada es del 90 al 94, el porcentaje molar de glicolida polimerizada es del 6 por ciento en moles al 10 por ciento molar, el copolímero elaborado utilizando un iniciador de polimerización monofuncional y un iniciador de polimerización difuncional a una relación molar de iniciador monofuncional a iniciador difuncional de 40/60 a 60/40, en donde dicho copolímero tiene una viscosidad inherente (IV) de 1,8 a 2,4 dl/g medida en HFIP a 25° C a una concentración de 0,1 g/dl, en donde dicha sutura tiene una resistencia a la tracción recta de por lo menos 550 MPa (80 Kpsi).

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción y los dibujos acompañantes.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama de flujo de un nuevo proceso de la presente invención usado para producir las nuevas suturas de monofilamento de la presente invención.

La FIG. 2 ilustra un proceso de la técnica anterior. La extrusión se describe mediante un proceso de dos etapas con elementos adicionales antes del paso de estiramiento (primera etapa) para mejorar el nivel de cristalización de un extruido antes de estirar.

La FIG. 3 es un gráfico de los datos de retención de resistencia a la rotura (BSR) *in vitro* en libras en función del tiempo (37° C/pH = 7,4) de los monofilamentos de PDO/Gly 92/8 inventivos y comparativos.

Descripción detallada de la invención

Los polímeros absorbibles útiles en la puesta en práctica de la presente invención incluyen copolímeros de *p*-dioxanona y glicolida de cristalización rápida, baja temperatura de transición vítrea (por debajo de 20° C) en la relación molar de aproximadamente 90/10 a aproximadamente 94/6. Se prefiere particularmente usar copolímeros elaborados usando múltiples iniciadores como se divulga en las patentes de Estados Unidos N° 6.794.484 y 6.831.149. Los copolímeros absorbibles útiles en la puesta en práctica de la presente invención tendrán una viscosidad inherente (IV) de 1,8 dl/g a 2,4 dl/g, y preferiblemente de 1,8 dl/g a aproximadamente 2,2 dl/g, lo más preferible de 1,8 dl/g a aproximadamente 2,0 dl/g. Debe entenderse que los términos "sutura de monofilamento" y "fibra de monofilamento" se usan de manera intercambiable en la presente. Las fibras de monofilamento absorbibles

de la presente invención tendrán una viscosidad inherente (IV) típicamente ligeramente más baja que el copolímero del que están hechas, variando típicamente de aproximadamente 1,0 dl/g a aproximadamente 2,2 dl/g, preferiblemente de aproximadamente 1,3 dl/g a aproximadamente 2,1 dl/g, lo más preferible de 1,7 dl/g a aproximadamente 2,0 dl/g. Los copolímeros útiles en las nuevas suturas de la presente invención contendrán típicamente del 90% en moles al 94% en moles de *p*-dioxanona polimerizada, preferiblemente aproximadamente el 92% en moles. Los copolímeros útiles en las nuevas suturas de la presente invención contendrán típicamente del 6% en moles al 10% en moles de glicolida polimerizada, preferiblemente aproximadamente el 8% en moles. Se prefiere particularmente usar un copolímero de bloque de poli(*p*-dioxanona/glicolida) (PDO/Gly) 92/8.

Los copolímeros de PDO/Gly útiles en las suturas de la presente invención proporcionarán suturas de monofilamento que tienen una resistencia a la tracción recta de por lo menos 550 MPa (80 Kpsi), un módulo de Young de menos de 1400 MPa (200 Kpsi), una retención de resistencia a la rotura de por lo menos el 50% a las 3 semanas después de la implantación y por lo menos el 30% a las 4 semanas después de la implantación.

Los copolímeros útiles para fabricar las nuevas suturas absorbibles de la presente invención pueden fabricarse de la siguiente manera. Pueden prepararse copolímeros de bloque de *p*-dioxanona y glicolida por polimerización de apertura de anillo en un recipiente de reactor convencional equipado con un agitador adecuado, usando un catalizador (por ejemplo, octoato de estaño) a una relación molar de monómero a catalizador de aproximadamente 30.000:1, utilizando relaciones molares 50:50 de iniciador monofuncional, por ejemplo, dodecanol (DD), a un iniciador difuncional, por ejemplo, dietilenglicol (DEG). El valor de la proporción de iniciador de monómero a total determina el peso molecular final del copolímero y para el propósito de la presente invención se elaboraron copolímeros de PDO/Gly 92/8 con la proporción de iniciador de monómero a total de aproximadamente 800:1 a aproximadamente 900:1. Debe entenderse que pueden realizarse variaciones en el nivel del catalizador y en la proporción del iniciador de monómero a total.

Un proceso de polimerización que puede usarse en la preparación de los copolímeros de PDO/Gly útiles en las nuevas suturas absorbibles de monofilamento de la presente invención es una polimerización de dos pasos que comprende una homopolimerización de primera etapa usando 100% de *p*-dioxanona y una copolimerización de bloque de segunda etapa con una composición de monómero añadida del 100% en moles de glicolida. El primer paso de homopolimerización se realiza típicamente a temperaturas de aproximadamente 100° C a aproximadamente 120° C durando aproximadamente 4-6 horas. El segundo paso de copolimerización se realiza típicamente a aproximadamente 130° C-150° C durante 1-2 horas adicionales. Después de la segunda etapa, los monómeros de *p*-dioxanona y glicolida sin reaccionar (típicamente entre el 10% y el 20%) pueden eliminarse mediante un procedimiento de secado al vacío. La composición final global de las muestras secas, como se determina mediante análisis de ¹H NMR, proporciona un copolímero de aproximadamente el 92% en moles de *p*-dioxanona polimerizada y aproximadamente 8% en moles de glicolida polimerizada. Para lograr esta composición química deseada, la carga de monómero inicial será ligeramente más alta en el monómero de *p*-dioxanona: aproximadamente el 94% en moles de PDO y aproximadamente el 6% en moles de glicolida.

Alternativamente, la resina descargada producida y descrita anteriormente, puede colocarse en un horno purgado con nitrógeno y calentarse en estado sólido durante de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 80 horas a temperaturas de aproximadamente 80° C. Este paso puede realizarse para intentar aumentar aún más la conversión de monómeros y/o aumentar el peso molecular de la resina. Después del tratamiento de polimerización en estado sólido, la resina puede procesarse usando procedimientos idénticos a los descritos para la resina producida solo en reactor.

El nuevo proceso de formación de fibras de la presente invención se ilustra esquemáticamente en el diagrama de flujo de la FIG. 1. Una composición polimérica absorbible 10 útil para fabricar las nuevas suturas de la presente invención se alimenta a la tolva purgada con nitrógeno 22 del extrusor 20. El polímero 10 luego se calienta, se funde y se trabaja a continuación con el extrusor 20 de tal manera que esté en un estado fluido. El polímero fundido 10 se descarga luego desde la salida 25 del extrusor 20 en forma de un extruido de fibra de monofilamento 30.

El extruido de fibra 30 se introduce en el baño de neutralización 40 que contiene agua helada 45; aunque puede emplearse una amplia gama de temperaturas de baño de neutralización, se prefiere particularmente una temperatura de 20°C. El "espacio de aire" 27, que es la distancia entre el fondo de la salida del extrusor 25 y la superficie del agua 48 del baño de neutralización 40, variará típicamente de aproximadamente 6 mm (0,25 pulgadas) a aproximadamente 102 mm (4,0 pulgadas). Se prefiere especialmente un espacio de aire de aproximadamente 25 mm (1") a aproximadamente 76 mm (3"). El material extruido de fibra 30 reside en el medio de agua 45 del baño de neutralización 40 durante un período de tiempo suficiente para proporcionar eficazmente la morfología del polímero requerida, particularmente la nucleación de cristales, de las cadenas de polímero del extruido de fibra 30. El tiempo de residencia de la fibra extruida 30 en el medio de agua 45 del baño de neutralización 40 se controla mediante la velocidad de la línea de la fibra del extruido 30 y la longitud de la trayectoria de la fibra extruida 30 dentro del medio de agua 45. El tiempo de residencia de la fibra del extruido 30 en el medio de agua 45 del baño de neutralización 40 es típicamente de aproximadamente 1 segundo a unos pocos minutos (por ejemplo, aproximadamente 3 minutos),

más típicamente de aproximadamente 30 segundos a unos pocos minutos. El nivel de cristalinidad de la fibra 30 después de salir del baño de neutralización 40 debe ser lo suficientemente bajo, es decir, lo suficientemente bajo, para permitir una proporción de estiramiento máxima durante los pasos de estiramiento posteriores de por lo menos 7,5. Si el nivel de cristalinidad de la fibra 30 que sale del baño 40 es demasiado alto, la fibra se rompe si se intenta alcanzar la proporción de estiramiento más alta, limitando la orientación molecular y por tanto la resistencia a la tracción de la fibra. El extruido de fibra 30 se mueve luego a los rodillos del rodillo de estiraje 60 y luego a los rodillos del rodillo de estiraje 70; la velocidad lineal relativa de los rodillos del rodillo de estiraje 70 a rodillo de estiraje 60 es mayor o igual a aproximadamente 5,5. La fibra, 31, que se somete a estiramiento entre el rodillo de estiraje 60 y el rodillo de estiraje 70 se estira por lo tanto a una proporción mayor o igual a aproximadamente 5,5. Los rodillos de estiraje 60 y 70 pueden calentarse opcionalmente (por ejemplo, de aproximadamente 30° C a 90° C) para permitir un estiramiento más suave. Opcionalmente, el filamento se somete a pasos de proceso adicionales para ayudar al estiramiento de la fibra, para aumentar el porcentaje de cristalinidad y para proporcionar estabilidad dimensional. Como se muestra en la FIG. 1, el filamento 32 se mueve luego a un primer horno de aire caliente opcional 80 donde se calienta a una temperatura eficaz suficientemente (de aproximadamente 100° C a 130° C) durante un tiempo de residencia suficientemente eficaz para proporcionar un crecimiento de cristales suficiente en la fibra 33. El tiempo de residencia en el horno de aire caliente 80 se controla mediante la velocidad de línea de la fibra 32/33 y la longitud de la trayectoria de la fibra dentro del horno de aire caliente 80. La fibra 32 enfrentándose a los rodillos del rodillo de estiraje 70, además de someterse opcionalmente a un tratamiento térmico en el horno de aire caliente 80, también se puede estirar además empleando el rodillo de estiraje 90. La proporción de estiramiento entre el rodillo de estiraje 90 y el rodillo de estiraje 60 será típicamente de aproximadamente 7,5 o más. Opcionalmente, los rodillos del rodillo de estiraje 90 pueden calentarse (de aproximadamente 30° C a 90° C) para permitir un estiramiento más fácil. El filamento 34 que emerge de los rodillos del rodillo de estiraje opcional 90 se mueve luego a un segundo horno de aire caliente 100, de nuevo calentado a una temperatura suficientemente eficaz (de aproximadamente 100 a 130° C) durante un tiempo de residencia suficientemente eficaz para lograr una morfología de polímero óptima que da como resultado la fibra estirada 35. La fibra 34 enfrentada a los rodillos del rodillo de estiraje 90, además de someterse opcionalmente a un tratamiento térmico en el horno de aire caliente 100, también puede experimentar un estiramiento o relajación adicional empleando el rodillo de estiraje 110, dando como resultado de nuevo la fibra estirada 35. La proporción de estiramiento entre el rodillo de estiraje 90 y el rodillo de estiraje 110 será típicamente de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2. El filamento resultante 36 se mueve luego para tomar la unidad 120 donde el filamento se recoge sobre el rodillo 125. El filamento 36 recogido en el rodillo 125 se puede almacenar en una cámara de nitrógeno o vacío hasta su uso posterior.

Para madurar la morfología del polímero para mejorar aún más la estabilidad dimensional y para reducir posiblemente el nivel de monómero residual, los filamentos o porciones del filamento en el rodillo 125 pueden colocarse opcionalmente en una rejilla de recocido y colocarse en un horno calentado equipado con una purga de nitrógeno para un paso de recocido adicional a una temperatura de recocido suficientemente eficaz. La temperatura de recocido para las fibras de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 60° C a aproximadamente 95° C durante un tiempo suficientemente eficaz, por ejemplo, aproximadamente seis horas de tiempo de residencia. Preferiblemente, se desea una cierta cantidad de relajación de la fibra (5%-10%) para disminuir el módulo de Young de la fibra, para mejorar aún más la flexibilidad y el manejo de la sutura resultante. Alternativamente la tensión inicial de la fibra apilada puede ajustarse para ayudar a prevenir la pérdida de orientación molecular (0% de relajación).

Hemos descubierto que el período de tiempo entre el paso de orientación de la fibra y el paso de recocido de la fibra puede ser importante para lograr un módulo de Young bajo en el producto final. Se ha observado que la realización del paso de recocido no más tarde de aproximadamente 48 horas después del paso de orientación da como resultado una fibra más suave (módulo de Young más bajo) que una fibra recocida bien después de este marco temporal. A modo de ejemplo, una fibra de monofilamento de tamaño 2/0 de la presente invención mostró un módulo de Young de 1030 MPa (150.000 psi) antes del recocido. Si la fibra orientada se recuece en estante [a 85° C durante 6 horas usando un 5% de relajación] después de un tiempo de almacenamiento prolongado (9 meses a temperatura ambiente al vacío), el módulo de la fibra recocida aumentó a aproximadamente 1720 MPa (250.000 psi). Cuando la fibra orientada se recuece en estantería bajo las mismas condiciones de recocido, pero no más tarde que aproximadamente 48 horas del paso de orientación, el módulo de Young observado para la fibra recocida fue menor de 1030 MPa (150.000 psi), y se sintió que la fibra era más suave, un resultado ventajoso.

Como comparación con el nuevo proceso de la presente invención, el flujo de proceso descrito en la patente del estado de la técnica US número 4.653.497 se ilustra esquemáticamente en la FIG. 2. Contiene un armario de aire caliente adicional localizado justo después del baño de agua, que sirve para generar más cristalinidad en un extruido antes de un primer paso de estiramiento. Si la cristalinidad de la fibra antes del estiramiento es demasiado baja, esto da como resultado una fibra que no puede soportar mucha carga para estirar eficazmente y cristalizar adicionalmente, o ceder sobre la línea de fibra, o romperse completamente. También, puede encogerse significativamente en las últimas etapas de un proceso perdiendo su orientación molecular y, consecuentemente, su resistencia a la tracción. El proceso del estado de la técnica descrito en la FIG. 2 contiene el segundo paso de re-estiramiento y relajación para lograr las propiedades finales deseadas de una fibra estirada. Antes del segundo paso de re-estiramiento /relajación, la fibra del paso 1 se colocó en una cámara de vacío durante

16 horas. Por el contrario, el flujo de proceso de los copolímeros de la presente invención elimina este segundo paso de estiramiento /relajación.

El equipo de proceso que puede usarse en los procesos de la presente invención será un equipo convencional que esté fácilmente disponible comercialmente. Un ejemplo de un extrusor que es útil en la puesta en práctica de la presente invención es un extrusor Davis-Standard, modelo N° 22450, disponible de Davis-Standard, Cedar Grove, NJ, USA. Un ejemplo de rodillos de estiraje útiles en la puesta en práctica de la presente invención es un rodillo de estiraje de J J Jenkins, modelo N° 9397, disponible de JJ Jenkins, Inc., Matthews, NC, USA. Un ejemplo de un horno de aire caliente útil en la puesta en práctica de la presente invención es un horno JJ Jenkins, modelo N° 74DM1115-3 disponible de J J Jenkins, Inc., Matthews, NC, USA. Un ejemplo de una unidad de recogida útil en la puesta en práctica de la presente invención es una unidad de recogida Georg Sahm, modelo N° 283 E, fabricada por Georg Sahm GmbH, Eschwege, Alemania.

Las suturas de monofilamento de la presente invención pueden contener, si se desea, sustancias médicamente útiles. Las sustancias médicamente útiles pueden incorporarse en o sobre las suturas en una variedad de maneras convencionales incluyendo composición, recubrimiento, pulverización, inmersión, pulverización catódica y similares. Las suturas de monofilamento de la presente invención pueden suministrarse al cirujano en una variedad de longitudes. Preferiblemente, las agujas quirúrgicas convencionales se montan en uno de los extremos o en ambos extremos de las suturas (es decir, de un solo brazo o de doble brazo), aunque las suturas pueden estar desarmadas sin agujas quirúrgicas montadas.

Las sustancias médicamente útiles que pueden incorporarse en las suturas quirúrgicas de la presente invención incluyen antimicrobianos, agentes terapéuticos, antibióticos, y otros componentes o agentes.

Si se desea, las suturas o fibras de monofilamento de la presente invención pueden contener otros componentes y agentes médicamente útiles convencionales. Los otros componentes, aditivos o agentes estarán presentes para proporcionar características deseadas adicionales a las suturas de monofilamento de la presente invención incluyendo, preo no limitadas a, características antimicrobianas, elución controlada del fármaco, aspectos terapéuticos, radio-opacificación y oseointegración mejorada.

Las suturas quirúrgicas también pueden incluir otros aditivos convencionales incluyendo colorantes, agentes radiopacos, factores de crecimiento y similares. El colorante debe ser generalmente aceptable para uso clínico con polímeros absorbibles; esto incluye, sin limitación, Violeta D&C N° 2 y Azul D&C N° 6 y combinaciones similares de los mismos. Los colorantes adicionales que son útiles incluyen colorantes convencionales útiles con polímeros absorbibles incluyendo Verde D&C N° 6 y Azul D&C N° 6.

La variedad de agentes terapéuticos que pueden usarse en las mezclas de polímeros de la presente invención es enorme. En general, los agentes terapéuticos que pueden administrarse a través de composiciones de la invención incluyen, sin limitación, agentes antiinfecciosos, como antibióticos y agentes antivirales.

Tales otros componentes estarán presentes en una cantidad suficiente para proporcionar eficazmente los efectos o características deseados. Típicamente, la cantidad de los otros complementos será de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 20 por ciento en peso, más típicamente de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 10 por ciento en peso y preferiblemente de aproximadamente el 2 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso.

Los ejemplos de agentes antimicrobianos útiles con las suturas de la presente invención incluyen los fenoles policlorofenoxi como 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol (también conocido como Triclosan). Los ejemplos de agentes de radio-opacificación incluyen sulfato de bario, mientras que los ejemplos de agentes de osteointegración incluyen fosfato tricálcico.

La variedad de agentes terapéuticos que pueden usarse con las suturas de la presente invención es enorme. En general, los agentes terapéuticos que pueden administrarse a través de composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, sin limitación, antiinfecciosos como antibióticos y agentes antivirales; Analgésicos y combinaciones de analgésicos; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; preventivos de la adhesión; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrañas; anticonceptivos; antinauseantes; antineoplásticos; fármacos antiparkinsonismo; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos, antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueadores de los canales de calcio y beta-bloqueantes como pindolol y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores, incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluyendo los descongestivos; hormonas, como el estradiol y otros esteroides, incluyendo los corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpatolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas, polisacáridos, glicoproteínas o lipoproteínas de origen natural o genéticamente diseñadas; oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, quimioterapéuticos, hemostáticos, agentes de

disolución de coágulos, agentes radioactivos y cistostáticos. Las dosis terapéuticamente eficaces pueden determinarse mediante métodos *in vitro* o *in vivo*. Para cada aditivo particular, se pueden hacer determinaciones individuales para determinar la dosificación óptima requerida. La determinación de los niveles de dosificación eficaces para lograr el resultado deseado estará dentro del ámbito de un experto en la técnica. La tasa de liberación de los aditivos también se puede variar dentro del ámbito de un experto en la técnica para determinar un perfil ventajoso, dependiendo de las condiciones terapéuticas a ser tratadas.

Los vidrios o materiales cerámicos adecuados que pueden incorporarse en las suturas de la presente invención incluyen, pero no están limitados a fosfatos como hidroxiapatita, apatitas sustituidas, fosfato tetracálcico, fosfato alfa y beta-tricálcico, fosfato de octacalcio, brushita, monetita, metafosfatos pirofosfatos, cristales de fosfato, carbonatos, sulfatos y óxidos de calcio y magnesio, y combinaciones de los mismos.

Las suturas quirúrgicas modernas generalmente varían del tamaño 5 (sutura trenzada pesada para ortopedia) al tamaño 11/0 (por ejemplo, una sutura de monofilamento para oftalmología fina). El diámetro real de la hebra para un tamaño de U.S.P. dado varía dependiendo de la clase de material de sutura. Los diámetros de las suturas en la clase de suturas absorbibles sintéticas se enumeran en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), así como en la Farmacopea Europea. El estándar USP es el más usado. Las nuevas suturas de la presente invención pueden elaborarse en una variedad de tamaños, incluyendo tamaños de sutura convencionales. Los tamaños de sutura de las suturas de monofilamento de la presente invención variarán de 10-0 a 5. Las fibras de monofilamento de la presente invención cuando se usan para construir otros dispositivos médicos como mallas, etc. tendrán típicamente diámetros en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 milésimas de pulgada. Las suturas de multifilamento cuando se construyen a partir de las fibras de la presente invención tendrán un denier suficientemente eficaz por filamento (dpf) para proporcionar las propiedades deseadas, típicamente un dpf de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5.

Las nuevas suturas de monofilamento de la presente invención pueden envasarse en un envase de sutura convencional incluyendo una bandeja de polímero con hileras, carpetas de papel, etc., con una envoltura de polímero y/o lámina que está herméticamente sellada e impermeable a la humedad y los microbios. Las suturas se esterilizarán preferiblemente en sus envases usando procesos convencionales de esterilización de dispositivos médicos, como óxido de etileno, radiación, esterilización en autoclave, etc. Los expertos en la técnica entenderán que el proceso de esterilización óptimo elegido no afectará adversamente las características de las suturas de polímero absorbibles.

Las nuevas suturas absorbibles de la presente invención que están hechas de los nuevos filamentos de polímeros absorbibles son preferiblemente útiles como suturas quirúrgicas de monofilamento. Sin embargo, los filamentos se pueden usar en otros dispositivos médicos convencionales que incluyen, entre otros, dispositivos fibrosos, como suturas basadas en multifilamentos y tejidos quirúrgicos, que incluyen mallas, tejidos, tejidos no tejidos, tejidos de punto, haces de fibras, cordones, sustratos de ingeniería de tejidos, y similares. Las mallas quirúrgicas se pueden hacer usando métodos convencionales que incluyen tejido de punto, tejido, tendido al aire, etc.

En una realización, la presente invención consiste de una sutura de multifilamento absorbible, hecha de un copolímero de poli(*p*-dioxanona-co-glicolida) de la presente invención, en donde el porcentaje molar de *p*-dioxanona polimerizada es del 90 al 94, el porcentaje molar de glicolida polimerizada es del 6 por ciento molar al 10 por ciento molar, el copolímero elaborado utilizando un iniciador de polimerización monofuncional y un iniciador de polimerización difuncional en una relación molar de iniciador monofuncional a iniciador difuncional es de 40/60 a 60/40, en donde dicho copolímero tiene una viscosidad inherente (IV) de 1,8 a 2,4 dl/g como se mide en HFIP a 25° C a una concentración de 0,1 g/dl, y en donde dicha sutura tiene una resistencia a la tracción recta de por lo menos 550 MPa (80 Kpsi). Por ejemplo, la sutura de multifilamento absorbible tiene un dpf (denier por filamento) de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5.

Si se desea, las suturas de monofilamento de la presente sutura pueden procesarse para tener púas. Tales púas pueden colocarse o incorporarse de una manera convencional incluyendo corte, moldeado, preformado, conformado, unión, etc. Un ejemplo de un proceso de formación de púas se describe en la Patente de Estados Unidos N° 8.216.497 "Tissue Holding Devices and Methods for Making the Same". Un proceso alternativo para elaborar suturas con púas es un proceso de corte. Un ejemplo de un proceso de corte de púas se describe en la Patente de Estados Unidos N° 7.913.365 "Method of Forming Barbs on a Suture and Apparatus for Performing Same".

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y puesta en práctica de la presente invención, aunque no está limitada a ellos.

Ejemplo 1

Síntesis de copolímero de PDO/Gly 92/8 de bloque usado en la presente invención

Se preparó una serie de copolímeros de bloque de PDO/Gly mediante polimerización de apertura de anillo en un reactor limpio, seco, de acero inoxidable, calentado con aceite, con camisa equipado con un agitador mecánico que utiliza octoato de estaño (estaño total 29% p/p) a relación molar de monómero a catalizador de 30,000:1, utilizando relaciones molares de 50:50 de iniciador monofuncional, dodecanol (DD), a un iniciador difuncional, dietilenglicol (DEG). El valor de la proporción de iniciador de monómero a total determina el peso molecular final del copolímero. Se describirán dos copolímeros de PDO/Gly 92/8: a) Ejemplo 1A, con una proporción de iniciador de monómero a total de 825:1, y, b) Ejemplo 1B, con una proporción de iniciador de monómero a total de 900:1.

El proceso de polimerización usado en la preparación de los copolímeros de PDO/Gly fue una polimerización de dos pasos que comprende una homopolimerización de primera etapa usando 100% de *p*-dioxanona y una copolimerización de bloque de segunda etapa con una composición de monómero añadido del 100% en moles de glicolida. En la primera etapa de una polimerización de PDO/Gly típica, se cargaron una cantidad específica de *p*-dioxanona, solución de catalizador de octoato de estaño (en tolueno), DD y DEG (relación molar 50/50 DD/DEG) y un colorante (Violeta D&C N° 2, 0,04% en peso) bajo una purga de nitrógeno en un reactor limpio, seco, de acero inoxidable, calentado por aceite, con camisa equipado con un agitador mecánico. Después de cargar un reactor, el primer paso fue disminuir la presión a menos de un Torr durante aproximadamente 20 minutos, después de lo cual se introdujo gas nitrógeno para elevar la presión ligeramente sobre la atmosférica. El proceso de evacuación/purga de nitrógeno se repitió usando un período de mantenimiento de vacío de 25 minutos. Los constituyentes se calentaron bajo agitación constante a 110° C y luego se mantuvieron a esta temperatura durante aproximadamente cuatro horas y media.

En la segunda etapa, la temperatura del aceite que entra en la camisa exterior del reactor se incrementó luego a 135° C. El monómero de glicolida se fundió previamente en el tanque de fusión a 115° C y se transfirió al reactor que contenía el PDO polimerizado bajo purga de nitrógeno. La velocidad del agitador se aumentó a 20 RPM durante los primeros 15 minutos de la segunda etapa para mejorar la mezcla de ingredientes. La polimerización se continuó típicamente durante aproximadamente una hora y quince minutos. El copolímero de bloque resultante se descargó en bandejas revestidas de aluminio o teflón. Cuando se hubo completado la descarga del copolímero, las bandejas se colocaron en un horno de curado con nitrógeno a temperatura ambiente para enfriarse durante la noche. Al día siguiente, la resina se colocó en bolsas de almacenamiento, se pesó y se transfirió a almacenamiento de congelador. El polímero congelado se trituró posteriormente usando una rejilla de 3/16" y luego se tamizó usando tamiz de rejilla N° 18. El copolímero se secó luego al vacío a temperatura elevada. En general, el monómero de glicolida residual en todos los copolímeros secados varía habitualmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,2 por ciento en moles como se revela por ¹H NMR, mientras que la concentración de monómero de *p*-dioxanona residual varía habitualmente de aproximadamente el 0,20 a aproximadamente el 0,80 por ciento en moles de nuevo como se revela por ¹H NMR.

El procedimiento de secado se llevó a cabo en un secador de tambor Patterson-Kelley. Después de cargar la resina, el secador se cerró y la presión se redujo a menos de 27 Pa (200 mTorr). Una vez que la presión estuvo por debajo de 27 Pa (200 mTorr), la rotación del secador se activó a una velocidad de rotación de 10 RPM sin calor durante 10 horas. Después del período de 10 horas, la temperatura de la camisa de aceite se ajustó a 65° C con secado a esta temperatura durante 4 horas. La temperatura del aceite se elevó de nuevo, esta vez a 75° C; este período duró 4 horas. El período de calentamiento final se empleó a 85° C durante 24 horas. Al final del período de calentamiento final, se dejó enfriar el lote durante un período de 2 horas mientras se mantenía la rotación y el vacío. El polímero se descargó del secador presurizando el recipiente con nitrógeno, abriendo la válvula de descarga, y permitir que los gránulos de polímero descendiesen a los recipientes de espera para el almacenamiento a largo plazo. La composición final general de las muestras secas, según se determinó por análisis ¹H NMR, proporcionó un copolímero de aproximadamente el 92% en moles de *p*-dioxanona polimerizada y aproximadamente el 8% en moles de glicolida polimerizada. Para lograr esta composición química deseada, la carga de monómero inicial fue ligeramente más alta en monómero de *p*-dioxanona: 94% en moles de PDO y 6% en moles de glicolida. Debido a la alta sensibilidad de estos copolímeros a la degradación hidrolítica, los materiales se almacenaron al vacío y se probaron bajo condiciones estrictas de nitrógeno seco.

Las propiedades finales seleccionadas de las resinas de copolímero PDO/Gly 92/8 secas que se elaboraron de acuerdo con este Ejemplo (y se usaron en los Ejemplos 3A y 3B) se muestran en la Tabla 1. En este caso, el Ejemplo 1A no es de acuerdo con la invención reivindicada, y el Ejemplo 1B es de acuerdo con la invención reivindicada.

Tabla 1.

Propiedades seleccionadas de copolímeros de PDO/Gly 92/8 secos de la presente invención							
ID de copolímero	IV* (dl/g)	Mw** (g/mol)	MI*** (g/10min)	PDO polimerizada (% en moles)	Gly polimerizado (% en moles)	Monómero de PDO (% en moles)	Monómero de glicolida (% en moles)
Ejemplo 1A	1.63	60k	0.212	91.7	7.5	0.7	0.2

(continuación)

Propiedades seleccionadas de copolímeros de PDO/Gly 92/8 secos de la presente invención							
ID de copolímero	IV* (dl/g)	Mw** (g/mol)	MI*** (g/10min)	PDO polimerizada (% en moles)	Gly polimerizado (% en moles)	Monómero de PDO (% en moles)	Monómero de glicolida (% en moles)
Ejemplo 1B	1.95	74k	0.099	91.6	7.7	0.6	0.1

* La viscosidad inherente se determinó en una solución de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25° C a una concentración de 0.1 g/dl.

** Peso molecular medio en peso como se determina por GPC

*** Las mediciones del índice de fusión (plastómetro de extrusión MT987, Tinius Olsen, Willow Grove, PA, USA) se realizaron a 150° C usando un disco de 6.600 g de peso. El diámetro del troquel era de 0,66 mm (0,0260 pulgadas), mientras que la longitud del troquel era de 8 mm (0,315 pulgadas).

Ejemplo 2**Síntesis de copolímero PDO/Gly 92/8 de bloque con un iniciador único - Ejemplo comparativo**

El esquema de polimerización de este ejemplo comparativo fue idéntico al del Ejemplo 1, excepto que el iniciador usado fue solo DEG. La proporción de monómero a iniciador fue de 900:1. La resina de copolímero de PDO/Gly seca final tenía las siguientes propiedades mostradas en la Tabla 2:

Tabla 2.

Propiedades seleccionadas de los copolímeros PDO/Gly secos 92/8 fabricados con un solo iniciador							
ID de copolímero	IV* (dl/g)	M _w (g/mol)	MI** (g/10min)	PDO polimerizada (% en moles)	Gly polimerizado (% en moles)	monómero de PDO (% en moles)	Monómero de glicolida (% en moles)
Ejemplo 2	1.75	65k	0.149	91.4	7.5	0.9	0.1

* La viscosidad inherente se determinó en una solución de HFIP a 25° C a una concentración de 0.1 g/dl.

** El peso molecular medio en peso como se determina por GPC

*** Las mediciones del índice de fusión (plastómetro de extrusión MT987, Tinius Olsen, Willow Grove, PA, USA) se realizaron a 150° C usando un disco de 6.600 g de peso. El diámetro del troquel era de 0,66 mm (0,0260 pulgadas), mientras que la longitud del troquel era de 8 mm (0,315 pulgadas).

Ejemplo 3**Extrusión de monofilamento de copolímeros de bloque de PDO/Gly 92/8**

Los ensayos de extrusión de monofilamento de los copolímeros de bloque de PDO/Gly de los Ejemplos 1A (no de acuerdo con la invención reivindicada) y 1B (de acuerdo con la invención reivindicada) útiles en la puesta práctica de la presente invención se realizaron usando un extrusor Davis-Standard de 25,4 mm (una pulgada) con una longitud de barril de 24:1 equipado con una única garganta de alimentación ranurada. Los copolímeros de bloque se procesaron de acuerdo con el método descrito anteriormente en la presente e ilustrados en la FIG. 1. Se utilizaron un tanque de baño de agua capaz de calentar hasta aproximadamente 50° C, tres conjuntos de rodillos de estiraje de orientación (con capacidad de calentamiento) con un rodillo de estiraje de relajación adicional al final de la línea antes de una bobina de recogida. Entre el segundo y el tercer rodillo de estiraje, y también entre el tercer rodillo de estiraje y el último rodillo de estiraje de relajación, había dos hornos de recocido usados para calentar las fibras para mejorar su morfología de polímeros. Dependiendo de la ejecución particular (inventiva frente a comparativa), se usó opcionalmente un armario de aire capaz de calentar hasta 60° C. Esta pieza de equipo se colocó entre el baño de agua y el primer rodillo de estiraje con el objetivo de desarrollar suficiente cristalinidad en un material antes de un paso de estiramiento inicial. Si la cantidad de cristalinidad en una resina es demasiado baja en este punto, la fibra se romperá o mostrará una resistencia muy baja al final de la extrusión. El diámetro de las fibras se midió en línea usando un Mitutoyo Lasermac (micrómetro láser) localizado justo antes de la bobina de recogida.

En este ejemplo, para cada ejecución de copolímero, la temperatura del baño se ajustó a 20° C, las relaciones de velocidad de los rodillos de estiraje se enumeran a continuación. Las suturas de monofilamentos tenían un tamaño de sutura de 2/0, correspondiente al diámetro de la fibra de aproximadamente 14,2 milésimas de pulgada.

Los monofilamentos extruidos de la presente invención se recogieron luego en bobinas y se almacenaron en una cámara de vacío. Para garantizar la estabilidad dimensional, los monofilamentos de PDO/Gly 92/8 seleccionados se recocieron en estante a 85° C durante seis horas usando un 5% de relajación para obtener una longitud de fibra final del 95% de su longitud inicial.

Las condiciones de extrusión seleccionadas con propiedades físicas de tracción de varios monofilamentos estirados y recocidos se enumeran en las Tablas 3A-B.

Tabla 3A.

Condiciones de extrusión seleccionadas para 92/8 PDO/Gly Tamaño 2-0 Monofilamentos^{1,2}						
ID de la muestra	Descripción de la resina de polímero	Espacio de aire (mm)	Temperatura del troquel (° C)	Temperatura del armario de aire (° C)/N° de pases	Temperatura del horno de aire caliente uno y dos (° C)	Temperatura del rodillo del 2° rodillo de estiraje (° C)
Ejemplo 3A-1-Comparativo	Ejemplo 1A, IV = 1.63 dl/g	6.35 (¼")	130	No usado	110 y 110	Sin calor
Ejemplo 3B-1-Comparativo	Ejemplo 1B IV = 1.95 dl/g	6.35 (¼")	125	66 (150° F)/1	115 y 110	60
Ejemplo 3B-2-Comparativo	Ejemplo 1B IV = 1.95 dl/g	6.35 (¼")	125	RT/1	110 y 110	Sin calor
Ejemplo 3B-2B-Comparativo	Ejemplo 1B IV = 1.95 dl/g	6.35 (¼")	115	No usado	100 y 110	65
Ejemplo 3B-3-inventivo	Ejemplo 1B IV = 1.95 dl/g	50.8 (2.0")	130	No usado	115 y 120	60
Ejemplo 3B-4-inventivo	Ejemplo 1B IV = 1.95 dl/g	88.9 (3.5")	125	No usado	115 y 120	60
Ejemplo 3C-5-Comparativo-1	Ejemplo 2 IV = 1.73 dl/g	12.7 (0.5")	120	29 (85° F)/1	90 y 90	Sin calor
Ejemplo 3C-5-Comparativo-2	Ejemplo 2 IV = 1.73 dl/g	25.4 (1.0")	150	29 (85° F)/1	90 y 90	Sin calor

¹ el tamaño del troquel para cada ejecución fue de 70/1
² el baño de agua para cada ejecución se ajustó a 20° C

Tabla 3B.

Condiciones de extrusión, propiedades físicas y observaciones relacionadas de monofilamentos estirados 2-0 del Ejemplo 3			
ID de la muestra	Proporciones de estiramiento máximo/estiramiento total	Tracción recta (Kg) /Alarg. (%)	Observaciones
Ejemplo 3A-1-Comparativo	7.50/6.45	6.6 (14.5 lbs)/43%	Buena fibra d = 14.34 mil, Fuerza de nudo, KS = 7.0; Velocidad Rodillo de estiraje N° 2 = 130 fpm; Módulo de Young, YM = 1100 MPa (160 kpsi)
Ejemplo 3B-1-Comparativo	5.50/4.68	4.7 (10.3 lbs)/36%	La línea se rompe constantemente, la fuerza disminuye con armario más alto T; KS = 2.4 Kg (5.2 lbs.); YM = 655 MPa (95 kpsi)
Ejemplo 3B-2-Comparativo	5.75/4.89	3.7 (8.10 lbs)/32%	Se eliminó el calor del armario, velocidad de rodillo de estiraje N° 2 = 95, pero se rompe la línea en 2° rodillo de estiraje; YM = 690 MPa (100 kpsi)
Ejemplo 3B-2B-Comparativo	6.00/4.80	4.6 (10.1 lbs)/48%	Ningún armario de aire, velocidad de rodillo de estiraje N° 2 = 95, pero la línea se rompe nuevamente a la 2ª-aún con demasiada cristalinidad
Ejemplo 3B-3-inventivo	7.50/6.30	6.9 (15.2 lbs)/40%	Buena fibra, d = 14.13 mil, KS = 7.0; Velocidad de rodillo de estiraje N° 2 = 115 ppm; YM = 1030 MPa (150 kpsi)

(continuación)

Condiciones de extrusión, propiedades físicas y observaciones relacionadas de monofilamentos estirados 2-0 del Ejemplo 3			
ID de la muestra	Proporciones de estiramiento máximo/estiramiento total	Tracción recta (Kg) /Alarg. (%)	Observaciones
Ejemplo 3B-4-inventivo	8.00/6.72	7.8 (17.3 lbs)/40%	Buena fibra fuerte, d = 14.13 mil, KS = 7.6; Velocidad del rodillo de estiraje N° 2 = 120 fpm; YM = 1130 MPa (165 kpsi)
Ejemplo 3C-5-Comparativo-1	6.50/5.55	2.75 (6.06 lbs)/24%	Fibra muy débil, d = 14.20 mil. Velocidad del rodillo de estiraje N° 2 = 90fpm; YM = 1075 MPa (156 kpsi)
Ejemplo 3C-5-Comparativo-2	NA	NA	Fibras muy elásticas y pegajosas, que no pueden pasar a través del armario de aire debido a las envolturas posteriores

Se observó sorprendente e inesperadamente que para resinas con IV más alto útiles en la puesta en práctica de la presente invención (IV=1,95 dl/g) se necesitan valores de espacio de aire significativamente más altos (hasta 90 mm (3,5")) para estirar la fibra a la orientación molecular más alta y, consecuentemente, mayor resistencia a la tracción. Como se muestra en las Tablas 3A-B, para la resina de PDO/Gly 92/8 que tiene un IV de 1,95 dl/g un espacio de aire menor de 51 mm (2") no podría producir la morfología de polímero adecuada las fibras a ser estiradas a orientación molecular más alta (ver, por ejemplo, las propiedades del Ejemplo 3B-2B-Comparativo en las Tablas 3A-B). Es importante destacar que la referencia US 2007/0035061 A1 que describe la formación de microtubos absorbibles enseña a dejar de usar un espacio de aire superior a 13 mm (0.5") debido a las altas desviaciones estándar del diámetro exterior. Sin embargo, para los procesos de monofilamento de la presente invención que implican resina de PDO/Gly 92/8 que tiene un IV de 1,95 dl/g, se descubrió que el intervalo de espacio de aire preferible estaba entre 51 y 102 mm (2 y 4"). Se descubrió que un espacio de aire mayor de 102 mm (4") no era adecuado debido a la mayor inestabilidad del diámetro de fibra obtenido durante el procesamiento.

Además, los datos indicaron que el estiramiento de las fibras en un grado muy alto en las primeras etapas del estiramiento (5,5x y más) dio como resultado fibras que tenían una alta resistencia a la tracción.

Finalmente, en las Tablas 3A-B se muestra que un copolímero de PDO/Gly 92/8 hecho por un único iniciador (Ejemplo 2) no logró producir las altas propiedades de fibra de las fibras de la presente invención a pesar de utilizar un amplio intervalo de condiciones procesamiento, incluyendo el uso de un armario de aire. La resina de copolímero del Ejemplo 2 se nuclea y cristaliza demasiado lentamente durante el procesamiento, evitando que la fibra "encaje" en la morfología del polímero necesaria para mantener su orientación molecular en un nivel más alto.

Las resinas de copolímero de la presente invención elaboradas a partir del enfoque de iniciador mixto (combinación de iniciadores mono y difuncionales) pueden examinarse para determinar la presencia de iniciadores específicos de la siguiente manera. Primero, se puede colocar un copolímero absorbible en una solución tampón y se permite que el copolímero se hidrolice completamente. Para acelerar el proceso, pueden usarse temperaturas más altas o valores de pH más altos de un medio de solución. Luego, los productos finales de la hidrólisis pueden examinarse usando métodos analíticos estándar y convencionales, incluyendo NMR, IR, espectroscopia de masas, etc. Usando estos métodos, puede determinarse fácilmente el tipo y la concentración de los iniciadores usados en la síntesis.

Ejemplo 4

Propiedades físicas de los monofilamentos de PDO/Gly 92/8 2-0 estirados y recocidos

Las fibras seleccionadas cuyas propiedades físicas y condiciones de extrusión se describen en las Tablas 3A-B se recocieron bajo condiciones específicas y se examinaron sus propiedades de tracción usando un aparato de ensayo de tracción Instron. El probador Instron (Instron Corporation Modelo 5944, Norwood, MA, USA) operó a una velocidad de cruceta de 305 mm (12 pulgadas)/minuto con una longitud de calibre de 127 mm (5 pulgadas) con un peso de 204 Kg (450 lbs.). Las propiedades se muestran en la Tabla 4. En la presente, el Ejemplo 3A-1-Recocido se refiere a un ejemplo comparativo.

Tabla 4

Propiedades de tracción de los monofilamentos de PDO/Gly 2-0 estirados y recocidos seleccionados

ID de la muestra	Descripción	Dia. (milésimas de pulgada)	Resistencia a la tracción (Kg)	Resistencia a la tracción (MPa)	Alargamiento (%)	Nudo (Kg)	Módulo de Young (MPa)
Ejemplo 3A-1-Recocido	Recocido a 85° C durante 6 h con un 5% de relajación en estantería	14.5	6.5 (14.4 lbs)	601 (87.2 Kpsi)	50.9	3.08 (6.8 lbs)	1000 (145 Kpsi)
Ejemplo 3B-3-Recocido	Recocido a 85° C durante 6 h con un 5% de relajación en estantería	14.2	6.9 (15.2 libras)	662 (96.0 Kpsi)	46.6	3.13 (6.9 lbs)	1130 (164 Kpsi)
Ejemplo 3B-4-Recocido	Recocido a 85° C durante 6 h con un 5% de relajación en estantería	14.2	7.5 (16.5 lbs)	717 (104 Kpsi)	41.1	3.45 (7.6 lbs)	1240 (180 Kpsi)

Nota: Los módulo de Young de fibras de PDO/Gly 90/10-97/3 en Bezwada ref. estaban en el intervalo de 1030-2070 MPa (150-300 Kpsi).

Ejemplo 5 (Comparativo)Estabilidad térmica de la resina.

Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en resina PDO/Gly 92/8 (Ejemplo 1A), fibra estirada elaborada a partir del Ejemplo 1A antes del recocido (Ejemplo 3A-1-Comparativo) y después de un paso de recocido (Ejemplo 3A-1 -Recocido-Comparativo) se muestran en la Tabla 5. El Calorímetro de Barrido Diferencial usado fue un Modelo Q20 de TA Instruments (New Castle, DE, USA) equipado con muestreador automático robótico de cincuenta posiciones.

Tabla 5

Caracterización de la resina seleccionada, fibra sin recocer y recocida

ID de polímero	Monómero residual total de NMR (% en moles)	Primer calor*			Segundo calor**			
		T _{g1} (°C)	T _{m1} (°C)	ΔH _m (J/g)	T _{g2} (°C)	T _{m2} (°C)	T _c (°C)	ΔH _c (J/g)
Ejemplo 1A, resina seca IV inferior	0.9	-1.5	102.0	79.6	-6.0	102.0	61.0	42.0
Ejemplo 2A-1-Inventivo, fibra sin recocer del Ejemplo 1A	1.0	3.8	101.0	72.0	-6.8	100.5	57.4	46.7
Ejemplo 2A-1-Recocido, fibra recocida del Ejemplo 1A	0.7	6.5	101.2	72.5	-6.3	100.4	58.5	44.5

* las primeras mediciones de DSC por calor se realizaron a una velocidad de calentamiento de 10° C/min

** el material se funde primero a 140° C, luego se neutraliza (a una velocidad de -60° C/min) a -60° C, seguido de calentamiento a una velocidad de 10° C/min.

Es evidente a partir de la Tabla 5 que un copolímero de PDO/Gly 92/8 usado en las nuevas suturas de monofilamento absorbibles de la presente invención no experimenta cambios morfológicos significativos (degradación, transesterificación, etc.) durante varios pasos del procesamiento térmico. Esto incluye la capacidad del material para cristalizar rápidamente, lo que se muestra en los datos de segundo DSC de calor en la Tabla 5. La cristalización rápida es importante para proporcionar un proceso de fabricación robusto y fiable que permita la resistencia muy alta mostrada por las fibras de la invención, así como que permita una alta retención de la resistencia mecánica en función del tiempo después de la implantación.

Ejemplo 6Datos de retención de resistencia a la rotura (BSR) de monofilamentos de PDO/Gly 92/8 2-0 estirados y recocidos

Las mediciones de BSR *in vitro* para el Ejemplo 3A-1-Recocido, el Ejemplo 3B-3-Recocido y el Ejemplo 3B-4-Recocido se realizaron en condiciones *in vitro* fisiológicamente relevantes: solución tampón de 7.27 pH mantenida a 37° C de temperatura. Los datos se usaron para las evaluaciones de BSR en libras y porcentajes. En puntos

temporales específicos, se probó la resistencia a la tracción de las muestras usando la máquina de pruebas de materiales Instron. Los parámetros de prueba fueron de 25,4 mm (1 pulgada) de longitud y 25,4 mm (1 pulgada) por minuto de velocidad de la cruceta. También se obtuvieron datos de BSR *in vivo* en el monofilamento del Ejemplo 3A-1-recocido. Los datos indicaron una excelente concordancia entre los datos *in vitro* e *in vivo* para este sistema de copolímero. El BSR para el resto de las muestras se obtuvo usando sólo el método *in vitro*. Las mediciones de la resistencia a la tracción realizadas para determinar la retención de la resistencia a la rotura se realizaron usando el aparato de prueba de Instron que tiene una velocidad de cruceta de 25,4 mm (1,0 pulg/min) y una longitud de calibre de 25,4 mm (1 pulgada). El resumen de los datos de BSR en varios monofilamentos de PDO/Gly 92/8 2-0 de la invención se presenta en la Tabla 6. Como comparación, los datos de BSR *in vivo* correspondientes descritos en la técnica anterior (US 4.653.497) con el amplio intervalo de composiciones de copolímeros de PDO/Gly cubiertas (90/10-97/3 PDO/Gly) se muestra en la Tabla 6 también. Los datos comparativos en la Tabla 6 se obtuvieron usando los mismos parámetros de prueba de Instron que los descritos en la presente invención.

Tabla 6

Datos de BSR <i>in vitro</i> expresados en porcentajes y en libras correspondientes en monofilamentos de PDO/Gly 92/8 2-0 estirados y recocidos				
Tiempo (días)	Ejemplo 3A-1-Recocido (A base de resina IV inferior-Comparativo)	Ejemplo 3B-3-Recocido (A base de resina IV superior)	Ejemplo 3B-4-Recocido (A base de resina IV superior)	Ref. Bezwada [90/10-97/3 PDO/Gly]
0	100% (6.0 Kg (13.3 lbs))	100% (6.4 Kg (14.1 lbs))	100% (7.3 Kg (16.2 lbs))	NA
7	78% (4.7 Kg (10.3 lbs))	81% (5.2 Kg (11.5 lbs))	80% (5.9 Kg (12.9 lbs))	NA
14	66% (4.0 Kg (8.8 lbs))	73% (4.7 Kg (10.3 lbs))	71% (5.2 Kg (11.5 lbs))	NA
21	46% (2.8 Kg (6.1 lbs))	58% (3.7 Kg (8.2 lbs))	53% (3.9 Kg (8.6 lbs))	30-50% (NA)
28	21% (1.3 Kg (2.8 lbs))	34% (2.2 Kg (4.9 lbs))	31% (2.3 Kg (5.1 lbs))	10-30% (NA)
35	8% (0.50 Kg (1.1 lbs))	14% (0.9 Kg (2.0 lbs))	15% (1.1 Kg (2.5 lbs))	NA
42	5% (0.27 Kg (0.6 lbs))	9.1% (0.59 Kg (1.3 lbs))	6.7% (0.50 Kg (1.1 lbs))	NA
49	2% (0.14 Kg (0.3 lbs))	4.3% (0.27 Kg (0.6 lbs))	3.5% (0.27 Kg (0.6 lbs))	NA

En comparación con los datos de BSR del estado de la técnica (US 4.653.497), tomados en el período de tiempo de 3 y 4 semanas, dos muestras de copolímeros IV superiores de la presente invención (Ejemplo 3B-3-Recocido y Ejemplo 3B-4-Recocido) dieron como resultado en fibras que tienen un BSR más alto que las descritas en el estado de la técnica. Teniendo en cuenta el hecho de que el intervalo de composición de las fibras PDO/Gly en la US 4.653.497 que tienen esas propiedades de BSR enumeradas en la Tabla 6 es bastante amplio (90/10 a 97/3), esto representa una mejora significativa para este parámetro crítico. Este punto conlleva una aclaración. Se espera que las fibras basadas en el PDO/Gly 97/3 de la '497 muestran un perfil de BSR mucho más largo que las fibras basadas en el PDO/Gly 90/10 de la '497. Es decir, a medida que aumenta el contenido de glicolida, disminuye la capacidad de mantener la resistencia después de la implantación. Se puede concluir entonces que el 50% de BSR a los 21 días mencionados en las '497 está asociado con el polímero que tiene el menor contenido de glicolida (3%) y que el 30% de BSR a los 21 días mencionado en la '497 está asociado con el polímero que tiene el mayor contenido de glicolida (10%). Las composiciones de copolímero de la presente invención están dirigidas a la glicolida polimerizada entre aproximadamente el 6% y aproximadamente el 10%, sin embargo, aún muestran un BSR típicamente mayor que aproximadamente el 50% a los 21 días después de la implantación y el 30% a los 28 días después de la implantación. Incluso cuando el peso molecular de la resina es relativamente más bajo, el BSR de 21 días después de la implantación es mayor que aproximadamente el 45%.

Además, ambas fibras de PDO/Gly 92/8 de la presente invención muestran una resistencia de BSR medible incluso hasta 7 semanas después de la implantación, lo que puede ser importante y clínicamente relevante para los pacientes que tienen propiedades de curación comprometidas.

A continuación, como ilustración de los pasos de procesamiento mejorados de la presente invención en las propiedades de BSR (en libras) de los monofilamentos de PDO/Gly 92/8 estirados y recocidos 2-0 seleccionados elaborado a partir de iniciadores mixtos pero con diferente orientación molecular, se muestran en la FIG. 3. La muestra denominada "Comparativa-Recocida Estiramiento Máximo 6.25x" se realizó a partir de resina de PDO/Gly 92/8 de IV = 1,85 dl/g. Durante el proceso de extrusión de este material comparativo, se usó un espacio de aire de 19 mm (¾ ") junto con un armario de aire que llevó a una proporción de estiramiento máximo alcanzable de 6.25x. La fibra se recoció usando las mismas condiciones que las fibras de la presente invención. Los datos de la FIG. 3 sugieren fuertemente valores de resistencia a la tracción iniciales más altos y perfiles de BSR más largos para muestras estiradas en mayor extensión.

Las nuevas suturas y fibras absorbibles de la presente invención, junto con el nuevo proceso de la presente invención, tienen muchas ventajas. Las ventajas de la sutura incluyen una resistencia a la tracción alta con un módulo de Young más bajo; perfiles de retención de resistencia a la rotura (BSR) adecuados para aplicaciones

quirúrgicas a medio plazo; excelente comportamiento de deslizamiento de nudos y seguridad de nudos; y, buenas propiedades de flexibilidad/manejo, todo en la forma de una sutura tradicional (sin púas), o una sutura de púas. Las ventajas de la fibra adicionales incluyen la capacidad de ser hechas con púas mediante los procesos de corte y formación convencionales, y la capacidad de ser procesadas en otros dispositivos médicos convencionales, incluyendo, preo no limitados a, tejidos quirúrgicos como las mallas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una sutura de monofilamento absorbible, que comprende:

5 un copolímero de poli(*p* -dioxanona-co-glicolida), en donde el porcentaje molar de *p*-dioxanona polimerizada es del 90 al 94, el porcentaje molar de glicolida polimerizada es del 6 por ciento molar al 10 por ciento molar, el copolímero elaborado utilizando un iniciador de la polimerización monofuncional y un iniciador de la polimerización difuncional a una relación molar de iniciador monofuncional a iniciador difuncional es de 40/60 a 60/40,
 10 en donde dicho copolímero tiene una viscosidad inherente (IV) de 1,8 a 2,4 dl/g como se mide en HFIP a 25° C a una concentración de 0,1 g/dl, en donde dicha sutura tiene una resistencia a la tracción recta de por lo menos 550 MPa (80 Kpsi), un módulo de Young de menos de 1400 MPa (200 Kpsi) y una retención de resistencia a la rotura (BSR) de por lo menos el 50% a las 3 semanas después de la implantación y por lo menos el 30% a las 4 semanas después de la implantación.

2. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, en la que el copolímero comprende el 92% en moles de poli(*p*-dioxanona) y el 8% en moles de glicolida.

20 3. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, en la que la relación molar de iniciador monofuncional a iniciador difuncional es de 50/50.

4. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un colorante biocompatible.

25 5. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, en la que el iniciador monofuncional se selecciona del grupo que consiste de dodecanol, 1-hexanol y 1-heptanol.

30 6. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, en la que el iniciador difuncional se selecciona del grupo que consiste de dietilenglicol, trietilenglicol, 1,6-hexanodiol, 1,4 butanodiol y 1,5 pentanodiol.

7. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una sustancia médicamente útil; opcionalmente, en la que la sustancia médicamente útil comprende un antimicrobiano; opcionalmente, en la que la sustancia médicamente útil comprende Triclosan.

35 8. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, en donde la sutura tiene un tamaño de sutura que varía del tamaño 5 al tamaño 11/0.

9. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una aguja quirúrgica montada en un extremo.

40 10. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un recubrimiento.

45 11. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, en donde la sutura comprende adicionalmente por lo menos una púa; opcionalmente, en la que la púa se forma mediante un proceso seleccionado del grupo que consiste de corte, preformado, formado, unión y moldeado.

12. Un tejido quirúrgico, dicho tejido comprendiendo la sutura de monofilamento absorbible de la reivindicación 1.

50 13. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, en la que el porcentaje molar de *p*-dioxanona polimerizada es 92, el porcentaje molar de glicolida polimerizada es el 8 por ciento molar, el copolímero se elabora utilizando iniciadores de la polimerización de dodecanol y de dietilenglicol a una relación molar de 50/50, y en donde el copolímero o la sutura tiene una viscosidad inherente de 1,85 a 1,95 dl/g, como se mide en HFIP a 25° C a una concentración de 0,1 g/dl, y un nivel de cristalinidad de la sutura es de por lo menos del 35%.

55 14. Un método para fabricar una sutura de monofilamento absorbible, que comprende los pasos de:

a) proporcionar un copolímero absorbible, el copolímero comprendiendo un copolímero de poli(*p*-dioxanona-co-glicolida), en donde el porcentaje molar de *p*-dioxanona polimerizada es del 90 al 94, el porcentaje molar de glicolida polimerizada es del 6 al 10, el copolímero se elabora utilizando un iniciador de polimerización monofuncional y un iniciador de polimerización difuncional a una relación molar de iniciador monofuncional a iniciador difuncional de 40/60 a 60/40, en donde dicho copolímero tiene una viscosidad inherente (IV) de 1,8 a 2,4 dl/g como se mide en HFIP a 25° C a una concentración de 0,1 g/dl;
 60 b) fundir el copolímero en un extrusor que tiene un troquel y extruir el copolímero como una fibra de monofilamento a unas temperaturas de extrusor y troquel que varían de 100°C a 130°C;
 65 c) mantener un espacio de aire entre el troquel y la superficie del agua de un baño de agua ajustado de 6 mm

(1/4") a 102 mm (4");

d) guiar la fibra a través del baño de agua ajustado a una temperatura entre 5° C y 30° C;

e) mover la fibra a un primer conjunto de rodillos de estiraje que se mueven a una velocidad Z;

f) mover la fibra a un segundo conjunto de rodillos de estiraje que se mueven a una velocidad de por lo menos 5,5 x Z;

g) mover la fibra a un horno calentado ajustado a una temperatura de 100° C a 120° C;

h) mover la fibra parcialmente estirada a un tercer conjunto de rodillos de estiraje que se mueven a una velocidad de por lo menos 7.5 x Z;

i) mover la fibra completamente estirada a un segundo horno calentado ajustado a una temperatura de 100° C a 120° C;

j) mover la fibra completamente estirada a un cuarto conjunto de rodillos de estiraje que se mueven a la velocidad de 6 x Z a 8 x Z;

k) recoger la fibra;

l) recocer de la fibra; y,

m) relajar la fibra del 5% al 10%,

en donde dicha sutura tiene una resistencia a la tracción recta de por lo menos 550 MPa (80 Kpsi), un módulo de Young de menos de 1400 MPa (200 Kpsi) y una retención de resistencia a la rotura (BSR) de por lo menos el 50% a las 3 semanas después de la implantación y por lo menos el 30% a las 4 semanas después de la implantación.

15. El método de la reivindicación 14, en el que la fibra se mantiene en el baño de agua durante un tiempo suficiente de tal manera que la fibra tenga un nivel de cristalinidad suficientemente bajo para permitir una proporción de estiramiento total de por lo menos 7,5; opcionalmente, en el que el segundo conjunto de rodillos de estiraje se calienta a 40° C a 80° C.

16. La sutura de monofilamento de la reivindicación 1, o el método de la reivindicación 14, en donde el copolímero de poli(p-dioxanona-co-glicolida) tiene una viscosidad inherente (IV) de 1,8 a 2,2 dl/g, como se mide en HFIP a 25° C a una concentración de 0,1 g/dl; opcionalmente, en donde el copolímero de poli(p-dioxanona-co-glicolida) tiene una viscosidad inherente de 1,8 a 2,0 dl/g.

17. El método de la reivindicación 14, en el que el espacio de aire es de 38 mm (1,5") a 102 mm (4").

18. El método de la reivindicación 14, en el que la fibra se recuece en línea o mediante un proceso de estantes, opcionalmente en el que la fibra recocida tiene un nivel de cristalinidad de por lo menos el 35%.

19. El método de la reivindicación 14, que comprende el paso adicional de formar por lo menos una púa en la sutura, opcionalmente en el que la púa se forma mediante un proceso seleccionado del grupo que consiste de corte, preformado, formado, unión y moldeo.

20. El método de la reivindicación 14, que comprende el paso adicional de hacer un tejido quirúrgico a partir de la sutura.

21. El método de la reivindicación 14, en el que la fibra reside en el baño de agua durante un período de tiempo que varía de 1 segundo a 3 minutos.

22. Una sutura de multifilamento absorbible, que comprende:

un copolímero de poli(p-dioxanona-co-glicolida), en donde el porcentaje molar de p-dioxanona polimerizada es del 90 al 94, el porcentaje molar de glicolida polimerizada es del 6 por ciento molar al 10 por ciento molar, el copolímero se elabora utilizando un iniciador de la polimerización monofuncional y un iniciador de la polimerización difuncional a una relación molar de iniciador monofuncional a iniciador difuncional de 40/60 a 60/40,

en donde dicho copolímero tiene una viscosidad inherente (IV) de 1,8 a 2,4 dl/g como se mide en HFIP a 25° C a una concentración de 0,1 g/dl,

en donde dicha sutura tiene una resistencia a la tracción recta de por lo menos 550 MPa (80 Kpsi).

23. La sutura de multifilamento absorbible de la reivindicación 22, que tiene un dpf de 0,5 a 5.

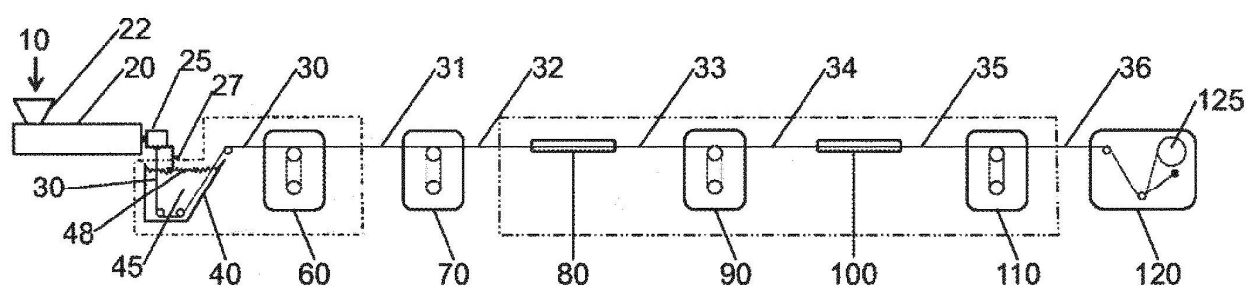


Fig .1

Figura 2. Presentación esquemática de línea de extrusión de monofilamento descrita en la Técnica anterior: U.S. 4.653.497

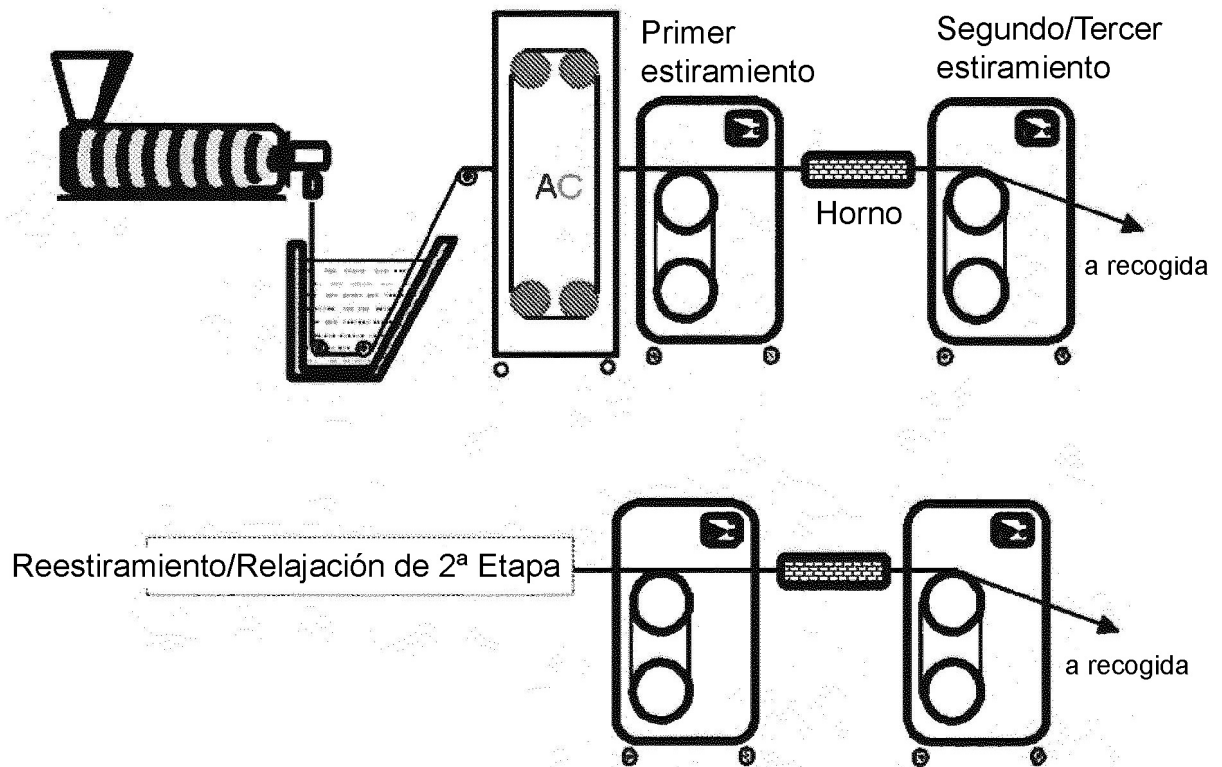


Figura 3. Un gráfico de datos de Retención de Resistencia a la Rotura (BSR) *in vitro* en libras como función del tiempo (37°C/pH=7,4) de los monofilamentos de PDO/GLy 92/8 de la invención y comparativos

