

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 076**

51 Int. Cl.:

A61L 17/10 (2006.01)

D01F 6/62 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2011 PCT/US2011/029638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11119742**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2011 E 11715324 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2558133**

54 Título: **Recubrimientos para la fabricación y la aplicación de dispositivos médicos de polihidroxialcanoato**

30 Prioridad:

12.07.2010 US 363543 P

26.03.2010 US 318014 P

19.04.2010 US 325686 P

09.11.2010 US 411629 P

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

05.10.2020

73 Titular/es:

**TEPHA, INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 360
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**MARTIN, DAVID, P.;
RIZK, SAID;
MONTCRIEFF, JON, I. y
CONNELLY, DENNIS, W.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 785 076 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

Recubrimientos para la fabricación y la aplicación de dispositivos médicos de polihidroxialcanoato

5 **Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere a composiciones poliméricas que pueden procesarse en fibras y posteriormente convertirse en construcciones textiles, tales como mallas de punto y tejidas, trenzas e injertos vasculares de punto y tejidos mediante procesos continuos. Las composiciones poliméricas incluyen polímeros y copolímeros de polihidroxialcanoato recubiertos.

Antecedentes de la invención

Existe la necesidad de suturas trenzadas absorbibles con un rendimiento mejorado. En particular, estas suturas deben tener una alta resistencia a la tracción inicial, retención prolongada de la fuerza *in vivo*, buena seguridad del nudo y amarre (con un pequeño haz de nudos), buenas características de manipulación, y ser biocompatibles. Las suturas trenzadas también deben tener un arrastre tisular bajo que minimice el traumatismo en los tejidos suturados. Las suturas biocompatibles de polihidroxialcanoato trenzado ("PHA") o aquellas que tienen un componente trenzado se pueden fabricar con alta resistencia a la tracción, retención prolongada de la fuerza *in vivo* y buena seguridad del nudo; sin embargo, sería ventajoso si se pudiera reducir el arrastre tisular resultante de la estructura trenzada de la sutura.

Se han aplicado diversos tipos diferentes de recubrimientos a las suturas trenzadas para reducir el arrastre tisular. Estos recubrimientos deben: impartir buena lubricidad a la fibra/trenza, tener una vida útil razonable, ser biocompatible y ser compatible con la estructura física y química de la fibra. Por ejemplo, el recubrimiento no debe reaccionar con la fibra de sutura, disolver la fibra o alterar negativamente las propiedades mecánicas y térmicas de la fibra. Por tanto, es deseable identificar recubrimientos que se puedan aplicar a las suturas trenzadas de PHA para reducir el arrastre tisular al impartir buena lubricidad a la trenza y llenar los intersticios de la trenza sin alterar negativamente las propiedades inherentes de la fibra/trenza. Además, es particularmente deseable identificar recubrimientos que se puedan aplicar a suturas trenzadas o suturas que contienen componentes trenzados, hechos de polímeros de P4HB y copolímeros de los mismos.

Además de proporcionar recubrimientos para fibras de PHA que reducen el arrastre tisular, es deseable identificar acabados de hilatura que se puedan aplicar a las fibras de PHA para facilitar su fabricación y, opcionalmente, su conversión en otros productos, incluyendo materiales textiles médicos. Los acabados de hilatura se aplican durante la extrusión de multifilamentos para mantener el haz de fibras protegido e intacto y para impartir lubricidad al haz de fibras para que pueda manipularse en las etapas de procesamiento posteriores sin dañar la fibra. Los acabados de hilatura también se aplican al monofilamento para facilitar el procesamiento textil sin dañar la fibra. Los acabados de hilatura para aplicaciones médicas deben cumplir una serie de condiciones. Estos incluyen compatibilidad con la fibra (similar a la descrita para recubrimientos de sutura) y efectividad bajo las condiciones del proceso, por ejemplo, en procesos tales como de hilatura y orientación de la fibra, y en tricotado o tejido de la fibra. Además, debe ser fácil de aplicar el acabado de hilatura, y fácil de quitar el acabado de hilatura sin dañar la fibra ni afectar de forma adversa a cualquier componente de la fibra, tal como el tinte, usando condiciones que son compatibles con el uso posterior de la fibra en un dispositivo médico. Los residuos del acabado de hilatura también deben ser fácilmente detectables y cualquier acabado de hilatura que quede en el dispositivo, incluso residuos, tiene que ser biocompatible. El acabado de hilatura también debe ser estable con una larga vida útil y cualquier acabado de hilatura que quede en el producto final no debe afectar de forma adversa a las propiedades o la vida útil del producto final.

También es deseable proporcionar multifilamentos con un denier más bajo por filamento (dpf) y una tenacidad mejorada en comparación con el multifilamento no recubierto. Dichas fibras pueden usarse para preparar dispositivos médicos de mayor resistencia, así como para reducir el perfil del dispositivo.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar métodos para producir trenzas de PHA recubiertas para su uso como suturas y en otros dispositivos médicos, en el que el recubrimiento proporciona al dispositivo una buena lubricidad para minimizar el trauma en los tejidos y una buena resistencia al nudo (en el caso de una sutura), sin afectar de forma adversa a las propiedades del polímero de PHA.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar procesos para producir fibra multifilamento de PHA usando acabado de hilatura, y procesar fibras monofilamento y multifilamento de PHA en otras formas, tales como textiles, con la ayuda del acabado de hilatura, de modo que las fibras puedan procesarse sin daños y el acabado de hilatura imparte lubricidad para ayudar en el procesamiento posterior de la fibra.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar fibras monofilamento y multifilamento de PHA recubiertas, suturas trenzadas de PHA recubiertas, suturas trenzadas de PHA recubiertas como componentes de otros dispositivos y otros dispositivos médicos y textiles de PHA recubiertos, incluyendo mallas de punto y tejidas monofilamento y multifilamento, e injertos vasculares, que son biocompatibles y pueden usarse en aplicaciones

médicas, por ejemplo, como implantes para la reparación y reconstrucción de tejidos blandos, soporte temporal de heridas, cirugía estética, de mama, facial y plástica, y para la regeneración y reemplazo de tejidos. Dichos dispositivos y textiles pueden recubrirse o encapsularse adicionalmente o contener colágeno.

5 Es todavía otro objetivo de la invención proporcionar fibras multifilamento de PHA con un denier de filamento bajo y una mayor tenacidad.

Es aún otro objetivo de la invención proporcionar recubrimientos y acabados de hilatura que se pueden usar en el procesamiento de polímeros de PHA para producir materiales con excelentes propiedades físicas y mecánicas, y biocompatibilidad.

Sumario de la invención

15 Se han desarrollado recubrimientos biocompatibles y acabados de hilatura que se pueden aplicar a polímeros de polihidroxialcanoato (PHA) y dispositivos médicos hechos de polímeros de PHA. Los acabados de hilatura se pueden aplicar a las fibras de PHA para facilitar su fabricación y también para su conversión en otros productos, incluyendo materiales textiles médicos. Los acabados giratorios protegen los haces de fibra multifilamento, manteniéndolos intactos después de la extrusión e impartiendo lubricidad a los haces de fibras y fibras monofilamento para que no se dañen en las etapas de procesamiento posteriores, particularmente en el procesamiento de textiles.

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

25 Más particularmente, la presente invención proporciona un dispositivo médico, en el que el dispositivo se ha formado a partir de una fibra de monofilamento que comprende polímero de polihidroxialcanoato recubierto con un acabado de hilatura que comprende Tween® 20 y en el que, después de que se haya formado el dispositivo, el dispositivo se limpia para eliminar el Tween® 20 dejando un nivel residual de Tween® 20 en la fibra monofilamento de menos del 0,5 por ciento en peso.

30 En la realización preferida, el acabado de hilatura se aplica a un polímero de polihidroxialcanoato que comprende 4-hidroxitirato.

35 Para el procesamiento de las fibras monofilamento de PHA en textiles de acuerdo con la presente invención, el acabado de centrifugación es monolaurato de polietilenglicol sorbitano (por ejemplo, un detergente de polisorbato disponible bajo la marca Tween® 20). Una realización particularmente preferida es cuando el acabado de hilatura, Tween® 20, se aplica a la fibra de PHA monofilamento y se tricota o se teje en una construcción textil, y la fibra de PHA comprende 4-hidroxitirato.

40 El peso del recubrimiento preferido para un acabado de hilatura dependerá de la fibra que se procese. Los monofilamentos requieren menos acabado de hilatura que los multifilamentos, debido al área superficial total más pequeña de una fibra monofilamento. Por lo tanto, un peso de recubrimiento preferido sobre un monofilamento de acuerdo con la presente invención puede ser inferior al 2 % en peso, preferentemente inferior al 1 % en peso, aunque también se desvela en el presente documento que para multifilamentos puede ser inferior al 10 % en peso, preferentemente inferior al 8 % en peso.

45 Según la presente invención, los acabados de hilatura se pueden eliminar mediante un proceso de limpieza para evitar la citotoxicidad. Según la presente invención, el contenido residual de Tween® 20 después de la limpieza es inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso, incluyendo inferior a aproximadamente 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04 o 0,03 % en peso.

50 La construcción textil producida a partir de las fibras de PHA recubiertas puede recubrirse adicionalmente, impregnarse, cubrirse o encapsularse mediante colágeno o con colágeno.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

60 Los "polihidroxialcanoatos" o "PHA" son poliésteres lineales producidos en la naturaleza por fermentación bacteriana de azúcares o lípidos. Dependiendo del microorganismo y las condiciones de cultivo, se generan homo- o copoliésteres con diferentes ácidos hidroxialcanoicos.

"Poli-4-hidroxitirato" tal y como se usa generalmente en la presente memoria, significa un homopolímero que comprende unidades de 4-hidroxitirato. Puede hacerse referencia en la presente memoria a P4HB o un biomaterial TephafLEX® (fabricado por Tephpa, Inc., Lexington, MA).

65 "Copolímeros de poli-4-hidroxitirato" como generalmente se usa en el presente documento significa cualquier

polímero que comprende 4-hidroxitirato con una o más unidades diferentes de ácido hidroxicanoico.

"Mezcla" tal y como se usa generalmente en el presente documento significa una combinación física de distintos polímeros, al contrario que un copolímero formado por dos o más monómeros diferentes.

5 "Dispositivos de reconstrucción mamaria" significa dispositivos para (i) aumento mamario, incluidos dispositivos para usar con implantes mamarios (por ejemplo, implantes de solución salina o de silicona), (ii) mastopexia, (iii) reducción mamaria (incluida la extracción, remodelación y reorientación del tejido mamario) y (iv) reconstrucción mamaria después de una mastectomía con o sin implantes mamarios.

10 "Módulo de tracción" es la relación de tensión con respecto a la deformación para un material dado dentro de su límite proporcional.

15 "Resistencia" significa una propiedad de un material por virtud del cual puede absorber energía; el trabajo actual por volumen unitario o masa unitario de material que se requiere para romperlo. La resistencia normalmente es proporcional al área bajo la curva de elongación de carga tal como la curva tensión-deformación de resistencia. (Rosato's Plastics Encyclopedia and Dictionary, Oxford Univ. Press, 1993).

20 "Elongación" o "extensibilidad" de un material significa la cantidad de aumento en longitud que resulta de, como ejemplo, la tensión para romper un espécimen. Se expresa normalmente como un porcentaje de la longitud original. (Rosato's Plastics Encyclopedia and Dictionary, Oxford Univ. Press, 1993).

25 "Peso molecular", como se usa en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw), no al peso molecular promedio en número (Mn) y se mide por medio de cromatografía de permeación en gel (GPC) con respecto a poliestireno.

Absorbible", como aquí se utiliza, generalmente significa que el material se descompone en el cuerpo y es finalmente eliminado del cuerpo en los cinco años siguientes.

30 "Biocompatible" como se usa generalmente en el presente documento significa la respuesta biológica al material o dispositivo apropiado para la aplicación prevista del dispositivo *in vivo*.

Cualquier metabolito de estos materiales también debe ser biocompatible.

35 "Citotoxicidad" se refiere al efecto nocivo de un dispositivo médico sobre las células como se establece en la norma ISO 10993-5. La citotoxicidad se puede medir usando una prueba normalizada rápida que es muy sensible y económica. Estas pruebas pueden determinar si los materiales en un dispositivo médico contienen cantidades significativas de extraíbles nocivos que afectan negativamente a los componentes celulares. La evaluación se requiere para todo tipo de dispositivos médicos. Se puede colocar un medio de recubrimiento de agar encima de una monocapa de células L-929 y se coloca una muestra en la parte superior del medio de agar, a continuación se incubaba. Para la elución del MEM, un extracto de la muestra en medio esencial mínimo (MEM) se pone en contacto con la monocapa de células L-929 y, a continuación, se incubaba. En ambos métodos, las células se puntúan según el efecto citopático.

45 Los "acabados de hilatura" son agentes lubricantes y antiestáticos que se aplican a las fibras e hilos textiles durante la producción y el procesamiento.

"Denier" es una unidad de peso de fibra o hilo. El peso en gramos de 9.000 metros de fibra o hilo es su denier.

50 La "tenacidad" es la resistencia de un hilo o fibra para su tamaño dado. Se puede definir como los gramos de resistencia a la rotura por denier o resistencia a la rotura (gramos de fuerza) divididos por denier (es decir, gramos por denier o gpd).

55 El "recuento de pasadas" se define como el número de cruces de hilos de funda por pulgada lineal de sutura o trenza.

"PPI" significa pasadas por pulgada.

60 "TPI" significa torsiones por pulgada.

La "lubricidad" es la medida de la reducción de la fricción por un lubricante. La lubricidad de un material no se puede medir directamente, por lo que se realizan pruebas para cuantificar el rendimiento de un lubricante. Esto se hace determinando cuánto desgaste se causa a una superficie por un objeto inductor de fricción dado en un período de tiempo determinado. Para suturas, la lubricidad se puede determinar midiendo el arrastre tisular. Un monofilamento tiene un arrastre tisular bajo, lo que significa que pasa suavemente a través del tejido. Las suturas trenzadas o torsionadas tienen un mayor arrastre tisular, pero son más fáciles de anudar y tienen mayor resistencia del nudo. Las

suturas trenzadas se pueden recubrir para aumentar la lubricidad y disminuir el arrastre tisular.

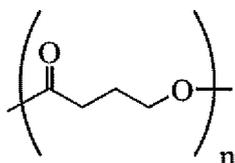
II. Composiciones

- 5 Se han desarrollado métodos para producir composiciones lubricantes de polímeros de PHA que son adecuadas para la fabricación de fibras e hilos de PHA y para la fabricación de dispositivos médicos y componentes de dispositivos médicos, así como para mejorar la lubricidad de ciertos dispositivos médicos, tales como suturas que comprenden estructuras trenzadas de PHA. Estos métodos se han aplicado a multifilamentos de P4HB preparados mediante procesamiento por fusión y a multifilamentos y monofilamentos de P4HB trenzados, tejidos o tricotados en productos de dispositivos médicos, tales como suturas trenzadas y mallas quirúrgicas.

A. Polímeros

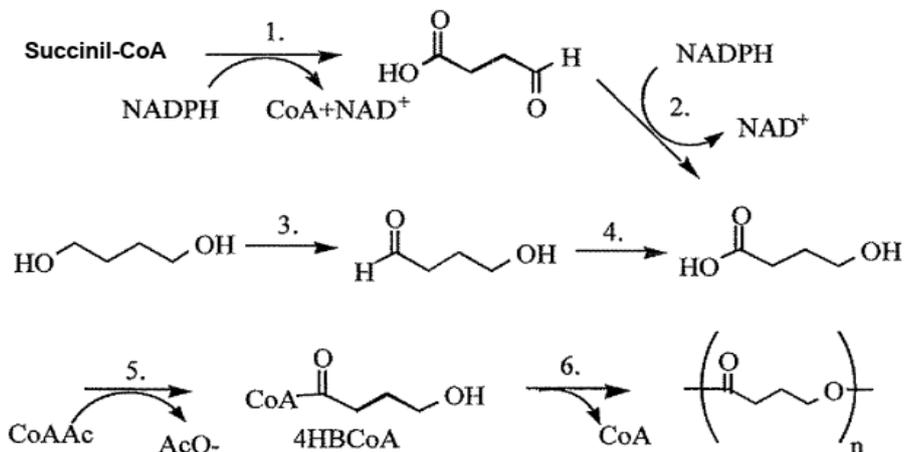
15 Los procesos descritos en el presente documento normalmente pueden usarse para aplicar recubrimientos o acabados de hilatura a polímeros de polihidroxialcanoato, y, más preferentemente, a poli-4-hidroxitbutirato (P4HB) o un copolímero de los mismos. Los copolímeros incluyen P4HB con 3-hidroxitbutirato, y P4HB con monómero de ácido glicólico. P4HB y los copolímeros del mismo se pueden obtener en Tepha, Inc. of Lexington, MA. Los polímeros de PHA preferidos tienen un peso molecular promedio en peso (Mw) adecuado para el procesamiento por fusión y, más preferentemente, un Mw de 50.000 a 1.200.000 y, aún más preferentemente, de 100.000 a 800.000 basado en cromatografía de permeación en gel (GPC) en relación con los patrones de poliestireno. Si se desea, el polímero de PHA se puede mezclar con otro polímero de PHA antes de la extrusión por fusión de las fibras, o se puede mezclar con un material que no sea PHA, incluidos otros polímeros biocompatibles absorbibles, colorantes y agentes activos (tales como moléculas de fármacos u otros agentes terapéuticos, agentes profilácticos o de diagnóstico).

25 Se pueden producir poli-4-hidroxitbutirato (P4HB) y copolímeros del mismo usando métodos de fermentación transgénicos, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º 6.548.569 de Williams et al., y se producen comercialmente, por ejemplo, por Tepha, Inc. (Lexington, MA). Poli-4-hidroxitbutirato (P4HB, TephaFLEX® biomaterial) es un poliéster fuerte, plegable termoplástico que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente simple



35 El polímero pertenece a una gran clase de materiales denominados polihidroxialcanoatos (PHA) que se producen por medio de numerosos microorganismos (véase, por ejemplo, Steinbüchel A., et al. Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids, FEMS Microbial. Lett. 128:219-228 (1995)). En la naturaleza estos poliésteres se producen como gránulos de almacenamiento dentro de las células y sirven para regular la energía el metabolismo energético. También son de interés comercial por sus propiedades termoplásticas y relativa facilidad de producción. En la actualidad se conocen varios métodos biosintéticos para producir P4HB:

40



Este esquema muestra algunas de las vías biosintéticas conocidas para la producción de P4HB. Las enzimas de

trayectoria son: 1. Semialdehído succínico deshidrogenasa, 2. 4-hidroxibutirato deshidrogenasa, 3. diol oxidorreductasa, 4. aldehído deshidrogenasa, 5. Coenzima A transferasa y 6. PHA sintetasa.

Se ha logrado la síntesis química de P4HB, pero ha sido imposible producir el polímero con un peso molecular suficientemente alto que es necesario para la mayoría de aplicaciones (Hori, Y., et al., Polymer 36:4703-4705 (1995)).

Las patentes de Estados Unidos números 6,245,537, 6,623,748 y 7,244,442 describen métodos para fabricar PHA con poca endotoxina, lo que es adecuado para aplicaciones médicas. Las patentes de Estados Unidos números 6,548,569, 6,838,493, 6,867,247, 7,268,205 y 7,179,883 describen el uso de PHA para fabricar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB incluyen 4-hidroxibutirato copolimerizado con 3-hidroxibutirato o ácido glicólico (solicitud de patente de Estados Unidos N.º 20030211131 de Martin y Skraly, la patente de Estados Unidos N.º 6,316,262 de Huisman et al. y la patente de Estados Unidos N.º 6,323,010 de Skraly et al.). En la patente de Estados Unidos n.º 5,811,272 de Snell et al. se han desvelado métodos de control del peso molecular de los polímeros de PHA.

Los PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año se desvelan en las patentes de Estados Unidos 6,548,569, 6,610,764, 6,828,357, 6,867,248, and 6,878,758 de Williams, et al. y el documento WO 99/32536 de Martin, et al. Las aplicaciones de P4HB se han revisado en Williams, S.F., et al, Polyesters, III, 4:91-127 (2002), y por Martin, D., et al. Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial, Biochem. Eng. J. 16:97-105 (2003). La última referencia también describe fibras monofilamento y textiles de P4HB. En el documento WO 00/56376 de Williams, et al. también se han desvelado dispositivos médicos y aplicaciones de P4HB. En varias patentes, incluyendo las patentes de Estados Unidos 6,555,123, 6,585,994 y 7,025,980 de Williams, et al. se describe el uso de PHA en la reparación e ingeniería de tejidos.

El documento WO 04/101002 de Martin, et al. desvela fibras monofilamento y multifilamento, y mallas tejidas de P4HB producidas tejiendo estas fibras.

El documento WO 06/015276 de Rizk et al. desvela fibras de P4HB no rizadas para su uso como suturas y otros dispositivos médicos, incluidas mallas quirúrgicas.

El documento WO 07/003185 de Coleman, et al. desvela dispositivos de interposición y aumento para la reparación de tendones y ligamentos que comprenden fibras de P4HB y fibra multifilamento de P4HB con un denier de filamento de 4,4 y tenacidad de 6,04 gramos/denier.

B. Recubrimientos y acabados de hilatura

Los procesos descritos en el presente documento normalmente usan polímeros u oligómeros de óxido de etileno u óxido de propileno como acabado de hilatura y materiales de recubrimiento. El material de recubrimiento también puede ser, por ejemplo, alcohol polivinílico. Para el procesamiento textil de las fibras monofilamento de PHA, el acabado de hilatura puede ser Tween® 20, un derivado de polioxietileno de monolaurato de sorbitán.

Los polímeros u oligómeros preferidos de óxido de etileno y óxido de propileno para el procesamiento textil tienen pesos moleculares relativamente bajos, baja toxicidad, buena solubilidad en agua y alcoholes, pueden detectarse fácilmente, pueden eliminarse fácilmente del polímero de PHA preferentemente usando agua, y pueden formularse de modo que puedan aplicarse fácilmente a los polímeros de PHA, preferentemente mediante un proceso de aplicación que emplea una bomba. Los polímeros u oligómeros preferidos de óxido de etileno y óxido de propileno también deberían ser compatibles (no absorbibles y no reactivos) con los polímeros de PHA, así como impartir y mantener la lubricidad al polímero de PHA. El acabado de hilatura y los recubrimientos no deben abandonar fácilmente la superficie del polímero de PHA durante el procesamiento, a menos que se trate de un proceso de limpieza diseñado específicamente para eliminarlos.

Un polímero preferido de óxido de etileno es el polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 400 a 10.000 Dalton (por ejemplo, PEG 400, PEG 2000 y PEG 10000), lo más preferentemente de 1.000 a 10.000, dependiendo de si el polímero se está utilizando como acabado de hilatura para el procesamiento de textiles o un recubrimiento para reducir el arrastre tisular de un dispositivo, tal como una sutura. PEG 400 pasó la prueba de citotoxicidad con un peso de recubrimiento del 4,8 % en peso. Los polietilenglicoles fabricados por Spectrum Chemical Manufacturing Corporation están disponibles con el nombre comercial CARBOWAX. Además, las mezclas de los polímeros y oligómeros mencionados anteriormente pueden usarse como acabado de hilatura y materiales de recubrimiento.

El alcohol polivinílico ("PVA") también se puede usar como recubrimiento. Los pesos de recubrimiento preferidos para PVA varían de 0,1 a 6 %, preferentemente menos del 3 % en peso.

C. Otros componentes

Los polímeros y copolímeros de PHA pueden contener otros materiales, entre los que se incluyen plastificantes,

nucleantes, otros polímeros (incluidos polímeros absorbibles), aditivos, tintes y compatibilizantes. Ejemplos de plastificantes se desvelan en la Patente de Estados Unidos número 6,905,987 de Noda et al. Otros componentes se pueden añadir para impartir beneficios, tales como, aunque sin limitaciones, estabilidad aumentada, incluida estabilidad oxidativa, brillo, color, flexibilidad, resiliencia, trabajabilidad, procesabilidad (mediante la adición de auxiliares de procesamiento) y modificadores de la viscosidad. Otros polímeros que pueden incluirse en las composiciones incluyen aquellos que comprenden los siguientes monómeros: ácido glicólico, ácido láctico, carbonato de trimetileno, p-dioxanona y caprolactona.

Se pueden incorporar componentes activos, incluyendo agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o profilácticos u otras sustancias en los polímeros y copolímeros de PHA, ya sea en el momento de la extrusión o en una etapa de procesamiento posterior, particularmente como recubrimiento. Dichas composiciones se pueden usar para la liberación controlada de los fármacos u otras sustancias. Estas pueden ser proteínas, péptidos, azúcares, polisacáridos, glucoproteínas, lípidos, lipoproteínas, moléculas de ácido nucleico, moléculas sintéticas inorgánicas u orgánicas, o combinaciones de las mismas. También puede ser ventajoso incluir agentes de contraste, marcadores radiopacos o sustancias radioactivas.

Un recubrimiento particularmente preferido es el colágeno, que exhibe excelentes propiedades de adhesión celular, promueve la curación natural de heridas y estimula la adhesión y el crecimiento de fibroblastos. En particular, el colágeno recubierto en telas de PHA puede promover la incorporación del dispositivo en las estructuras de los tejidos y, por lo tanto, puede ser particularmente deseable aplicar colágeno a las superficies de los dispositivos de PHA e incluso cubrir o encapsular completamente el dispositivo con colágeno.

Para ciertas aplicaciones también puede ser conveniente incorporar cargas, incluyendo materiales, tales como, aunque sin limitaciones, dióxido de titanio, carbonato de calcio, hidroxiapatita y fosfato tricálcico.

III. Dispositivos médicos de PHA y métodos de fabricación

A. Fibras y textiles para fabricar dispositivos médicos de PHA

En una realización preferente, el multifilamento de PHA se puede preparar con un denier por filamento (dpf) inferior a 4 e, incluso más preferentemente, inferior a 3 dpf. Se ha descubierto que el multifilamento de P4HB se puede preparar con un dpf de aproximadamente 2. También se ha descubierto que el multifilamento de P4HB se puede preparar con una tenacidad de más de 6,5 gramos por denier. La aplicación de polímeros y oligómeros de etileno y óxido de propileno al extruido multifilamento protege el haz de fibras extruidas y mantiene el haz de fibras intacto para que las fibras individuales no se separen ni dañen. El recubrimiento por hilatura permanece estable en el multifilamento de P4HB, incluso cuando el hilo se mueve. También se ha descubierto que los polímeros y oligómeros de etileno u óxido de propileno imparten buena lubricidad a los polímeros de PHA y pueden bombarse durante la fabricación de las fibras en las condiciones requeridas para la extrusión del multifilamento. En una realización aún más preferida, las fibras multifilamento de P4HB están recubiertas con PEG400.

Los polímeros y oligómeros de etileno u óxido de propileno también pueden aplicarse a otras fibras de polímeros y copolímeros de PHA para ayudar en el procesamiento posterior. En una realización preferente, los polímeros y oligómeros de óxido de etileno se aplican a las fibras monofilamento de P4HB. En una realización aún más preferida, se aplica PEG400 a las fibras monofilamento de P4HB antes del procesamiento adicional.

Además de usar polímeros u oligómeros de etileno u óxido de propileno para procesar el monofilamento de PHA en productos textiles, como mallas quirúrgicas, Se ha descubierto que Tween® 20 también puede usarse para esta finalidad. En una realización preferente, Tween® 20 se aplica a fibras monofilamento de P4HB antes del procesamiento adicional.

Se ha descubierto que los polímeros y copolímeros de PHA recubiertos con polímeros y oligómeros de etileno u óxido de propileno se pueden convertir fácilmente en productos para dispositivos médicos, particularmente productos que contienen textiles tales como suturas trenzadas, mallas monofilamento y multifilamento, tubos pequeños (incluidos los injertos vasculares) y otros dispositivos de punto y tejidos. El uso de polímeros y oligómeros de etileno u óxido de propileno como acabados de hilatura minimiza el daño a las fibras durante el procesamiento. Por el contrario, las fibras de PHA procesadas sin acabado de hilatura pueden sufrir daños graves en las etapas de procesamiento posteriores.

También se ha descubierto que los polímeros y oligómeros de óxido de etileno se pueden dejar en los polímeros de PHA sin alterar de forma adversa a las propiedades del polímero y el dispositivo. La exposición a largo plazo a estos acabados de hilatura/recubrimientos no altera significativamente las propiedades mecánicas o el peso molecular (Mw) de las fibras. Esto es importante particularmente si hay un período de tiempo significativo entre, por ejemplo, la fabricación del multifilamento y su posterior transformación en una construcción textil.

También se ha descubierto que Tween® 20 puede usarse como acabado de hilatura en fibras monofilamento de PHA que se usan para producir productos de dispositivos médicos, particularmente aquellos producidos por

procesos de tricotado y tejido (tales como dispositivos de malla quirúrgica de monofilamento). El uso de Tween® 20 en fibras monofilamento de PHA como acabado de hilatura minimiza el daño a las fibras durante el procesamiento.

5 En la mayoría de los casos, es necesario eliminar sustancialmente todo el acabado de hilatura de un dispositivo médico antes de su uso. Los acabados de hilatura tienden a atraer partículas a la superficie a la que se adhieren y, por lo tanto, la eliminación del acabado de hilatura es deseable en la mayoría de los casos. Los altos niveles de ciertos acabados de hilatura también pueden ser demasiado tóxicos para el uso de dispositivos médicos y, en estos casos, la eliminación a un nivel no tóxico es esencial (de lo contrario, el acabado de hilatura no se puede utilizar). Cabe señalar que algunos polímeros de PHA, incluidos los polímeros P4HB y sus copolímeros, tienen puntos de fusión relativamente bajos que limitan significativamente las condiciones bajo las cuales se pueden aplicar y eliminar acabados de hilatura. Por ejemplo, la exposición a altas temperaturas fundirá las fibras de PHA o provocará cambios en las propiedades físicas (por ejemplo, mecánicas y morfológicas) de los polímeros. Por tanto, no se pueden utilizar acabados de hilatura que se aplican o eliminan a altas temperaturas. Adicionalmente, los polímeros de PHA también son degradables y, por lo tanto, susceptibles de hidrólisis en ciertas condiciones, y son solubles en diversos disolventes. Estas propiedades del PHA también limitan la elección de acabados de hilatura disponibles (por ejemplo, algunos disolventes usados para aplicar o eliminar el acabado de hilatura disolverán el P4HB). Como será evidente para un experto en la técnica, la selección de un acabado de hilatura para un polímero o copolímero de PHA es una tarea complicada, ya que el acabado de hilatura debe satisfacer una gran cantidad de requisitos de rendimiento no solo en el procesamiento sino también en el proceso de eliminación.

10 20 En una realización preferente, se ha descubierto que los polímeros y oligómeros de etileno y óxido de propileno pueden eliminarse sustancialmente de los polímeros y copolímeros de PHA después de la fabricación del producto sin dañar las propiedades de los polímeros de PHA o las fibras de PHA y que los productos limpiados resultantes pasan la prueba de citotoxicidad. De forma notable, ciertos otros acabados de hilatura probados, por ejemplo, DacoSpin®, no pasaron la prueba de citotoxicidad en las mismas condiciones con suturas trenzadas multifilamento de P4HB. En una realización preferente, los dispositivos de polímeros y copolímeros de PHA tratados con polímeros y oligómeros de etileno y óxido de propileno se limpian con agua para eliminar el acabado de hilatura. Estos dispositivos también se pueden lavar con alcohol como proceso de limpieza alternativo o adicional, para reducir aún más el nivel de acabado de hilatura que queda en el dispositivo. En una realización particularmente preferida, los dispositivos que comprenden fibras de P4HB recubiertas con PEG400 se limpian con agua y, opcionalmente, se enjuagan con una solución de alcohol.

25 30 En otra realización preferida, se ha descubierto que Tween® 20 también se puede aplicar a las fibras monofilamento de PHA como acabado de hilatura y se puede eliminar sustancialmente de los polímeros y copolímeros de PHA después de la fabricación del producto sin dañar las propiedades de los polímeros de PHA o las fibras de monofilamento de PHA y que los productos limpiados pasan las pruebas de citotoxicidad.

35 40 Las fibras derivadas de polímeros y copolímeros de PHA recubiertos con polímeros y oligómeros de etileno y óxido de propileno como acabado de hilatura y las fibras derivadas de monofilamento de PHA recubierto con Tween® 20 como acabado de hilatura, poseen propiedades que son deseables en la preparación de productos médicos, particularmente dispositivos médicos implantables. Por ejemplo, estas fibras pueden usarse para fabricar dispositivos médicos biocompatibles parcial o totalmente absorbibles, o componentes de los mismos. Dichos dispositivos pueden incluir, pero sin limitación: endoprótesis vasculares, injerto de endoprótesis vascular, dispositivo de administración de fármaco, dispositivo para la cicatrización temporal o soporte para tejidos, dispositivo para la reparación de tejidos blandos, dispositivos para cirugía estética, de cuello y plástica, reemplazo o regeneración (incluidos los procedimientos de cirugía facial, tal como blefaroplastia, revisiones de cicatrices faciales, levantamientos de frente (levantamientos de cejas), mentoplastia, aumento malar, otoplastia, rinoplastia, cirugía de estiramiento de cuello, estiramientos con hilos tensores (para levantar y soportar las áreas flácidas de la cara, las cejas y el cuello), y ritidectomía), parches de reparación, incluidas mallas híbridas, armazones para ingeniería tisular, membranas de retención (por ejemplo, para retener injertos óseos), membranas anti-adherencia, membrana de separación de tejidos, dispositivos de reparación de hernias, dispositivo de reconstrucción mamaria, recubrimiento de dispositivos (incluidos dispositivos para mejorar la fijación), parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, injerto vascular, dispositivo de suspensión, revestimiento biocompatible, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación de menisco, barrera de adhesión, dispositivo de regeneración/reparación guiada de tejidos, dispositivo de reparación de cartílago articular, guía para nervios, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de ligamentos, dispositivo de reparación de defectos en el tabique intracardíaco, incluidos, entre otros, dispositivos de reparación de defectos del tabique auricular y dispositivos de cierre de PFO, dispositivo de cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericardíaco, agente de relleno y que confiere volumen, válvula para venas, válvula cardíaca, armazón para médula ósea, dispositivo de regeneración de menisco, injerto para tendones y ligamentos, implante de células oculares, dispositivo de fusión espinal, dispositivo de obtención de imágenes, sustitutivo cutáneo, sustitutivo de duramadre, sustitutivo de injerto óseo, apósitos para heridas y hemostáticos.

45 50 55 60 65 B. Métodos para hacer hilos multifilamento de PHA recubiertos con acabado de hilatura

En un método preferido, la resina de PHA a granel en forma de gránulos se seca a menos de 300 ppm de agua

usando un sistema de bomba de vacío de paletas giratorias. La resina seca se transfiere a una tolva de alimentación con una purga de nitrógeno para mantener los gránulos secos. Los gránulos se alimentan por gravedad a una sección de alimentación enfriada y se introducen en un barril extrusor, por ejemplo, 0,75 pulgadas de diámetro y 25,69 pulgadas de longitud a través de un tornillo de extrusión con una relación L/D de 30:1. Un barril extrusor preferido contiene cuatro zonas de calentamiento o extrusión y es fabricado por American Kuhne. La resina calentada y ablandada del extrusor se alimenta a una bomba dosificadora calentada (bomba de fusión) y desde la bomba de fusión la resina extruida se alimenta al bloque calentado. El cabezal de hilatura alberga un paquete de hilatura que comprende medios de filtración (pantallas) e hileras que contienen el número deseado de agujeros para formar los filamentos individuales del hilo. (Por ejemplo, 15, 30 y 60 o más agujeros). Los filamentos extruidos salen de la hilera, pasan a través de una chimenea caliente y, a continuación, se enfrían con aire hasta que se solidifican dentro de un tubo transparente contenido. A continuación, el hilo resultante se pasa a través de un aplicador de acabado de hilatura, sobre dos cuchillas giratorias y se recoge en una bobinadora de precisión cuando el hilo sale de la segunda cuchilla. El denier del hilo en este punto puede variar significativamente dependiendo del número de agujeros y la velocidad de las cuchillas. Un intervalo preferido es 120-840 denier. La cantidad de acabado de hilatura aplicado a los filamentos durante el paso a través del aplicador de acabado de hilatura puede controlarse variando la concentración del acabado de hilatura mientras se mantienen constantes todos los demás parámetros. Esto también permite la comparación directa entre acabados de hilatura. En un método preferido, la orientación del hilo se realiza fuera de línea, aunque también se puede hacer en línea. En un método preferido, el extruido se recoge en carretes y luego se utilizan tres juegos de cuchillas emparejadas para orientar el hilo desde un sistema de decisión que sostiene el carrete de recolección de extruido. El hilo extruido se vuelve a humedecer a través de un aplicador de acabado de hilatura a velocidad de bomba controlada. En un método preferido, el hilo se estira en caliente.

En otro método preferido, el multifilamento de PHA tiene un denier por filamento inferior a 4 y, más preferentemente, inferior a 3.

En un método particularmente preferido, el polímero de PHA es P4HB con un peso molecular promedio en peso de 100.000-800.000, y el acabado de hilatura es PEG400.

C. Método para hacer suturas trenzadas de multifilamento de PHA

En un método preferido, el hilo estirado de 60 filamentos recubierto con acabado de hilatura se forma en suturas trenzadas de la siguiente manera. El hilo de PHA se torsiona y/o se dobla y se enrolla en bobinas. A continuación, estas bobinas se colocan en trenzadoras de 8, 12 o 16 portabobinas y se trenzan en varias pasadas por pulgada. Para algunas construcciones, se hacen núcleos y se colocan en el centro de la trenza, por ejemplo, hilo de 60 filamentos, hebras de hilos de múltiples capas o fibras monofilamento.

En el método preferido, las suturas trenzadas se fabrican a partir de hilos que comprenden 4-hidroxibutirato que se producen a partir de polímeros y copolímeros de P4HB con un peso molecular promedio en peso entre 100.000 y 800.000. Las suturas trenzadas tienen una tenacidad de aproximadamente 3-8 gramos por denier, un porcentaje de alargamiento a la rotura de menos del 50 por ciento y un denier por filamento de 0,1 a 8,0. Las trenzas están hechas, preferentemente, de hilos que están orientados a aproximadamente 1,4 a 3,1 denier por filamento (dpf). En una realización, los hilos que comprenden 4-hidroxibutirato se pueden trenzar en suturas usando construcciones de trenzas convencionales o espiroides como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Hilos de 4-hidroxibutirato

Tamaño USP	Diam. mm	Denier aproximado	Tamaño USP	Diam. mm	Denier aproximado
3,0 - 5,0	> 0,600	> 3600	3/0	0,20-0,249	800
2,0	0,50-0,599	3500	4/0	0,15-0,199	600
1	0,40-0,499	2500	5/0	0,10-0,149	400
0	0,35-0,399	1700	6/0	0,070-0,099	200
2/0	0,30-0,399	1200	7/0	0,050-0,069	<100

D. Limpieza de dispositivos y fibras de PHA para eliminar el acabado de hilatura

En un método preferido, el acabado de hilatura se elimina de las fibras y dispositivos de PHA mediante limpieza con agua. El material de PHA se lava en un baño de agua, utilizando agua fría, normalmente entre 4 °C y temperatura ambiente (es decir, agua suficientemente fría para que no altere de forma adversa las propiedades del material PHA, tal como donde el PHA tiene una temperatura de fusión baja). Después de lavar durante un tiempo predeterminado, por ejemplo, cinco minutos o más, el material de PHA se enjuaga con agua dulce. En el método preferido, un detergente soluble en agua, tal como Tween® 20 o Tween 80®, también se puede añadir al agua a 1 a 10.000 ppm para facilitar la limpieza del material PHA y, a continuación, el material PHA se enjuaga cuidadosamente para eliminar el detergente. Colocar las muestras en un baño ultrasónico durante un período de tiempo predefinido, por ejemplo, desde 1 segundo hasta 24 horas o 48 horas, también se puede utilizar para lograr una mejor limpieza del material de PHA en agua. Como alternativa a la adición de detergente al agua, los materiales de PHA también se pueden limpiar con soluciones acuosas de alcohol, por ejemplo, etanol o alcohol isopropílico, y, si se desea,

combinando este tratamiento con limpieza ultrasónica. Como alternativa, las fibras y dispositivos de PHA se pueden lavar con soluciones de alcohol después de limpiar con agua. Una vez que se han limpiado las fibras y dispositivos de PHA, se puede dejar que los materiales se sequen a temperatura ambiente o, más preferentemente, secar al vacío para eliminar la humedad/disolvente residual. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden usar varias combinaciones de etapas de lavado para limpiar las fibras y dispositivos de PHA.

E. Método de recubrimiento de dispositivos de PHA con colágeno

En un método preferido, los dispositivos preparados a partir de polímeros PHA, incluyendo suturas de PHA, mallas y otras construcciones textiles, están recubiertos con colágeno. El recubrimiento puede variar desde un recubrimiento delgado, por ejemplo, en la superficie de una fibra de PHA hasta la cobertura completa o la encapsulación de un dispositivo de PHA, tal como una malla, mediante colágeno. Un método particularmente preferido implica encapsular completamente una malla de modo que el dispositivo sea efectivamente una esponja de colágeno reforzada con una malla de PHA. Dichas esponjas de colágeno reforzadas con PHA o dispositivos recubiertos pueden tener las siguientes propiedades deseables: buenas características de manipulación; absorber exudado tisular; prevenir, reducir o retrasar la contractura de la herida; mejorar la sujeción de la sutura; ajustarla bien a la herida o al sitio quirúrgico; proporcionar una reparación cosmética superior, prevenir fugas; y facilitar la increscencia tisular y una reparación fuerte.

En un método preferido, los dispositivos de PHA, particularmente las esponjas de colágeno reforzadas con telas de PHA, pueden prepararse sumergiendo el dispositivo PHA en una suspensión de colágeno hinchada con ácido que se ha mezclado en una suspensión espesa. Por ejemplo, la malla monofilamento del ejemplo 8, puede recubrirse con colágeno de esta manera. Tras la inmersión, el dispositivo recubierto puede secarse al aire o liofilizarse, y, si es necesario, el proceso se repite varias veces para aumentar el grosor del recubrimiento. En un método preferido, el proceso se repite hasta que todo el dispositivo de PHA se encapsula en una esponja de colágeno. También se pueden usar suspensiones alcalinas y neutras de colágeno (así como composiciones de colágeno que se han digerido previamente con pepsina para eliminar las regiones terminales no helicoidales de la molécula de colágeno). Generalmente, se prefiere la liofilización cuando sea deseable obtener un recubrimiento o esponja de colágeno poroso, y la porosidad puede adaptarse, por ejemplo, alterando la concentración del colágeno en la suspensión espesa. En un método particularmente preferido, la porosidad promedio del dispositivo se controla para optimizar la invasión de los fibroblastos del huésped *in vivo* y tiene al menos 5 μm de diámetro, y, lo más preferentemente, en el intervalo de 5-150 μm . En un método preferido, el dispositivo recubierto puede presionarse, moldearse o cortarse con la forma deseada del dispositivo.

Para mejorar la adhesión del colágeno al polímero PHA, el polímero de PHA puede modificarse antes del recubrimiento con colágeno. Un método preferido es la modificación mediante tratamiento con plasma. En un tratamiento con plasma particularmente preferido, se usa gas amoníaco para producir una superficie de polímero de PHA rico en grupos amina. Las superficies de PHA modificadas con plasma pueden estar recubiertas o reticuladas y pueden tener una mayor afinidad para unirse al colágeno.

En ciertos casos, es deseable reticular el colágeno después del recubrimiento de un dispositivo con PHA. La reticulación puede aumentar la resistencia a la tracción del dispositivo y mejorar la integridad del recubrimiento y la manipulación del dispositivo. La reticulación se puede usar para controlar la velocidad de la degradación *in vivo* y ajustar la velocidad a la aplicación. Por ejemplo, la reticulación se puede usar para ralentizar la degradación de una esponja de colágeno reforzada con PHA con el fin de permitir la sustitución del colágeno implantado por colágeno del huésped. Esto puede ser particularmente importante cuando es necesario el refuerzo o la regeneración tisular, por ejemplo, en procedimientos de reparación de hernias y reparación de manguito rotador, y cuando es necesaria una reparación fuerte.

Se pueden usar varios métodos para reticular el colágeno de un dispositivo de PHA recubierto con colágeno. Estos incluyen la formación de enlaces iónicos, enlaces covalentes y enlaces de hidrógeno. En un método preferido, los grupos carboxilo de restos aspártico y glutámico o los grupos épsilon-aminoácidos de lisina e hidroxilisina están reticulados. Los grupos amino de cadena lateral de asparagina y glutamina también pueden estar reticulados y, menos preferentemente, grupos hidroxilo de serina, treonina e hidroxiprolina. En un método preferido, el colágeno se reticula covalentemente con aldehídos, lo más preferentemente formaldehído, glutaraldehído, gliceraldehído, glioxal, acetaldehído, acroleína y almidón de dialdehído. El colágeno también puede reticularse con reactivos tales como carbodiimidas, azidas de acilo e isocianatos (por ejemplo, 1,6-diisocianatohexano). El grado de reticulación puede alterarse, por ejemplo, variando la concentración del agente de reticulación y el tiempo de reacción. En otro método preferido, el colágeno se reticula iónicamente con metales trivalentes, preferentemente cromo o aluminio. En otro método más, el colágeno puede reticularse con borohidruros (por ejemplo, borohidruro de sodio o potasio). En aún otro método, el colágeno puede reticularse por exposición a rayos UV u otras fuentes de irradiación. En una realización preferida, el colágeno se reticula con luz UV a 120 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. En un método menos preferido, el colágeno se puede reticular calentando, preferentemente, al vacío. En el método preferido, el colágeno se reticula después del recubrimiento del dispositivo de PHA, sin embargo, el colágeno se puede reticular alternativamente antes del recubrimiento.

El grado de reticulación también puede controlarse mediante derivatización de los grupos laterales de colágeno antes de la reticulación, por ejemplo, por metilación, acetilación o esterificación. Este método también se puede utilizar para modificar aún más las propiedades del dispositivo.

- 5 Los dispositivos de PHA recubiertos con colágeno pueden comprender además otros materiales. Estos materiales se pueden añadir para controlar la velocidad de degradación del dispositivo, añadir o mejorar otras propiedades. Por ejemplo, las esponjas de colágeno reforzadas con mallas de PHA pueden transportar agentes activos, tales como antibióticos, u otros materiales, tales como ácido hialurónico y fibronectina. Dichos compuestos podrían usarse para aumentar la proliferación de fibroblastos y mejorar la reparación organizada del tejido. Un método preferido incorpora hasta 5 % de ácido hialurónico (basado en el peso de colágeno). Otro método preferido incorpora hasta 20 % de sulfato de condroitina. Este último puede mejorar la unión celular. También se pueden añadir plastificantes, por ejemplo, para mejorar la flexibilidad y optimizar la porosidad. Los plastificantes preferidos son biocompatibles y absorbibles, e incluyen sorbitol, glicerina y citrato.
- 10
- 15 En un método preferido, el colágeno también puede derivatizarse más para alterar su actividad biológica. En un método preferido, la heparina se une al colágeno para crear superficies no trombogénicas.

Los dispositivos de PHA recubiertos con colágeno se esterilizan preferentemente por óxido de etileno o irradiación, lo más preferentemente de 2,5 a 10 milirad.

20

F. Fabricación de dispositivos de reconstrucción mamaria de PHA

Los polímeros y copolímeros de PHA poseen propiedades que son deseables para preparar dispositivos para su uso en la reconstrucción mamaria, cirugía cosmética, cirugía facial y de cuello. En un método preferido, las fibras de PHA se convierten en dispositivos de reconstrucción de mama. En un método particularmente preferido, las fibras de PHA se convierten en mallas para reconstrucción mamaria. Preferentemente, estas mallas permiten que algo de tejido fibroso crezca dentro y alrededor de la malla para reforzarla, tienen resistencia y rigidez iniciales para brindar soporte y, sin embargo, son suaves, flexibles y apenas palpables tras la implantación. Es importante destacar que, las mallas son lo suficientemente suaves como para evitar la ondulación de la malla durante la palpación de la mama. En un método aún más preferido, las fibras de PHA se tejen en formas tridimensionales para su uso como dispositivos de reconstrucción mamaria. Los diseños particularmente preferidos son los sistemas de sujetadores internos BREFORM™ utilizados para la mastopexia y fabricados por Aspide Medical, La Talaudiere, Francia, y dispositivos en forma de honda diseñados para soportar la mama o un implante mamario, como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N.º 7,476,249 de Frank, la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2010/0137679 de Lashinski et al., y la patente de Estados Unidos N.º 7,670,372 de Shfaram et al., Y el dispositivo de soporte de implante mamario de malla descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2009/0082864 de Chen. Las mallas PHA pueden derivar del monofilamento de PHA, multifilamento de PHA o combinaciones de estas construcciones. Los dispositivos de malla también pueden ser estructuras híbridas, por ejemplo, que comprenden fibras de PHA y fibras de polipropileno y/o poliéster. En una realización adicional, las fibras de PHA pueden usarse como miembros de suspensión y elementos de soporte para la reconstrucción mamaria como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2008/0082113 de Bishop, y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/0248071 de Saint et al.

25

30

35

40

G. Recubrimiento de suturas trenzadas para reducir el arrastre tisular

45

Las suturas trenzadas o torsionadas tienen un mayor arrastre tisular (es decir, la fuerza requerida para tirar de la sutura a través del tejido), pero son más fáciles de anudar y tienen mayor resistencia del nudo. Los recubrimientos desvelados imparten una buena lubricidad a los polímeros de PHA, particularmente a fibras y trenzas hechas de estos materiales, haciendo que los recubrimientos sean ideales para su uso en dispositivos médicos, tales como suturas trenzadas con PHA. Por lo tanto, las suturas de PHA trenzadas o torsionadas se recubren, preferentemente, con polímeros u oligómeros de óxido de etileno, polímeros u oligómeros de óxido de propileno, alcohol polivinílico o combinaciones de los mismos. Estas suturas de PHA trenzadas o torsionadas tienen una fuerza de arrastre tisular promedio al menos un 10 % más baja que la trenza sin recubrimiento, incluyendo al menos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 % más baja que la trenza sin recubrimiento.

50

55

En una realización preferente, el recubrimiento es polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de aproximadamente 1.000 Dalton (PEG 1000) a 10.000 Dalton (PEG 10000). En otra realización, el recubrimiento es alcohol polivinílico (PVOH). Una realización particularmente preferida es cuando el recubrimiento es alcohol polivinílico.

60

En algunas realizaciones preferentes, el recubrimiento biocompatible está presente en las suturas trenzadas o torsionadas de PHA en un peso de recubrimiento de aproximadamente 0,1 % en peso a 10 % en peso, incluyendo aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 % en peso. Por ejemplo, el PEG2000 está presente, preferentemente, en suturas de PHA trenzadas o torsionadas con un peso de recubrimiento menor que el 10 % en peso, más preferentemente menor que el 7 % en peso, incluso más preferentemente menor que el 5 % en peso. Por ejemplo, el PVA está presente, preferentemente, en las suturas trenzadas o torsionadas

65

PHA en un peso de recubrimiento menor que el 6 % en peso, más preferentemente menor que el 4 % en peso, incluso más preferentemente menor que el 3 % en peso.

La presente invención se entenderá adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes no limitantes.

5

Ejemplo 1: Preparación de multifilamento de P4HB recubierto con acabado de hilatura

Se extruyó P4HB (Tepha, Inc., Lexington, MA) (Mw 200-600K) en multifilamento de P4HB como se describe en la Sección II.A (Método de fabricación de multifilamento de PHA recubierto con acabado de hilatura) utilizando las

10

condiciones de funcionamiento de la extrusora establecidas en la Tabla 2 e hileras con 15, 30 y 60 agujeros.

Tabla 2: Condiciones de funcionamiento de la extrusora para multifilamento de P4HB

Alimentación	1	2	3	4	
15 °C +/- 10 °C	75 °C +/- 40 °C	180 °C +/- 50 °C	215 °C +/- 40 °C	250 °C +/- 40 °C	
Bomba	Bloque	Hilera	Chimenea	Extrusor RPM	
230 °C +/- 30 °C	230 °C +/- 30 °C	230 °C +/- 30 °C	110 °C +/- 60 °C	1 ± 1	
Comienzo		Presión		Fusión	
G1 MPM	G2 MPM	SF RPM	Dentro	Fuera	Bomba RMP
10 ± 10	10 ± 11	5 ± 5	1400 ± 80	600 ± 400	16 ± 9

El extruido de hilo de P4HB se orientó fuera de línea usando 3 juegos de cuchillas emparejadas como se describe en la Sección II.A usando las condiciones de orientación establecidas en la Tabla 3.

15

Tabla 3: Condiciones de orientación para multifilamento de P4HB

Velocidad (MPM)			Temperatura de laminado (°C)		
GP 1	GP 2	GP 3	GP 1	GP 2	GP 3
10	60 ± 20	60 ± 20	Ambiente	56 ± 10	40 ± 10

Se llevaron a cabo múltiples rondas de extrusión con diferentes acabados de hilatura y diferentes concentraciones de acabado de hilatura para identificar aquellos acabados de hilatura que podrían aplicarse fácilmente como un acabado de hilatura puro o como una solución en un disolvente compatible, preferentemente en forma líquida, y proporcionarían una buena lubricidad, proteger el haz de fibras y mantenerlo intacto, además de proporcionar muestras para pruebas de biocompatibilidad, pruebas en procesos de fabricación textil y en procesos de limpieza. El acabado de hilatura o la solución del mismo tendría, preferentemente, una viscosidad en el intervalo de 1 a 500.000 cP. Se evaluaron los siguientes acabados de hilatura: Dacospin® (Pulcra Chemicals), Lurol (Goulston Technologies), PEG400 (Spectrum Chemical), Estearato de PEG40, Tween 20 (Uniqema), propilenglicol (Alfa Aesar), Filapan® (Dystar) y Glicerina (PTI Process Chemicals).

20

25

Se seleccionó una solución acuosa de glicerina al 50% y se evaluó en función de la lubricidad. Sin embargo, la combinación con la fibra multifilamento de P4HB proporcionó un producto muy pegajoso que era demasiado difícil de procesar y a concentraciones más altas dio como resultado la rotura de la fibra durante la orientación.

30

Aunque se descubrió que la viscosidad de Tween® 20 sin dilución era demasiado alta para permitir un bombeo constante, podían aplicarse concentraciones de 10, 25 y 50 % en agua o etanol a la fibra durante la extrusión y podían aplicarse concentraciones de 1 % y 10 % durante la orientación. Durante la orientación, se descubrió que Tween® 20 era eficaz para mantener intacto el haz de fibras.

35

Lurol se aplicó con éxito al hilo P4HB en concentraciones de 10, 25 y 50 %, sin embargo, el haz de fibras no permaneció intacto al pasar a la línea de orientación y se observaron muchos filamentos rotos.

40

Se aplicó PEG400 al hilo P4HB a concentraciones de 10, 25 y 50 %, y a una concentración de 1 % para orientación. Este acabado de hilatura mostró propiedades ideales al proporcionar una buena lubricidad, manteniendo intacto el haz de fibras y permitiendo un paso fácil durante la orientación. La inspección visual bajo un microscopio con un aumento de 10X confirmó que el lubricante se extendió por toda la fibra.

45

Se descubrió que el estearato de PEG40 era demasiado viscoso a altas concentraciones y, por lo tanto, se evaluó a concentraciones de 10 y 15 % para extrusión y 1 % para orientación. A estas concentraciones, el haz de fibras no permaneció completamente intacto.

50

Se evaluaron las concentraciones de Dacospin® de 5, 10 y 25 % para el extruido y se aplicó una concentración de 1 % durante la orientación. A concentraciones más bajas, se descubrió que el haz de fibras se separaba, pero este problema no persistió en las concentraciones más altas.

El propilenglicol se evaluó a concentraciones de 25, 50 y 100 %. Se podría aplicar fácilmente al hilo, sin embargo, el

haz de fibras tendió a separarse durante la orientación incluso a concentraciones más altas.

Filapan® funcionó bien durante las etapas de extrusión y orientación a una concentración del 25 %, e impartió buena lubricidad al hilo.

5 Las propiedades mecánicas del hilo P4HB orientado producido usando una hilera con 15 agujeros y PEG400 como acabado de hilatura se muestran en la Tabla 4.

10 **Tabla 4: Propiedades mecánicas de 15 multifilamentos P4HB orientados a filamento producidos con PEG400 como acabado de hilatura**

N.º de espécimen	N.º de filamentos	Denier total	Denier por filamento (dpf)	Tenacidad (gpd)	Alargamiento a la rotura (%)
1	15	32	2,13	7,394	18,2
2	15	32	2,13	8,081	19,6
Promedio	15	32	2,13	7,738	18,9

Las propiedades mecánicas del hilo P4HB orientado producido usando una hilera con 30 agujeros y PEG400 como acabado de hilatura se muestran en la Tabla 5.

15 **Tabla 5: Propiedades mecánicas de 30 multifilamentos P4HB orientados a filamento producidos con PEG400 como acabado de hilatura**

N.º de espécimen	N.º de filamentos	Denier total	Denier por filamento (dpf)	Tenacidad (gpd)	Alargamiento a la rotura (%)
1	30	68	2,27	7,232	20,4
2	30	68	2,27	7,569	16,0
3	30	68	2,27	7,617	18,8
Promedio	30	68	2,27	7,473	18,4

Las propiedades mecánicas del hilo P4HB orientado producido usando una hilera con 60 agujeros y PEG400 como acabado de hilatura se muestran en la Tabla 6.

20 **Tabla 6: Propiedades mecánicas de 60 multifilamentos P4HB orientados a filamento producidos con PEG400 como acabado de hilatura**

N.º de espécimen	N.º de filamentos	Denier total	Denier por filamento (dpf)	Tenacidad (gpd)	Alargamiento a la rotura (%)
1	60	119	1,98	6,725	24,5
2	60	119	1,98	6,619	24,0
3	60	119	1,98	6,524	25,5
Promedio	60	119	1,98	6,622	24,7

25 **Ejemplo 2: Preparación de suturas trenzadas con multifilamento P4HB y tubos tejidos**

Los hilos de 60 filamentos orientados producidos según el ejemplo 1 con los siguientes acabados de hilatura se procesaron en suturas trenzadas P4HB: Tween® 20, PEG400, estearato de PEG y Dacospin®. Las propiedades mecánicas de las trenzas producidas se muestran en la Tabla 7.

30 **Tabla 7: Propiedades mecánicas de las suturas trenzadas de P4HB producidas con diferentes acabados de hilatura**

N.º de lote	Acabado de hilatura	Prom. Diámetro (nm)	Denier	Carga (kfg)
09X0505-5	Tween al 50 %	0,722	5737,3	21,0
09X0513-4	PEG 400 al 50 %	0,671	5328,7	22,0
09X0513-7	Estearato de PEG al 15 %	0,781	5047,4	21,3
09X0519-2	Dacospin al 5 %	0,727	5021,7	20,8
N.º de lote	Tenacidad (spd)	Resistencia (kfg/ mm ²)	Alargam. a la rotura (%)	
09X0505-5	3,66	3,21	40,5	
09X0513-4	4,13	3,89	40,3	
09X0513-7	4,22	2,78	42,2	
09X0519-2	4,14	3,13	42,8	

Los hilos de 60 filamentos orientados producidos de acuerdo con el Ejemplo 1 con los siguientes acabados de hilatura también se procesaron en tubos de punto circulares de P4HB usando una sola alimentación, máquina circular de punto de trama (Lamb Knitting Co., modelo ST3A/ZA): Tween® 20, PEG400, Estearato de PEG40, Dacospin y Filapan®. La anchura del tubo plano era de aproximadamente 9 mm.

También se prepararon varias configuraciones de trenzas de P4HB adicionales producidas usando PEG400 como se indica en la Tabla 8 y se caracterizaron.

5 **Tabla 8: Propiedades mecánicas de varias configuraciones de trenzas de P4HB preparadas con PEG400**

N.º de ejemplo	N.º de Portabobinas	TPI	PPI	n.º de núcleo	Prom. Diámetro
1	16	2	45	5 multi	0,566
2	16	2	45	6 multi	0,559
3	2 capas 16	2	N/A	3 multi	0,808
	16	2	30	3 multi	0,417
5	16	2	40	3 multi	0,504
6	16	2	50	3 multi	0,0495
7	16	2	60	3 multi	0,563
8	16	2	75	3 multi	0,577
9	8	2	75	1 multi	0,405
10	16	2	75	3 multi	0,587
11	8	2	75	1 multi	0,412
12	16	2	N/A	12 multi	0,712
13	16	2	70	16 multi	0,742
14	2 capas 12	2	70	5 multi	N/A

N.º de ejemplo	Denier	Carga (kfg)	Tenacidad (gpd)	Alargam. a la rotura (%)
1	3065	16,519	5,39	38,9
2	2883	16,262	5,64	38,4
3	5328,7	22,00	4,13	40,3
4	2462	14,83	6,02	32,7
5	2520	14,341	5,69	34,9
6	2605	14,226	5,46	39,8
7	2608	13,50	5,18	40,9
8	3042	12,58	4,14	39,2
9	1527	4,86	3,18	42,8
10	2699	12,00	4,45	42,5
11	1349	4,52	3,35	50,6
12	N/A	17,045	N/A	50,9
13	N/A	19,185	N/A	53,6
14	N/A	16,11	N/A	46

Todo el multifilamento utilizado es de 120 denier.

10 Ejemplo 3: Limpieza de multifilamento de P4HB

Los tubos circulares de punto de P4HB preparados como se describe en el Ejemplo 2 se limpiaron durante 24 horas con etanol acuoso al 70 %. Todo la limpieza se realizó a 37 °C en un agitador (50 rpm) en tubos de plástico Falcon® de 50 ml que contenían 50 ml de solución de lavado. Después de este tratamiento, los tubos tricotados de P4HB (muestras de 2 gramos) se analizaron para determinar la citotoxicidad de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 4.

15 Ejemplo 4: Pruebas de citotoxicidad de multifilamento de P4HB después de la limpieza

20 Para probar la citotoxicidad de los acabados de hilatura, se determinó el doble de la cantidad de residuo de acabado de hilatura presente en el tubo de punto circular después de 24 horas de lavado con etanol al 70 % (véase el Ejemplo 3) (por GC para Dacospin®, Tween® 20 y estearato de PEG20 y por GPC-HPLC para PEG400) y se suministran en un vial para análisis (basado en una muestra de 2 g de masa de tubo). Las cantidades utilizadas para preparar las muestras de citotoxicidad se muestran en la Tabla 9.

25 Las pruebas de citotoxicidad se llevaron a cabo utilizando el método de elución ISO (extracto IX MEM) siguiendo las pautas de la Organización Internacional de Normalización 10993: Evaluación biológica de dispositivos médicos, Parte 5: Pruebas de citotoxicidad: Métodos *in vitro*.

Tabla 9: Resultados de las pruebas de citotoxicidad de los acabados de hilatura

Acabado de hilatura	Resultados de limpieza % en peso	2X % de peso residual	Relación en peso	mg de masa residual	Resultado de citotoxicidad
Tween® 20	0,60	1,20	0,012	24	Suspenso
PEG40Stearate	0,12	0,24	0,0024	4,8	Suspenso
PEG400	0,30	0,60	0,006	12	Aprobado
DacoSpin®	0,07	0,14	0,0014	2,8	Suspenso

Adicionalmente, se presentaron 2 g del propio tubo de punto después de 10 minutos de lavado con etanol para las pruebas de citotoxicidad. Los resultados para los tubos de punto lavados se muestran en la Tabla 10.

5

Tabla 10. Resultados de las pruebas de citotoxicidad de 2 g de multifilamento de P4HB después de 10 minutos de lavado con etanol*.

Acabado de hilatura	% en peso residual	Relación en peso	Masa residual calculada (mg)	Resultado de citotoxicidad
Tween® 20	1,65	0,017	33	Suspenso
PEG40Stearate	0,52	0,005	10,4	Aprobado
PEG400	0,77	0,008	15,4	Aprobado
DacoSpin®	0,67	0,007	13,4	Suspenso

*El acabado de hilatura Filapan® recubierto en el tubo de punto tampoco pasó esta prueba de citotoxicidad

Tal como se muestra en la Tabla 10, solo el acabado de hilatura PEG400 pasó la prueba de citotoxicidad al doble del nivel presente después de 24 horas de lavado con etanol y como residuo en una muestra de punto real de multifilamento de P4HB después de un lavado de etanol de 10 minutos. El estearato PEG40 pasó la prueba de citotoxicidad como un residuo en la malla lavada, pero Tween® 20 y Dacospin® no pasaron ninguno las pruebas de citotoxicidad.

15 Ejemplo 5: Sutura trenzada de P4HB que comprende una funda multifilamento externa y un núcleo interno de monofilamento P4HB

La fibra multifilamento de P4HB (120 denier), que comprende dos hilos de 60 filamentos producidos como se describe en el Ejemplo 1, se colocó en 16 portabobinas. Se alimentó una fibra monofilamento P4HB de tamaño 1 (producida como se describe por el método en el Ejemplo 7) en el ojal central de la trenzadora y se ejecutó a 70 pasadas por pulgada (PPI) para producir una sutura trenzada de P4HB que comprende una funda multifilamento externa de P4HB, y un núcleo interno de monofilamento de P4HB con las propiedades descritas en la Tabla 11.

Tabla 11: Propiedades de una sutura trenzada de P4HB con una funda multifilamento externa y un núcleo interno de monofilamento P4HB

N.º de ejemplo	N.º de Portabobinas	TPI	PPI	n.º de núcleo	Prom. Diámetro
1	16	2	70	1 mono tamaño 1	0,743
N.º de ejemplo	Denier	Carga (kgf)	Tenacidad (gpd)	Alargam. a la rotura (%)	
1	N/A	26,654	N/A	46,4	

Todo el multifilamento utilizado es de 120 denier.

30 Ejemplo 6: Sutura trenzada de P4HB que comprende un funda externa de multifilamento y monofilamento y un núcleo interno de monofilamento de P4HB

La fibra multifilamento de P4HB (120 denier), producida como se describe en el Ejemplo 1, se colocó en 8 de 16 portabobinas. Las 8 bobinas restantes se llenaron con fibra monofilamento de P4HB de tamaño 5/0 (producida como se describe por el método en el Ejemplo 7). Se alimentó un haz de fibra monofilamento de P4HB de tamaño 5/0 de 3 capas en el ojal central de la trenzadora y se ejecutó a 70 pasadas por pulgada para producir una sutura trenzada de P4HB que comprende una funda externa de monofilamento y multifilamento de P4HB, y un núcleo interno de 3 capas de monofilamento de P4HB con las propiedades descritas en la Tabla 12.

35

Tabla 12: Propiedades de una sutura trenzada de P4HB con una funda multifilamento externa y un núcleo interno de monofilamento P4HB

N.º de ejemplo	N.º Monoportabobinas	N.º Multiportabobinas	TPI	PPI	n.º de núcleo
	8 mono				3 capas tamaño 5/0
1	tamaño 5/0		8 multi	2 70	mono
N.º de ejemplo	Prom. Diámetro	Denier	Carga (kgf)	Tenacidad (gpd)	
1	N/A	N/A	N/A	N/A	

40

Todo el multifilamento utilizado es de 120 denier.

Ejemplo 7: Preparación de monofilamento de P4HB por extrusión por fusión

La resina de P4HB a granel en forma de gránulos se secó a menos de 300 ppm de agua usando un sistema de bomba de vacío de paletas rotatorias. La resina seca se transfirió a una tolva de alimentación del extrusor con purga de nitrógeno para mantener secos los gránulos. Los gránulos se alimentaron por gravedad a una sección de alimentación enfriada y se introdujeron en el barril del extrusor, que tenía un diámetro de 1,50 pulgadas y estaba equipado con un tornillo de extrusión con una relación L/D de 30:1. El barril del extrusor contenía 5 zonas de calentamiento (o zonas de extrusión), zonas 1, 2, 3, 4 y 5, y fue fabricado por American Kuhne. La resina calentada y ablandada del extrusor se alimentó a una bomba dosificadora calentada (bomba de fusión) y desde la bomba de fusión la resina extruida se alimentó al bloque calentado y a un conjunto de hilera de ocho agujeros. Se usaron intervalos del perfil de procesamiento de 40 °C a 260 °C para temperaturas y de 400 psi a 2.000 psi para presiones. Los filamentos fundidos se enfriaron con agua y se transportaron en una orientación de tres etapas, con relajación en línea, antes de enrollar los monofilamentos en carretes. Los valores de prueba para la fibra de monofilamento extruido se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Datos de prueba mecánica para la fibra monofilamento de P4HB

Tamaño de fibra USP	Diámetro, mm	Resistencia a la rotura Kg	Alargamiento a la rotura
5/0	0,150	1,80	30 %
6/0	0,100	1,00	29 %

Ejemplo 8: Preparación de una malla de monofilamento de P4HB con Tween® 20

Los carretes con fibra monofilamento de P4HB preparados como se describe en el Ejemplo 7 se convirtieron en una malla de monofilamento de P4HB recubierta con Tween® 20 de la siguiente manera: Las fibras monofilamento de 49 carretes se estiraron bajo tensión uniforme a la superficie de un plegador de urdimbre. Una urdimbre es un carrete grande y ancho sobre la cual se enrollan fibras individuales en paralelo para proporcionar una lámina de fibras lista para recubrir con una solución al 10 % de lubricante Tween® 20. El lubricante Tween® 20 se agregó a la superficie de la lámina de fibra por medio de un rodillo 'kiss' que estaba girando y se sumergió en un baño lleno de Tween® 20. La superficie superior del rodillo se puso en contacto con la lámina de fibra y el rodillo giró a una velocidad uniforme para proporcionar una aplicación consistente del acabado Tween® 20. Tras la aplicación de Tween® 20, la lámina de fibra se colocó en una posición de la fileta de modo que cada fibra en carrete se alineara y se envolviera lado a lado con la siguiente fibra en carrete en un plegador de urdimbre. A continuación, los plegadores de urdimbre se convirtieron en una tela de malla acabada mediante lazos de punto entrelazados. Se montaron ocho plegadores de urdimbre en paralelo en una máquina de tricotar y se alimentaron a los elementos de tricotado a una velocidad constante determinada por el "largo de la hilera". Cada fibra monofilamento individual de cada plegador se alimentó a través de una serie de elementos de tensión dinámica hacia abajo a las "guías" de punto. Cada fibra se pasó a través de una sola guía, que se fijó a una barra de guía. La barra de guía dirigió las fibras alrededor de las agujas que forman la estructura de tela de malla. A continuación, la tela de malla se retiró de las agujas por los rodillos de extracción a una velocidad constante determinada por la "calidad" de la tela. A continuación, la tela de malla se recogió y se enrolló sobre un rodillo listo para la inspección del producto terminado.

Ejemplo 9: Limpieza de mallas de monofilamento de P4HB y pruebas de citotoxicidad

La malla de monofilamento de P4HB producida según el método del Ejemplo 8 se puntuó ultrasónicamente con agua, se fijó térmicamente en agua caliente y, a continuación, se lavó con una solución acuosa de etanol al 70 %. Las pruebas de citotoxicidad de dos gramos de la malla se llevaron a cabo utilizando el Método de elución ISO (extracto IX MEM) siguiendo las pautas de la Organización Internacional de Normalización 10993: Evaluación biológica de dispositivos médicos, Parte 5: Pruebas de citotoxicidad: Métodos *in vitro*. La malla de monofilamento de P4HB limpiada pasó la prueba de citotoxicidad. El contenido de Tween® 20 antes de la limpieza fue de aproximadamente 0,3 % en peso y, a este nivel, la malla no pasó la prueba de citotoxicidad. El contenido residual de Tween® 20 después de la limpieza fue aproximadamente del 0,03 % en peso y, a este nivel, la malla pasó la prueba de citotoxicidad.

Ejemplo 10: Recubrimiento de suturas trenzadas de P4HB con acabado de hilatura

Las suturas trenzadas de P4HB preparadas de acuerdo con el Ejemplo 2 y limpiadas por el método del Ejemplo 3, se pueden recubrir con PEG400. Las pruebas de citotoxicidad de una sutura trenzada de P4HB recubierta con aproximadamente 6 % en peso de PEG400 se llevaron a cabo utilizando el Método de elución ISO (extracto IX MEM) siguiendo las pautas de la Organización Internacional de Normalización 10993: Evaluación biológica de dispositivos médicos, Parte 5: Pruebas de citotoxicidad: Métodos *in vitro*. La sutura trenzada de PEG400 pasó la prueba de citotoxicidad con este peso de recubrimiento.

Ejemplo 11: Preparación de mallas híbridas de P4HB/polipropileno

Los carretes con fibra monofilamento de P4HB preparados como se describe en el Ejemplo 7 se convirtieron en una malla de monofilamento de P4HB recubierta con Tween® 20 como sigue. Las fibras monofilamento de 49 carretes se estiraron bajo tensión uniforme a la superficie de un plegador de urdimbre. Una urdimbre es un carrete grande y ancho sobre la cual se enrollan fibras individuales en paralelo para proporcionar una lámina de fibras lista para recubrir con una solución al 10 % de lubricante Tween® 20. El lubricante Tween® 20 se agregó a la superficie de la lámina de fibra por medio de un rodillo 'kiss' que estaba girando y se sumergió en un baño lleno de Tween® 20. La superficie superior del rodillo se puso en contacto con la lámina de fibra y el rodillo giró a una velocidad uniforme para proporcionar una aplicación consistente del acabado Tween® 20. Tras la aplicación de Tween® 20, la lámina de fibras de P4HB se colocó en una posición de la fileta de tal manera que cada fibra en el carrete se alineó y se envolvió lado a lado con la siguiente fibra en el carrete para formar un conjunto de plegadores de urdimbre de P4HB. Del mismo modo, 49 carretes de monofilamento de polipropileno, con un diámetro similar al monofilamento de P4HB, se procesaron para formar un conjunto de plegadores de urdimbre de polipropileno. A continuación, los plegadores de urdimbre se convirtieron en una tela de malla acabada mediante lazos de punto entrelazados. Cada conjunto de plegadores de urdimbre se montó en paralelo en una máquina de tricotar en dos avances separados y cada conjunto de plegadores se enhebró en una barra de guía separada para alimentar las agujas de tricotar. La fibra del plegador de urdimbre de P4HB se alimentó a la barra de guía delantera y la fibra del plegador de urdimbre de polipropileno se alimentó a la barra de guía trasera. Cada fibra monofilamento individual de cada plegador se alimentó a través de una serie de elementos de tensión dinámica hacia abajo a las "guías" de punto. Las barras de guía dirigieron las fibras alrededor de las agujas formando la estructura de tela de malla. Los patrones de tricotado se seleccionaron de modo que los puntos de polipropileno intactos permanecieran una vez que el monofilamento de P4HB absorbible se degradara de la construcción *in vivo*. Ambos materiales (P4HB y polipropileno) se tricotaron juntos para formar una construcción de punto. A continuación, la tela de malla se retiró de las agujas por los rodillos de extracción a una velocidad constante determinada por la "calidad" de la tela. La tela de malla híbrida se recogió y se enrolló en un rodillo.

Los filamentos de P4HB se disolvieron después sumergiendo la malla híbrida en cloroformo. En la Tabla 14 se enumeran ejemplos de mallas híbridas preparadas con dos tamaños diferentes de monofilamento y dos relaciones de polipropileno (PP) a P4HB.

Tabla 14. Malla híbrida preparada a partir de polipropileno (PP) y P4HB

Identificación	Descripción de la malla
SN 3528	PP al 75 %, P4HB al 25 %; Teph n.º de lote 902001; diámetro de filamento - 100 µm
SN 3566	PP al 75 %, P4HB al 25 %; Teph n.º de lote 902003; diámetro de filamento - 150 µm
SN 3529	PP al 50 %, P4HB al 50 %; Teph n.º de lote 902002; diámetro de filamento - 100 µm
SN 3567	PP al 50 %, P4HB al 50 %; Teph n.º de lote 902004; diámetro de filamento - 150 µm

Para demostrar que las mallas híbridas enumeradas en la Tabla 14 perderían progresivamente la resistencia al estallido después de la implantación *in vivo*, muestras de cada malla (n = 5 para cada punto de tiempo, 2 pulgadas x 2 pulgadas cuadradas) se colocaron en HCl 3 M a 37 °C durante 5, 24 y 48 horas antes de ser sometidos a pruebas de resistencia al estallido de la malla. La prueba de estallido de la malla se realizó en los puntos de tiempo requeridos de acuerdo con la norma ASTM D6797-02 (Método de prueba estándar para la resistencia al estallido de la tela Prueba de ráfaga de bolas de tela a velocidad constante de extensión (CRE) en condiciones ambientales. El dispositivo de ráfagas de bolas tenía una abertura circular de 1,6 cm y una sonda semicircular de 1 cm de diámetro. Las mediciones del peso molecular se realizaron colocando una malla híbrida en cloroformo para disolver el filamento de P4HB y, a continuación, determinando los pesos moleculares (Mw) por GPC. Durante el curso de estudio, se hizo evidente qué filamentos dentro de la malla eran P4HB y cuáles eran polipropileno. A las 48 horas, los filamentos de P4HB eran de color blanco opaco, y muchos se desmoronaban de la malla. Los filamentos de polipropileno no parecieron cambiar con el tiempo. Los datos de la prueba para las muestras que se muestran en la Tabla 14 en cada punto de tiempo, incluido el tiempo t = 0, se muestra en las Tablas 15-18.

Tabla 15. Resistencia al estallido y datos de prueba de Mw para muestras de malla híbrida SN 3528 - Pruebas *in vitro*

Tiempo de incubación (horas)	Espesor prom. (mm)	Desv. típica del espesor	Carga máxima (KgF)	Desv. típ. de la carga máxima
0	0,374	0,021	5,933	0,727
5	0,339	0,014	5,277	0,431
24	0,355	0,032	5,263	0,954
48	0,326	0,007	6,025	0,576

(continuación)

Tiempo de incubación (horas)	Extensión en carga máxima (mm)	Extensión en desv. típ. de la carga máxima	% De retención de la resistencia	Mw (Da)	% De retención de Mw
0	5,967	0,236	100	266.830	100,0
5	6,875	0,362	88,9	209.900	78,7
24	6,556	0,382	88,7	111.480	41,8
48	5,363	0,545	101,6	64.816	24,3

Tabla 16. Resistencia al estallido y datos de prueba de Mw para muestras de malla híbrida SN 3566 - Prueba *in vitro*

Tiempo de incubación (horas)	Espesor prom. (mm)	Desv. típica del espesor	Carga máxima (KgF)	Desv. típ. de la carga máxima	Tiempo de incubación (horas)	Extensión en carga máxima (mm)	Extensión en desv. típ. de la carga máxima	% De retención de la resistencia	Mw (Da)	% De retención de Mw
0	0,863	0,011	14,319	1,139	0	8,142	0,274	100	310.260	100,0
5	0,861	0,012	10,465	1,211	5	9,634	0,653	73,1	245.390	79,1
24	0,870	0,008	10,684	1,214	24	10,283	0,419	74,6	127.270	41,0
48	0,860	0,012	11,648	1,163	48	10,516	0,501	81,3	73.388	23,7

5 Tabla 17. Resistencia al estallido y datos de prueba de Mw para muestras de malla híbrida SN 3529 - Prueba *in vitro* Prom. Pico

Tiempo de incubación (horas)	Espesor prom. (mm)	Desv. típica del espesor	Carga máxima (KgF)	Desv. típ. de la carga máxima	Tiempo de incubación (horas)	Extensión en carga máxima (mm)	Extensión en desv. típ. de la carga máxima	% De retención de la resistencia	Mw (Da)	% De retención de Mw
0	0,485	0,018	11,443	0,553	0	5,563	0,286	100	256.990	100,0
5	0,456	0,010	8,940	0,574	5	4,983	0,128	78,1	207.520	80,8
24	0,472	0,023	7,380	0,886	24	5,256	0,354	64,5	114.390	44,5
48	0,462	0,018	7,704	1,045	48	5,698	0,363	67,3	71.319	27,8

Ejemplo 12: Preparación de un dispositivo de PHA recubierto con colágeno

- 10 Una malla de monofilamento de P4HB preparada como se describe en el Ejemplo 8 puede recubrirse con colágeno por inmersión en una suspensión espesa acuosa de colágeno de piel bovina al 2 % (preparado según el Ejemplo 1 de la patente de Estados Unidos N.º 5.108.424 de Hoffman et al). La suspensión espesa incluye 8 % de glicerol y 17 % de etanol. La malla recubierta se retira de la suspensión espesa y se deja secar durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Las etapas de recubrimiento y secado se repiten tres veces más para producir una
- 15 malla de monofilamento de P4HB recubierta con colágeno.

Tabla 18. Resistencia al estallido y datos de prueba de Mw para muestras de malla híbrida SN 3567 - Pruebas *in vitro*

Tiempo de incubación (horas)	Espesor prom. (mm)	Desv. típica del espesor	Carga máxima (KgF)	Desv. típ. de la carga máxima
0	0,768	0,032	32,428	3,110
5	0,817	0,018	23,954	1,217
24	0,814	0,009	15,621	1,591
48	0,820	0,014	16,498	1,842

(continuación)

Tiempo de incubación (horas)	Extensión en carga máxima (mm)	Extensión en desv. típ. de la carga máxima	% De retención de la resistencia	Mw (Da)	% De retención de Mw
0	8,747	0,708	100	302.670	100,0
5	7,665	0,122	73,9	235.550	77,8
24	7,484	0,297	48,2	120.880	39,9
48	8,194	0,487	50,9	77.384	25,6

Ejemplo 13: Reticulación de una malla de monofilamento de PHA recubierto con colágeno

La malla recubierta preparada en el Ejemplo 12 puede reticularse mediante exposición al vapor de formaldehído durante cinco minutos. El material compuesto resultante se deja secar durante aproximadamente 15 minutos al aire a temperatura ambiente y, a continuación, se seca al vacío para eliminar el agente de reticulación residual y cualquier humedad.

Ejemplo 14: Arrastre tisular de trenza de TephafLEX limpiada

Se preparó una sutura trenzada de una capa de 16 portabobinas sobre un núcleo de 6 capas a partir de hilo TephafLEX de 60 filamentos usando PEG400 como acabado de hilatura. La trenza se limpió después en agua durante varios períodos de tiempo para eliminar el PEG400. La cantidad de fuerza requerida para tirar de la sutura a través del tejido se determinó usando una prueba de arrastre tisular. En esta prueba, la sutura se pasa a través de un tejido simulado varias veces y uno de los extremos libres se fija al agarre móvil de una máquina de prueba universal. El tejido simulado se mantiene inmóvil en un marco debajo del miembro transversal móvil. Se inicia la prueba y se registran los kilogramos de fuerza (Kgf) necesarios para tirar de la sutura a través del tejido simulado. La sutura puede analizarse en seco o después de humedecerla en agua. Los resultados para las 16 portabobinas sobre la sutura de TephafLEX trenzada con núcleo de 6 capas se muestran en la Tabla 19. Se hace una comparación con una sutura de control Vicryl. Como se puede observar en la Tabla 19, la trenza TephafLEX limpiada durante 10 minutos se compara bien con la trenza Vicryl en que las fuerzas de arrastre son similares. Sin embargo, a medida que aumenta el tiempo de limpieza y disminuye la cantidad de PEG400 residual, la fuerza de arrastre aumenta.

Tabla 19. Mediciones de la fuerza de arrastre para la trenza TephafLEX.

Descripción de la muestra	Fuerza de arrastre promedio (Kgf)	Carga máxima (Kgf)
Vicryl Tamaño 2 n.º de lote CDM945, húmedo	0,338	0,358
TephafLEX n.º de lote 100136 Tamaño 2, 10 min limpieza estéril, húmedo	0,323	0,373
TephafLEX n.º de Lote 100198 Tamaño 2, 2 horas de limpieza estéril, húmedo	0,415	0,475

Ejemplo 15: Arrastre tisular de trenzas TephafLEX recubiertas con PEG2000

Se recubrió una trenza TephafLEX limpiada durante 15 minutos del Ejemplo 14 con un recubrimiento de PEG2000 para reducir la cantidad de arrastre tisular. El PEG2000 se disolvió en etanol (30 % en peso/volumen) y la sutura trenzada se extrajo a través de un cordón de la solución para humedecer completamente la trenza. Se dejó secar la trenza para dejar un residuo de PEG2000 con un peso de recubrimiento de aproximadamente 7 % en peso. El arrastre tisular de la sutura recubierta después de humedecerlo en agua se realizó como se describe en el Ejemplo 14, y los resultados se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Mediciones de la fuerza de arrastre para trenzas TephafLEX recubiertas con PEG2000 en comparación con los controles Vicryl y TephafLEX no recubiertos.

Nombre del espécimen	Fuerza de arrastre promedio (kgf)	Carga máxima (kgf)	Fuerza de arrastre promedio, Relativo a Vicryl (%)	Carga máxima, Relativo a Vicryl (%)
Control de Vicryl	0,319	0,344	N/A	N/A
Control TephafLEX limpieza	0,284	0,299	89 %	87 %
Trenza TephafLEX recubierta con PEG2000	0,242	0,288	76 %	84 %

Como puede verse en la tabla, la fuerza de arrastre de la sutura recubierta es menor que la de los controles TephafLEX y Vicryl sin recubrir, demostrando así que el recubrimiento de PEG2000 es efectivo para reducir el arrastre tisular de la sutura trenzada.

Ejemplo 16: Arrastre tisular de trenzas TephafLEX recubiertas de PVA

Se recubrió una trenza Tephaflex limpiada durante 15 minutos del ejemplo 14 con un recubrimiento de alcohol polivinílico (PVA) para reducir la cantidad de arrastre tisular. El PVA se disolvió en agua al 8 % y la sutura trenzada se pasó a través de un cordón de la solución para humedecer completamente la trenza. Se dejó secar la trenza para dejar un residuo de PVA con un peso de recubrimiento de aproximadamente 3 % en peso. El arrastre tisular de la sutura recubierta después de humedecerlo en agua se realizó como se describe en el Ejemplo 14, y los resultados se muestran en la Tabla 21. Como puede verse en la tabla, la fuerza de arrastre de la sutura recubierta con PVA es sustancialmente menor que la de los controles Tephaflex y Vicryl sin recubrir, demostrando así que el recubrimiento de PVA es efectivo para reducir el arrastre tisular de la sutura trenzada.

Tabla 21. Mediciones de la fuerza de arrastre para trenzas Tephaflex recubiertas con PVA en comparación con los controles Vicryl y Tephaflex sin recubrir.

Nombre del espécimen	Fuerza de arrastre promedio (kgf)	Carga máxima (kgf)	Relativo a Vicryl	
			Fuerza de arrastre promedio (%)	Carga máxima (%)
Control de Vicryl	0,316	0,337	N/A	N/A
Control Tephaflex limpieza	0,305	0,346	97 %	103 %
Trenza Tephaflex recubierta de PVA	0,173	0,202	55 %	60 %

Las modificaciones y variaciones de la invención descritas en el presente documento serán obvias para los expertos en la materia y se pretende que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico,
 5 en donde el dispositivo se ha formado a partir de una fibra monofilamento que comprende polímero de polihidroxialcanoato recubierto con un acabado de hilatura que comprende Tween® 20, y en donde después de que se haya formado el dispositivo, el dispositivo se limpia para eliminar el Tween® 20 dejando un nivel residual de Tween® 20 en la fibra monofilamento de menos del 0,5 por ciento en peso.
- 10 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el polímero de polihidroxialcanoato comprende 4-hidroxibutirato.
- 15 3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en suturas de púas, suturas trenzadas, suturas de monofilamento, ligaduras, suturas híbridas de fibras monofilamento y multifilamento, trenzas, mallas de punto o tejidas, mallas de monofilamento, mallas de multifilamento, tubos de punto, endoprótesis vasculares, injertos de endoprótesis vascular, dispositivos de administración de fármaco,
 20 dispositivos para la cicatrización temporal o soporte para tejidos, dispositivos para la reparación de tejidos blandos, dispositivos para reemplazo o regeneración, parches de reparación, armazones para ingeniería tisular, membranas de retención, membranas anti-adherencia, membranas de separación de tejidos, dispositivos para reparación de hernias, dispositivos de reconstrucción mamaria, dispositivos para blefaroplastia, dispositivos para revisiones de cicatrices faciales, dispositivos para elevadores de la frente, dispositivos para mentoplastia, dispositivos para aumento malar, dispositivos para otoplastia, dispositivos para rinoplastia, dispositivos para cirugía de estiramiento de cuello, dispositivos para ritidectomía, dispositivos de estiramiento de hilos tensores para levantar y soportar las áreas flácidas de la cara, las cejas y el cuello, dispositivos de fijación, parches cardiovasculares, dispositivos de cierre vascular, injertos vasculares, dispositivos de suspensión, revestimientos biocompatibles, dispositivos de reparación del manguito rotador, dispositivos de reparación de menisco, barreras de adhesión, dispositivos de regeneración/reparación de tejidos guiada, dispositivos de reparación de cartílago articular, guías para nervios,
 25 dispositivos de reparación de tendones, dispositivos de reparación de ligamentos, dispositivos de reparación de defectos del tabique intracardíaco, dispositivos de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parches pericardíacos, agentes de relleno y que confieren volumen, válvulas para venas, válvulas cardíacas, armazones de médula ósea, dispositivos para regeneración del menisco, injerto para tendones y ligamentos, implantes para células oculares, dispositivos de fusión espinal, dispositivos de obtención de imágenes, sustitutivos cutáneos, sustitutivos de la duramadre, sustitutivos de injertos óseos, apósitos para heridas, hemostáticos, una sutura que contiene al menos una o más fibras con tinte de contraste para proporcionar un rastro de color identificable en el hilo de sutura, una sutura adecuada para su uso en la reparación de ligamentos y tendones o una malla quirúrgica.
- 30 4. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el dispositivo comprende uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en plastificantes, nucleantes, colágeno, colágeno reticulado, mezclas o copolímeros de polihidroxialcanoatos, mezclas o copolímeros de ácido láctico, ácido glicólico, caprolactona, p-dioxanona o carbonato de trimetileno, aditivos poliméricos, colorantes, compatibilizadores, cargas, agentes terapéuticos, agentes de diagnóstico y agentes profilácticos.
- 35 5. El dispositivo de la reivindicación 1, que es un dispositivo de reconstrucción mamaria seleccionado del grupo que consiste en un dispositivo para aumento mamario, un dispositivo para mastopexia, un dispositivo para reducción mamaria, un dispositivo para posicionar y dar forma a la mama y dispositivos para reconstrucción mamaria después de una mastectomía, para su uso en un método que comprende implantar o administrar el dispositivo en un sitio dentro o sobre un paciente que lo necesite.
- 40 6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la fibra es biocompatible.
- 45 7. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el dispositivo está en forma de una malla quirúrgica tricotada o tejida que comprende fibras monofilamento de poli-4-hidroxibutirato, en donde la malla ha sido tricotada o tejida usando fibras monofilamento recubiertas con Tween® 20, y en donde después de haber formado la malla quirúrgica tricotada o tejida, el Tween® 20 se elimina mediante un proceso de limpieza de tal manera que el nivel residual de Tween® 20 en la malla es inferior al 0,5 por ciento en peso.
- 50 8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que la malla se ha limpiado con agua para eliminar el Tween® 20, y en donde la temperatura del agua está entre 4 °C y la temperatura ambiente.
- 55 9. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que el ultrasonido se usa para mejorar la limpieza de la malla.
- 60 10. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que se añade un detergente soluble en agua al agua de 1 a 10.000 ppm para mejorar la limpieza de la malla, y, a continuación, se enjuaga la malla.
- 65 11. El dispositivo de la reivindicación 7 en el que la malla limpiada se lava con alcohol o alcohol acuoso.
12. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que la malla comprende además uno o más de los siguientes:

colágeno, plastificante, nucleante, colorante, agente terapéutico, carbonato de calcio, hidroxiapatita, fosfato tricálcico, agente de diagnóstico, agente profiláctico, agente de contraste, marcador radiopaco y sustancia radiactiva.

- 5 13. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que la malla comprende además un polímero absorbible que comprende uno o más de los siguientes monómeros: ácido glicólico, ácido láctico, carbonato de trimetileno, p-dioxanona y caprolactona.
14. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que la malla comprende además fibras de polipropileno.
- 10 15. El dispositivo de las reivindicaciones 7-11 en el que la malla no es citotóxica según lo determinado por el Método de elución ISO *in vitro* (1 x extracto de MEM).
- 15 16. El dispositivo de la reivindicación 7, en donde el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en dispositivos de soporte temporal de heridas o tejidos, dispositivos para la reparación de tejidos blandos, dispositivos para reemplazo o regeneración, parches de reparación, armazones para ingeniería tisular, dispositivos para reparación de hernias, dispositivos de suspensión, dispositivos de reparación del manguito rotador, dispositivos de regeneración/reparación de tejidos guiada, dispositivos de reparación de tendones, dispositivos de reparación de ligamentos, apósitos para heridas, dispositivos para cirugía cosmética, de mama, facial, de cuello y plástica, dispositivos de reconstrucción mamaria, dispositivos para blefaroplastia, dispositivos para revisiones de cicatrices
- 20 faciales, dispositivos para elevadores de la frente, dispositivos para mentoplastia, dispositivos para aumento malar, dispositivos para otoplastia, dispositivos para rinoplastia, dispositivos para cirugía de estiramiento de cuello, dispositivos para ritidectomía y dispositivos para levantar y soportar áreas flácidas de la cara, las cejas y el cuello.
- 25 17. El dispositivo de la reivindicación 16, en donde el dispositivo de reconstrucción mamaria se selecciona del grupo que consiste en dispositivos para el aumento mamario, dispositivos para mastopexia, dispositivos para reducción mamaria, dispositivos para posicionar y dar forma la mama y dispositivos para reconstrucción mamaria después de una mastectomía.
- 30 18. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el dispositivo es un dispositivo de reconstrucción mamaria que comprende una forma tridimensional que está tejida de fibra de monofilamento o es una malla de fibra monofilamento.