



300392

# MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

..... PATENTE DE INVENCION .....

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO PARA

LA PRODUCCION DE ESTRUCTURAS DE COLAGENO CURTIDAS, --

PARTICULARMENTE SUTURAS DE COLAGENO ARTIFICIALES PRO-

DUCIDAS POR EXTRUSION" .....

a favor de

ETHICON, INC. ....

domiciliado en Somerville, New Jersey, EE.UU. ....

.....  
PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense nº 284.255 del 29 de mayo 1963.-

29 M



300392

La presente invención se relaciona con el tratamiento de colágeno y con el producto así obtenido, con particular insistencia en el método de tratamiento químico de filamentos y hebras de colágeno sustancialmente puro para usos quirúrgicos, tales como sutura y ligamento.

5

A efectos de claridad, los términos aquí usados se definen como sigue.

El término "fibrila de colágeno de tendón", tal como aquí se emplea, significa una estructura de colágeno análoga a la del hilo, derivada del tendón de reses vacunas, que es de sección transversal redonda. Estas fibrilas miden, en estado completamente deshidratado, de 500 a 2000 angstroms aproximadamente de diámetro.

10

El término "fibrila de colágeno de tendón dilatado", tal como aquí se usa, significa una fibrilla de colágeno derivada del tendón de reses vacunas que ha sido dilatado en solución ácida. Los diámetros de las fibrilas de colágeno dilatadas oscilan entre menos de 5000 y unos 90.000 angstroms.

15

El término "monofilamento", tal como aquí se usa, significa un hilo simple de fibrila de colágeno orientada, producido por extrusión a través de un solo orificio de una hilera.

20

El término "multifilamento", tal como aquí se emplea, significa un grupo de filamentos separados individuales producidos por extrusión a través de una hilera.

El término "hilo", tal como aquí se usa, significa un grupo de filamentos que han sido unidos para formar una estructura unitaria.

25

El colágeno proteínico tiene una excepcional resistencia ten sil y es esencialmente higiénico, cuyas propiedades han tenido por resultado un amplio uso de hebras de colágeno sustancialmente puro en ci rugía. Es bien sabido que las suturas de colágeno que se han implanta- do en el cuerpo humano son lentamente atacadas por enzimas proteolíti-

30

29 MAY



300392

5

cas con una resultante disminución de la resistencia tensil y absorción última. Es sabido igualmente que el ritmo de absorción puede controlarse tratando la hebra de colágeno con reactivos químicos tales como sales de cromo. Así, se han preparado suturas tratadas con cromo con intestinos de carnero, que retienen la mitad de su resistencia tensil original de 7 a 10 días después del implante.

10

Sin embargo, existe un particular problema en el caso de las hebras de colágeno producidas por extrusión. Se ha observado que las hebras de colágeno obtenidas por extrusión de una dispersión de fibrilas del mismo material en un baño coagulante se caracterizan por una rápida digestión in vivo. Así, una sutura de colágeno preparada bajo condiciones que implican la dilatación de fibrilas de colágeno en solución ácida, la extrusión de las fibrilas dilatadas para formar un filamento y la subsiguiente deshidratación de las fibrilas de colágeno dilatadas, es más rápidamente atacada por enzimas proteolíticas que las suturas preparadas con intestinos de carnero.

15

Aunque se ha usado cromo para incrementar la inicial resistencia tensil en húmedo de una hebra de colágeno, ello tiene sólo un efecto menor sobre el grado de pérdida de resistencia tensil del colágeno en las concentraciones empleadas en la presente invención. Correspondientemente, es sabido que el formaldehído por sí solo puede incrementar la inicial resistencia en húmedo del colágeno; pero si se emplea formaldehído solo, en la cantidad requerida para unas adecuadas propiedades in vivo, la hebra se torna frágil y disminuye la resistencia del nudo. Una solución de fenol polihídrico y/o quinona, si se emplea sola, proporciona una hebra de colágeno que tiene una inadecuada resistencia inicial en húmedo y un ritmo excesivamente rápido de pérdida de resistencia tensil in vivo. Sin embargo, cuando la citada solución va seguida de una segunda solución que contenga formaldehído, el referido ritmo disminuye. Sin embargo, el uso de una combinación de so

20

25

30



300392

lución de fenol polihídrico y/o quinona y solución de formaldehído no proporcionará una sutura dotada de la requerida resistencia inicial - en húmedo ni de un satisfactorio nivel de pérdida de resistencia tensil in vivo.

5

Se han obtenido mejoras sobre tales adelantos anteriores - usando dos soluciones distintas para proporcionar la deseada resistencia, características in vivo y uniformidad de producto. Inicialmente, se trata un multifilamento de colágeno aglutinado con una solución de fenol polihídrico y luego con una segunda solución que contenga un aldehído y una sal de cromo. Como variante, el colágeno puede tratarse con la solución que contenga un aldehído y una sal de cromo y luego - con la solución de fenol polihídrico. Puede usarse una quinona en lugar del fenol polihídrico.

10

15

Así, se ha considerado necesario usar dos soluciones separadas para obtener suturas de colágeno de tales propiedades deseadas.

20

Sorprendentemente, se ha observado ahora que no se requieren dos operaciones consecutivas de tratamiento para producir suturas de colágeno de una calidad por lo menos comparable. Se ha comprobado que puede tratarse una hebra de colágeno sometida a extrusión continua con una solución que contenga un aldehído, una sal de cromo y un fenol polihídrico y/o una quinona.

25

Es por consiguiente un objeto de la presente invención modificar químicamente colágeno e incrementar así su resistencia a la degradación enzimática.

30

Otro objeto es la provisión de una sutura de colágeno químicamente tratado, dotada de una adecuada resistencia tensil en húmedo.

Otro objeto es la producción de una sutura de colágeno absorbible, químicamente tratado y sometido a extrusión, que retenga suficiente resistencia tensil bajo las condiciones de uso para cumplir su objeto y ser absorbida en el cuerpo después de que la herida ha cic-

300392

29



trizado, cuando ya no se necesita la sutura.

Otro objeto es la provisión de una sutura de colágeno químicamente tratada y sometido a extrusión, de absorción controlada cuando se emplee en un organismo.

5

Un particular objeto es la provisión de un método de control in vivo de los grados de pérdida de resistencia tensil del colágeno - químicamente modificado cuando se emplee en un organismo.

10

Otro objeto particular es la provisión de un método en el que puede usarse una sola solución curtidora para modificar químicamente colágeno, permitiendo así la formación de suturas de absorción controlada en un organismo.

Otros objetos resultarán evidentes con la siguiente descripción.

15

Los citados objetos se consiguen mediante un método de tratamiento de un multifilamento de colágeno aglutinado, con una solución - que contenga por lo menos uno de cada uno de los siguientes componentes:

20

- (a) un aldehído,
- (b) una sal de cromo, y
- (c) un fenol polihídrico y/o una quinona.

25

El componente (a), como se indica anteriormente, es un aldehído. Pueden usarse aquí monoaldehídos y dialdehídos. Típicos de tales componentes son el formaldehído, acetaldehído, furfural, glicoxal, succindialdehído, dialdehído malónico, glutaraldehído, etc. Particularmente preferido es el formaldehído.

El componente (b) es una sal crómica trivalente básica. Sales típicas útiles en esta invención son el sulfato de cromo (III) y el cloruro de cromo (III). El sulfato es preferido.

30

En las soluciones curtidoras de esta invención se encuentran presentes un fenol polihídrico y/o una quinona (c). Típicos de tales -

300392<sup>29</sup>



5 compuestos son el pirogalol, resorcinol, hidroquinona, 2,2',4,4'-tetrahidroxi benzofenona, 1,2-naftoquinona, sal sódica del ácido, 1,2-naftoquinona-4-sulfónico, 1,4-naftoquinona, p-toluquinona, 1,2-antraquinona, etc. Pueden usarse mezclas de estos compuestos. Los fenoles polihídricos y quinonas más eficaces en el procedimiento de curtido de la presente invención son aquéllos que tienen una posición insustituida adyacente a la función oxígeno.

10 La invención aparecerá más claramente con la siguiente descripción detallada, considerada en relación con el adjunto dibujo, que muestra a modo de ejemplo una versión preferida de la idea inventiva. Con referencia ahora al dibujo, el material de partida para el procedimiento de la presente invención es un multifilamento de colágeno aglutinado, al que en adelante se hará referencia por cinta de colágeno. Este material tiene forma de cinta y está constituido por 20 a 500 monofilamentos de colágeno individuales, aproximadamente. La cinta de colágeno puede prepararse por extrusión de una dispersión de fibras de colágeno de tendón dilatado sustancialmente puro, a través de una hilera de orificios múltiples, a un baño deshidratador de acetona alcalina. Los multifilamentos, al salir del baño de hilado, están unidos muy sueltamente y tienen una sección transversal aproximadamente circular; sin embargo, los filamentos son retirados del baño de hilado por un rodillo giratorio y la tensión de los filamentos todavía húmedos al pasar sobre la superficie del rodillo aglutina o une a los filamentos individuales entre sí formando una tira a modo de cinta. Cuando se seca el multifilamento unido, se retiene la forma de cinta. Se comprenderá por lo que antecede que los filamentos individuales son unidos entre sí por fuerzas cohesivas para formar la cinta de colágeno.

25 La manipulación mecánica de la cinta de colágeno al pasar a través de la solución curtidora y ser secada y redondeada para formar una hebra o tira de sección transversal circular, aparece ilustrada en

30

300392



5

la figura. La máquina empleada ha sido diseñada para el tratamiento continuo de cinta de colágeno que contenga aproximadamente 195 filamentos y la configuración del multifilamento curtido para formar una tira redondeada de 14,5 milésimas de pulgada aproximadamente de diámetro, pero se comprenderá que pueden producirse tiras de diámetro menor o mayor variando el número de filamentos individuales en la cinta de colágeno, cuyas modificaciones entran en el ámbito de la invención.

10

La cinta de colágeno 10 es transferida desde el carrete de suministro 11 a la bobina de recogida 12 mediante los rodillos accionados 13, 14, 15 y 16. Los rodillos libres 17, 18, 19, 20 y 21 retienen friccionalmente a la cinta o tira en movimiento y permiten el estirado de la misma.

15

La cinta de colágeno pasa desde el rodillo accionado 13 sobre la polea de guía 22 y alrededor de las poleas libres 23 y 24 sumergidas en el baño curtidor 25. Luego se guía la cinta curtida fuera del baño curtidor mediante la polea libre 26 y es estirada en un 5% aproximadamente entre los rodillos 13 y 14.

20

X Desde el rodillo 14, la cinta pasa a través de una cámara secadora 27, donde es calentada a 110-130°F aproximadamente y estirada en otro 2%. Luego se configura la tira curtida y secada mediante contacto con un falso torcedor 28. Este dispositivo comunica automáticamente una denominada falsa torsión a la tira, cuya falsa torsión es una torsión cuyas direcciones en un lado de un punto de contacto son invertidas en el lado opuesto, anulando así la torsión. El ciclo de torsión es muy eficaz cuando la cinta de colágeno se encuentra en estado húmedo, el cual puede controlarse rociando agua sobre la cinta desde el inyector 29. Cuando la torsión retrocede hasta la polea 30 al salir de ella la cinta húmeda, tiene lugar un gradual efecto de ahusamiento sobre la tira, que resulta así redondeada. La forma circular de la tira permanece después de anularse la torsión. El falso torcedor -

30



300392

funciona a razón de 150 a 600 rpm y la tira es alargada aproximadamente en un 6% entre los rodillos 15 y 16. Una polea libre 31 guía la tira redondeada desde el torcedor falso a través de la cámara de secado 32, donde se retira de la tira el exceso de humedad.

5

En el baño de curtido 25 se hallan presentes todos los componentes (a), (b) y (c). La concentración de formaldehído en el baño 25 puede variarse para contrarrestar el tiempo en que el colágeno se encuentra en contacto con el baño. La resistencia tensil de la sutura de colágeno terminada disminuye cuando la concentración de formaldehído en el baño 25 excede del 0,32%; y la absorción in vivo de la sutura es muy rápida si la concentración de formaldehído es inferior al 0,05% aproximadamente.

10

15

Respecto a la proporción de cromo en el baño de curtido 25, si la tira de colágeno tratada (tamaño 2/0) contiene menos del 0,5% - aproximadamente de cromo, calculado como el correspondiente óxido, resulta una baja resistencia tensil en húmedo. Las tiras que contienen más del 1,5% aproximadamente de óxido crómico tienen una deficiente resistencia de nudos en seco. Por consiguiente, la concentración de cromo en el baño de curtido 25 puede ajustarse dentro de ciertos límites, de manera que el colágeno, al pasar a través del baño 25, absorberá - aproximadamente un 1% en peso de cromo como óxido crómico. Generalmente, la concentración de cromo en el baño oscilará entre el 0,1 y el 2% en peso aproximadamente (como  $Cr_2O_3$ ).

20

25

Correspondientemente, la concentración de pirogalol (c) en el baño de curtido 25 es del 0,2 al 2% aproximadamente. La concentración de componente (c) en el baño se regula de manera que la tira de colágeno absorba del 0,2 al 2% aproximadamente, por peso de la misma.

30

Otros materiales que pueden emplearse en el baño de curtido simple 25 incluyen hidrosulfito sódico o análogos agentes reductores. - Puede emplearse un fuerte agente reductor tal como sulfoxilato de sodio



5 y formaldehído (expendido como "Formopan"), aproximadamente un 0,1%, -  
en el baño para evitar la oxidación del compuesto polihidroxilo en el  
mismo. Puede emplearse una pequeña cantidad, aproximadamente el 0,5%  
en peso, de un agente quelador tal como la sal disódica del ácido eti-  
leno diamina tetraacético, asociándolo a cualesquiera metales contami-  
nadores indeseables presentes en el baño.

10 El pH del baño curtidor 25 debe ser de 2 a 4,5 aproxima-  
mente. Si el pH es inferior a 2 aproximadamente, el colágeno absorbe-  
rá demasiado agua y fácilmente se romperá. Si el pH del baño es de 4,5  
aproximadamente, la sal de cromo presente en el mismo tiende a preci-  
pitar. Es deseable, por consiguiente, ajustar el pH del baño 25 den-  
tro de los límites antes mencionados. Se han obtenido excelentes resul-  
tados cuando el pH del baño de curtido 25 es de 2,8 a 3,5 aproximadamen-  
te.

15 Se ha observado que la humedad atmosférica, una variable du-  
rante el hilado de una hebra o tira, desempeña un importante cometido  
en el alargamiento y resistencia tensil final de la tira. La humedad -  
se controla preferiblemente recluyendo la operación de hilado dentro -  
del más pequeño recinto práctico en el que pueda introducirse el aire  
de humedad controlada. Pueden obtenerse superiores hebras uniformes -  
cuando se mantiene la humedad relativa en el 40% aproximadamente.

25 En los siguientes ejemplos se ilustra la elaboración conti-  
nua de la cinta de colágeno para obtener una hebra o tira unitaria de  
notables propiedades. A manera de contraste, se ofrece una serie de -  
ejemplos adicionales para demostrar que el curtido de colágeno con -  
reactivos individuales tales como una sal de cromo, formaldehído, fe-  
nol polihídrico y quinona tiene por resultado productos de caracterís-  
ticas insatisfactorias para una sutura quirúrgica. Se ofrecen también  
30 otros ejemplos a manera de contraste de la invención aquí reivindicada  
y los múltiples tratamientos de las citadas solicitudes con Nos. 85.302

29 MAY



300392

y 85.289. En la descripción, todas las cantidades se expresan en partes en peso salvo indicación en contrario.

Ejemplo 1

5 Se prepara una composición curtidora mediante el siguiente procedimiento.

10 Se prepara una solución de material crómico añadiendo 672 partes de  $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 15\text{H}_2\text{O}$  a 250 partes de agua calentada a  $60^\circ\text{C}$  con agitación. Pueden agregarse de 100 a 200 partes adicionales de agua - si fuese necesario para disolver todo el sulfato crómico. Se añaden - lentamente y con agitación 204 partes en volumen de una solución 5N de hidróxido sódico desde un embudo separador a la solución de sulfato - crómico. Se añade luego suficiente agua para poner el volumen total - hasta en 2000 partes. Esta solución de material analiza un 8,8% de -  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ .

15 Se prepara una composición curtidora disolviendo 8 partes - de pirogalol en 3500 partes de agua, añadiendo 12 partes en volumen - de formaldehído acuoso al 37%, añadiendo luego 57,5 partes en volumen de la citada solución de material de cromo al 8,8% y añadiendo finalmente agua hasta un volumen total de 4000 partes de la deseada composición. Se ajusta el pH de la composición en 3,2 mediante la adición de solución 5N de hidróxido sódico.

20 El análisis final de esta solución curtidora es el siguiente:

25 cromo	0,9% $\text{Cr}_2\text{O}_3$
pirogalol	0,2%
formaldehído	0,1%

30 Se emplea esta composición curtidora en el baño 25 de la figura mostrada. Se trata como anteriormente se describe en relación con la figura, una cinta de colágeno de 4 milésimas de pulgada aproximadamente de grosor y 60 milésimas de pulgada de anchura, conteniendo 192 filamentos individuales. La longitud de cinta sumergida en cualquier -



300392

momento en el baño 25 es de 60 pulgadas y la velocidad de desplazamiento a través del baño es de 40 pulgadas por minuto. La tira de colágeno redondeada terminada analiza un 1% de Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Ejemplos 2 - 11

5

Se preparan suturas exactamente como se describe en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de variarse la composición del baño - curtidor 25 como se indica en la siguiente Tabla 1. El pH de cada baño fue de 3,2.

10

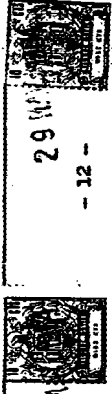
En la Tabla, se indican en libras la resistencia tensil in vivo y otras propiedades físicas.

15

20

25

30



29 W

- 12 -

TABLA I

Ejemplo No.	Composición del baño	Análisis de la tira	Propiedades físicas			In vivo		
			Diámetro	Recta seco	Mudo seco	Mudo húmedo	1 día	20 días
2	0,6% pirogalol 0,7% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,8% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; Trace CH <sub>2</sub> O	15,0	10,7	4,8	4,31	5,77	3,97
3	0,4% pirogalol 0,6% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,56% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; 0,047% CH <sub>2</sub> O	15,4	9,43	5,05	4,14	6,09	2,25
4	0,2% pirogalol 0,8% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,17% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; 0,057% CH <sub>2</sub> O	14,6	11,1	5,62	3,93	3,02	0
5	0,6% resorcinol 0,7% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,92% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; 0,15% CH <sub>2</sub> O	15,0	11,3	4,8	3,7	-	-
6	0,4% resorcinol 0,6% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,94% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; 0,15% CH <sub>2</sub> O	15,1	10,6	4,7	4,1	-	-
7	0,2% resorcinol 0,8% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,26% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; 0,13% CH <sub>2</sub> O	15,1	11,5	4,8	4,2	-	-
8	0,6% pirogalol glicoxal, 0,6% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	15,2	10,9	4,4	3,7	-	-
9	0,8% sal sódica del ácido 1,2-naftoquinona-4-sulfonico, 0,1% CH <sub>2</sub> O, 0,6% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	15,3	11,0	4,8	3,8	-	-
10	0,4% benzoquinona, 0,2% CH <sub>2</sub> O, 0,6% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	15,3	9,4	4,3	3,5	-	-
11	0,4% hidroquinona, 0,2% CH <sub>2</sub> O, 0,6% Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	15,3	9,5	4,3	3,5	-	-

2303-3

5

10

15

20

25

30

29 MAY

300392



Ejemplo 12

Se curtió multifilamento de colágeno obtenido por extrusión en un baño de sulfato crómico básico que contenía un 1,25% de  $Cr_2O_3$ . - No se empleó formaldehído ni fenol polihídrico en el procedimiento de curtido. Las propiedades del producto se exponen en las Tablas II y - III.

5

Ejemplo 13

Se curtió multifilamento de colágeno obtenido por extrusión, en un baño que contenía un 0,15% de formaldehído. No se empleó cromo - ni fenol polihídrico en el procedimiento de curtido. Las Tablas II y III revelan las propiedades del producto así obtenido.

10

Ejemplo 14

Se curtió multifilamento de colágeno obtenido por extrusión, en un baño que contenía un 0,5% de quinona. No se empleó cromo ni formaldehído en el procedimiento de curtido. Las propiedades del producto se muestran en las Tablas II y III.

15

20

25

30

MAY 1961

- 14 -

29 MAY 1961

TABLE II

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Denier</u>	<u>Diámetro</u>	<u>Resistencia tensil (gramos/denier)</u>		
			<u>Recto seco</u>	<u>Mudo seco</u>	<u>Mudo húmedo</u>
12 (solo Cr)	1390	---	2,6	1,5	1,2
13 (solo HCHO)	1440	---	2,41	1,39	0,98
14 (solo quinona)	---	---	3,4	1,4	1,0
Catgut	1210	14,0	3,60	2,40	1,20

TABLE III

Absorción in vivo en libras

<u>Ejemplo</u>	<u>Días implantado</u>					
	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>10</u>	<u>15</u>
12 (solo Cr)	4,6	1,6	---	---	---	---
13 (solo HCHO)	4,0	1,6	---	---	---	---
14 (solo quinona)	---	2,2	---	---	---	---
Catgut	8,2	5,3	4,6	3,9	3,3	2,5

30000

5

10

15

20

25

30

29 MAR



300392

Ejemplo 15

Se llevó a cabo otra serie de experimentos para determinar los efectos separados del sulfato de cromo, pirogalol y formaldehído sobre una cinta de colágeno obtenida por extrusión. En los experimentos 15 a 20, se aplicó pirogalol o quinona con un baño y se aplicó agua destilada ajustada a un pH de 3,5 con otro baño. En los experimentos 21 a 23, se puso agua destilada a un pH de 8,3 en el primer baño y formaldehído a un pH de 0,35 en el segundo baño. En los experimentos 24 a 26, se puso agua destilada a un pH de 8,3 en el primer baño y sulfato de cromo a un pH de 3,5 en el segundo baño. En los trece experimentos mostrados seguidamente, la tira fué humedecida con una solución acuosa del 0,3% de formaldehído (pH 8,5). Se obtuvieron los siguientes resultados:

	<u>Compuesto</u>	<u>pH</u>	<u>Niveles de baño de tratamiento</u>	<u>Experimento Nº</u>
15	1. pirogalol	8,3	1, 3 y 5%	1, 2, 3
	2. quinona	8,3	1, 2 y 5%	4, 5, 6
	3. formaldehído	3,5	0,3, 0,6 y 1,5%	7, 8, 9
	4. sulfato de cromo	3,5	1,0, 3,0 y 5,0%	10, 11, 12
20	5. prueba combinada	3,5	-	13

RESISTENCIA TENSIL

<u>Ejemplo Nº</u>	<u>Tratamiento curtidor</u>	<u>Denier</u>	<u>Recto seco</u>	<u>Nudo seco</u>	<u>Nudo húmedo</u>
25	1% pirogalol, pH 8,3	1170	12,0	4,6	2,1
	3% pirogalol, pH 8,3	1120	12,8	4,9	2,3
	5% pirogalol, pH 8,3	1150	12,5	4,6	2,2
	1% quinona, pH 8,3	1130	10,3	5,0	2,0
	3% quinona, pH 8,3	1140	9,7	5,1	2,0
	5% quinona, pH 8,3	1160	10,9	4,7	2,1
30	0,3% HCHO, pH 3,5	1100	9,8	4,5	2,8

300392

29 M



Ejemplo Nº	Tratamiento curtidor	Denier	Recto seco	Nudo seco	Nudo húmedo
22	0,6% HCHO, pH 3,5	1120	10,1	4,2	2,9
23	1,5% HCHO, pH 3,5	1130	8,2	4,1	2,6
24	1,0% Cr <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	1320	9,4	5,6	2,9
25	3,0% Cr <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	1270	10,3	5,3	4,2
26	5,0% Cr <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	1300	12,4	5,9	4,6
27	Prueba combinada *	1300	13,1	6,4	4,3

\* Primer baño = 1,0% pirogalol, pH 8,3; Segundo baño = 1,0% Cr<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> + 0,3% HCHO, pH 3,5.

RESISTENCIA TENSIL IN VIVO

Ejemplo Nº	Días						
	1	3	5	7	10	15	20
15	2,08	1,74	1,54	1,66	1,14	0,8	0,3
16	1,90	1,80	2,2	1,89	1,96	0,8	0,3
17	1,70	2,57	2,1	2,19	1,07	2,9	0,4
18	1,06	1,44	1,4	1,01	2,7	—	—
19	2,16	3,44	2,6	1,78	1,21	2,3	0,6
20	4,07	—	1,7	1,06	1,02	0,7	—
21	2,86	1,31	1,69	2,12	1,25	—	—
22	4,59	2,55	3,09	2,21	3,20	0,7	—
23	3,84	3,91	3,10	2,49	2,16	0,6	—
24	2,81	—	2,04	1,13	1,18	—	—
25	3,93	2,99	3,10	1,97	—	—	—
26	4,40	2,42	2,56	1,85	1,67	—	—
27	6,66	5,24	5,35	4,65	—	—	—

Ejemplo 28

Se curtió cinta de colágeno obtenida por extrusión, en un baño que contenía sulfato de cromo y formaldehído. El baño contenía sul-



300392

fato de cromo equivalente a 10 g de Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> por litro y un 0,32% de formaldehído. Las propiedades de la cinta curtida se indican seguidamente:

Denier	Recta seco	Nudo seco	Nudo húmedo	In vivo			
				0	1 día	5 días	7 días
130	8,5	5,5	4,3	6,8	3,8	3,0	1,7

Los resultados anteriormente indicados en los Ejemplos 1 a 28 y los datos indicados en las Tablas en relación con aquéllos, revelan que:

(1) el cromo por sí solo no proporciona una sutura de colágeno dotada de satisfactorias propiedades de resistencia tensil in vivo (Ejemplos 12 y 24 a 26);

(2) el pirogalol por sí solo no proporciona tal sutura dotada de satisfactoria resistencia tensil (Ejemplos 15 a 17);

(3) la quinona por sí sola falla en el mismo sentido que el pirogalol (Ejemplos 18 a 20);

(4) el formaldehído por sí solo no proporciona una sutura de colágeno dotada de adecuadas propiedades de resistencia tensil (Ejemplos 21 a 23);

(5) el cromo y el formaldehído conjuntamente en una solución no proporcionan una sutura dotada de satisfactorias propiedades de resistencia tensil in vivo (Ejemplo 28);

(6) una solución de pirogalol seguida de una solución de formaldehído y cromo proporciona una sutura de colágeno con una excelente combinación de propiedades, es decir deseada resistencia tensil, tiempo de digestión in vivo y uniformidad del producto (Ejemplo 27);

(7) una simple solución que contenga pirogalol, formaldehído y cromo proporciona un producto dotado de características correspondientes a las del producto descrito en (6) anterior (Ejemplos 2 a 4);

(8) una simple solución que contenga quinona, formaldehído y cromo proporciona un producto dotado de características correspondien-



tes a las del producto descrito en (6) anterior (Ejemplos 9 y 10).

Ejemplo 29

Las suturas preparadas de acuerdo con el método de la presente invención contiene fenoles y/o productos de reducción de quinona, que se combinan químicamente con el colágeno. Puede efectuarse una determinación cuantitativa de la cantidad de fenol polihídrico o quinona presente en la sutura terminada por el siguiente método.

Se coloca una muestra de 10 mg de sutura curtida con un fenol polihídrico y/o quinona en un tubo de ensayo y se añade 1 ml de solución de borohidruro sódico. Se prepara la solución de borohidruro de sodio disolviendo 0,60 g de borohidruro sódico en 20 ml de agua destilada y añadiendo una pastilla de hidróxido sódico. Se prepara esta solución fresca para cada grupo de muestras. El tubo de ensayo que contiene la sutura a analizar y solución de borohidruro se calienta sobre una llama Bunsen hasta disolverse la sutura. Luego se neutraliza el contenido del tubo de ensayo con ácido sulfúrico concentrado y se calienta el tubo para descomponer cualquier exceso de solución de borohidruro sódico. La mezcla de reacción así obtenida es enfriada y diluida a 3 ml con agua destilada. Se añade 1 ml de un reactivo de vainillina, preparado por disolución de 7,5 g de vainillina en 50 ml de alcohol etílico, y se diluye la mezcla con un 79% de ácido sulfúrico hasta 23 ml. Después de 20 minutos, se compara la absorción a 520 milimicras con un blanco reactivo usando un espectrofotómetro Beckman D.U. y cuatro patrones que contienen 0,01, 0,02, 0,03 y 0,04 ml de una solución tipo del fenol polihídrico o quinona objeto del análisis, tal como una solución de pirogalol, preparada por disolución de 0,130 g de pirogalol en ácido sulfúrico 4N hasta un volumen total de 100 ml.

Se trazan los valores de absorción contra el volumen de patrón y se calcula el porcentaje de fenol polihídrico o quinona en el mismo de acuerdo con la formula



300392

$$\frac{K \times A \times 100}{\text{peso muestra (mg)}}$$

en la que A es la absorción obtenida de la curva, y K, para el patrón de 0,04 ml, es 0,052 mg de pirogalol dividido por A de la curva.

5

La siguiente lista de fenoles polihídricos y quinonas ha sido también analizada por este procedimiento. En esta lista, la longitud de onda visible a la que se produce la absorción máxima sigue el nombre del compuesto:

10

2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona	520 milimicras
1,2-naftoquinona	570 "
1,4-naftoquinona	575 "
p-toluquinona	560 "
1,2-antraquinona	545 "
resorcinol	510 "

15

Se obtienen unos resultados exactos y reproducibles con el anterior procedimiento con fenoles y quinonas, a excepción de benzoquinona. Se sigue un procedimiento separado en la determinación del contenido en benzoquinona de una sutura obtenida de acuerdo con esta invención. Se coloca en un tubo de ensayo una muestra de 500 mg de una sutura curtida con benzoquinona. Se añaden al tubo 5 ml de solución 2N de ácido clorhídrico. Se calienta el tubo y su contenido sobre una llama Bunsen hasta disolverse la sutura. Se enfría el contenido del tubo, se añaden 5 ml de etanol al mismo y se agita la resultante solución. Se transfiere ésta a un matraz volumétrico de 25 ml y se completa su volumen con agua destilada. Se filtra la solución resultante a un vaso de 50 ml. Se añaden 10 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 25 ml, tras lo cual se añaden 1 ml de solución de pirogalol (1% en agua) y 10 ml de etanol. Se agrega luego agua destilada hasta el nivel de 25 ml del matraz. Después de una hora se compara la absorción a 425 milimicras con un blanco reactivo usando el citado espectrofotómetro y tres

20

25

30

300.8



3003-2

patrones que contienen 0,01, 0,02 y 0,03 ml de una solución tipo de benzoquinona. Los patrones se preparan disolviendo 100 mg de benzoquinona en 100 ml de agua destilada.

Los valores de absorción se trazan contra el volumen del patrón y se calcula el porcentaje de benzoquinona en la muestra según la fórmula:

$$\% \text{ benzoquinona} = \frac{\text{Densidad a 425 milimicras} \times \text{Factor}}{\text{peso de la muestra (mg)}}$$

$$\text{Factor} = \frac{\text{mg de benzoquinona}}{\text{unidad absorción}} \times \frac{25 \times 100}{10}$$

Las suturas preparadas por el método de la presente invención contiene del 0,25 al 0,92% aproximadamente, y preferiblemente del 0,30 al 0,70% aproximadamente, de fenol polihídrico y/o quinona, determinado por el citado método analítico.

Se comprenderá que el procedimiento anteriormente descrito puede utilizarse en la preservación de otros materiales colágenos tales como cuero, cuya duración útil es frecuentemente acortada por el ataque de microorganismos y enzimas producidas por tales microorganismos.

Aunque la invención se ha descrito con detalle de acuerdo con el método preferido de realización del procedimiento y obtención de los productos, resultará evidente para los expertos en el arte la posibilidad de efectuar cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y ámbito de la invención, pretendiéndose que tales cambios y modificaciones queden cubiertos por las adjuntas reivindicaciones.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la producción de estructuras de colágeno curtidas y, particularmente suturas de colágeno artificiales — producidas por extrusión, caracterizado porque las estructuras de colágeno se curten mediante su puesta en contacto con una solución que con



tiene:

- (a) un aldehído,
- (b) una sal de cromo, y
- (c) un fenol polihídrico y/o quinona.

300392

5 2ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de colágeno curtidas según la reivindicación 1, caracterizado porque la solución curtidora tiene un pH que oscila entre 2 y 4,5 y preferiblemente entre 2,8 y 3,5.

10 3ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de colágeno curtidas según las reivindicaciones 1 y/o 2, caracterizado porque el fenol polihídrico es piragalol, hidroquinona y/o resorcinol.

15 4ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de colágeno curtidas según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la quinona es la sal sódica del ácido 1,2-naftoquinona-4-sulfónico y/o p-toluquinona.

5ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de colágeno curtidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el aldehído es formaldehído y/o glioxal.

20 6ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de colágeno curtidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la estructura de colágeno presenta la forma de una cinta.

25 7ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de colágeno curtidas según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la solución contiene la sal de cromo en una concentración que oscila, calculada como  $Cr_2O_3$ , de 0,1 a 2,0 en peso.

8ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de colágeno curtidas según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la solución contiene del 0,05 al 0,32% de aldehído.

30 9ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de co-

300392



lágeno curtidas según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por-  
que la concentración del fenol polihídrico y/o quinona se regula de  
manera que la estructura de colágeno observa del 0,2 al 2% en peso  
del fenol y/o quinona.

5

10ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de co-  
lágeno curtidas según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por-  
que la solución contiene del 0,2 al 2% del alcohol polihídrico y/o  
quinona.

10

11ª.- Procedimiento para la producción de estructuras de -  
colágeno curtidas según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado  
porque la solución contiene adicionalmente un agente reductor, que  
es capaz de impedir la oxidación del fenol polihídrico.

15

12ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha  
de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO  
PARA LA PRODUCCION DE ESTRUCTURAS DE COLAGENO CURTIDAS; PARTICULAR-  
MENTE SUTURAS DE COLAGENO ARTIFICIALES PRODUCIDAS POR EXTRUSION".

Todo tal y conforme queda descrito y reivindicado en la -  
presente memoria que consta de veintidós páginas mecanografiadas y  
dibujos que se acompañan.

20

Madrid, 29 de Mayo de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.

25

30

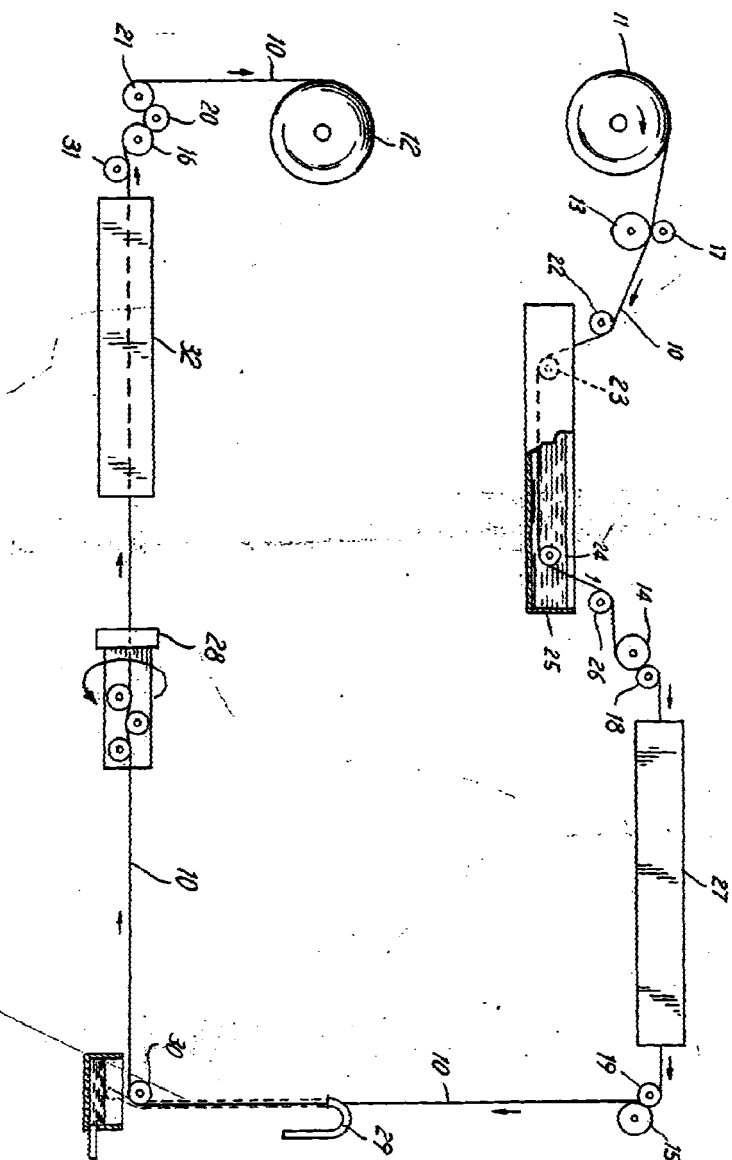
ETHICON INC 800392

29 MAY



MAY 1964

HOJA UNICA



ESCALA VARIABLE

Medida. 29 de Mayo de 1964  
ALFONSO UNGOITA