

408222

16



P.- 52.467

1274/72

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DANIEL VIVIEN

de nacionalidad francesa

Int. Cl.: D01F, A61L

residente en 128 Avenue Georges Clémenceau, Nanterre  
(Altos del Sena), Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN HILO A BASE DE  
COLAGENO"

Clase Internacional D01d)

403222



El invento se refiere a la especialidad de los hilos a base de colágeno que encuentran aplicación sobre todo en cirugía. El invento tiene especialmente por objeto un procedimiento de tratamiento de tales hilos con vistas a hacerlos flexibles de modo duradero. El invento se refiere también a los hilos obtenidos por el citado procedimiento y a sus aplicaciones, en particular en el dominio de la cirugía.

El hilo denominado catgut, que se utiliza en el momento actual en cirugía, es una ligadura reabsorbible de origen animal. Se prepara habitualmente a partir del colágeno de mamíferos. En la presente descripción, la expresión "catgut" designa un hilo de tipo y de origen cualesquiera a base de colágeno.

En la técnica conocida, las cuerdas de colágeno se sumergen en un alcohol, se esterilizan y suministran a los usuarios, tales como los cirujanos, en tubos o bolsitas. El alcohol es generalmente el etanol o el isopropanol. La función de dicho alcohol es la de permitir la esterilización y la conservación de la ligadura. El alcohol, con el reducido porcentaje de agua que contiene, confiere también a la ligadura una cierta flexibilidad en tanto que permanece en contacto con la misma. Dicha flexibilidad desaparece rápidamente cuando el alcohol y la pequeña cantidad de agua

408222

16 NOV



se evaporan, en particular durante la utilización del hilo en una sala de operaciones en la que la temperatura ambiente es elevada. El catgut se vuelve entonces rígido, lo que hace difícil su utilización. Por lo demás, su diámetro disminuye así como su resistencia y los nudos no resisten de un modo satisfactorio.

Otro inconveniente de la técnica anterior es la de que el catgut, suministrado con un alcohol, ha de ser acondicionado en embalajes convenientes que deben ser a la vez estancos al alcohol y a los microbios y fáciles de abrir. Estas exigencias son contradictorias, lo que obliga a recurrir en la concepción del acondicionamiento a soluciones de compromiso que no dan entera satisfacción en la práctica.

El invento tiene por objeto evitar los inconvenientes inherentes a la técnica anterior suprimiendo la necesidad de acondicionar el catgut en presencia de un alcohol volátil. Un primer objeto del invento es por lo tanto un hilo de colágeno o catgut que pueda ser suministrado y utilizado como tal de modo duradero, después de haber sufrido un tratamiento de flexibilización antes de la esterilización.

Otro objeto del invento es un hilo para cirugía a base de colágeno cuya flexibilidad se conserva en las condiciones normales de temperatura y de higr-

222

16 NOV



metría existentes durante la conservación y la utilización. El hilo tratado conforme al invento puede ser esterilizado y conservado sin líquido, y después empleado por el usuario tal como se vende.

5 El invento tiene también por objeto un procedimiento para tratar los hilos a base de colágeno, en particular el catgut empleado en cirugía, con vistas a hacerlo flexible de modo duradero antes de y durante su uso.

10 El invento se refiere por lo tanto a un hilo de colágeno que contiene de manera permanente una cantidad de agua remanente por lo menos igual al 10% en peso con respecto al hilo y por lo menos un agente de tratamiento capaz de mantener la humedad del hilo impidiendo la evaporación del agua que se encuentra contenida en el mismo, estando presente el citado agente a razón de por lo menos 15% en peso con respecto al hilo seco y teniendo un peso molecular que no sobrepasa de 400 aproximadamente.

20 Los agentes de tratamiento capaces de retener la humedad en el hilo a base de colágeno pueden estar presentes en la superficie del hilo y/o en la masa del hilo. Impiden la evaporación del agua contenida en el hilo, en general gracias a su higroscopicidad.

25 La asociación agua-agente de tratamiento hace flexible

9.11.72



408222

al hilo. En ciertos casos, el estado de superficie del  
hilo puede ser mejorado todavía por la presencia de  
un producto lubricante bien tolerado por el organismo  
humano o animal. Es evidente también que los agentes  
5 de tratamiento, que son cuerpos orgánicos, deben de  
ser bien tolerados por los tejidos del cuerpo humano  
o animal.

Tales agentes de tratamiento se pueden elegir  
aisladamente o en combinación, entre los cuerpos gra-  
10 sos y sus derivados, los alcoholes pesados que tienen  
un reducido grado de volatilidad a la temperatura am-  
biente, los ácidos grasos, los ésteres y éteres de los  
ácidos grasos y de polialcoholes y de alcoholes grasos,  
derivados de cuerpos grasos bajo la forma de monómero  
15 o polímero, como la glicerina, los glicoles y sus deri-  
vados, los polioxalquilenos, tales como el polioxieti-  
len-glicol..

En combinación con los agentes de tratamien-  
to arriba citados, también pueden estar presentes en  
20 el hilo diversos compuestos tales como lipoides, sili-  
conas, y otros productos análogos.

A título de productos lubricantes esencial-  
mente presentes en la superficie del hilo, se pueden  
citar los cuerpos grasos y derivados de los propios  
25 cuerpos grasos ya mencionados a título de agentes de

408222



tratamiento, y esencialmente, las siliconas y sus derivados.

La cantidad de agua contenida en el hilo es por lo menos igual a un 10% en peso con respecto al hilo, y está comprendida en general entre 10% y 50%, por ejemplo 27% en peso aproximadamente. Los valores corresponden a variaciones del diámetro del hilo, que se presenta bajo la forma de un hilo hinchado. El aumento del diámetro del hilo con respecto al estado seco puede estar comprendido entre 5% y 50%, por ejemplo del orden de 20%.

La cantidad de agente de tratamiento varia evidentemente con la naturaleza de este último. En general, se utilizan cantidades sensiblemente iguales de agua y de agente de tratamiento en el tratamiento, pero la cantidad de agente que queda en el hilo y/o en la superficie del hilo puede ser inferior a la cantidad de agua remanente. El especialista en la materia puede determinar fácilmente las proporciones óptimas del agua y de agente de tratamiento particular procediendo a ensayos preliminares.

La cantidad de agente lubricante, tal como una silicona, eventualmente presente en la superficie del hilo, es notablemente menor que la del agente de tratamiento propiamente dicho. Por ejemplo, la pelícu-

403222



la de silicona que se encuentra en la periferia del hilo puede representar 0,05% en peso del hilo aproximadamente.

Se observará que la combinación agua-agente de tratamiento es indispensable para la obtención de los resultados del invento. En efecto, un agente de tratamiento de naturaleza higroscópica, tal como la glicerina, no es capaz de penetrar por sí solo en el hilo de colágeno. Por lo demás el agua, utilizada sola, hace hincharse al hilo pero no puede permanecer en el mismo de modo duradero puesto que se evapora poco tiempo después de su aplicación. Según el invento, la asociación agua-agente de tratamiento permite a la vez la penetración del agua en el hilo, con hinchado de este último, y la conservación de la humedad en el hilo. La combinación de los medios propuestos por el invento es por lo tanto crítica.

El peso molecular del agente de tratamiento mezclado con el agua ejerce una influencia directa sobre el hinchado del hilo; cuanto más elevado es el peso molecular, menos importante es el hinchado, y el hinchado no es ya permanente si el peso molecular del agente de tratamiento es superior a 400.

Para la obtención del hilo flexibilizado, conforme al invento, se puede operar simplemente por

9.11.72

408222



inmersión del hilo en al menos un baño constituído por una solución de agua destilada y de agente de tratamiento. El tratamiento se puede realizar también en un baño único que comprenda agua destilada y por lo menos un agente capaz de mantener la humedad en el hilo y/o en su superficie. Los agentes de tratamiento se pueden emplear en solución, en emulsión o en suspensión en el baño de agua destilada o en un tercer disolvente.

La temperatura a la que el hilo es impregnado en el baño de tratamiento puede variar entre 10 y 50°C, pero no se puede salir de esta gama sin inconvenientes en la medida en que el baño se mantiene líquido. Por razones prácticas evidentes, se prefiere efectuar la impregnación del hilo en la proximidad de la temperatura ambiente.

El tiempo de tratamiento puede variar entre un segundo y varios días según la naturaleza del agente de tratamiento. En general, son convenientes duraciones de 10 minutos a 8 horas. La duración del tratamiento depende evidentemente de factores tales como la temperatura, el diámetro del hilo tratado y el grado de flexibilización deseado. Para una misma temperatura y a diámetro de hilo igual, el grado de flexibilización aumenta con el tiempo de tratamiento.

No se sale del marco del invento utilizando

408222



un baño de tratamiento mantenido a una presión superior a la presión atmosférica normal. Un tratamiento bajo presión puede facilitar la flexibilización deseada del hilo y disminuir el tiempo de tratamiento.

5                   Es conveniente mantener el pH del baño de tratamiento entre ciertos límites para obtener al final del tratamiento un hilo de pH sensiblemente neutro. En general, la gama de pH está comprendida entre 5 y 9. La operación consecutiva de esterilización modifica algo el pH en el sentido de un aumento de los valores de pH. Conviene por lo tanto compensar dicha variación introduciendo de antemano en el baño de tratamiento un ácido débil, tal como el ácido acético o el ácido cítrico.

10  
15                   Los baños de tratamiento pueden contener, además de los productos de corrección del pH, antioxidantes o reductores cuya misión es la de evitar la formación de herrumbre en las agujas de acero con ayuda de las cuales se colocan los hilos de catgut. Un ejemplo de un antioxidante de este tipo es el nitrito de sodio  $\text{NaNO}_2$ .

20  
25                   Si se ha de utilizar un producto lubricante, por ejemplo a base de silicona, se puede emplear en el propio baño único de tratamiento en forma de emulsión, o cuando el tratamiento del hilo se efectúa en varios

9.11.72

408222



baños en forma de una solución en un disolvente orgánico.

5 Cuando el hilo, por ejemplo en forma de madeja o de rollo flojo, ha sido impregnado en el baño de tratamiento, se elimina la cantidad sobrante del baño por medios usuales, por ejemplo por escurrido; lavado a continuación el hilo está dispuesto para ser esterilizado.

10 El tratamiento clásico de esterilización del catgut consiste en exponer el hilo a un gas esterilizante, tal como el óxido de etileno, o a la acción de radiaciones beta o gamma, Por lo demás, se sabe que la esterilización del catgut seco por medio del óxido de etileno presenta siempre una dificultad. Por el contra  
15 rio, según el presente invento, la presencia de agua remanente en el hilo favorece la esterilización hasta el núcleo a través de las fibras del hilo.

En la técnica anterior, en general es necesario efectuar la esterilización en presencia de humedad.  
20 En el presente invento, se evita dicha introducción suplementaria de humedad puesto que el hilo contiene por sí mismo la cantidad de agua favorable para la esterilización.

25 Las ventajas proporcionadas por los hilos de catgut según el invento son numerosas.

400222

16 NOV 1972



Para el fabricante de catgut, el acondicionamiento resulta simplificado en gran medida. En efecto el catgut, que ha sufrido un tratamiento de flexibilización antes de la esterilización puede ser acondicionado tal como está, sin que sea necesario sumergirlo en un alcohol. Basta por lo tanto que el embalaje previsto sea estanco a los microorganismos. Resulta entonces posible utilizar embalajes de materia plástica, de papel tratado o de cartón, en forma de caja o de bolsita delgada. Otra ventaja para el fabricante es que la esterilización de los hilos se efectúa fácilmente, penetrando el gas esterilizante profundamente en el hilo.

Las ventajas del nuevo hilo aparecen claramente para el usuario. Se suprimen todas las manipulaciones para retirar el alcohol de los tubos. El aire de la sala de operaciones ya no resulta viciado por los vapores de alcohol y no hay ya peligro de incendio. Como el catgut no se puede secar bajo el efecto del calor y de la luz, debido a la evaporación del alcohol incorporado para la conservación, se mantiene permanentemente flexible y agradable para utilizar por el cirujano. La conservación de la flexibilidad del catgut, en embalaje estéril, es de varios años. Gracias a su estado de superficie ligeramente lubricado, el hilo es cómodo de utilizar y no causa traumatismos a los teji-

408222

16



dos en los que se introduce.

Una variante del hilo de catgut utilizado en cirugía es el catgut cromado, de reabsorción ralentizada, que es de naturaleza mucho más rígida que el  
5 catgut normal, y por lo tanto más difícil de utilizar. El catgut cromado se puede también flexibilizar según el presente invento. El tiempo de tratamiento en el baño es entonces de 2 a 5 veces superior comparado con el tiempo de tratamiento del catgut normal.

10 Como en este caso el hinchado y el diámetro del catgut cromado y del catgut normal son comparables, su flexibilidad es sensiblemente idéntica. El catgut cromado (como el catgut ordinario) se vuelve entonces fácil y agradable de utilizar.

15 Las medidas comparativas efectuadas con el rigidómetro confirman este hecho:

Hilo catgut nº 4 dec. esterilizado y conservado en alcohol, durante su utilización, 8' después de su salida del tubo:

20 Rigidez en mili Newton/m<sup>2</sup> 0,013

Hilo catgut nº 4 dec. esterilizado según el presente invento, flexibilizado en la utilización:

Rigidez en mili Newton/m<sup>2</sup> 0,006

25 Hilo catgut cromado nº 4 dec., según el presente invento, flexibilizado, en la utilización:

408222



Rigidez en mili Newton/m<sup>2</sup> 0,0063

El invento se ilustrará a continuación, sin quedar limitado en absoluto, por medio de los ejemplos siguientes:

5

EJEMPLO 1

Se utiliza un baño de tratamiento único que tiene la composición siguiente:

	Glicerol	50 partes en peso		
10	Agua destilada	50	"	"
	Acido acético	0,1	"	"
	Na NO <sub>2</sub>	0,1	"	"
	Emulsión de silicona	2,5	"	"

15 Un hilo de catgut a base de colágeno de 45/100 de diámetro, presentado en forma de madeja, se sumerge en el baño arriba citado a la temperatura ambiente durante una hora y media. Después de lavado rápido con alcohol etílico o de un simple escurrido, el catgut se arrolla o se enhebra en agujas, y se esteriliza  
20 después por exposición al óxido de etileno.

Se obtiene en definitiva un hilo que contiene una cantidad de agua de 27% en peso, lo que representa un hinchado o un aumento de diámetro de 20% con respecto al hilo seco. Dicha agua está asociada en el  
25 hilo a una cantidad de glicerol de 42% y a una cantidad

9.11.72

16 NOV 1972

408222

de glicerol de 42% y a una cantidad de silicona de 0,002%.

EJEMPLO 2

5 Se opera como en el ejemplo 1, con el mismo baño de tratamiento, pero se utilizan hilos de catgut de diversos diámetros y tiempos de tratamientos variables.

10 Los resultados están consignados en la Tabla 1.

TABLA 1

Condiciones de tratamiento	Propiedades del hilo		
15 Diámetro: 45/100 Duración de tratamiento: 60 minutos *	Cantidades presentes en el hilo en % en peso con respecto al hilo seco		
	Agua	Glicerol	Silicona
20 Diámetro: 45/100 Duración de tratamiento: 60 minutos *	22%	34%	0,002
Diámetro: 60/100 Duración de tratamiento: 3 horas	28%	41%	0,003

\* Debido a que la duración de tratamiento no era en este caso más que de 60 minutos, el hilo obtenido

408222



do es un poco menos flexible que el hilo del ejemplo 1 que ha sido tratado durante 90 minutos.

EJEMPLO 3

5                    Se opera con los mismos agentes de tratamiento que en el ejemplo 1, pero se utilizan varios baños sucesivos, a saber (A) un baño de agua destilada que contiene el glicerol y (B) un baño de silicona para el acabado del estado de superficie del hilo. Las  
10 composiciones respectivas de los dos baños (A) y (B) son las siguientes:

(A)

Glicerol	50 g
Agua destilada	50 g
15 Acido láctico	0,1 g

(B)

Aceite de silicona	1 g
Triclor-etileno	
20 puro	100 g

Después del tratamiento del hilo durante una hora y media por el baño (A) y escurrido, y después durante 1' por el baño (B) y escurrido, se esteriliza el hilo como en el ejemplo 1. Se obtiene un hilo de catgut flexible que tiene propiedades análogas al del ejemplo  
25 1, y que conviene para la utilización en cirugía.

408222



EJEMPLO 4

Se trata un hilo de catgut por inmersión en un baño compuesto por:

5 Etilenglicol 50 partes en peso  
Agua destilada 50 " "

Después del escurrido, se obtiene un hilo cuya flexibilidad es duradera.

10 En los ejemplos que siguen, se indican otras composiciones de baños de tratamiento que convienen para las necesidades del invento.

EJEMPLO 5

15 Dietilen-glicol 70 partes en peso  
Agua destilada 30 " "  
Acido cítrico 0,1 " "

EJEMPLO 6

20 Trimetil-propano 50 " "  
Agua destilada 50 " "  
pH a 6 con HCl.

EJEMPLO 7

25 Acido glicólico 40 " "  
Agua destilada 60 " "  
pH a 5,5

408222



Los catguts flexibilizados e hinchados por los baños definidos en los ejemplos 3(A) y 4 a 7 pueden ser tratados a continuación en un segundo baño para lubricar su superficie, como se ha definido en el ejemplo 3(B). A continuación se indican ejemplos de dicho segundo baño.

EJEMPLO 8

	Aceite de vaselina	2 g
10	Xileno	100 g

EJEMPLO 9

	Aceite de ricino	2 g
	Cloroformo	100 g

15 Después de la aplicación de los baños mencionados en los ejemplos 5 a 11, se obtienen hilos de catgut cuya flexibilidad es duradera.

20

- REIVINDICACIONES -

25 Los puntos de invención, propia y nueva, que

9.11.72

- 17 -

408222



se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la obtención de un hilo  
5 a base de colágeno, utilizable particularmente a título de ligadura en cirugía, que contiene de modo permanente una cantidad de agua remanente por lo menos igual al 10% en peso con respecto al hilo, caracterizado porque se pone en contacto el hilo con al menos un  
10 baño de agua destilada y de agente de tratamiento y/o de producto lubricante, siendo dicho agente capaz de mantener la humedad del hilo impidiendo la evaporación del agua que se encuentra contenida en el mismo, estando presente el citado agente a razón de por lo menos 15% en peso  
15 con respecto al hilo, y teniendo un peso molecular que no pasa de 400 aproximadamente y porque se escurre el hilo a su salida del último baño y porque se esteriliza por exposición del hilo a un gas esterilizante o a radiaciones.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los agentes de tratamiento capaces de retener la humedad están presentes en la superficie del hilo y/o en la masa del hilo.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hilo resultante presenta, en su

30.1.73

400222



superficie, un producto lubricante y/o hidrófobo.

5 4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los agentes de tratamiento se eligen aisladamente o en combinación, entre los cuerpos grasos y sus derivados, los alcoholes y ácidos grasos, los alcoholes pesados que tienen un pequeño grado de volatilidad a la temperatura ambiente, los ésteres y éteres de los ácidos grasos y de polialcoholes o de alcoholes grasos, de los  
10 derivados de cuerpos grasos en forma de monómeros o polímeros, como el glicerol, los glicoles, los polioxi-  
alquilenos, tales como el polioxietilen-glicol.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el hilo presenta, en combinación con los agentes de tratamiento enumerados, uno o varios componentes adicionales lubricantes tales como lipóides, siliconas, y similares.

20 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el producto lubricante presente en la superficie del hilo se elige entre los cuerpos grasos y derivados de los propios cuerpos grasos ya mencionados a título de agentes de tratamiento, y, esencialmente, siliconas y sus derivados.

25 7ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6. caracterizado porque la cantidad

30.1.73

400222



de agua contenida en el hilo final está comprendida entre 10% y 50%.

5 8ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la cantidad de agente de tratamiento presente finalmente sobre el hilo y/o en el hilo está comprendida entre 10% y 70% en peso con respecto al peso del hilo seco.

10 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el tratamiento del hilo se hace en un baño único.

10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 8ª o 9ª, caracterizado porque el agente de tratamiento y/o el producto lubricante son empleados en solución, en emulsión o en suspensión.

15 11ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8ª a 10ª, caracterizado porque la temperatura a la que se trata el hilo está comprendida entre 10 y 50°C aproximadamente, y especialmente elegida en la proximidad de la temperatura ambiente.

20 12ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8ª a 11ª, caracterizado porque se hace variar la duración y/o la temperatura de tratamiento según el diámetro del hilo y el grado de flexibilidad deseado, aumentando este último con la duración de tratamiento para una misma temperatura y

25

30.1.73

RM



408222

a diámetro igual del hilo, mientras que para la flexibilización del catgut cromado, se utilizan tiempos de tratamiento de 2 a 5 veces superiores a los del catgut normal.

5            13ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8ª a 12ª, caracterizado porque se mantiene el baño de tratamiento a una presión superior a la presión atmosférica.

10           14ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8ª a 13ª, caracterizado porque se mantiene el pH del baño de tratamiento entre 5 y 9, especialmente introduciendo en el mismo un ácido débil tal como el ácido acético o el ácido cítrico.

15           15ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8ª a 14ª, caracterizado porque se añaden al baño de tratamiento antioxidantes o reductores destinados a evitar la corrosión de los objetos metálicos con los que se emplea el hilo terminado.

20           16ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8ª a 15ª, caracterizado porque la esterilización se efectúa directamente sobre el hilo húmedo que sale del último baño por exposición al óxido de etileno.

25           17ª.- Procedimiento de obtención de un hilo a

30.1.73

406222



base de colígeno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 FEB. 1973

P.A.

*[Handwritten signature]*  
Ayerza de Lizasoain  
P. A.

*[Handwritten signature]*