

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 178**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/18** (2006.01)

**A61L 31/06** (2006.01)

**A61L 17/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2015 PCT/US2015/044280**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16025329**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2015 E 15750595 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3180040**

54 Título: **Suturas de autorretención de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo**

30 Prioridad:

**15.08.2014 US 201462037812 P**

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

**22.02.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RIZK, SAID y  
WILLIAMS, SIMON F.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 807 178 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**

Suturas de autorretención de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo

**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N.º 62/037.812 presentada el 15 de agosto de 2014.

**10 Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a suturas absorbibles de autorretención de poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros del mismo, con resistencias a la tracción de tirón recto mejoradas.

**15 Antecedentes de la invención**

Las suturas de autorretención se han desarrollado previamente para su uso en el cierre de heridas y otros procedimientos quirúrgicos tales como la cirugía plástica, véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2005/0267532 de Wu. Estas suturas contienen retenedores de tejido (por ejemplo, púas) colocadas en diversas configuraciones diferentes a lo largo de la fibra de sutura que, cuando se implanta, se proyecta desde la superficie de la sutura hacia el tejido y resiste el movimiento en una dirección opuesta a la dirección que enfrenta el retenedor de tejido.

El documento US 2004/234576 se publicó el 25 de noviembre de 2004 y se titula: "Polyhydroxyalkanoate medical textiles and fibers".

El proceso de cortar retenedores de tejido en fibra de sutura disminuye la sección transversal de la fibra que puede soportar una carga y, por lo tanto, cortar retenedores de tejido en una fibra de sutura disminuye la resistencia a la tracción por tirón recto de la fibra de sutura. La resistencia a la tracción por tirón recto de una sutura de autorretención es muy importante por varias razones. En primer lugar, durante la implantación de la sutura, se aplica fuerza a lo largo del eje de la fibra de sutura. La resistencia a la tracción por tracción recta de la sutura de autorretención debe ser suficiente para evitar la rotura de la sutura durante la implantación. Segundo, inmediatamente después de la colocación, la sutura debe ser lo suficientemente fuerte como para resistir las fuerzas aplicadas por el cuerpo, y particularmente por músculos fuertes. Por ejemplo, si la sutura de autorretención se usa en la cara, la sutura debe ser lo suficientemente fuerte como para resistir las fuerzas aplicadas por el paciente cuando sonríe, ríe, come, frunce el ceño, etc. Tercero, si la sutura de autorretención es absorbible, es vital que el corte de los retenedores de tejido en la sutura no disminuya el perfil de retención de la resistencia, de modo que sea demasiado corta para permitir que el cuerpo reemplace la capacidad de carga de la sutura. Por ejemplo, debería haber suficiente tiempo para que el cuerpo genere suficiente tejido fibrótico y soporte adecuado antes de que haya una pérdida crítica de la resistencia a la tracción de la sutura (incluyendo la resistencia ejercida por los retenedores de tejido).

Desafortunadamente, las suturas reabsorbibles de autorretención disponibles en el mercado no cumplen con la norma de la Farmacopea de EE.UU. para la resistencia mínima promedio a la tracción del nudo (medida por el tirón recto). Por ejemplo, para cumplir con la resistencia a la tracción USP para una sutura absorbible de tamaño 3-0, un cirujano no solo debe usar un tamaño 2-0 de sutura de autorretención Quill's Monoderm (un copolímero de glicólido y  $\epsilon$ -caprolactona) (véase el prospecto del producto Angiotech P/N 03-5296R2), sino que la sutura de autorretención de tamaño 2-0 Quill Monoderm también debe tener un diámetro sobredimensionado. El exceso de tamaño puede ser un aumento en el diámetro de sutura de hasta 0,1 mm. Entonces, es necesario no solo usar una sutura que sea un tamaño más grande en la escala de normas de USP, sino que también está sobredimensionado en hasta 0,1 mm de diámetro. Otro ejemplo son las suturas de autorretención de PDO (polidioxanona) de Quill. Para cumplir, por ejemplo, la resistencia a la tracción USP de una sutura de tamaño 3-0, un cirujano no solo debe usar un tamaño 2-0 de sutura de autorretención de PDO (polidioxanona) de Quill (véase el prospecto del producto Angiotech P/N 03-5278R3), sino que también el diámetro de la sutura tamaño 2-0 también tener un diámetro sobredimensionado hasta 0,1 mm. Greenberg, J.A. The use of barbed sutures in obstetrics and gynecology, Rev. Obstet. Gynecol. 3 (3): 82-91 (2010) también establece claramente "Debido a su diámetro eficaz disminuido como resultado del proceso de creación de púas, la sutura de púas generalmente se clasifica como equivalente a 1 tamaño de sutura USP mayor que su equivalente convencional. Por ejemplo, una sutura de púas 2-0 equivale a una sutura lisa 3-0". Por consiguiente, actualmente se requiere que los cirujanos usen diámetros de sutura mucho más grandes de lo deseado para que la resistencia sea adecuada para la reparación, para crear túneles de sutura en el tejido que sean más grandes de lo necesario y en ciertos casos usar suturas que sean menos flexibles de lo que podría desearse.

Por lo tanto, en la práctica de la cirugía, actualmente existe la necesidad de suturas de autorretención absorbibles con resistencias a la tracción que cumplan o se aproximen (es decir, no se alejen demasiado) de las normas de la Farmacopea de EE.UU. Estas suturas permitirían al cirujano usar suturas de menor diámetro de lo que es posible actualmente sin comprometer la resistencia a la tracción de la sutura. El uso de estas suturas de autorretención absorbibles también disminuiría la cantidad de material extraño que necesita implantarse en el cuerpo, disminuye el

tamaño de los túneles de sutura en los tejidos de un paciente y también proporciona opciones de sutura más flexibles.

Es por lo tanto un objetivo de esta invención proporcionar fibras de monofilamento absorbibles y suturas de autorretención con altas resistencias a la tracción.

5 Es un objetivo adicional de esta invención proporcionar suturas de autorretención absorbibles con diámetros más pequeños y altas resistencias a la tracción.

10 Es aún un objetivo adicional de esta invención proporcionar suturas de autorretención absorbibles con resistencias a la tracción de tracción recta que igualen o excedan las normas mínimas de tracción de tirón de nudo promedio establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) en donde las suturas de autorretención no están sobredimensionadas más de 0,1 mm de diámetro.

15 Es todavía un objetivo adicional de esta invención proporcionar suturas de autorretención absorbibles con altas resistencias a la tracción que también sean flexibles.

Es aún otro objetivo de esta invención proporcionar métodos para producir suturas de autorretención absorbibles que tengan altas resistencias a la tracción.

20 Es todavía aún otro objetivo de esta invención proporcionar métodos para producir fibras de P4HB y copolímeros de los mismos que tengan estructuras pronunciadas de núcleo-cubierta las que la cubierta es más dura que el núcleo.

Es incluso aún otro objetivo de esta invención proporcionar métodos para implantar suturas de autorretención absorbibles que tengan altas resistencias a la tracción.

25

### Sumario de la invención

30 El alcance de esta invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los productos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). Se han desarrollado fibras de monofilamento absorbible y suturas de autorretención con altas resistencias a la tracción de 30. Las resistencias a la tracción por tirón recto de las suturas de autorretención absorbibles se aproximan mucho, igualan o exceden las normas mínimas de tracción de tirón de nudo establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). En una realización, las suturas de autorretención se preparan a partir de fibra de monofilamento que comprende poli-4-hidroxi-  
35 hidroxi-  
butirato o copolímeros del mismo.

40 Las fibras de monofilamento de P4HB y los copolímeros tienen tamaños de sutura USP que varían de tamaño 4 a tamaño 6-0 y valores de módulo de Young que son preferentemente superiores a 860 MPa, más preferentemente mayor que 900 MPa e incluso más preferentemente mayor que 1 GPa. Los diámetros de las fibras de monofilamento de P4HB y los copolímeros pueden variar de 0,05 mm a 1 mm, pero son más preferentemente de 0,07 mm a 0,799 mm, equivalente al tamaño de sutura USP 6-0 al tamaño de sutura USP 4 y sobredimensionado hasta 0,1 mm.

45 Las resistencias a la tracción por tirón recto de las fibras de monofilamento de P4HB y los copolímeros permiten que estas fibras se conviertan en algunas realizaciones en suturas de autorretención con las siguientes resistencias a la tracción por tirón recto mínimas: (i) 0,25 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 6-0; (ii) 0,68 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 5-0; (iii) 0,95 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 4-0; (iv) 1,77 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 3-0; (v) 2,68 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 2-0; (vi) 3,9 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 0; (vii) 5,08 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 1; (viii) 6,35 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 2; y (ix) 7,29 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 3 o 4.

50 Se proporcionan métodos para producir fibras de monofilamento con altas resistencias a la tracción, superficies duras y estructuras pronunciadas de núcleo-cubierta. En una realización preferida, estos monofilamentos se preparan por hilado de fibra. En una realización particularmente preferida, las fibras monofilamento usadas para fabricar las suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción se fabrican por extrusión por fusión. Las fibras de monofilamento P4HB pueden prepararse: (i) secando la resina P4HB a granel en forma de gránulos hasta que tenga un contenido de agua de menos de 300 ppm usando un sistema de bomba de vacío de paletas giratorias, (ii) transfiriendo los gránulos secos a la tolva de alimentación del extrusor equipado con una purga de nitrógeno seco para mantener los gránulos secos, (iii) suministrando por gravedad de los gránulos de P4HB en una sección de suministro fría, introduciendo los gránulos en el barril del extrusor, suministrando la resina calentada y ablandada en una bomba dosificadora calentada (bomba de fusión), y desde la bomba dosificadora suministrando la resina en un bloque calentado y un conjunto de hilado de ocho orificios, usando un perfil de procesamiento de 40 °C a 260 °C para temperaturas, y de 2,76 MPa a 13,8 MPa (400 psi a 2.000 psi) para presiones, (iv) inactivando con agua los monofilamentos de P4HB fundidos y (v) transportando los filamentos inactivados en una línea de orientación multifase y estira al menos 6x su longitud original sin la relajación posterior de la fibra, antes de enrollar la fibra de monofilamento P4HB de alta resistencia en carretes. Pueden obtenerse fibras con valores de dureza superficial aumentados aumentando la relación de estiramiento

durante la orientación de las fibras de P4HB y copolímeros del mismo. La relación de estiramiento es preferentemente al menos 6X, más preferentemente al menos 6,5X e incluso más preferentemente al menos 7X. En una realización particularmente preferida, la relación de estiramiento es 7,2X o más.

- 5 También se proporcionan métodos para producir suturas de autorretención absorbibles que tienen altas resistencias a la tracción y estructuras pronunciadas de núcleo-cubierta en donde la cubierta es más dura que el núcleo. Las suturas de autorretención pueden fabricarse hilando y orientando una fibra monofilamento de poli-4-hidroxibutirato o copolímero del mismo que tiene una dureza de indentación superficial promedio de al menos 0,07 GPa e insertando retenedores en fibras monofilamento. En una realización, la etapa de formación del retenedor incluye cortar la fibra de monofilamento absorbible de alta resistencia a la tracción con un elemento de corte colocado en un ángulo deseado con respecto al eje longitudinal del monofilamento. En esta realización, el ángulo del corte que forma el retenedor medido en relación con el eje longitudinal de la fibra es menos de 90 grados, más preferentemente menos de 60 grados e incluso más preferentemente menos de 45 grados. En una realización preferida, el ángulo es de entre 15 y 45 grados.
- 10
- 15 Estas suturas de autorretención absorbibles de resistencia más alta pueden usarse sin necesidad de sobredimensionar la sutura para un procedimiento dado, o sobredimensionando la sutura de autorretención en no más de 0,1 mm de diámetro. Ya no siempre es necesario usar una sutura de autorretención absorbible que sea un tamaño USP más grande que una sutura absorbible convencional para cumplir con la norma USP para la resistencia a la tracción inicial de una sutura absorbible convencional. Un cirujano ahora puede usar el mismo tamaño de estas suturas absorbibles de autorretención de alta resistencia a la tensión que se usa convencionalmente con las suturas absorbibles sin púas (superficie lisa) o usar una sutura de autorretención absorbible que solo se ha sobredimensionado en menos de 0,1 mm. Las suturas absorbibles de alta resistencia a la tracción permiten al cirujano reducir la cantidad de material extraño que necesita implantarse en el cuerpo del paciente, disminuye el tamaño de los túneles de sutura en los tejidos de un paciente y también proporciona suturas más flexibles que pueden ser más fáciles de manejar.
- 20
- 25

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de una sutura absorbible de autorretención de alta resistencia a la tracción que muestra la profundidad de corte, el espacio entre cortes (espacio entre los cortes), el ángulo de corte (el ángulo medido en relación con el eje longitudinal de la fibra de monofilamento) y la longitud de corte.

30

#### Descripción detallada de la invención

##### I. DEFINICIONES

35

"Absorbible" como se usa generalmente en el presente documento significa que el material se descompone en el cuerpo y finalmente se elimina del cuerpo en los cinco años siguientes.

- 40 "Agente bioactivo" se usa en el presente documento para hacer referencia a agentes terapéuticos, profilácticos y/o diagnósticos. Incluye sin limitación sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo. Un agente biológicamente activo es una sustancia usada para, por ejemplo, el tratamiento, la prevención, el diagnóstico, la cura o la mitigación de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno, una sustancia que afecta a la estructura o función del cuerpo, o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de que se hayan colocado en un entorno fisiológico predeterminado. Los agentes bioactivos incluyen sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo humano o animal. Los ejemplos pueden incluir, pero no se limitan a, fármacos de molécula pequeña, péptidos, proteínas, azúcares, polisacáridos, nucleótidos y, oligonucleótidos y combinaciones de los mismos.
- 45

- 50 "Bicomponente" como se usa generalmente en el presente documento significa una estructura monofilamento hecha de dos o más materiales.

- "Biocompatible" como se usa generalmente en el presente documento significa la respuesta biológica al material o dispositivo siendo apropiada para la aplicación destinada del dispositivo *in vivo*. Cualquier metabolito de estos materiales también debe ser biocompatible.
- 55

"Mezcla" como se usa generalmente en el presente documento significa una combinación física de diferentes polímeros, en oposición a un copolímero comprendido por dos o más monómeros diferentes.

- 60 "Copolímeros de poli-4-hidroxibutirato" como se usa generalmente en el presente documento significa cualquier polímero de 4-hidroxibutirato con una o más unidades de hidroxí ácido diferentes.

"Diámetro" como se usa generalmente en el presente documento se determina de acuerdo con la norma de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para el diámetro de las suturas quirúrgicas (USP 861).

- 65 "Elongación a la rotura" ("ETB") como se usa en el presente documento significa el aumento en la longitud de un material que se produce cuando se aplica tensión para romper el material. Se expresa como un porcentaje de la

longitud original del material.

Las "unidades de endotoxina" como se usan en este documento se determinan usando el ensayo de lisado de amebocitos de límulo (LAL) como se describe adicionalmente por Gorbet *et al.* Biomaterials, 26:6811-6817 (2005).

La "dureza de indentación" de las muestras de fibra como se usa en el presente documento se determina mediante una técnica de nanoindentación en Polymer Solutions, Inc. (Blacksburg, VA). Las muestras se embeben en epoxi y se pulen para proporcionar una superficie plana sobre la que realizar las pruebas de acuerdo con el Método PSI ID 6137 Revisión 4. Se usa un penetrador de diamante para penetrar la muestra con una fuerza de 700  $\mu\text{N}$  durante 50 segundos, se sostiene durante 10 segundos y después se retrae con 11 a 12 indentaciones hechas por muestra. La dureza se calcula a partir del punto en que la carga alcanzó un máximo usando la ecuación  $H = \text{Fuerza (P)}/\text{Área (A)}$ , donde H es dureza, P es la fuerza y A es el área de la indentación.

La "resistencia a la tracción de tirón de nudo" como se usa en el presente documento se determina usando un probador mecánico universal de acuerdo con los procedimientos descritos en la norma de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para probar las propiedades de tracción de las suturas quirúrgicas (USP 881).

"Peso molecular" como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw), no al peso molecular promedio en número (Mn) y se mide mediante GPC con respecto a poliestireno.

"Poli-4-hidroxitirato" como se usa generalmente en el presente documento significa un homopolímero de unidades de 4-hidroxitirato. Puede hacerse referencia en el presente documento a P4HB o un biomaterial TephafLEX® (fabricado por Tehp, Inc., Lexington, MA).

"Reabsorbible" como se usa generalmente en el presente documento significa que el material se descompone en el cuerpo y finalmente se elimina del cuerpo. Los términos "reabsorbible", "degradable", "erosionable" y "absorbible" se usan de manera indistinta en la bibliografía del campo, con o sin el prefijo "bio". En el presente documento, estos términos se usarán indistintamente para describir el material descompuesto y gradualmente absorbido o eliminado por el cuerpo, tanto si la degradación se debe principalmente a la hidrólisis o está mediada por procesos metabólicos.

"Retenedor" como se usa generalmente en el presente documento significa un elemento de sutura que puede proyectarse desde el cuerpo de la sutura, está adaptado para penetrar en el tejido y resistir el movimiento de la sutura en cualquier dirección que no sea la dirección en la que se desplegó la sutura. Los ejemplos de retenedores, incluyen, pero no se limitan a, ganchos, proyecciones, púas, pinzas, extensiones, bultos, anclajes, protuberancias, espuelas, abombamientos, puntos, dientes, atrayentes de tejidos, rugosidad de la superficie, irregularidades en la superficie, defectos superficiales, bordes y facetas.

"Sutura de autorretención" como se usa generalmente en el presente documento significa una sutura que contiene uno o más elementos, o retenedores de tejido, para permitir que la sutura permanezca en su posición, y puede no requerir un nudo para mantener su posición. En general, los retenedores de tejido se proyectan desde la superficie de la sutura y están diseñados para anclarse en los tejidos circundantes. Las suturas que contienen púas que se proyectan desde la superficie de la sutura son ejemplos de suturas de autorretención. Las suturas de autorretención pueden ser unidireccionales, de tal manera que todos los retenedores de tejido en la sutura estén orientados en la misma dirección, bidireccionales de tal manera que algunos retenedores de tejido están orientados en una dirección y otros están orientados en otra dirección (que generalmente está en la dirección opuesta) o multidireccionales.

El "núcleo-cubierta" como se describe en el presente documento se refiere a la estructura en sección transversal de una fibra, en donde las propiedades de la cubierta son diferentes a las propiedades del núcleo y la cubierta y el núcleo no pueden separarse físicamente. El término no debe confundirse con las estructuras de núcleo-cubierta en donde la cubierta y el núcleo son dos estructuras separadas, por ejemplo, una cubierta multifilamento de fibras que encierra o cubre un núcleo de fibra monofilamento.

"Resistencia a la tracción por tirón recto" significa la resistencia a la rotura lineal del espécimen. El valor puede determinarse usando una máquina de prueba de tracción sosteniendo el espécimen entre las crucetas fijas y móviles, y midiendo la carga máxima de tracción por unidad de área de la sección transversal original de la muestra.

"Tamaño USP" como se usa en el presente documento significa el tamaño de la sutura antes de barbar o formar la sutura de autorretención como se define por la Farmacopea de los Estados Unidos. Los Tamaños USP pueden ser 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0, 2-0, 3-0, 4-0, 5-0, 6-0, 7-0, 8-0, 9-0, 10-0, 11-0 y 12-0.

## II. COMPOSICIONES

Las composiciones descritas en el presente documento se basan en métodos desarrollados para producir suturas de autorretención absorbibles que contienen P4HB y copolímeros del mismo con alta resistencia a la tracción por tirón recto. Las suturas de autorretención están hechas de poli-4-hidroxitirato (P4HB) o un copolímero del mismo. En

algunas realizaciones, los polímeros de PHA pueden combinarse o mezclarse con otros materiales antes de preparar las suturas de autorretención. Además de combinar los polímeros y copolímeros de P4HB con otros polímeros, también pueden añadirse aditivos a los polímeros y copolímeros antes de preparar fibras para fabricar suturas de autorretención.

5

## A. Fibras de monofilamento y suturas de autorretención

Se proporcionan fibras monofilamento de P4HB y copolímeros del mismo así como suturas de autorretención de P4HB y copolímeros del mismo.

10

### i) Fibras de monofilamento

Se proporcionan fibras de P4HB orientadas con superficies muy duras que son ideales para fabricar suturas de autorretención. Estas fibras de monofilamento también tienen una alta resistencia a la tracción y estructuras de núcleo-cubierta.

15

Las fibras de P4HB y los copolímeros del mismo producidos como se describe en el presente documento tienen un tamaño de sutura USP que varía de tamaño 4 a tamaño 6-0 y valores de módulo de Young que son preferentemente mayores que 860 MPa, más preferentemente mayor que 900 MPa e incluso más preferentemente mayor que 1 GPa. Estos valores exceden aquellos previamente informados para las fibras de monofilamento de P4HB y copolímeros del mismo por Martin, D. *et al.* Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial, *Biochem. Eng. J.* 16:97-105 (2003), Williams, S.F. *et al.* Poly-4-hydroxybutyrate (P4HB): a new generation of resorbable medical devices for tissue repair and regeneration, *Biomed. Tech.* 58(5):439-452 (2013) y la Patente de EE.UU. N.º 7.641.825 de Rizk. Las Tablas 3 y 4, por ejemplo, muestran las diferencias en los valores de módulo de Young de fibras monofilamento de P4HB representativas de alta resistencia y resistencia media. De forma notable, el valor del módulo de Young para la fibra de monofilamento P4HB tamaño 3-0 de alta resistencia es 1,8 GPa en comparación con solo 0,79 GPa para la fibra de monofilamento P4HB tamaño 3-0 de resistencia media. La rigidez más alta, evidente a partir del módulo de Young más alto y los valores de dureza de indentación, como resultado de la estructura pronunciada de núcleo-cubierta de la fibra de alta resistencia, es importante no solo para facilitar la colocación de los retenedores en la fibra, sino también en la producción de retenedores que se anclarán en los tejidos y no se flexionarán cuando se aplique una fuerza de desplazamiento.

20

25

30

Los diámetros de las fibras de monofilamento de P4HB y los copolímeros del mismo pueden variar de 0,05 mm a 1 mm, pero son más preferentemente de 0,07 mm a 0,799 mm, equivalente al tamaño de sutura USP 6-0 al tamaño de sutura USP 4 y sobredimensionado hasta 0,1 mm. En una realización, los diámetros pueden estar sobredimensionados en relación con las normas de USP hasta 0,1 mm. En una realización más preferida, los diámetros de los tamaños de sutura 6-0 a 4-0 pueden sobredimensionarse hasta 0,05 mm y los diámetros de los tamaños de sutura 3-0 a 4 pueden sobredimensionarse hasta 0,1 mm.

35

40

### (ii) Suturas de autorretención

Se describen suturas de autorretención con diámetros que varían de aproximadamente 0,07 mm a 0,8 mm con una resistencia a la tracción mínima como se lista en la Tabla 1 (excepto medidas por tirón recto) y sobredimensionadas en no más de 0,1 mm de diámetro. Las suturas de autorretención descritas permiten que un cirujano use suturas absorbibles de autorretención de menor diámetro de lo que era previamente posible.

45

Las suturas de autorretención tienen ciertas propiedades, incluyendo: (i) extremos que pueden penetrar en el tejido, (ii) la capacidad de permanecer plana cuando se tira de la sutura en la dirección de despliegue para evitar en general el contacto con el tejido, (iii) la capacidad de sobresalir de la superficie de sutura y enganchar el tejido cuando se tira en una dirección opuesta a la dirección de despliegue de manera que el tejido se enganche entre el retenedor y el cuerpo de la sutura para que la sutura quede anclada en su lugar, y (iv) suficiente rigidez o dureza para anclar en el tejido y mantener la sutura en su lugar sin que el retenedor se flexione cuando se aplica una fuerza en una dirección opuesta a la dirección de despliegue. Los retenedores pueden tomar muchas formas, as. Los retenedores son preferentemente puntiagudos o cónicos en sus extremos libres. Los retenedores pueden tener una configuración multipunta, en particular una configuración de doble punta, como una formación en forma de W. Los retenedores con una configuración de doble punta pueden fabricarse usando cortes en la fibra de monofilamento, preferentemente con un pequeño desplazamiento angular y en pequeños intervalos entre sí.

50

55

Los retenedores de tejido pueden colocarse en diversas configuraciones diferentes a lo largo de la fibra de sutura que, cuando se implanta, se proyecta desde la superficie de la sutura hacia el tejido y resiste el movimiento en una dirección opuesta a la dirección que enfrenta el retenedor de tejido. Los retenedores de tejido pueden ser unidireccionales, de tal manera que los retenedores de tejido estén orientados en la misma dirección, o los retenedores de tejido pueden orientarse de manera bidireccional a lo largo de la superficie de sutura. La orientación de manera bidireccional significa que un primer grupo de al menos un retenedor de tejido en una porción de la sutura de alta resistencia está orientado en una dirección mientras que un segundo grupo de al menos un retenedor de tejido está orientado en otra dirección, más preferentemente en una dirección opuesta.

60

65

Los retenedores pueden colocarse de manera ordenada o aleatoria, incluyendo configuraciones en espiral, escalonadas y superpuestas. En general, las matrices helicoidales de retenedores son preferibles porque mantienen la sutura en su lugar en el tejido mejor que los retenedores colocados a lo largo de un eje. Además, la distancia entre los retenedores (es decir, la densidad del retenedor), sus ángulos, profundidades y longitudes (es decir, geometrías de retención) también pueden variar.

Los retenedores pueden ser de diversas formas, incluyendo, pero no limitado a, ganchos, proyecciones, púas, pinzas, extensiones, bultos, anclajes, protuberancias, espuelas, abombamientos, puntos, dientes, atrayentes de tejidos, rugosidad de la superficie, irregularidades en la superficie, defectos superficiales, bordes, facetas, forma de escudete, forma de escudo, forma de escalera, forma de cuña, forma de espina, forma de W, flechas, picos, forma de lata, forma de V y combinaciones de los mismos. Los retenedores son preferentemente puntiagudos o cónicos en sus extremos libres. Los retenedores pueden tener una configuración multipunta, en particular una configuración de doble punta, como una formación en forma de W. En una realización, la distancia entre los retenedores puede estar entre 0 y 25 mm, pero más preferentemente entre 0 y 5 mm. Generalmente, se prefieren distancias más pequeñas entre retenedores para distribuir uniformemente la tensión a lo largo de la línea de sutura y para proporcionar una aproximación más consistente de la herida. En una realización preferida, la distancia entre retenedores es preferentemente de 0,5 a 2X el diámetro de la sutura.

Si se desea, los retenedores también pueden estar: (i) superpuesto de modo que un retenedor se corte en la fibra dentro de la longitud de un retenedor anterior, (ii) colocado a la misma distancia a lo largo de la fibra que otro retenedor, pero en una posición diferente en la circunferencia de la fibra, o (iii) posicionada de tal manera que cuando un retenedor termina, otro retenedor comienza a lo largo del mismo eje o ubicado en algún otro lugar alrededor de la circunferencia de la fibra. En otra realización, pueden cortarse grupos de retenedores en las fibras y dejar espacios más grandes sin retenedores entre retenedores individuales o grupos de retenedores.

En una realización, la longitud del retenedor puede variar de 0,25 a 2X el diámetro de la sutura, más preferentemente de 0,25 a 1,5X el diámetro de la sutura y aún más preferentemente igual a 0,25 a 1,25X el diámetro de la sutura. Por lo tanto, la longitud del retenedor puede estar entre 0,01-10 mm.

Las resistencias a la tracción por tracción recta de estas suturas de autorretención absorbibles superan las normas mínimas promedio de resistencia a la tracción por tirón de nudo establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) sin sobredimensionamiento de la sutura o como máximo sobredimensionamiento de 0,1 mm o menos.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) define los tamaños de las suturas absorbibles y las resistencias a la tracción mínimas promedio de tracción por tirón de nudo para un tamaño de sutura absorbible dado. Los tamaños, los diámetros promedio mínimo y máximo y las resistencias a la tracción mínimas promedio de tracción por tirón de nudo (en kgf) definidas por las normas USP se muestran en la Tabla 1. Por lo tanto, por ejemplo, una sutura de tamaño 5-0 debe tener un diámetro promedio mínimo de 0,1 mm, un diámetro promedio máximo de 0,149 mm, y una resistencia a la tracción promedio mínima de tirón de nudo de 0,68 kgf. Mediante la inspección de la Tabla 1, será evidente que la resistencia a la tracción por tirón de nudo de una sutura absorbible aumenta a medida que aumenta el diámetro de la sutura. Los valores mostrados en la Tabla 1 se determinan de acuerdo con los procedimientos definidos en la Farmacopea de EE.UU.

**Tabla 1. Resistencias a la tracción de tirón de nudo definidas por las normas de la USP para diferentes tamaños de sutura absorbible**

Tamaño de sutura USP	Diámetro Mín. Promedio (mm)	Diámetro Máx. Promedio (mm)	Resistencia a la tracción de tirón de nudo (kgf Mín. Promedio)
10-0	0,020	0,029	0,025*
9-0	0,030	0,039	0,050*
8-0	0,040	0,049	0,07
7-0	0,050	0,069	0,14
6-0	0,070	0,099	0,25
5-0	0,10	0,149	0,68
4-0	0,15	0,199	0,95
3-0	0,20	0,249	1,77
2-0	0,30	0,339	2,68
0	0,35	0,399	3,90
1	0,40	0,499	5,08

(continuación)

Tamaño de sutura USP	Diámetro Mín. Promedio (mm)	Diámetro Máx. Promedio (mm)	Resistencia a la tracción de tirón de nudo (kgf Mín. Promedio)
2	0,50	0,599	6,35
3 y 4	0,60	0,699	7,29

\* La resistencia a la tracción de estos tamaños se mide por tirón recto

De forma notable, la Farmacopea de EE.UU. generalmente requiere que un fabricante informe de la resistencia a la tracción por tirón de nudo de una sutura en lugar de la resistencia a la tracción por tirón recto porque la primera reconoce la reducción en la resistencia que ocurre cuando se anuda una sutura. Las suturas de autorretención son, sin embargo, una excepción a esta regla porque las suturas de autorretención generalmente están diseñadas para usarse sin nudos [véase: Greenberg, J.A. Rev. Obstet. Gynecol. 3(3):82-91 (2010)]. Por lo tanto, los fabricantes informan sobre las resistencias a la tracción de las suturas de autorretención medidas por tirón recto y comparan estos valores de prueba con las normas de resistencia a la tracción por tirón de nudo de la Farmacopea de EE.UU. Este enfoque tiene sentido ya que para una sutura de autorretención su capacidad de retención de tejido se refleja con mayor precisión por su resistencia a la tracción de tirón recto, mientras que la capacidad de retención de tejido de una sutura que necesita ser anudada se refleja con mayor precisión por su resistencia a la tracción por tirón de nudo.

Las normas para suturas absorbibles establecidas por la Farmacopea de los EE.UU. son importantes para los cirujanos porque proporcionan un sistema normativo en todos los diferentes tipos de tamaños de suturas absorbibles, independientemente del tipo de material, lo que permite al cirujano seleccionar un tamaño de sutura específico sabiendo que tendrá suficientes propiedades mecánicas iniciales (es decir, resistencia a la tracción) apropiadas para una reparación prevista. Por ejemplo, un cirujano que selecciona una sutura absorbible de tamaño 3-0 espera que la sutura tenga una resistencia a la tracción mínima de al menos 1,77 Kgf y que esta resistencia se alcanza dentro del intervalo de diámetro establecido para una sutura de tamaño 3-0, es decir, de 0,20 a 0,249 mm. Sin embargo, si una sutura no cumple con la norma USP para resistencia a la tracción, significa que un cirujano puede tener que usar un tamaño de sutura más grande para que la sutura tenga la resistencia suficiente para la reparación prevista. En general, sin embargo, los cirujanos no desean usar suturas de mayor tamaño de lo que es absolutamente necesario y, por lo tanto, es importante que las suturas cumplan con las normas de la USP o que no se alejen de las normas. Por ejemplo, un cirujano plástico que realiza un procedimiento de estiramiento facial generalmente preferirá usar suturas que cumplan o se aproximen a la norma USP ya que el cirujano no querrá colocar suturas más grandes y, por lo tanto, más material extraño, en la cara del paciente para proporcionar una resistencia a la tracción adecuada. Los cirujanos también generalmente prefieren mantener el túnel de sutura en el tejido lo más pequeño posible, y la flexibilidad de la sutura lo más alta posible para que sea fácil de implantar. Estos dos últimos requisitos se pierden si el cirujano tiene que usar una sutura de diámetro sustancialmente mayor porque la sutura no cumple o no se aproxima a las normas USP para la resistencia a la tracción.

Una ventaja importante de las suturas auto-retenibles absorbibles es que las suturas cumplen con los requisitos de las normas de la USP para la fuerza de tracción del nudo (medida por tirón recto) o se aproximan mucho a los requisitos de las normas de la USP. De forma notable, las suturas auto-retenibles absorbibles no necesitan sobredimensionarse en más de 0,1 mm de diámetro para cumplir con las normas de la USP, si se hace. Esto significa que un cirujano no necesita usar una sutura de autorretención absorbible que sea tanto un tamaño más grande como sobredimensionada para tener la resistencia a la tracción de una sutura convencional. Esto reduce la cantidad de material extraño que necesita implantarse en un paciente y también reduce el tamaño de los túneles de sutura hechos en los tejidos del paciente. Dado que las suturas de autorretención son absorbibles, también significa que el tiempo para completar la degradación puede, si se desea, ser más rápido en ciertos casos. Eliminar el requisito de usar una sutura de autorretención que sea un tamaño más grande también significa que el cirujano puede trabajar con una sutura más flexible haciendo más fácil la implantación.

Las suturas de autorretención absorbibles de alta resistencia a la tracción de P4HB y los copolímeros de las mismas proporcionadas en el presente documento son biocompatibles y pueden usarse en la reparación, el reemplazo, la remodelación y la regeneración de tejidos blandos y duros. Los ejemplos de aplicaciones para estas suturas de autorretención absorbibles de alta resistencia incluyen cierre de heridas, reconstrucción de mamas y levantamiento de mamas, incluyendo procedimientos de mastopexia, procedimientos de estiramiento realizados en la cara tales como estiramientos faciales, estiramientos de cuello y estiramiento de cejas y reparación de ligamentos y tendones.

Las suturas de autorretención pueden hacerse donde todos los retenedores de tejido se enfrentan en la misma dirección o en diferentes direcciones, por ejemplo, donde los retenedores de tejido están orientados bidireccionalmente a lo largo de la superficie de sutura. Los retenedores pueden colocarse de manera ordenada o aleatoria, incluyendo configuraciones en espiral, escalonadas y superpuestas. Además, la distancia entre los retenedores, sus ángulos, profundidades y longitudes también pueden variar.

Las resistencias a la tracción por tracción recta de las fibras de monofilamento de P4HB y copolímeros del mismo producidos por los procesos descritos en el presente documento permiten que estas fibras, con no más de 0,1 mm de

variación en el diámetro de la fibra, para convertirse en suturas de autorretención con las siguientes resistencias a la tracción de tirón recto mínimas:

5 (i) 0,25 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 6-0; (ii) 0,68 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 5-0; (iii) 0,95 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 4-0; (iv) 1,77 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 3-0; (v) 2,68 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 2-0; (vi) 3,9 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 0; (vii) 5,08 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 1; (viii) 6,35 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 2; y (ix) 7,29 Kgf para una sutura de autorretención tamaño USP 3 o 4. En una realización, las fibras de monofilamento de P4HB y copolímeros del mismo usados hacen que las suturas de autorretención pierdan solo el 30-40 % de su resistencia a la tracción por tirón recto cuando se insertan retenedores en las fibras. En otra realización, las fibras de monofilamento de P4HB y copolímeros del mismo usados hacen que las suturas de autorretención tengan al menos 2 veces la resistencia a la tracción por tirón recto de las suturas de autorretención, y aún más preferentemente al menos 2,5 veces la resistencia a la tracción por tirón recto de las suturas de autorretención.

15 La Tabla 2 ilustra la diferencia en la resistencia a la tracción por tirón recto de las suturas de autorretención hechas de fibras de monofilamento de alta resistencia a la tracción de P4HB en comparación con las suturas de autorretención absorbibles PDO Quill (datos tomados del prospecto del producto Angiotech P/N 03-5278R3) frente a la norma USP. Ambas suturas de autorretención pueden sobredimensionarse hasta 0,1 mm, sin embargo, las suturas de autorretención de Quill también deben ser un tamaño más grande para cumplir con la norma USP para resistencia a la tracción. Por el contrario, no es necesario que las suturas de autorretención de P4HB de alta resistencia a la tracción sean de un tamaño mayor para cumplir con la norma USP para resistencia a la tracción.

**Tabla 2. Comparación de los diámetros de suturas sobredimensionados de Quill PDO y de P4HB con la norma USP**

Tamaño de sutura USP	Resistencia a la tracción (Kgf Mín. Promedio)	Sutura de autorretención Quill PDO, sobredimensionada hasta 0,1 mm	Sutura de autorretención P4HB, sobredimensionada hasta 0,1 mm
5-0	0,68	4-0	5-0
4-0	0,95	3-0	4-0
3-0	1,77	2-0	3-0
2-0	2,68	0	2-0
0	3,90	1	0
1	5,08	2	1

25 **B. Polímeros**

Las suturas de autorretención absorbibles de alta resistencia comprenden poli-4-hidroxitirato (P4HB) o un copolímero del mismo. Los copolímeros incluyen 4-hidroxitirato copolimerizado con otro hidroxiaácido, tales como 3-hidroxitirato y 4-hidroxitirato copolimerizados con ácido glicólico o monómero de ácido láctico.

El poli-4-hidroxitirato no es un producto natural y nunca se ha aislado de una fuente natural. El poli-4-hidroxitirato (P4HB) puede producirse, sin embargo, usando métodos de fermentación transgénica, véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 6.548.569 de Williams *et al.*, y se produce en el mercado, por ejemplo, por Tepha, Inc. (Lexington, MA). Los copolímeros de poli-4-hidroxitirato también pueden producirse por métodos de fermentación transgénica, véase también la Patente de EE.UU. N.º 6.548.569 de Williams *et al.*

El poli-4-hidroxitirato (P4HB, biomaterial TephaFLEX®) es un poliéster termoplástico fuerte, plegable que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente sencilla. Tras la implantación, el P4HB se hidroliza a su monómero y el monómero se metaboliza a través del ciclo de Krebs a dióxido de carbono y agua.

Aunque hecho por el hombre, el P4HB pertenece a una clase más grande de materiales llamados polihidroxicanoatos (PHA). Los polímeros de PHA incluyen polímeros de origen natural producidos por microorganismos de tipo silvestre (de origen natural) y polímeros de PHA que, como el P4HB, no son de origen natural [véase, por ejemplo, Steinbüchel A., *et al.* Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids, FEMS Microbiol. Lett. 128:219-228 (1995) y Agnew D.E. y Pflieger, B.F. Synthetic biology strategies for synthesizing polyhydroxyalkanoates from unrelated carbon sources, Chemical Engineering Science 103:58-67 (2013)].

Se ha intentado 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, incluyendo el procesamiento de fusión [véase Hori, Y., *et al.*, Polymer 36:4703-4705 (1995); Houk, K.N., *et al.*, J. Org. Chem., 2008, 73 (7), 2674-2678; y Moore, T., *et al.*, Biomaterials 26:3771-3782 (2005)]. De hecho, se ha calculado que es termodinámicamente imposible sintetizar químicamente un homopolímero de alto peso molecular en condiciones normales [Moore, T., *et al.*, Biomaterials 26:3771-3782 (2005)]. La síntesis química de P4HB produce en su lugar oligómeros oleaginosos de cadena corta que carecen de las propiedades termoplásticas deseables de los polímeros de P4HB de alto peso molecular producidos

por métodos biosintéticos.

Nótese que la bibliografía comúnmente se refiere a otro polihidroxialcanoato, poli-3-hidroxitirato (P3HB), simplemente como polihidroxitirato (PHB) (véase la Sección 2 de Moore, T., *et al.*, *Biomaterials* 26:3771-3782 (2005)). A diferencia de P4HB, el PHB es de origen natural y tiene propiedades completamente diferentes al P4HB. El PHB es estructural y funcionalmente diferente a P4HB. Por ejemplo, el PHB tiene un punto de fusión de 180 °C frente a un punto de fusión de aproximadamente 61 °C para el P4HB. Los polímeros también tienen temperaturas de transición vítrea y propiedades mecánicas sustancialmente diferentes. Por ejemplo, el PHB es un polímero frágil relativamente duro con una extensión a la rotura de solo un pequeño porcentaje, mientras que el P4HB es un polímero extensible fuerte con una extensión a la rotura de aproximadamente el 1000 %. Como tal, el PHB tiene propiedades similares al poliestireno, mientras que el P4HB tiene propiedades más similares al polipropileno de baja densidad. De manera no sorprendente, se requieren condiciones sustancialmente diferentes para procesar estos dos polímeros y los productos resultantes tienen propiedades sustancialmente diferentes.

Las patentes de EE.UU. N.º 6.245.537, 6.623.748, 7.244.442 y 8.231.889 describen métodos para fabricar polímeros de PHA con poca o ninguna endotoxina, que son adecuados para aplicaciones médicas. Las patentes de EE.UU. N.º 6.548.569, 6.838.493, 6.867.247, 7.268.205, 7.179.883, 7.268.205, 7.553.923, 7.618.448 y 7.641.825 y el documento WO 2012/064526 describen el uso de PHA para fabricar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB incluyen 4-hidroxitirato copolimerizado con 3-hidroxitirato o ácido glicólico (patente de EE.UU. N.º 8.039.237 de Martin y Skraly, la Patente de EE.UU. N.º 6.316.262 de Huisman *et al.* y la Patente de EE.UU. N.º 6.323.010 de Skraly *et al.*). Se han desvelado métodos para controlar el peso molecular de los polímeros de PHA por la Patente de EE.UU. N.º 5.811.272 de Snell *et al.*

Los PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año se desvelan por las patentes de EE.UU. N.º 6.548.569, 6.610.764, 6.828.357, 6.867.248 y 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), Martin, D. *et al.*, *Biochem. Eng. J.* 16:97-105 (2003) y por Williams, S.F. *et al.*, *Biomed. Tech.* 58(5):439-452 (2013). También se han desvelado dispositivos médicos y aplicaciones de P4HB por el documento WO 00/56376 de Williams *et al.* Varias patentes incluyendo las patentes de EE.UU. N.º 6.555.123, 6.585.994 y 7.025.980 describen el uso de PHA en la reparación e ingeniería de tejidos.

La Patente de EE.UU. N.º 8.034.270 de Martin *et al.* describe mallas tejidas de monofilamento y multifilamento de P4HB producidas por tejer fibras de monofilamento y multifilamento de P4HB. El documento WO 2011/119742 de Martin *et al.* desvela monofilamento y fibra multifilamento de P4HB, recubrimientos y acabados de centrifugado para estas fibras y dispositivos médicos hechos de monofilamento y fibras multifilamento de P4HB. La Patente de EE.UU. N.º 8.016.883 de Coleman *et al.* desvela métodos y dispositivos para la reparación del manguito de los rotadores, incluyendo dispositivos médicos que contienen mallas tejidas de P4HB y no tejidos hechos de fibras multifilamento de P4HB.

La Patente de EE.UU. N.º 8.287.909 de Martin *et al.* desvela dispositivos médicos que contienen no tejidos soplados por fusión de poli-4-hidroxitirato y copolímeros de los mismos con diámetros promedio de fibra de 1 µm a 50 µm. El documento WO 2011/159784 de Cahil *et al.* desvela dispositivos médicos que contienen no tejidos hilados en seco de P4HB y copolímeros de los mismos, y métodos de procesamiento continuo para su preparación.

Odermatt *et al.*, *Int. J. Polymer Science*, Artículo 216137, 12 páginas (2012) y las Patentes de EE.UU. N.º 7.641.825 y 8.084.125 de Rizk desvelan suturas no rizadas de P4HB. Odermatt *et al.* y Rizk no desvelan suturas de P4HB de autorretención absorbibles de alta resistencia. En su lugar, desvelan fibra de sutura P4HB que no se ha orientado altamente y se ha relajado para reducir el rizado de la fibra de sutura. Relajar la fibra de sutura disminuye la resistencia a la tracción de la fibra. Por ejemplo, la resistencia a la tracción de la fibra de sutura de tamaño relajado 3/0 informada por Rizk es 4,148 Kgf, en comparación con 6,9 Kgf.

La Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2010/0057123 de D'Agostino y Rizk y la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2009/0112259 de D'Agostino desvelan monofilamento de polihidroxialcanoato bioabsorbible recombinante expresado y suturas de autorretención multifilamento. No hay divulgación de la resistencia a la tracción por tirón recto de las suturas de autorretención y no hay divulgación cómo producir suturas de PHA de autorretención con alta resistencia a la tracción. Las solicitudes desvelan las extensiones a la rotura que varían del 8 % al 42 % para las suturas de autorretención, sin embargo, cabe señalar que las solicitudes no desvelan las extensiones a la rotura de las fibras de monofilamento de PHA usadas para hacer las suturas de autorretención. De hecho, las solicitudes no desvelan ningún detalle con respecto a las propiedades de las fibras de monofilamento de PHA que son necesarias para hacer suturas de autorretención. No hay absolutamente ninguna divulgación de cómo hacer suturas de autorretención de PHA que tengan resistencias a la tracción de tirón recto que se aproximen, igualen o excedan las normas mínimas promedio de resistencia a la tracción de tirón de nudo establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). No hay divulgación que reconozca el potencial para producir, o la necesidad de producir, suturas de autorretención que se aproximen o cumplan con los requisitos de las normas de la USP tanto para el diámetro como para la resistencia a la tracción, ni ninguna divulgación de los problemas que puedan superarse produciendo tales suturas de autorretención de alta resistencia que se aproximen o cumplan con las normas de la USP para suturas absorbibles. Tampoco hay

divulgación de los problemas que deben superarse para fabricar una sutura de autorretención de PHA con una resistencia a la tracción que se aproxima, iguala o excede el promedio de resistencia a la tracción de tirón de nudo establecido por la USP.

5 La Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2012/0053689 de Martin *et al.* desvela suturas de púas hechas de polímeros de polihidroxialcanoato, incluyendo dispositivos que comprenden un núcleo de monofilamento con una cubierta exterior de multifilamento (de modo que el núcleo de monofilamento de púas ancla la cubierta exterior de multifilamento). Martin *et al.* no desvela suturas de autorretención con alta resistencia a la tracción por tirón recto, ni  
10 suturas de autorretención con tal resistencia que se aproxime, iguale o exceda las normas mínimas de resistencia a la tracción de tirón de nudo establecidas por la USP. De hecho, no hay divulgación que reconozca el potencial de producir, cómo producir, o la necesidad de producir, suturas de autorretención que se aproximen o cumplan con los requisitos de las normas de la USP tanto para el diámetro como para la resistencia a la tracción.

15 En una realización preferida, el homopolímero de P4HB y los copolímeros de los mismos usados para preparar las suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción tienen un peso molecular promedio en peso, Mw, dentro del intervalo de 50 kDa a 1200 kDa (por GPC con respecto al poliestireno) y más preferentemente de 100 kDa a 600 kDa.

Si se desea, los polímeros de PHA pueden combinarse o mezclarse con otros materiales antes de preparar las suturas de autorretención. En una realización preferida, P4HB y sus copolímeros pueden combinarse con otros polímeros  
20 absorbibles. Los ejemplos de otros polímeros absorbibles incluyen, pero no se limitan a, polímeros que contienen ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, ácido 3-hidroxitubutírico y  $\epsilon$ -caprolactona e incluyen ácido poliglicólico, poliglicólido, ácido poliláctico, poliláctido, polidioxanona, policaprolactona, copolímeros de ácidos glicólico y láctico tales como el polímero VICRYL® y los polímeros MAXON® y MONOCRYL®. Si se desea, el homopolímero de P4HB y los copolímeros del mismo también pueden mezclarse con polímeros absorbibles naturales,  
25 tales como colágeno, seda, proteínas, polisacáridos, glucosaminoglucanos, ácido hialurónico, heparina y quitosano, así como otros componentes antes de preparar fibras de PHA adecuadas para fabricar las suturas de autorretención. La proporción del polímero de PHA en la mezcla con respecto al componente o componentes poliméricos distintos de PHA puede variarse para seleccionar las propiedades deseadas de la sutura de autorretención. Sin embargo, la relación entre el polímero que no es PHA y el PHA no debe ser tan alta como para que la sutura de autorretención  
30 resultante tenga una resistencia a la tracción por tirón recto de menos que, o aproximada a, la norma mínima promedio de resistencia a la tracción de tirón de nudo establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Esto también se aplica a los copolímeros de P4HB. La relación entre comonomeros en un copolímero de P4HB no debe ser tan alta como para que la sutura de autorretención tenga una resistencia a la tracción por tirón recto de menos que, o aproximada a, la norma mínima promedio de resistencia a la tracción de tirón de nudo establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). En una realización, una sutura de autorretención hecha de un copolímero P4HB o una mezcla de P4HB con otro material cumple con la norma USP, excepto que la sutura puede tener un tamaño de hasta 0,1 mm de diámetro.

### 40 C. Aditivos

Además de combinar los polímeros y copolímeros de P4HB con otros polímeros, también pueden añadirse aditivos a los polímeros y copolímeros antes de preparar fibras para fabricar suturas de autorretención. Preferentemente, estos aditivos se incorporan durante el proceso de composición para producir gránulos que pueden procesarse posteriormente en fibras adecuadas para fabricar suturas de autorretención de alta resistencia. En otra realización, los aditivos pueden incorporarse usando un proceso basado en solución. En una realización preferida, los aditivos son biocompatibles e incluso más preferentemente los aditivos son biocompatibles y reabsorbibles.

En una realización, los aditivos pueden ser agentes nucleantes y/o plastificantes. Estos aditivos pueden añadirse en una cantidad suficiente para producir el resultado deseado. En general, estos aditivos pueden añadirse en cantidades de hasta el 20 % en peso. Pueden incorporarse agentes nucleantes para aumentar la velocidad de cristalización del homopolímero, el copolímero o la combinación de P4HB. Dichos agentes pueden usarse para mejorar las propiedades mecánicas de las fibras y para reducir los tiempos de ciclo. Los agentes nucleantes preferidos incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos tales como citrato cálcico, polímeros u oligómeros de polímeros y copolímeros de PHA, polímeros de alto punto de fusión tales como PGA, talco, mica micronizada, carbonato cálcico, cloruro de amonio  
50 y aminoácidos aromáticos tales como tirosina y fenilalanina.

Los plastificantes que pueden incorporarse a las composiciones incluyen, pero no se limitan a, maleato de di-n-butilo, laureato de metilo, fumarato de dibutilo, di(2-etilhexil) (dioctil) maleato, parafina, dodecanol, aceite de oliva, aceite de soja, politetrametilenglicol, oleato de metilo, oleato de n-propilo, oleato de tetrahidrofurfurilo, aceite de linaza epoxidado, epoxitalato de 2-etilhexilo, triacetato de glicerol, linoleato de metilo, fumarato de dibutilo, ricinoleato de metilacetilo, acetil tri(n-butil) citrato, citrato de trietilacetilo, tri(n-butil) citrato, citrato de trietilo, bis(2-hidroxietyl) dimerato, ricinoleato de butilo, gliceril tri-(ricinoleato de acetilo), ricinoleato de metilo, rincinoleato de n-butil acetilo, ricinoleato de propilenglicol, succinato de dietilo, adipato de diisobutilo, azelato de dimetilo, di(n-hexil) azelato, fosfato de tri-butilo y mezclas de los mismos. Los plastificantes particularmente preferidos son ésteres de citrato.

65 Otros aditivos que pueden incorporarse en el polímero P4HB y copolímeros del mismo incluyen, pero no se limitan a,

compatibilizadores, porógenos, colorantes y polvos orgánicos o inorgánicos incluyendo cargas y biocerámicas. Las biocerámicas particularmente preferidas son degradables e incluyen fosfato tricálcico (formas  $\alpha$  y  $\beta$  de TCP, con una composición nominal de  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), fosfato cálcico bifásico (BCP), sulfato cálcico, carbonato cálcico, hidroxiapatita y otras biocerámicas basadas en sal de fosfato cálcico. También pueden incorporarse vidrios bioactivos antes de preparar fibras adecuadas para fabricar suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción.

También puede ser ventajoso incorporar agentes de contraste, marcadores radiopacos, agentes de formación de imágenes o sustancias radiactivas en el polímero de P4HB y los copolímeros del mismo antes de hilar fibras adecuadas para hacer suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción. Como alternativa, estos pueden incorporarse dentro o sobre las suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción durante las etapas de procesamiento posteriores.

Las suturas de autorretención también pueden recubrirse con materiales para mejorar aún más su rendimiento. Por ejemplo, las suturas de autorretención pueden recubrirse para mejorar su lubricidad. Los recubrimientos que pueden aplicarse para aumentar la lubricidad de las suturas de autorretención incluyen cera, polímeros naturales y sintéticos tales como alcohol polivinílico y acabados de hilado que incluyen TWEEN® 20 y polímeros u oligómeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Estos recubrimientos se aplican preferentemente de manera que la sutura de autorretención tenga un peso de recubrimiento de menos del 6 % en peso y más preferentemente menos del 3 % en peso. Se prefiere que los recubrimientos abandonen fácilmente la superficie de la sutura de autorretención *in vivo*, por ejemplo, por degradación o disolución, por ejemplo, estando formado por un material soluble en agua que se disuelve.

#### D. Agentes bioactivos

En una realización, Pueden incorporarse agentes bioactivos en el polímero de P4HB o copolímero del mismo. Pueden incorporarse agentes bioactivos antes de hilar las fibras adecuadas para hacer suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción, por ejemplo, durante la mezcla o granulación, o alternativamente, estos agentes pueden incorporarse dentro o sobre las suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción durante las etapas de procesamiento posteriores. En una realización, los agentes bioactivos, y el polímero P4HB o copolímero de los mismos, pueden disolver en un disolvente o sistema de disolvente para dispersar el agente bioactivo en el polímero de P4HB o copolímero del mismo y el disolvente puede retirarse después por evaporación. Los disolventes preferidos incluyen cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona, dimetilformamida y 1,4-dioxano.

Algunos ejemplos de agentes bioactivos que pueden incorporarse al polímero, copolímero de P4HB o mezclas de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, fármacos de molécula pequeña, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, moléculas que promueven la migración celular, moléculas que promueven o retardan la división celular, moléculas que promueven o retardan la proliferación y diferenciación celular, moléculas que estimulan la modificación fenotípica de las células, moléculas que promueven o retardan la angiogénesis, moléculas que promueven o retardan la vascularización, moléculas que promueven o retardan el depósito de matriz extracelular y los ligandos de señalización. Estos pueden ser materiales sintéticos o naturales tales como plasma rico en plaquetas, péptidos, proteínas, glucoproteínas, azúcares, polisacáridos, lípidos, lipoproteínas, nucleótidos y oligonucleótidos tales como moléculas antisentido, aptámeros y ARNip, inorgánicos tales como hidroxiapatita y partículas de plata o moléculas pequeñas. Algunos ejemplos incluyen anestésicos, hormonas, anticuerpos, factores de crecimiento, fibronectina, laminina, vitronectina, integrinas, antibióticos, esteroides, vitaminas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, quitosanos y derivados de los mismos, alginatos y derivados de los mismos, colágeno, ácido hialurónico y derivados del mismo, material de aloinjerto, material de xenoinjerto, cerámicos y combinaciones de los mismos.

### III. MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE SUTURAS DE AUTORRETENCIÓN DE ALTA RESISTENCIA DE P4HB Y COPOLÍMEROS DEL MISMO

#### A. Métodos de fabricación de fibras

Se proporcionan métodos para fabricar fibras de monofilamento de P4HB y copolímeros del mismo con alta resistencia a la tracción, estructuras de núcleo-cubierta y alta dureza superficial, así como suturas de autorretención de P4HB y copolímeros del mismo.

En una realización preferida, estos monofilamentos se preparan por hilado de fibra.

En una realización particularmente preferida, las fibras monofilamento usadas para fabricar las suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción se fabrican por extrusión por fusión. En una realización, las fibras de monofilamento de P4HB pueden prepararse usando una extrusora de fusión American Kuhne con un cilindro extrusor de 3,81 cm (1,5 pulgadas), equipado con un tornillo de extrusión con una relación L/D de 30:1 y que contiene 5 zonas de calentamiento, (i) secando la resina P4HB a granel en forma de gránulos hasta que tenga un contenido de agua de menos de 300 ppm usando un sistema de bomba de vacío de paletas giratorias, (ii) transfiriendo los gránulos secos a la tolva de alimentación del extrusor equipado con una purga de nitrógeno seco para mantener los gránulos secos, (iii) suministrando por gravedad de los gránulos de P4HB en una sección de suministro fría, introduciendo los gránulos en el barril del extrusor, suministrando la resina calentada y ablandada en una bomba dosificadora calentada (bomba de

fusión), y desde la bomba dosificadora suministrando la resina en un bloque calentado y un conjunto de hilado de ocho orificios (usando un perfil de procesamiento de 40 °C a 260 °C para temperaturas y de 2,76 MPa a 13,8 MPa (400 psi a 2.000 psi) para presiones) (iv) inactivando con agua los monofilamentos de P4HB fundidos y (v) transportando los filamentos inactivados en una línea de orientación multifase y estira al menos 6x su longitud original sin la relajación posterior de la fibra, antes de enrollar la fibra de monofilamento P4HB de alta resistencia en carretes.

Además de proporcionar fibras de P4HB y copolímeros del mismo de alta resistencia a la tracción, el procedimiento descrito anteriormente también produce fibras de P4HB con superficies muy duras que son ideales para fabricar suturas de autorretención. Además, se ha descubierto que las fibras orientadas de P4HB y los copolímeros de las mismas pueden producirse con estructuras de núcleo-cubierta bien definidas en donde la cubierta tiene una estructura cristalina altamente orientada mientras que el núcleo, aunque todavía semicristalino, tiene menos orientación que la cubierta. Las diferencias en orientación y cristalinidad entre la cubierta y el núcleo significan que la fibra tiene una superficie dura y un núcleo interno más blando.

El ajuste del proceso de orientación de la fibra de monofilamento permite que se regule la dureza de la superficie de la fibra y permite la producción de suturas de autorretención de alta resistencia de P4HB y copolímeros del mismo. Por lo tanto, pueden obtenerse fibras de monofilamento con valores de dureza superficial aumentados aumentando la relación de estiramiento durante la orientación de las fibras de P4HB y copolímeros del mismo. La relación de estiramiento es preferentemente al menos 6X, más preferentemente al menos 6,5X e incluso más preferentemente al menos 7X. En una realización particularmente preferida, la relación de estiramiento es 7,2X o más. De manera importante, a diferencia de las divulgaciones anteriores tales como las Patentes de EE.UU. N.º 7.641.825 y 8.084.125 de Rizk, la fibra monofilamento no se relaja significativamente en una etapa separada después de la orientación. Por ejemplo, la fibra de monofilamento orientado no se estira 7X y después se deja relajar a una relación de estiramiento de 6,5X como se muestra en el Ejemplo Comparativo 1. La relajación da como resultado una disminución significativa en la resistencia a la tracción de la fibra y una disminución significativa en la dureza de la superficie. La Tabla 3 muestra la diferencia en los valores de dureza de indentación entre la superficie (cubierta) y el núcleo de las fibras de monofilamento de P4HB de alta resistencia, y la diferencia en los valores de dureza de indentación entre la superficie de una sutura de autorretención de P4HB de alta resistencia, el núcleo de una sutura de autorretención P4HB de alta resistencia y la superficie de una fibra monofilamento P4HB de resistencia media. Pueden extraerse varias conclusiones de la Tabla 3. En primer lugar, está claro que para la fibra monofilamento de P4HB de resistencia media, la dureza de indentación de la superficie (0,0473) es significativamente menor que la de la fibra de monofilamento de P4HB de alta resistencia (0,1535 GPa). Y segundo, la dureza de indentación de los retenedores de la sutura de autorretención de P4HB de alta resistencia (0,0961 GPa) es mucho mayor que la dureza de indentación del núcleo de la sutura de autorretención de P4HB de alta resistencia (0,0289 GPa).

**Tabla 3. Dureza de indentación (GPa) que compara la dureza de indentación de muestras de fibra de monofilamento de P4HB**

Muestra	Dureza de indentación (GPa)
Fibra monofilamento de P4HB de resistencia media, tamaño 2, 55 % ETB, SUPERFICIE	0,0473
Fibra monofilamento de P4HB de resistencia alta, tamaño 2, 25 % ETB, SUPERFICIE	0,1535
Sutura de autorretención de P4HB de resistencia alta, tamaño 2, 25 % ETB, NÚCLEO	0,0289
Sutura de autorretención de P4HB de resistencia alta, tamaño 2, 25 % ETB, SUPERFICIE (RETENEDOR)	0,0961

La dureza de la superficie de una fibra es una propiedad importante en la preparación de suturas de autorretención. Por ejemplo, si la superficie es demasiado blanda, será difícil cortar retenedores en la superficie de la fibra. Esto se debe a que la superficie de una fibra de sutura blanda se deformará plásticamente cuando una máquina de corte aplique presión. La deformación de la superficie de la fibra puede evitar que la fibra se corte o que dé como resultado un corte subóptimo. No solo será difícil cortar la superficie de la fibra si la superficie de la fibra es demasiado blanda, sino que los retenedores cortados en la sutura no serán lo suficientemente duros para anclarse en el tejido, y se flexionarán y no se retendrán en el tejido cuando se aplique una fuerza. Por consiguiente, el descubrimiento de que las fibras de P4HB no orientadas con superficies muy blandas (por ejemplo, módulo de tracción de 70 MPa) pueden orientarse para proporcionar fibras con estructuras de núcleo envolvente que contengan superficies muy duras es importante en la producción de suturas de autorretención de P4HB de alta resistencia a la tracción y su capacidad para anclar de forma segura en los tejidos de un paciente.

### **B. Introducción de retenedores en fibras de monofilamento absorbible de alta resistencia a la tracción**

En una realización, las suturas de autorretención absorbibles se fabrican insertando retenedores en las fibras de monofilamento absorbible de alta resistencia a la tracción de P4HB y copolímeros del mismo.

En referencia a la sutura de autorretención 10 que se muestra en la Figura 1, en una realización, el ángulo 12 del corte

que forma el retenedor 14 medido en relación con el eje longitudinal de la fibra 10 es menos de 90 grados, más preferentemente menos de 60 grados e incluso más preferentemente menos de 45 grados. En una realización preferida, el ángulo 12 es de entre 15 y 45 grados. El ángulo 12 y la longitud de corte 16 determinan la profundidad 18 del corte.

5 Los retenedores pueden cortarse en la fibra de monofilamento absorbible de alta resistencia a la tracción 10 a cualquier profundidad 18, con la condición de que los cortes no sean tan profundos que provoquen que la sutura de autorretención resultante tenga una resistencia a la tracción por tirón recto menor que la norma de la resistencia a la tracción mínima promedio por tracción de nudo establecida por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). La profundidad exacta de los cortes en la fibra de monofilamento dependerá del diámetro de la sutura de autorretención que se está produciendo. Normalmente, las profundidades 18 de los cortes en las fibras de monofilamento, medidas perpendicularmente desde la superficie del monofilamento, estarán en el intervalo de 1,0 a 300  $\mu\text{m}$ , dependiendo del diámetro de la sutura de autorretención que se está produciendo. En una realización, la profundidad de los retenedores cortados en la fibra de monofilamento absorbible de alta resistencia puede ser de hasta el 40 % o más del diámetro de la fibra de monofilamento.

20 En una realización, la etapa de formación del retenedor incluye cortar la fibra de monofilamento absorbible de alta resistencia a la tracción con un elemento de corte colocado en un ángulo deseado con respecto al eje longitudinal del monofilamento (véase el ángulo mostrado en la Figura 1). El elemento de corte se controla de modo que haga el corte no solo en el ángulo deseado 12, sino también para una longitud 16 y profundidad 18 deseadas. Pueden cortarse retenedores adicionales en la fibra a cualquier distancia deseada entre sí 20, y también, si se desea, colocarse alrededor de la circunferencia de la fibra (por ejemplo, para hacer un patrón helicoidal). Los ángulos, las longitudes y profundidades de los retenedores cortados en la fibra también pueden variar.

25 Los cortes en la fibra pueden realizarse por cualquier método adecuado, incluyendo simplemente usar una cuchilla de corte o más preferentemente un equipo de micromaquinado diseñado para cortar retenedores de varias formas, longitudes y profundidades en la fibra en diferentes ángulos y también, si se desea, colocando los retenedores alrededor de la circunferencia de la fibra. En otra realización, Los retenedores pueden cortarse con un láser. En una realización particularmente preferida, el micromaquinado se usa para fabricar suturas de autorretención a partir de fibras de monofilamento de alta resistencia a la tracción. Los métodos para colocar retenedores en fibras de monofilamento son conocidos en la técnica, y pueden usarse para colocar retenedores en las fibras de monofilamento de P4HB y copolímeros de los mismos. Por ejemplo, un método para fabricar una sutura de autorretención variando la geometría de la cuchilla y/o el movimiento de la cuchilla cuando se corta una fibra se describe en la Patente de EE.UU. N.º 6.848.152. Una estación para formar púas en una sutura se describe en la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2010 0275750. La Patente de EE.UU. N.º 8.032.996 describe un aparato para formar púas en una sutura. El aparato tiene un suministro de filamento y una pinza de alimentación para sostener un extremo de un filamento roscado a su través. Además, el aparato tiene una pinza de suministro de salida para sostener un segundo extremo de un filamento roscado a su través. El aparato también tiene un soporte colocado entre las pinzas de entrada y de salida para sostener un filamento suspendido entre las pinzas de entrada y de salida. El aparato también tiene un conjunto de corte para cortar púas en el filamento tensado entre las pinzas de entrada y de salida.

### **C. Incorporación de agentes bioactivos en suturas de autorretención absorbibles de alta resistencia a la tracción**

45 Pueden incorporarse agentes bioactivos en las suturas de autorretención absorbibles de alta resistencia a la tracción, ya sea antes del hilado de la fibra de monofilamento de alta resistencia, antes de insertar retenedores en la fibra de monofilamento, o después de que se hayan insertado retenedores en la fibra de monofilamento. En el primer caso, los agentes bioactivos pueden mezclarse con poli-4-hidroxitirato y copolímeros de los mismos antes del hilado. Como alternativa, los agentes bioactivos pueden aplicarse a la fibra de monofilamento antes o después de insertar los retenedores. En una realización, los agentes bioactivos pueden disolverse para formar una solución o suspenderse en una solución y aplicarse a la fibra. Pueden aplicarse soluciones y suspensiones a la fibra mediante recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, inmersión, pintado, pulverización electrostática, tampografía, limpiando y cepillando. En una realización preferida, los agentes bioactivos se disuelven en no disolventes para poli-4-hidroxitirato y copolímeros de los mismos, de modo que los agentes bioactivos pueden aplicarse a la fibra sin solubilizar la fibra o suavizar la superficie de la fibra. Después de la aplicación de los agentes bioactivos, los disolventes no volátiles, tales como agua, puede retirarse mediante secado al vacío. Esto es particularmente importante para proteger la sutura de la hidrólisis y la pérdida de peso molecular del polímero. Los disolventes que pueden usarse para recubrir las fibras con agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes que incluyen metanol, etanol e isopropanol, éter, hexano y otros disolventes orgánicos no polares.

### **D. Estructuras que contienen suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción**

Las suturas absorbibles de alta resistencia a la tracción pueden usarse en aplicaciones de sutura con o sin agujas. Las agujas pueden estamparse en ambos extremos de las suturas bidireccionales de retención automática o las suturas bidireccionales de retención automática pueden usarse sin agujas.

Por lo general, las agujas solo se estampan en un extremo de las suturas unidireccionales de autorretención (aunque pueden estamparse en ambos extremos). El otro extremo de una sutura de autorretención unidireccional generalmente se configura en un circuito cerrado para facilitar la fijación inicial de la sutura de autorretención. En general, es preferible usar agujas menos traumáticas en términos de diseño y diámetro de la punta para mejorar la sujeción de la sutura de autorretención en los tejidos. En una realización, la relación del diámetro de la aguja al diámetro de la fibra de sutura es menos de 3, más preferentemente menos de 2 e incluso más preferentemente menos de 1,5.

Las suturas de autorretención también pueden incorporarse como componentes de dispositivos médicos. Por ejemplo, las suturas de autorretención pueden incorporarse en dispositivos que después de la implantación deben fijarse en su lugar, y en donde la sutura de autorretención puede asegurarse en el tejido blando para fijar el dispositivo en su lugar. En una realización, las suturas de autorretención pueden incorporarse en mallas quirúrgicas y construcciones no tejidas. Dichas mallas pueden usarse en aplicaciones que incluyen reparación de hernias, reconstrucción del suelo pélvico, reparación de tendones y ligamentos, reconstrucción mamaria, cirugía plástica incluyendo mastopexia, aumento de senos, estiramiento facial, estiramiento de la frente, estiramiento de cuello, estiramiento de las cejas, estiramiento de párpados y reparaciones cosméticas. En otra realización, las suturas de autorretención pueden incorporarse dentro de otro dispositivo o componente estructural de un dispositivo, por ejemplo, para proporcionar refuerzo al dispositivo. Por ejemplo, pueden insertarse una o más suturas de autorretención dentro de un tubo trenzado o cubrirse con una cubierta multifilamento. En una realización preferida, los retenedores anclan la sutura en el dispositivo. Los retenedores pueden sobresalir o no de la funda del dispositivo.

#### **E. Esterilización de suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción**

En una realización preferida, las suturas de autorretención de alta resistencia a la tracción (o estructuras que comprenden estas suturas) pueden esterilizarse usando gas de óxido de etileno e incluso más preferentemente usando un ciclo frío de óxido de etileno. En otra realización preferente, las suturas de alta resistencia a la tracción (o estructuras que comprenden estas suturas) pueden esterilizarse con irradiación con haz de electrones o irradiación gamma. En otra realización, las suturas de autorretención de alta resistencia pueden esterilizarse usando alcohol.

#### **IV. MÉTODOS PARA IMPLANTAR APLICACIONES Y SUTURAS DE AUTORRETENCIÓN DE ALTA RESISTENCIA**

Las suturas de autorretención pueden implantarse en líneas rectas. Sin embargo, generalmente es preferible, aunque no siempre, implantar las suturas de autorretención en una configuración que no sea una línea recta. Se cree que las suturas de autorretención se anclan mejor en el tejido cuando las suturas de autorretención se colocan en patrones de bobinado, torsión o meandros para que los retenedores encuentren más colágeno para atrapar. Por el contrario, Si la sutura de autorretención se coloca en línea recta, existe el riesgo de que se forme un túnel de tejido aflojado alrededor de la sutura si la sutura comienza a extraerse. Por lo tanto, puede lograrse una mayor fuerza de sujeción si se coloca la sutura de auto retención, por ejemplo, con una puntada en "J" en lugar de una puntada recta. De forma similar, la sutura de autorretención puede colocarse en otras configuraciones, tales como patrones en "U", "C", "S" o "M", para proporcionar una mayor fuerza de sujeción.

Las suturas de autorretención absorbibles de alta resistencia pueden usarse en procedimientos donde se requiere soporte temporal. Por ejemplo, las suturas pueden usarse en ciertos procedimientos de reparación y remodelación. Las suturas de autorretención pueden usarse en la aproximación de heridas, incluyendo heridas profundas y pueden usarse para reducir la formación de cicatrices anchas y hernias de heridas. Esto puede ser posible, por ejemplo, en los casos en donde una sutura de autorretención puede distribuir la tensión en una herida de manera más uniforme en comparación con el uso de una sutura anudada lisa convencional.

En una realización particularmente preferida, las suturas de autorretención se usan en procedimientos de cirugía plástica y aún más preferentemente en procedimientos de estiramiento. Las suturas pueden usarse, por ejemplo, para aproximar tejidos en la cara, cuello y pecho y para elevar estos tejidos. Por ejemplo, las suturas de autorretención pueden usarse para elevar un seno ptótico en procedimientos de mastopexia, ya sea utilizando solo suturas o en combinación con otros materiales, tales como una malla quirúrgica. Las suturas también pueden anclarse a la fascia pectoral superior y usarse, por ejemplo para elevar el pezón durante el aumento, capsulectomía, o reducciones de lipoplastia. En la cara y el cuello, las suturas de autorretención pueden usarse en estiramiento facial, estiramiento de la frente, estiramiento de cuello, procedimientos de estiramiento de cejas y de párpados. Por ejemplo, las suturas de autorretención pueden usarse en la cantopexia lateral (cirugía de suspensión del párpado inferior) para reparar los párpados que se caen o se hundén, o se extienden desde el cuero cabelludo hasta la frente, los pliegues nasolabiales, la papada o el cuello central. Durante los procedimientos de estiramiento, las suturas de autorretención pueden usarse para desplazar tejido redundante, por ejemplo, hasta la línea del cabello.

En otras realizaciones preferidas, las suturas de autorretención pueden usarse en: procedimientos de obstetricia y ginecología, tales como miomectomía, histerectomía, sacrocolpopexia y hemostasia, anastomosis, cierre abdominal, procedimientos laparoscópicos, nefrectomía parcial y reparación de tendones y ligamentos.

En otras realizaciones más, las suturas pueden incorporarse como parte de un dispositivo. Los dispositivos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a sutura trenzada, sutura híbrida de fibras monofilamento y multifilamento,

trenzas, ligaduras, mallas tricotadas o tejidas, tubos tricotados, mallas monofilamento, mallas multifilamento, parche, dispositivo de curación de heridas, vendaje, apósito para heridas, apósito para quemaduras, apósito para úlceras, sustitutivo cutáneo, hemostático, dispositivo de reconstrucción traqueal, dispositivo de rescate de órganos, sustitutivo de la duramadre, parche de la duramadre, dispositivo de reparación o regeneración nerviosa, dispositivos de  
 5 reparación de hernias, malla de hernia, tapón de hernia, dispositivo para soporte temporal para heridas o tejidos, armazón para ingeniería tisular, dispositivo de regeneración/reparación guiada de tejidos, membranas antiadhesión, barrera de adhesión, membrana de separación de tejidos, membrana de retención, cabestrillo, dispositivo para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo de suspensión uretral, dispositivo para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dispositivo para el tratamiento del reflujo vesicoureteral, dispositivo de reparación de vejiga, dispositivo de  
 10 reparación del músculo del esfínter, anclaje para sutura, anclaje óseo, dispositivo de reparación de ligamentos, dispositivo de aumento de ligamentos, injerto de ligamento, dispositivo de reparación del ligamento cruzado anterior, dispositivo de reparación de tendones, injerto tendinoso, dispositivo de aumento de tendones, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación de menisco, dispositivo de regeneración de menisco, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, dispositivo de fusión espinal, endoprótesis vasculares, incluidas coronaria, cardiovascular, periférica, uretérica, uretral, urológica, gastroenterológica, nasal, endoprótesis neurológicas y revestimientos de endoprótesis, injerto de endoprótesis, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, dispositivo de reparación de defectos en el tabique intracardiaco, incluyendo pero no limitado a dispositivos de reparación de defectos del tabique auricular y dispositivos de cierre de PFO (foramen oval  
 15 patente), dispositivo de cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericardiaco, válvula para venas, válvula cardíaca, injerto vascular, dispositivo de regeneración miocárdica, malla periodontal, membrana de regeneración de tejido guiada para tejido periodontal, dispositivo de embolización, dispositivo de anastomosis, dispositivo de sembrado de células, dispositivo de liberación controlada, dispositivo de administración de fármaco, dispositivo de cirugía plástica, dispositivo de levantamiento de senos, dispositivo de mastopexia, dispositivo de reconstrucción mamaria, dispositivo de aumento mamario (incluyendo dispositivos para usar con implantes mamarios), dispositivo de reducción mamaria (incluyendo dispositivos para extraer, remodelar y reorientar el tejido mamario), dispositivos para la reconstrucción mamaria después de una mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivo reconstructivo facial, dispositivo de levantamiento de la frente, dispositivo de levantamiento de las cejas, dispositivo de levantamiento de los párpados, dispositivo de levantamiento facial, dispositivo de ritidectomía, dispositivo de levantamiento de sutura (para levantar y soportar zonas flácidas de la cara, de las cejas y del cuello), dispositivo de rinoplastia, dispositivo para  
 20 aumento malar, dispositivo de otoplastia, dispositivo de elevación del cuello, dispositivo de mentoplastia, dispositivo de reparación cosmética y dispositivo para revisión de cicatrices faciales.

**Ejemplos**

35 La presente invención se entenderá en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

**Ejemplo 1: Extrusión de monofilamento de P4HB de alta resistencia**

40 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 suministro del extrusor con purga de nitrógeno para mantener secos los gránulos. Los gránulos se suministraron por gravedad a una sección de suministro 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 suministró  
 45 a una bomba dosificadora calentada (bomba de fusión) y desde la bomba de fusión la resina extrudida se alimentó al bloque calentado y a un conjunto de hilera de ocho agujeros. Se usaron perfiles de procesamiento de 40 °C a 260 °C para temperaturas, y de 2,76 MPa a 13,8 MPa (400 psi a 2000 psi) para presiones. Los filamentos fundidos se enfriaron con agua y se transportaron en una orientación de tres fases, antes de enrollar los monofilamentos en carretes. En la orientación de tres fases, los filamentos se estiraron 7X. Los valores de prueba para la fibra de monofilamento de P4HB extruido y orientado de alta resistencia se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4. Datos de prueba mecánica para fibra monofilamento P4HB de alta resistencia**

Tamaño de fibra USP	Diámetro, µm	Resistencia a la tracción, Kgf	Elongación a rotura	Módulo de Young, GPa
3/0*	286	6,9	25 %	1,8
2	584	26,1	28 %	1,3

\* el ejemplo está sobredimensionado

**Ejemplo comparativo 1: Extrusión de monofilamento P4HB de resistencia media**

55 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 suministro del extrusor con purga de nitrógeno para mantener secos los gránulos. Los gránulos se suministraron por gravedad a una sección de suministro 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),  
 60

zonas 1, 2, 3, 4 y 5, y fue fabricado por American Kuhne. La resina calentada y ablandada del extrusor se suministró a una bomba dosificadora calentada (bomba de fusión) y desde la bomba de fusión la resina extrudida se alimentó al bloque calentado y a un conjunto de hilera de ocho agujeros. Se usaron perfiles de procesamiento de 40 °C a 260 °C para temperaturas, y de 2,76 MPa a 13,8 MPa (400 psi a 2000 psi) para presiones. Los filamentos fundidos se enfriaron con agua y se transportaron en una orientación de tres fases, con relajación en línea, antes de enrollar los monofilamentos en carretes. En la orientación de tres fases, los filamentos se estiraron 7X y después se relajaron a 6,5X. Los valores de prueba para la fibra de monofilamento de P4HB extruido y orientado de resistencia media se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Datos de prueba mecánica para fibra monofilamento P4HB de resistencia media**

Tamaño de fibra USP	Diámetro, $\mu\text{m}$	Resistencia a la tracción, Kgf	Elongación a rotura	Módulo de Young, GPa
0*	440	10,9	54 %	0,75
2/0*	352	6,4	57 %	0,72
3/0*	281	4,4	57 %	0,79

\* el ejemplo está sobredimensionado

**Ejemplo 2: Preparación de una Sutura de autorretención de P4HB de resistencia alta sobredimensionada 3/0 que cumple las USP para la resistencia de nudo**

Un monofilamento de poli-4-hidroxitirato de alta resistencia de tamaño sobredimensionado 3/0, con un diámetro de 286  $\mu\text{m}$ , resistencia a la tracción de 6,9 Kgf, alargamiento a rotura del 25 % y un módulo de Young de 1,8 GPa, se cortó mecánicamente para formar una sutura de autorretención. El monofilamento se cortó usando un ángulo de 21,8 grados medido con respecto al eje longitudinal de la fibra de monofilamento (como se muestra en la Figura 1) y la profundidad del corte (medida perpendicular al eje longitudinal de la fibra de monofilamento) fue de 120  $\mu\text{m}$ . La longitud del corte fue de 300  $\mu\text{m}$ . Los cortes se espaciaron a una distancia de 300  $\mu\text{m}$  de distancia con cada corte sucesivo compensado del corte anterior en un ángulo de 120 grados alrededor de la circunferencia de la fibra. La densidad de los cortes fue de 33,3 por cm de longitud de monofilamento. Después de cortar, la fibra monofilamento de autorretención tenía una resistencia a la tracción de 2,5 Kgf, alargamiento a rotura del 22 % y un módulo de Young de 1,8 GPa. De forma notable, la resistencia a la tracción de la sutura de autorretención fue un 41 % más alta que la resistencia mínima del nudo USP de 1,77 Kgf requerida para una sutura de tamaño 3/0.

**Ejemplo comparativo 2: Preparación de una Sutura de autorretención de P4HB de resistencia media sobredimensionada 3/0 que no cumple las USP para la resistencia de nudo**

Un monofilamento de poli-4-hidroxitirato de resistencia media de tamaño sobredimensionado 3/0, con un diámetro de 281  $\mu\text{m}$ , resistencia a la tracción de 4,4 Kgf, alargamiento a rotura del 57 % y un módulo de Young de 0,79 GPa, se cortó mecánicamente para formar una sutura de autorretención. El monofilamento se cortó como se lista en el ejemplo 2 anterior. Después de la colocación de los retenedores, la sutura monofilamento de autorretención tenía una resistencia a la tracción de 1,6 Kgf, alargamiento a rotura del 28 % y un módulo de Young de 0,79 GPa. De forma notable, la resistencia a la tracción de la sutura con púas fue un 9,6 % más baja que la resistencia mínima del nudo USP de 1,77 Kgf requerida para una sutura de tamaño 3/0.

**Ejemplo 3: Preparación de una Sutura de autorretención de P4HB de resistencia alta de tamaño 2 que cumple las USP para la resistencia de nudo**

Un monofilamento de poli-4-hidroxitirato de tamaño 2 de alta resistencia, con un diámetro de 584  $\mu\text{m}$ , resistencia a la tracción de 26,1 Kgf, alargamiento a rotura del 28 % y un módulo de Young de 1,3 GPa, se cortó mecánicamente para formar una sutura de autorretención. El monofilamento se cortó usando un ángulo de 21 grados medido con respecto al eje longitudinal de la fibra de monofilamento (véase la Figura 1) y la profundidad del corte (medida perpendicular al eje longitudinal de la fibra de monofilamento) fue de 230  $\mu\text{m}$ . La longitud del corte fue de 600  $\mu\text{m}$ . Los cortes se espaciaron a una distancia de 600  $\mu\text{m}$  de distancia con cada corte sucesivo compensado del corte anterior en un ángulo de 120 grados alrededor de la circunferencia de la fibra. La densidad de los cortes fue de 16,6 por cm de monofilamento. Después de la colocación de los retenedores, la sutura monofilamento de autorretención tenía una resistencia a la tracción de 7,7 Kgf, alargamiento a rotura del 27 % y un módulo de Young de 1,3 GPa. De forma notable, la resistencia a la tracción de la sutura de autorretención fue un 21 % más alta que la resistencia mínima del nudo USP de 6,35 Kgf requerida para una sutura de tamaño 2.

**Ejemplo comparativo 4: Preparación de una Sutura de autorretención de P4HB de resistencia media sobredimensionada 0 que no cumple las USP para la resistencia de nudo**

Un monofilamento de poli-4-hidroxitirato de resistencia media de tamaño sobredimensionado 0, con un diámetro de 440  $\mu\text{m}$ , resistencia a la tracción de 10,9 Kgf, alargamiento a rotura del 54 % y un módulo de Young de 0,75 GPa, se cortó mecánicamente para formar una sutura de autorretención. El monofilamento se cortó usando un ángulo de

23,7 grados medido con respecto al eje longitudinal de la fibra de monofilamento (véase la Figura 1) y la profundidad del corte (medida perpendicular al eje longitudinal de la fibra de monofilamento) fue de 176  $\mu\text{m}$ . La longitud del corte fue de 400  $\mu\text{m}$ . Los cortes se espaciaron a una distancia de 500  $\mu\text{m}$  de distancia con cada corte sucesivo compensado del corte anterior en un ángulo de 120 grados alrededor de la circunferencia de la fibra. La densidad de los cortes fue de 20 por cm de monofilamento. Después de la colocación de los retenedores, la sutura monofilamento de autorretención tenía una resistencia a la tracción de 3,2 Kgf, alargamiento a rotura del 31 % y un módulo de Young de 0,64 GPa. De forma notable, la resistencia a la tracción de la sutura de autorretención que un 17,9 % más baja que la resistencia mínima del nudo USP de 3,9 Kgf requerida para una sutura de tamaño 0.

10 **Ejemplo comparativo 5: Preparación de una Sutura de autorretención de P4HB de resistencia media sobredimensionada 2/0 que no cumple las USP para la resistencia de nudo**

Un monofilamento de poli-4-hidroxitirato de resistencia media de tamaño sobredimensionado 2/0, con un diámetro de 352  $\mu\text{m}$ , resistencia a la tracción de 6,4 Kgf, alargamiento a rotura del 57 % y un módulo de Young de 0,72 GPa, se cortó mecánicamente para formar una sutura de autorretención. El monofilamento se cortó usando un ángulo de 22,4 grados medido con respecto al eje longitudinal de la fibra de monofilamento y la profundidad del corte (medida perpendicular al eje longitudinal de la fibra de monofilamento) fue de 140  $\mu\text{m}$ . La longitud del corte fue de 340  $\mu\text{m}$ . Los cortes se espaciaron a una distancia de 350  $\mu\text{m}$  de distancia con cada corte sucesivo compensado del corte anterior en un ángulo de 120 grados alrededor de la circunferencia de la fibra. La densidad de los cortes fue de 28 por cm de monofilamento. Después de la colocación de los retenedores, la fibra monofilamento de autorretención tenía una resistencia a la tracción de 2,4 Kgf, alargamiento a rotura del 31 % y un módulo de Young de 0,79 GPa. De forma notable, la resistencia a la tracción de la sutura de autorretención fue un 10 % más baja que la resistencia mínima del nudo USP de 2,68 Kgf requerida para una sutura de tamaño 2/0.

## REIVINDICACIONES

1. Una fibra monofilamento de poli-4-hidroxibutirato o copolímero del mismo, en donde el monofilamento tiene un módulo de Young mayor de 860 MPa y en donde el monofilamento es obtenible por un método que comprende extrusión en estado fundido, temple de la fibra fundida en agua y estiramiento de la fibra al menos 6X su longitud original sin relajación posterior de la fibra; y opcionalmente en donde la fibra se ha estirado al menos 7X su longitud original sin relajación posterior de la fibra; o la fibra se ha estirado al menos 6,6 veces su longitud original sin la relajación posterior de la fibra.
2. La fibra monofilamento de la reivindicación 1, en donde la superficie de la fibra de monofilamento tiene una dureza de indentación promedio de al menos 0,07 GPa o el núcleo de la fibra de monofilamento tiene una dureza de indentación de menos de 0,07 GPa.
3. Un dispositivo médico que comprende la fibra de monofilamento de la reivindicación 1 o 2 en donde el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en:  
 una sutura, sutura trenzada, sutura híbrida de fibras monofilamento y multifilamento, trenzas, ligaduras, mallas tricotadas o tejidas, tubos tricotados, mallas monofilamento, mallas multifilamento, parche, dispositivo de curación de heridas, vendaje, apósito para heridas, apósito para quemaduras, apósito para úlceras, sustitutivo cutáneo, hemostático, dispositivo de reconstrucción traqueal, dispositivo de rescate de órganos, sustitutivo de la duramadre, parche de la duramadre, dispositivo de reparación o regeneración nerviosa, dispositivos de reparación de hernias, malla de hernia, tapón de hernia, dispositivo para soporte temporal para heridas o tejidos, armazón para ingeniería tisular, dispositivo de regeneración/repación guiada de tejidos, membrana antiadhesión, barrera de adhesión, membrana de separación de tejidos, membrana de retención, cabestrillo, dispositivo para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo de suspensión uretral, dispositivo para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dispositivo para el tratamiento del reflujo vesicoureteral, dispositivo de reparación de vejiga, dispositivo de reparación del músculo del esfínter, anclaje para sutura, anclaje óseo, dispositivo de reparación de ligamentos, dispositivo de aumento de ligamentos, injerto de ligamento, dispositivo de reparación del ligamento cruzado anterior, dispositivo de reparación de tendones, injerto tendinoso, dispositivo de aumento de tendones, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación de menisco, dispositivo de regeneración de menisco, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, dispositivo de fusión espinal, endoprótesis vasculares, incluidas coronaria, cardiovascular, periférica, uretérica, uretral, urológica, gastroenterológica, nasal, ocular o endoprótesis neurológicas y revestimientos de endoprótesis, injerto de endoprótesis, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, dispositivo de reparación de defectos en el tabique intracardíaco, dispositivo de cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericardíaco, válvula para venas, válvula cardíaca, injerto vascular, dispositivo de regeneración miocárdica, malla periodontal, membrana de regeneración de tejido guiada para tejido periodontal, dispositivo de embolización, dispositivo de anastomosis, dispositivo de sembrado de células, dispositivo de liberación controlada, dispositivo de administración de fármaco, dispositivo de cirugía plástica, dispositivo de levantamiento de senos, dispositivo de mastopexia, dispositivo de reconstrucción mamaria, dispositivo de aumento de senos, reducción de senos, dispositivo de remodelación o reorientación, dispositivos para la reconstrucción mamaria después de una mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivo reconstructivo facial, dispositivo de levantamiento de la frente, dispositivo de levantamiento de las cejas, dispositivo de levantamiento de los párpados, dispositivo de levantamiento facial, dispositivo de ritidectomía, dispositivo de levantamiento de sutura para levantar y soportar zonas flácidas de la cara, de las cejas y del cuello, dispositivo de rinoplastia, dispositivo para aumento malar, dispositivo de otoplastia, dispositivo de elevación del cuello, dispositivo de mentoplastia, dispositivo de reparación cosmética y dispositivo para revisión de cicatrices faciales.
4. Una sutura de auto-retención absorbible de un tamaño específico de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), en donde la resistencia a la tracción por tirón recto de la sutura de autorretención es igual a o excede la resistencia a la tracción mínima promedio por tracción de nudo para el tamaño de sutura USP específico, en donde la sutura se prepara a partir de una fibra de monofilamento que comprende poli-4-hidroxibutirato o copolímero del mismo producida por un método que comprende extrusión en estado fundido, temple de la fibra fundida en agua y estiramiento de la fibra al menos 6X su longitud original sin relajación posterior de la fibra.
5. La sutura de autorretención absorbible de la reivindicación 4, en donde:  
 la sutura de autorretención tiene un tamaño USP de 3-0 a 4 y el diámetro de la sutura de autorretención se ha sobredimensionado en no más de 0,1 mm o en donde la sutura de autorretención tiene un tamaño USP de 6-0 a 4-0 y el diámetro de la sutura de autorretención se ha sobredimensionado en no más de 0,05 mm.
6. Las suturas de autorretención absorbibles de la reivindicación 5, en donde la resistencia a la tracción de tracción recta mínima de la sutura de autorretención se selecciona del grupo que consiste en:  
 (i) 0,25 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,070 y 0,149 mm; (ii) 0,68 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,10 y 0,199 mm; (iii) 0,95 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,15 y 0,249 mm; (iv) 1,77 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,20 y 0,349 mm; (v) 2,68 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,30 y 0,439 mm; (vi) 3,90 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,35 y 0,499 mm; (vii) 5,08 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,40 y 0,599 mm; (viii) 6,35 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,50 y 0,699 mm; y (ix) 7,29 Kgf cuando el diámetro promedio de

sutura está entre 0,60 y 0,799 mm.

7. La sutura de autorretención absorbible de la reivindicación 4, en donde la resistencia a la tracción de tracción recta mínima de la sutura de autorretención se selecciona del grupo que consiste en

- 5 (i) 0,25 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,070 y 0,099 mm; (ii) 0,68 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,10 y 0,149 mm; (iii) 0,95 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,15 y 0,199 mm; (iv) 1,77 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,20 y 0,249 mm; (v) 2,68 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,30 y 0,339 mm; (vi) 3,90 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,35 y 0,399 mm; (vii) 5,08 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,40 y 0,499 mm; (viii) 6,35 Kgf  
10 cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,50 y 0,599 mm; y (ix) 7,29 Kgf cuando el diámetro promedio de sutura está entre 0,60 y 0,699 mm.

8. La sutura de autorretención absorbible de la reivindicación 4 en donde:

- 15 (i) la fibra tiene un módulo de Young mayor de 860 MPa;  
(ii) la superficie de la vaina de la sutura auto retenedora tiene una dureza de indentación media de al menos 0,07 GPa; o  
(iii) el núcleo de la sutura de autorretención tiene una dureza de indentación de menos de 0,07 GPa.

20 9. Las suturas de autorretención de la reivindicación 4 que comprenden una fibra monofilamento y retenedores, en donde los retenedores están cortados, sellados, mecanizados, moldeados o soldados.

10. Las suturas de autorretención de la reivindicación 9, en donde el monofilamento se ha cortado en un ángulo de menos de 60 grados, en donde el ángulo se mide con respecto al eje longitudinal de la fibra de monofilamento.

25 11. Las suturas de autorretención de la reivindicación 10 en donde:

- (i) los cortes están espaciados a una distancia de al menos la mitad del diámetro de la fibra monofilamento, compensados entre sí, colocados en un patrón helicoidal, superpuestos, ordenados, escalonados, aleatorios, bidireccionales, unidireccionales o combinaciones de los mismos a lo largo de la sutura de autorretención; o  
30 (ii) la longitud del corte para fabricar los retenedores es entre un cuarto y el doble del diámetro de la fibra de monofilamento.

35 12. Las suturas de autorretención de la reivindicación 4, en donde las suturas contienen menos de 20 unidades de endotoxina (UE) por sutura; o las suturas se han esterilizado por óxido de etileno, irradiación con haz de electrones o irradiación gamma.

13. Las suturas de autorretención de la reivindicación 4, en donde las suturas están trenzadas.

40 14. Las suturas de autorretención de la reivindicación 4 que además comprenden un recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en una cera, polímero natural, polímero sintético, polímero reabsorbible o combinaciones de los mismos, o un aditivo seleccionado del grupo que consiste en plastificantes, nucleantes, compatibilizadores, porógenos, sustancias radiomarcadas, agentes de formación de imagen, marcadores radiopacos, agentes de contraste, colorantes y agentes bioactivos.

45 15. Las suturas de autorretención de la reivindicación 4 que comprenden además una o más agujas, un extremo en bucle o una aguja en un extremo y un bucle en el otro extremo.

50 16. Las suturas de autorretención de la reivindicación 4 en donde la sutura comprende una combinación de poli-4-hidroxitirato o un copolímero del mismo con un polímero natural, polímero sintético o segundo polímero absorbible en donde el segundo polímero absorbible comprende un monómero seleccionado del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno o  $\epsilon$ -caprolactona.

55 17. La sutura de autorretención de la reivindicación 4 en donde la sutura comprende poli-4-hidroxitirato o un copolímero del mismo y el peso molecular promedio en peso del poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo está entre 50 kD y 1200 kD.

60 18. Las suturas de autorretención de la reivindicación 4 en donde la sutura es un componente de un dispositivo seleccionado del grupo que consiste en una sutura trenzada, sutura híbrida de fibras monofilamento y multifilamento, trenzas, ligaduras, mallas tricotadas o tejidas, tubos tricotados, mallas monofilamento, mallas multifilamento, parche, dispositivo de curación de heridas, vendaje, apósito para heridas, apósito para quemaduras, apósito para úlceras, sustitutivo cutáneo, hemostático, dispositivo de reconstrucción traqueal, dispositivo de rescate de órganos, sustitutivo de la duramadre, parche de la duramadre, dispositivo de reparación o regeneración nerviosa, dispositivos de reparación de hernias, malla de hernia, tapón de hernia, dispositivo para soporte temporal para heridas o tejidos,  
65 armazón para ingeniería tisular, dispositivo de regeneración/repación guiada de tejidos, membrana antiadhesión, barrera de adhesión, membrana de separación de tejidos, membrana de retención, cabestrillo, dispositivo para la

reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo de suspensión uretral, dispositivo para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dispositivo para el tratamiento del reflujo vesicoureteral, dispositivo de reparación de vejiga, dispositivo de reparación del músculo del esfínter, anclaje para sutura, anclaje óseo, dispositivo de reparación de ligamentos, dispositivo de aumento de ligamentos, injerto de ligamento, dispositivo de reparación del ligamento cruzado anterior, dispositivo de reparación de tendones, injerto tendinoso, dispositivo de aumento de tendones, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación de menisco, dispositivo de regeneración de menisco, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, dispositivo de fusión espinal, endoprótesis vasculares, incluidas coronaria, cardiovascular, periférica, uretérica, uretral, urológica, gastroenterológica, nasal, ocular o endoprótesis neurológicas y revestimientos de endoprótesis, injerto de endoprótesis, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, dispositivo de reparación de defectos en el tabique intracardiaco, parche pericardiaco, válvula para venas, válvula cardíaca, injerto vascular, dispositivo de regeneración miocárdica, malla periodontal, membrana de regeneración de tejido guiada para tejido periodontal, dispositivo de embolización, dispositivo de anastomosis, dispositivo de sembrado de células, dispositivo de liberación controlada, dispositivo de administración de fármaco, dispositivo de cirugía plástica, dispositivo de levantamiento de senos, dispositivo de mastopexia, dispositivo de reconstrucción mamaria, dispositivo de aumento de senos, reducción de senos, dispositivo de remodelación o reorientación, dispositivos para la reconstrucción mamaria después de una mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivo reconstructivo facial, dispositivo de levantamiento de la frente, dispositivo de levantamiento de las cejas, dispositivo de levantamiento de los párpados, dispositivo de levantamiento facial, dispositivo de ritidectomía, dispositivo de levantamiento de sutura para levantar y soportar zonas flácidas de la cara, de las cejas y del cuello, dispositivo de rinoplastia, dispositivo para aumento malar, dispositivo de otoplastia, dispositivo de elevación del cuello, dispositivo de mentoplastia, dispositivo de reparación cosmética y dispositivo para revisión de cicatrices faciales.

19. Un método para preparar las suturas de autorretención de la reivindicación 4 que comprende:

- 25 (a) hilar y orientar una fibra de monofilamento de poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo en donde la dureza de indentación superficial promedio es de al menos 0,07 GPa; y  
 (b) insertar retenedores en la fibra de monofilamento para formar suturas de autorretención, en donde la resistencia a la tracción por tirón recto de la sutura de autorretención es igual o mayor que la norma de resistencia a la tracción por tirón de nudo mínima promedio establecida por la USP para una sutura del tamaño correspondiente; y  
 30 opcionalmente, en donde la sutura de autorretención comprende además una aguja en un extremo o agujas en ambos extremos de la fibra de sutura.

20. El método de la reivindicación 19, en donde la fibra de monofilamento orientado tiene un módulo de Young mayor de 860 MPa.

21. El método de la reivindicación 19, en donde la sutura de autorretención comprende uno o más de los siguientes: (i) una distancia entre cualesquiera dos retenedores de 0-25 mm, (ii) una longitud de cualquier retenedor de entre 0,01-10 mm, (iii) un retenedor colocado en un ángulo de entre 5 y 60 grados, en donde el ángulo se mide con respecto al eje longitudinal de la fibra de monofilamento, (iv) un retenedor colocado con una profundidad en la fibra de monofilamento de entre 1 y 350  $\mu\text{m}$ , (v) un retenedor colocado con una profundidad en la fibra de monofilamento de hasta el 40 % del diámetro de la fibra de monofilamento y (vi) los retenedores se colocan en configuraciones ordenadas, aleatorias, en espiral, escalonadas o superpuestas.

22. La sutura de autorretención absorbible de la reivindicación 4 para su uso en implantación en el cuerpo; opcionalmente, en donde la sutura de autorretención es para su uso en obstetricia y cirugía ginecológica, miomectomía, histerectomía, sacrocolpopexia, parto por cesárea, cirugía ortopédica, reparación de ligamentos y tendones, cierre de heridas, reducción de la reducción de cicatriz amplia, hernias heridas, cirugía plástica, procedimientos de estiramiento, mastopexia, reconstrucción mamaria, aumento de senos, estiramiento de senos, elevación del pezón, estiramiento facial, estiramiento de la frente, estiramiento de cuello, estiramiento de las cejas, estiramiento de párpados, cantopexia lateral, hemostasia, cirugía cardiovascular, anastomosis, cierre abdominal, procedimientos laparoscópicos y nefrectomía parcial.

23. El método para fabricar las suturas de autorretención de la reivindicación 19 que comprende:

- 55 (i) secar la resina P4HB a granel en forma de gránulos hasta que tenga un contenido de agua de menos de 300 ppm usando un sistema de bomba de vacío de paletas giratorias,  
 (ii) transferir los gránulos secos a la tolva de alimentación del extrusor equipado con una purga de nitrógeno seco para mantener los gránulos secos,  
 60 (iii) suministrar por gravedad los gránulos de P4HB en una sección de suministro fría, introducir los gránulos en el barril del extrusor, suministrar la resina calentada y ablandada a una bomba dosificadora calentada (bomba de fusión), y desde la bomba dosificadora suministrar la resina en un bloque calentado y un conjunto de hilado de ocho orificios, usando un perfil de procesamiento de 40 °C a 260 °C para temperaturas, y de 2,76 MPa a 13,8 MPa (400 psi a 2.000 psi) para presiones,  
 65 (iv) inactivar con agua los monofilamentos de P4HB fundidos,  
 (v) transportar los filamentos inactivados en una línea de orientación multifase y estirar al menos 6X su longitud

original sin relajación de la fibra, antes de enrollar la fibra de monofilamento de P4HB de alta resistencia en carretes  
y  
(vi) insertar retenedores en la fibra de monofilamento de P4HB de alta resistencia.

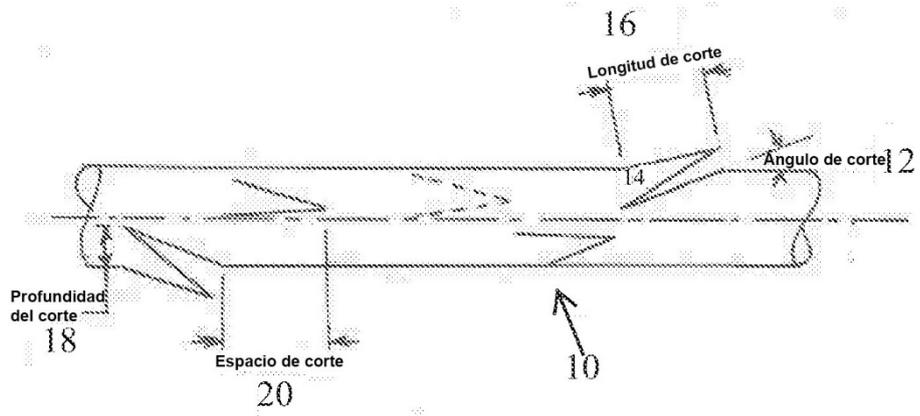


FIG 1.