

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 692**

51 Int. Cl.:
B29C 45/00 (2006.01)
A61L 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08806125 .4**
96 Fecha de presentación: **30.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2293914**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

54 Título: **Procedimiento de moldeo de poli(1,4-dioxanona)**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2012

73 Titular/es:
CEREBEL-INVEST SA
1 Boulevard de Grancy
1001 Lausanne, CH

72 Inventor/es:
LE GOFF, Philippe y
ANDRIEU, Raymond

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 384 692 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

Procedimiento de moldeo de poli(1,4-dioxanona).

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de moldeo de poli(1,4-dioxano) con vistas a la fabricación de un dispositivo médico biorresorbible.

Desde hace casi 50 años, no ha parado de aumentar el interés del campo médico por unos implantes quirúrgicos a base de materiales no permanentes destinados a desaparecer a lo largo del tiempo.

- 10 Estos materiales son generalmente calificados de "biodegradables", "bioerosionables", "bioabsorbibles" o "biorresorbibles". En el marco de la presente solicitud, se utilizarán preferentemente el término de "biorresorbible" o "biodegradable".

- 15 En el caso de los implantes biodegradables, se plantea la cuestión de la inocuidad de los productos de degradación del material en la medida en la que la totalidad de la materia constitutiva del implante o del dispositivo médico se libera en el organismo del paciente para ser transformada y/o metabolizada en el mismo.

- 20 Entre los materiales poliméricos biodegradables, se distinguen generalmente los materiales biológicos de origen natural, tales como el colágeno o la celulosa, y los polímeros de síntesis. La variedad de los polímeros biodegradables disponibles y compatibles con una utilización médica sigue estando, sin embargo, en la actualidad aún relativamente poco extendida, lo cual limita más o menos directamente la gama de propiedades mecánicas de los dispositivos médicos susceptibles de ser fabricados a partir de éstos.

- 25 Durante los dos últimos decenios, se han propuesto numerosas estructuras poliméricas potencialmente biodegradables mediante un proceso de hidrólisis sin que ninguna haya alcanzado un estado de desarrollo suficiente para que se pueda considerar una utilización en el campo de los dispositivos médicos.

- 30 En este contexto, al principio de los años 2000, fueron aprobados principalmente cinco polímeros por la *Federal Drug Administration* (FDA), con vistas a su utilización en implantes. Estos cinco polímeros son el poli(ácido láctico), el poli(ácido glicólico), los poli(dioxanona), los poli(caprolactona) y los poli(anhídrido). Evidentemente, los copolímeros que contienen dos tipos de monómeros, o más, constitutivos de estos homopolímeros presentan una inocuidad comparable a éstos.

- 35 Los poli(dioxanona) y en particular la poli(1,4-dioxanona) son conocidos por degradarse mediante hidrólisis sin generar productos de degradación tóxicos. La polidioxanona ofrece además la ventaja de degradarse *in vivo* según un procedimiento de hidrólisis solo, dicho de otra forma la cinética de degradación de la polidioxanona no se modificada mediante procesos enzimáticos.

- 40 Sin embargo, las aplicaciones de dispositivos médicos a base de poli(dioxanona) siguen siendo limitadas puesto que este polímero es difícil de utilizar y tiene fama de dar, después de la puesta en forma, unos materiales con propiedades mecánicas mediocres.

- 45 Se conocen diferentes procedimientos de moldeo a partir de los documentos US nº 4.490.326, US nº 5.234.449, US nº 4.444.927, US nº 5.869.597 y EP 1 591 487.

El problema que se propone resolver la invención es la realización de una pieza moldeada con una alta cristalinidad.

- 50 El objeto de la presente invención se distingue en particular del documento US nº 4.490.326 considerado como el estado de la técnica más cercano por las características esenciales a) y b) de la reivindicación independiente 1.

Además, ninguno de los documentos anteriores muestra ni pone de manifiesto dichas características; en particular, en estos documentos no se sugiere la alta temperatura del molde.

- 55 La patente US nº 4.490.326 propone un procedimiento de moldeo por inyección de polidioxanona con vistas a la fabricación de dispositivos quirúrgicos implantables, biorresorbibles, que presentan una combinación satisfactoria de propiedades mecánicas (resistencia mecánica, firmeza, flexibilidad, integridad funcional). Este documento recomienda el moldeo por inyección de la polidioxanona a partir de una masa fundida que tiene una temperatura lo más próxima posible a la temperatura de fusión de la polidioxanona ($P_f = 109-110^{\circ}\text{C}$). Así, la patente
60 US nº 4.490.326 describe que la polidioxanona previamente fundida en una extrusora, que presenta una temperatura comprendida entre 110°C y 140°C , y preferentemente entre 110° y 115°C , se inyecta en un molde mantenido a una temperatura como máximo igual a 35°C , y se mantiene bajo presión durante un tiempo suficiente para obtener el endurecimiento total o parcial de la pieza, antes de ser desmoldada.

- 65 Si es verdad que dicho procedimiento de moldeo permite obtener unas piezas moldeadas que presentan, en el momento del desmoldeo, una combinación de propiedades mecánicas bastante satisfactorias, es importante

también que estas propiedades perduren durante un tiempo suficientemente largo, en particular durante el almacenamiento de la pieza moldeada, para poder considerar una aplicación a escala industrial. Ahora bien, la solicitante ha observado que las condiciones de fabricación de las piezas moldeadas influían notablemente en estas propiedades mecánicas, que desafortunadamente no se mantenían a lo largo del tiempo. Al cabo de un periodo de almacenamiento a temperatura ambiente de aproximadamente un mes, las piezas moldeadas eran quebradizas y desmenuzables. Su resistencia mecánica insuficiente impedía entonces utilizarlas como implantes biorresorbibles. Se entenderá fácilmente que esta no perennidad de las propiedades mecánicas de las piezas moldeadas es un inconveniente considerable en la perspectiva de una comercialización de dispositivos médicos implantables a base de polidioxanona.

En el marco de sus investigaciones, que pretenden poner a punto nuevos dispositivos médicos implantables a base de materiales poliméricos biorresorbibles, la solicitante ha constatado con sorpresa que, contrariamente a las enseñanzas de la patente US nº 4.490.326, el moldeo de polidioxanona a temperaturas superiores a las recomendadas en este documento permitía obtener unas piezas moldeadas que no sólo presentaban unas propiedades mecánicas satisfactorias, sino que conservaban ventajosamente estas propiedades durante varios meses.

La solicitante ha constatado por otro lado que, para obtener las propiedades mecánicas interesantes a partir de una masa fundida de polidioxanona calentada a una temperatura relativamente importante, es decir del orden de 145°C a 165°C, era importante no enfriar demasiado bruscamente la masa fundida para obtener una buena cristalinidad de la polidioxanona.

La presente invención tiene por consiguiente como objeto un procedimiento de moldeo de un polímero biorresorbible con vistas a la fabricación de un dispositivo médico biorresorbible, que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- (a) calentar una poli(1,4-dioxanona), en ausencia de cualquier disolvente de este polímero, hasta una temperatura de masa comprendida entre 145°C y 165°C,
- (b) moldear mediante inyección la masa fundida, obtenida en la etapa (a), en un molde que se encuentra a una temperatura inferior en 80°C a 115°C a la temperatura de masa de la poli(1,4-dioxanona),
- (c) enfriar el molde hasta la solidificación de la masa de poli(1,4-dioxanona), y
- (d) desmoldar la pieza así obtenida.

El término "temperatura de masa" utilizado en la presente invención designa la temperatura de la polidioxanona, medida con la ayuda de un termómetro en el centro de la masa fundida. Esta temperatura de masa es inferior a la temperatura de consigna del dispositivo de calentamiento y también inferior a la temperatura del crisol que sirve para fundir el polímero.

En el marco de ensayos sistemáticos realizados a diferentes temperaturas, la solicitante ha constatado que era posible modificar las propiedades mecánicas de los materiales poliméricos moldeados obtenidos seleccionando de manera apropiada la temperatura de masa durante la etapa (a): unas temperaturas comprendidas en la mitad superior de la gama reivindicada dan lugar así a unos materiales poliméricos moldeados más bien rígidos, mientras que unas temperaturas de calentamiento comprendidas en la mitad inferior de esta gama dan unos materiales más bien flexibles.

Por consiguiente, en un modo de realización del procedimiento de la invención, cuando se trata de obtener unos materiales de poli(1,4-dioxanona) flexibles, se calienta la poli(1,4-dioxanona) en la etapa (a) hasta una temperatura de masa comprendida entre 145°C y 155°C.

En otro modo de realización del procedimiento, cuando se trata, por el contrario, de preparar unos materiales relativamente más rígidos, se calienta la poli(1,4-dioxanona) en la etapa (a) hasta una temperatura de masa comprendida entre 155°C y 165°C.

De manera general, los materiales moldeados más interesantes son los preparados a partir de una masa fundida calentada a una temperatura de masa próxima de 155°C, dicho de otra manera, la temperatura de masa de la poli(1,4-dioxanona) en la etapa (a) está comprendida preferentemente entre 148°C y 162°C, en particular entre 152°C y 158°C, e idealmente entre 154°C y 156°C.

Con el fin de prevenir eventuales degradaciones térmicas de la polidioxanona, es deseable que la etapa de calentamiento (etapa (a)) del procedimiento de la invención tenga una duración relativamente corta, preferentemente tanto más limitada por cuanto que la temperatura de masa es elevada. De manera general, la duración total de la etapa de calentamiento (a), que comprende la fase de elevación de temperatura y la fase de mantenimiento de la temperatura antes del moldeo, es inferior a 60 minutos, preferentemente inferior a 45 minutos, en particular está comprendida entre 10 y 30 minutos.

La fusión de la polidioxanona se puede realizar, por ejemplo, en un crisol, colocado sobre una placa calefactora eléctrica. Teniendo en cuenta la viscosidad elevada de la masa fundida de polidioxanona, esta etapa de fusión se realiza preferentemente en ausencia de agitación mecánica.

La poli(1,4-dioxanona) utilizada en el procedimiento de la presente invención tiene preferentemente una masa molecular relativamente poco elevada que es tal que su viscosidad inherente, medida en disolución al 0,1% en peso en hexafluoroisopropanol (HFIP) a una temperatura de 30°C, está comprendida entre 1,1 y 1,8 dl/g, y comprendida preferentemente entre 1,2 y 1,6 dl/g. Esta gama de viscosidad inherente, y por lo tanto esta masa molecular del polímero, se prefiere debido a las buenas propiedades mecánicas conferidas a las piezas moldeadas obtenidas y al comportamiento compatible con las obligaciones térmicas y cinéticas del procedimiento de moldeo de la presente invención.

Tal como se ha indicado anteriormente, la temperatura del molde en el que se inyecta la masa fundida de poli(1,4-dioxanona) es inferior en 80°C a 115°C a la de la temperatura de masa del polímero fundido. Esta diferencia de temperatura entre el polímero inyectado y el molde garantiza un buen aspecto de la superficie de la pieza obtenida y una cristalización suficiente para conferir a la pieza una resistencia mecánica satisfactoria. En un modo de realización preferido del procedimiento de la invención, la temperatura del molde en la etapa (b) es inferior en 85°C a 105°C, preferentemente inferior en 90 a 100°C a la temperatura de masa de la poli(1,4-dioxanona) de la etapa (a).

La introducción del polímero fundido en el molde se puede realizar por ejemplo mediante inyección del contenido de fusión en el molde receptor. Para ello, el fondo del crisol se vuelve móvil con el fin de permitir la inyección de la materia fundida por un efecto de pistón provocado por la presión ejercida por el gato de una prensa hidráulica sobre la cara externa del fondo móvil del crisol. El crisol, en combinación con un embudo apropiado fijado sobre el molde, actúa así como una jeringa de inyección de la materia fundida.

Es muy recomendable mantener la masa fundida, después de la inyección en el molde, durante un cierto tiempo bajo la presión de inyección.

La duración del mantenimiento bajo presión de la masa fundida de la polidioxanona en el molde depende del tamaño y de la geometría de la pieza, de la temperatura del molde y de la velocidad de enfriamiento de éste durante la etapa (c). El experimento muestra que es conveniente una duración comprendida entre 5 segundos y 40 segundos y que una duración comprendida entre 10 y 20 segundos es particularmente ventajosa.

Después de la inyección de la poli(1,4-dioxanona) fundida, el molde, inicialmente a la temperatura indicada anteriormente, se enfría lentamente. Este enfriamiento se puede realizar mediante simple detención del calentamiento y disipación del calor, o bien mediante enfriamiento activo del molde, por ejemplo mediante contacto con una superficie fría.

La duración total de la fase de enfriamiento (etapa (c)) está comprendida preferentemente entre 1 y 30 minutos, en particular entre 2 y 10 minutos.

La pieza de poli(1,4-dioxanona) endurecida se desmolda preferentemente, en la etapa (d), sólo cuando su temperatura de superficie ha alcanzado un valor inferior a 50°C, preferentemente comprendido entre la temperatura ambiente y 45°C.

La presente invención tiene asimismo por objeto una pieza moldeada en poli(1,4-dioxanona) susceptible de ser obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente. Las piezas de poli(1,4-dioxanona) obtenidas según el procedimiento de la presente invención tienen en efecto unas propiedades diferentes de las de las piezas moldeadas de polidioxanona, preparadas según la técnica anterior. Se caracterizan, en particular, por una estabilidad más elevada de las propiedades mecánicas a lo largo del tiempo. Las piezas de poli(1,4-dioxanona) obtenidas según el procedimiento de la presente invención no se vuelven quebradizas al cabo de sólo un mes y se pueden conservar, antes de la implantación, durante por lo menos 12 meses, generalmente durante por lo menos 24 meses a partir del desmoldeo.

Por último, la presente invención tiene asimismo por objeto un dispositivo médico constituido por dicha pieza moldeada en poli(1,4-dioxanona), fabricado a partir de esta, por ejemplo mediante conformado y/o que contiene por lo menos dicha pieza.

Ejemplo

Se introducen 3,0 g de poli(1,4-dioxanona) (viscosidad inherente de 1,4 dl/g, a 30°C en HFIP) en un crisol de fusión de fondo móvil, y se coloca el crisol que contiene el polímero sobre una placa calefactora previamente regulada a aproximadamente 220°C. Se introduce un termómetro en el centro de la masa fundida. Paralelamente, se acondiciona un molde a una temperatura comprendida entre 50 y 60°C.

ES 2 384 692 T3

5 Cuando la temperatura de la masa de la poli(dioxanona) medida con la ayuda del termómetro alcanza aproximadamente 148 a 152°C, y procurando que la duración de calentamiento no exceda de 30 minutos, se coloca el crisol en posición inversa sobre el embudo del molde y se acciona el gato de una prensa hidráulica con el fin de inyectar la polidioxanona fundida en el molde. La presión del gato sobre el fondo móvil del crisol se mantiene durante aproximadamente 15 segundos.

10 El gato se levanta después y el crisol se desacopla del molde. Se enfría el molde colocándolo durante aproximadamente 5 minutos sobre una placa mantenida a la temperatura ambiente. Se abre después el molde y se extrae la pieza moldeada con la ayuda de una pinza Bruxelles.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de moldeo de un polímero biorresorbible con vistas a la fabricación de un dispositivo médico biorresorbible, que comprende las etapas sucesivas siguientes:
- (a) calentar una poli(1,4-dioxanona), en ausencia de cualquier disolvente de este polímero, hasta una temperatura de masa comprendida entre 145°C y 165°C,
- 10 (b) moldear mediante inyección la masa fundida, obtenida en la etapa (a), en un molde que se encuentra a una temperatura inferior en 80°C a 115°C a la temperatura de masa de la poli(1,4-dioxanona),
- (c) enfriar el molde hasta solidificación de la masa de poli(1,4-dioxanona), y
- 15 (d) desmoldear la pieza así obtenida.
2. Procedimiento de moldeo según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta la poli(1,4-dioxanona) en la etapa (a) hasta una temperatura de masa comprendida entre 148°C y 162°C, preferentemente entre 152°C y 158°C, y en particular entre 154°C y 156°C.
- 20 3. Procedimiento de moldeo según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta la poli(1,4-dioxanona) en la etapa (a) hasta una temperatura de masa comprendida entre 145°C y 155°C.
4. Procedimiento de moldeo según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta la poli(1,4-dioxanona) en la etapa (a) hasta una temperatura de masa comprendida entre 155°C y 165°C.
- 25 5. Procedimiento de moldeo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura del molde en la etapa (b) es inferior en 85°C a 105°C, preferentemente inferior en 90 a 100°C a la temperatura de masa de la poli(1,4-dioxanona) de la etapa (a).
- 30 6. Procedimiento de moldeo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la poli(1,4-dioxanona) tiene una masa molecular tal que su viscosidad inherente, medida en disolución al 0,1% en peso en el hexafluoroisopropanol (HFIP) a una temperatura de 30°C, está comprendida entre 1,1 y 1,8 dl/g, y preferentemente entre 1,2 y 1,6 dl/g.
- 35 7. Procedimiento de moldeo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la duración total de la etapa de calentamiento (a) es inferior a 60 minutos, preferentemente inferior a 45 minutos, en particular está comprendida entre 10 y 30 minutos.
- 40 8. Procedimiento de moldeo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la duración de la etapa de enfriamiento (etapa (c)) está comprendida entre 1 y 30 minutos, preferentemente entre 2 y 10 minutos.
9. Procedimiento de moldeo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la pieza de poli(1,4-dioxanona) se desmolda (etapa (d)) cuando su temperatura de superficie de la pieza es inferior a 50°C, preferentemente comprendida entre la temperatura ambiente y 45°C.