

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 112**

51 Int. Cl.:

A61L 15/22 (2006.01)
A61L 17/12 (2006.01)
A61L 27/26 (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2007 E 07763255 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **26.11.2008 EP 1993621**

54 Título: **Polímeros y copolímeros de ácido poliláctico endurecidos**

30 Prioridad:

07.02.2006 US 765808 P
07.02.2006 US 765840 P
12.05.2006 US 747144 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2013

73 Titular/es:

TEPHA, INC. (100.0%)
99 HAYDEN AVENUE, SUITE 360
LEXINGTON, MASSACHUSETTS 02421, US

72 Inventor/es:

RIZK, SAID;
MARTIN, DAVID, P.;
HO, KICHERL;
GANATRA, AMIT y
WILLIAMS, SIMON, F.

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 112 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

Campo de la invención

5 [0001] La presente invención se refiere generalmente a composiciones poliméricas que pueden ser procesadas en diferentes formas extruidas así como moldeadas, incluyendo fibras, tubos, películas, no-tejidos, componentes moldeados por inyección o termoformados, cuyos productos tienen propiedades físicas sustancialmente uniformes, e integridad física y termo-mecánica. Las composiciones comprenden polímeros o copolímeros de ácido poliláctico y polímeros o copolímeros que comprenden 4-hidroxibutirato.

Antecedentes de la invención

10 [0002] El ácido poliláctico (PLA) es un poliéster alifático que se puede preparar, por ejemplo, por condensación directa de ácido láctico, condensación deshidratante azeotrópica, y mediante polimerización por apertura de anillo de lactida. En este último caso, el producto se refiere a veces como polilactida. Las proporciones relativas de los enantiómeros ópticamente activos, ácidos lácticos D y L, que se incorporan en el polímero, determinan las propiedades específicas del PLA. Variar las proporciones de enantiómero puede dar lugar a composiciones de polímero que son amorfas o hasta 40% cristalinas, con temperaturas de transición vítrea (T_g) que van desde unos 50°C a 80°C, y puntos de fusión (T_m) que van desde unos 130°C a 180°C.

20 [0003] El alargamiento de rotura del ácido poliláctico L (PLLA) es, sin embargo, normalmente de sólo varios puntos porcentuales. El polímero tiene una temperatura de transición vítrea muy por encima de la temperatura ambiente, y por lo tanto, los objetos conformados de PLLA tienden a ser frágiles y vítreos a temperatura ambiente. Varios métodos han sido utilizados para aumentar el alargamiento de rotura del PLLA. El procesamiento por fusión del polímero, seguido por la orientación a temperaturas por encima de la temperatura de transición vítrea, puede dar lugar a objetos conformados con alargamiento de rotura algo mejorado. Sin embargo, estos objetos son por lo general rígidos debido al módulo de elasticidad relativamente alto de los polímeros.

25 [0004] La incorporación de ácido láctico D en combinación con la orientación puede producir mejoras adicionales. Por ejemplo, la incorporación de ácido láctico D en un nivel del 2% en una película orientada aumenta el alargamiento de rotura al 5-10%. Este último puede aumentar aún más a 78-97% con la incorporación de alrededor de 6% de ácido láctico D. La orientación y la incorporación de ácido láctico D también se ha utilizado para mejorar la tenacidad de las fibras de PLA. Fibras de PLA extruidas por fusión con alargamiento de rotura de un 50-60% se encuentran disponibles comercialmente bajo el nombre comercial de Ingeo™ PLA (Cargill, MN). El módulo de estos objetos, sin embargo, sigue siendo relativamente alta.

30 [0005] Los científicos de polímeros también han investigado polímero mezclas de PLA con otros polímeros y aditivos para mejorar las propiedades del PLA, por ejemplo, para mejorar la tenacidad y disminuir la rigidez. Por ejemplo, se ha informado sobre mezclas de PLA con otros PLAs y copolímeros, policaprolactona, poli-3-hidroxibutirato-co-3-hidroxisuccinato (PHBV), poli-R-3-hidroxibutirato (PHB), poli-R;S-3-hidroxibutirato, poli-3-hidroxiocetanoato, poli (hexametilensuccinato), poli (butilensuccinato), poli (etileno / butilensuccinato), poli (óxido de etileno), poli (fosfaceno), poli (anhídrido sebácico), poli (alcohol vinílico) y poli (acetato de vinilo) (Tsuji, H., Polyesters, III, 4:129-177 (2002)). También se ha informado sobre mezclas de PLA que comprenden múltiples componentes. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. No. 5.939.467 a Wnuk et al. revela mezclas que comprenden PLA, polihidroxiálcanoatos, y poliuretano o policaprolactona. Estos enfoques han encontrado diferentes grados de éxito porque muchos polímeros son inmiscibles cuando se mezclan, creando una separación de fases no deseada durante el proceso, y / o tales mezclas presentan bajas propiedades mecánicas. Estas dificultades se ven agravadas en el procesamiento de fibras y películas, donde el tiempo de procesamiento es a menudo mucho más corto.

[0006] Sería por tanto deseable identificar polímeros que podrían mezclarse con PLA y sus copolímeros, que proporcionen una mezcla con tenacidad mejorada y menor rigidez.

[0007] Es por tanto un objeto de esta invención proporcionar mezclas más tenaces de PLA y sus copolímeros.

45 [0008] Es otro objeto de esta invención proporcionar mezclas de PLA y sus copolímeros con valores de rigidez inferiores.

[0009] Es otro objeto más de esta invención proporcionar mezclas de PLA y sus copolímeros con alargamiento de rotura mejorado

50 [0010] Es aún otro objeto de esta invención proporcionar mezclas de PLA y sus copolímeros que puedan ser procesadas en objetos conformados, tales como fibras, películas, artículos moldeados, y no-tejidos.

Resumen de la Invención

[0011] Se divulgan composiciones endurecidas de PLA y copolímeros de PLA, que también tienen bajos valores de módulo de elasticidad y mayor alargamiento de rotura. Estas composiciones endurecidas se preparan mezclando PLA y copolímeros PLA con poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros. Se ha encontrado que mezclar poli-4-hidroxibutirato con

PLA y sus copolímeros para imparte propiedades ventajosas a la mezcla resultante. Estas composiciones, y los objetos formados a partir de estas composiciones, tienen mejor tenacidad y menor rigidez que los polímeros o copolímeros de ácido poliláctico solos.

Breve Descripción de los Dibujos

5 [0012]

La figura 1 es la estructura química de poli-4-hidroxibutirato (P4HB, biomaterial TephaFLEX®).

La figura 2 muestra algunas de las vías conocidas de biosíntesis para la producción de P4HB. Enzimas de ruta son: 1. Deshidrogenasa succínica semialdehído, 2. Deshidrogenasa 4-hidroxibutirato, 3. Oxidorreductasa diol, 4. Deshidrogenasa aldehído, 5. Coenzima A transferasa y 6. PHA sintetasa.

10 **Descripción Detallada de la Invención**

[0013] Se han desarrollado mezclas endurecidas que comprenden PLA y sus copolímeros que tienen propiedades mejoradas.

I. Definiciones

15 [0014] "Poli-4-hidroxibutirato" como se usa aquí en general significa un homopolímero que comprende unidades 4-hidroxibutirato. Se puede aquí hacer referencia a él como P4HB o biomaterial TephaFLEX® (fabricado por Tepha, Inc., Cambridge, MA).

[0015] "Copolímeros de poli-4-hidroxibutirato" como generalmente se usa en este documento, significa cualquier polímero que comprende 4-hidroxibutirato con una o más unidades de hidroxiácidos diferentes.

20 [0016] "Mezcla", como se utiliza generalmente en este documento significa una combinación física de polímeros diferentes, en lugar de un copolímero compuesto por dos o más monómeros diferentes que están unidos por polimerización.

[0017] "La tenacidad" se refiere a una propiedad de un material en virtud de la cual puede absorber energía; el trabajo real por unidad de volumen o unidad de masa de material que se requiere para romperlo. La tenacidad es generalmente proporcional al área bajo la curva carga-alargamiento de tracción tal como la curva tensión de tracción-deformación. (Enciclopedia Rosato de Plásticos y Diccionario, Oxford University. Press, 1993.)

25 [0018] "Rigidez" se refiere a una propiedad del material para resistir un cambio en la forma. Para las fibras, suele ser medida como el módulo de tracción o módulo de Young y es la pendiente inicial de la curva tensión deformación. Para otros artículos conformados, como productos moldeados, la rigidez podría referirse a la capacidad del material para resistir la flexión.

30 [0019] "Alargamiento" o extensibilidad de un material significa la cantidad de aumento de la longitud resultante de, por ejemplo, la tensión para romper una muestra. Se expresa generalmente como un porcentaje de la longitud original. (Enciclopedia Rosato de Plásticos y Diccionario, Oxford University. Press, 1993.)

35 [0020] "PLA", como se usa aquí, se refiere a un polímero que comprende una unidad de ácido láctico monómero. El polímero puede ser referido como ácido poliláctico o polilactida. Puede ser un homopolímero o copolímero. Las unidades de repetición de ácido láctico pueden ser ácido L-láctico, ácido D-láctico, o ácido D, L-láctico. Los copolímeros pueden comprender también unidades monoméricas distintas de ácido láctico, como por ejemplo, pero no limitado a, el ácido glicólico.

[0021] "Peso Molecular " como se usa aquí, salvo que se especifique otra cosa, se refiere al peso molecular promedio(Mw), a diferencia del peso molecular promedio en número (Mn).

40 [0022] "Absorbible", como se utiliza aquí generalmente significa que el material se descompone en el cuerpo y eventualmente se elimina del cuerpo.

[0023] "Biocompatible", como se utiliza aquí generalmente significa que la respuesta biológica al material o dispositivo es apropiada para la aplicación previsto del dispositivo in vivo. Todos los metabolitos de estos materiales también deben ser biocompatibles.

45 [0024] "Compostable", como se utiliza aquí generalmente significa la capacidad del material para someterse a degradación física, química, térmica y / o biológica en una instalación municipal de compostaje de residuos sólidos de tal manera que el material se divide en, o pasa de otra forma a formar parte de, compost utilizable terminado.

II. Composiciones Poliméricas

A. Polímeros PLA

5 [0025] Los polímeros de ácido poliláctico o polilactida (en adelante denominados conjuntamente "PLA") comprenden una unidad monomérica de ácido láctico, que puede ser ácido L-láctico, ácido D-láctico, o una mezcla de ácido D, L-láctico. Ejemplos de polímeros PLA disponibles en el mercado son el ácido poliláctico vendido por NatureWorks® (Cargill, MN), LACEA® vendido por Mitsui Chemical (Tokio, Japón), y Resomer vendido por Boehringer Ingelheim (Ingelheim am Rhein, Alemania). En una modalidad preferida, el PLA está en una forma semi-cristalina con al menos 80 moles por ciento de la unidad de repetición que sea L-lactida o D-lactida, y aún más preferiblemente 95 moles por ciento. Si se desea puede usarse más de una composición de PLA. Por ejemplo, se pueden utilizar dos polímeros PLA con diferentes pesos moleculares o temperaturas de fusión. Los copolímeros de PLA pueden comprender también unidades monoméricas distintas del ácido láctico. Un copolímero PLA preferido comprende ácido glicólico, y está disponible comercialmente, por ejemplo, bajo el nombre comercial de Vicryl®.

B. Polímeros que comprenden 4-Hidroxibutirato

15 [0026] Tephra, Inc., de Cambridge, MA produce poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros del mismo mediante métodos transgénicos de fermentación. Poli-4-hidroxibutirato es un poliéster termoplástico fuerte plegable que se produce por un proceso de fermentación, como se describe en la patente U.S. No. 6.548.569 de Williams et al. A pesar de su ruta de biosíntesis, la estructura del poliéster es relativamente simple (Figura 1). El polímero pertenece a una clase más amplia de materiales llamados polihidroxicanoatos (PHA) que son producidos por numerosos microorganismos (ver: Steinbüchel A., et al Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids, FEMS Microbial. Lett 128:219-228 (1995)). En la naturaleza estos poliésteres se producen en forma de gránulos de almacenamiento dentro de las células, y sirven para regular el metabolismo energético. También son de interés comercial debido a sus propiedades termoplásticas, y la relativa facilidad de la producción. Varias rutas de biosíntesis se conocen actualmente para producir P4HB, como se muestra en la Figura 2. La síntesis química de P4HB se ha intentado, pero ha sido imposible producir el polímero con un peso molecular suficientemente alto necesario para la mayoría de las aplicaciones (Hori, Y., et al., Polymer 36:4703-4705 (1995)).

20 [0027] Copolímeros de P4HB incluyen 4-hidroxibutirato copolimerizado con 3-hidroxibutirato o ácido glicólico (Patente U.S. N° publicación 20030211131 de Martin y Skraly, Patente U.S. N° 6.316.262 a Huisman et al., y patente U.S. N° 6.323.010 a Skraly et al.). Métodos para controlar el peso molecular de polímeros PHA se dan a conocer por la patente U.S. N° 5.811.272 de Snell et al.

30 [0028] PHA con tasas de degradación in vivo de menos de un año se dan a conocer por la patente U.S. N° 6.548.569 de Williams et al. y WO 99/32536 por Martin et al. Las aplicaciones de P4HB se han revisado en Williams, SF, et al., Poliésteres, III, 4:91-127 (2002), y por Martin, D. et al. Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial, Biochem. Eng. J. 16:97-105 (2003). Dispositivos médicos y aplicaciones de P4HB también se han descrito por WO 00/56376 por Williams et al.

35 C. Otros Componentes

[0029] Las composiciones de PLA endurecidas pueden comprender otros materiales, además de los polímeros descritos anteriormente, incluyendo plastificantes, nucleantes, y compatibilizantes. Ejemplos no limitantes de plastificantes se dan a conocer por la patente U.S. N° 6.905.987 a Noda et al. Además, pueden ser añadidos otros componentes para impartir beneficios tales como, pero no limitados a, los siguientes: estabilidad, incluida estabilidad oxidativa, brillo, color, flexibilidad, resiliencia, facilidad de trabajo, capacidad de procesamiento (por adición de coadyuvantes de elaboración), modificadores de viscosidad, y control de olores. Terapéuticamente, se pueden añadir agentes profilácticos o de diagnóstico. Componentes activos, tales como fármacos y otras sustancias biológicamente activas se pueden incorporar, por ejemplo, para la liberación controlada de los fármacos u otras sustancias. También puede ser ventajoso incorporar agentes de contraste, marcadores radiopacos, o sustancias radiactivas. Para ciertas aplicaciones puede ser también conveniente incorporar rellenos, incluyendo materiales tales como dióxido de titanio, carbonato de calcio, hidroxiapatita y fosfato tricálcico.

II. Métodos de fabricación de Composiciones Endurecidas de Copolímeros PLA y PLA

50 [0030] En un método preferido, una composición endurecida de un polímero PLA o un copolímero PLA se prepara de la siguiente manera. Se selecciona un polímero PLA o un copolímero PLA y se mezcla en una relación predeterminada con un polímero o copolímero P4HB con una extrusora de doble tornillo. Si se desea, se puede añadir otros aditivos, tales como plastificantes, nucleantes, y compatibilizantes. Normalmente, el polímero PLA o copolímero estará presente de 1% a 99% en peso. La proporción exacta de PLA a P4HB será determinada por la dureza y la rigidez deseadas de la composición. El aumento de la cantidad de P4HB en la mezcla generalmente disminuirá el módulo de tracción (rigidez) y aumentará el alargamiento de rotura de la composición (y también de cualquier objeto conformado derivado de la composición). La mezcla extruída se enfría y luego se corta en gránulos en una peletizadora. Los gránulos obtenidos entonces pueden ser posteriormente procesados mediante técnicas de procesamiento de fusión o disolvente.

[0031] Las composiciones de PLA compositions endurecidas con polímeros o copolímeros P4HB se caracterizan por un alargamiento de rotura aumentado, y rigidez reducida.

III. Fabricación con Composiciones Endurecidas de PLA

5 [0032] Las composiciones poseen propiedades que son deseables en el proceso y en el producto final. Por ejemplo, las propiedades serían deseables en el procesamiento por extrusión, moldeo por inyección / compresión / soplado, recubrimiento, centrifugación, soplado, termoformado, corte por láser, soldadura térmica y los procesos de calandrado. Un experto en la materia reconocería que las composiciones son útiles en cualquier aplicación donde se desea una mayor tenacidad, elongación y / o rigidez disminuída. Las composiciones también pueden proporcionar otras propiedades deseadas, tales como mayor resistencia de fusión, características de impacto y de envejecimiento, y son
10 útiles en cualquier aplicación donde se desean estas propiedades.

[0033] Las composiciones pueden ser utilizadas en aplicaciones de productos básicos, industriales y médicas. En este último caso, las composiciones pueden ser usadas para hacer dispositivos médicos biocompatibles parcial o totalmente absorbibles. Estos dispositivos incluyen suturas, elementos de fijación de sutura, dispositivos de reparación de menisco, remaches, puntas, grapas, tornillos, placas óseas y sistemas de recubrimiento de hueso, recubrimientos biocompatibles, dispositivos de reparación de manguitos rotadores, malla quirúrgica, tejidos y paños médicos, parches de reparación, eslingas, parches cardiovasculares , soportes en ingeniería de tejidos, injertos vasculares, dispositivos de cierre vascular, globos de catéter, dispositivos antiadherencia, dispositivos de administración de fármacos, partículas de embolización, clavos ortopédicos, barreras de adherencia, stents (incluidos stents coronarios, stents periféricos, stents de carótida, stents biliares, stents de gastroenterología, stents de urología, y stents de neurología), bobinas de embolización, dispositivos guiados de reparación / regeneración de tejido, dispositivos de reparación de cartílago articular, guías de nervio, dispositivos de reparación de tendón, dispositivos intracardíacos de reparación de defectos septales (incluyendo pero no limitado a, los dispositivos de reparación de defecto septal auricular y dispositivos de cierre PFO, y dispositivos de cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA)), parches de pericardio, agentes de carga y relleno, válvulas venosas, andamios de médula ósea, dispositivos de regeneración de menisco, injertos de ligamentos y tendones, implantes oculares celulares, jaulas de fusión espinal, dispositivos de imágenes, sustitutos de piel, sustitutos duros, sustitutos de injerto óseo, espigas de hueso, apósitos para heridas, y hemostatos.

[0034] Los dispositivos también puede ser un objeto conformado usado como o en embalaje, productos de higiene personal, bolsas, utensilios, artículos desechables y / o compostables, ropa, paños quirúrgicos y guantes. El objeto conformado puede ser un artículo desechable, un artículo compostable, embalaje, productos de higiene personal, tejidos, fibra, película, objeto moldeado, bolsa, utensilios, ropa, paño quirúrgico, o guante.

[0035] La presente invención sera mayor entendida por referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Example 1: Preparación de una mezcla de polímero PLA y polímero P4HB

35 [0036] Polímero PLLA (Resomer L 214 lote # 1012474, Boehringer Ingelheim, Alemania) con una viscosidad de 5,9 dl / g (IV) fue compuesto con P4HB (poli-4-hidroxibutirato, Mw 178.000, 2,3 dl / g (IV) (Tepha, Inc., Cambridge, MA) usando un extrusor Leistritz 18 mm doble tornillo (24:1 L / D). La composición se llevó a cabo a una temperatura de 110 °C en la alimentación, y 230 ° C en la boquilla. Los polímeros se mezclaron en estado fundido, fueron extruidos en filamento de gran diámetro, se enfriaron en un baño de agua a 5-20 ° C, y se cortaron en gránulos de 2-5 mm de longitud. Los PLLA y P4HB fueron compuestos en las tres siguientes relaciones diferentes en peso: PLLA (90%): P4HB (10%); PLLA (77,5%): P4HB (22,5%), y PLLA (10%): P4HB (90%).

Example 2: Preparación de una mezcla de polímero PLA y polímero P4HB

45 [0037] Polímero PLLA (Resomer L 214 lote # 1002260, Boehringer Ingelheim, Alemania) con una alta viscosidad intrínseca de 7,0 dl / g (IV) se mezcló en seco con P4HB (poli-4-hidroxibutirato, Mw 170.000, 2,1 dl / g (IV) Tepha, Inc., Cambridge, MA) por en tambor a temperatura ambiente. El PLLA y P4HB fueron compuestos en las tres siguientes relaciones diferentes en peso: PLLA (90%): P4HB (10%); PLLA (77,5%): P4HB (22,5%), y PLLA (10%): P4HB (90%) .

Example 3: Extrusión de Fibras de mezclas PLA/ P4HB

50 [0038] Las mezclas preparadas en el Ejemplo 1 fueron extruídas como fibras monofilamento con el siguiente método. Las mezclas se secaron al vacío durante la noche a menos de 0,01% (p / p) de agua. Gránulos secos de los polímeros mezclados se introdujeron en un barril extrusor de un extrusor AJA 3/4 "de un solo tornillo (Alex James Asociados, Greer, Carolina del Sur) (24:1 L: D, 3:1 de compresión) equipado con una bomba dosificadora tipo Zenith (0,16 cc/rev) y una boquilla con hilera de un solo agujero (0,026 ", 02:01 L: D) bajo protección por nitrógeno. Los cuatro zonas de calentamiento de la extrusora se fijaron en 140°, 190°, 200° y 205°C. El bloque, bomba dosificadora y la boquilla se mantuvieron a una temperatura constante, preferiblemente 180-250°C. La presión de descarga de la bomba se mantuvo por debajo de 1500 psi mediante control de la temperatura y la velocidad de la bomba dosificadora. El sistema de hilado
55 de fibras se estableció con una zona de descenso, una zona de templado al aire, un rodillo de guía, tres devanadoras y

un captador. La fibra se orientó en línea con la extrusión estirándola en un proceso de varias etapas para proporcionar mejores propiedades físicas con relaciones de estirado de 1 a 11X. El filamento hilado extruido resultante estaba libre de todas las irregularidades de fusión. Para proporcionar óptimas propiedades físicas a la fibra, el filamento extruido se estiró entonces mediante orientación multi etapa en un tubo calentado u horno calentado o agua caliente, que se mantuvo a una temperatura superior a la temperatura de reblandecimiento del filamento extruido y luego enfriado en un baño de agua fría sin que el filamento tocara cualquier superficie hasta que se hubo enfriado suficientemente.

[0039] La fibra de monofilamento orientada producida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 se ensayó en un Analizador Mecánico MTS. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades de Mezclas PLLA-P4HB en diferentes proporciones respecto a PLLA

Muestra (% en peso)	Diámetro (mm)	Carga de rotura (kgf)	Tensión de rotura (kgf/mm ²)	Alargamiento de rotura (%)	Módulo de Young (kgf/mm ²)	Carga de nudo (kgf)
P4HB(90%):PLLA(10%)	0,309	5,05	57,4	24,3	170,9	3,01
P4HB(22,5%):PLLA(77,5%)	0,312	2,92	36,9	17,0	270,4	2,07
P4HB(10%):PLLA(90%)	0,382,	4,02	35,2	16,7	302,1	2,89
Referencia:PLLA(100%)	0,106	0,6	66,0	3,0	700,0	Nd

[0040] De la Tabla 1 es evidente que mezclar P4HB con PLLA aumenta la tenacidad del PLLA (aumenta el alargamiento de rotura), y disminuye el módulo de Young. El alcance de estos cambios aumenta al aumentar el porcentaje en peso de P4HB en la mezcla.

[0041] Nota: Las fibras en la Tabla 1 se han orientado para aumentar la Resistencia a tracción de la fibra. Mucho del alargamiento de rotura se reduce durante el proceso de orientación. (Mayor alargamiento de rotura (>200%) para tubos parcialmente orientados se describe en el Ejemplo 4.)

Ejemplo 4: Extrusión de Tubos de mezclas PLA/ P4HB

[0042] Las mezclas preparadas en el ejemplo 1 y ejemplo 2 se secaron como se describe en el Ejemplo 3 y se extruyeron en tubos con diámetros internos (DI) de 1 a 1,4 mm, y diámetros exteriores (OD) de 1,3-1,7 mm, utilizando el siguiente equipo, extrusora horizontal compresión 3:1, 1,25" 3 zonas de calor, 24,1 L/D, conectada a boquilla de tubo convencional con un puerto de entrada de aire para controlar el DI de los tubos. Un canal de agua para enfriamiento del tubo, galga láser de doble plano para medir DO en dos planos y un extractor también se utilizaron. Las temperaturas de extrusión se controlaron a 120°C para la primera zona, 240°C para la segunda zona, 265°C para la tercera zona y 248°C para la boquilla. Se controló la velocidad del tornillo entre 10 - 40. rpm y la presión de boquilla se mantuvo en 1500 psi Durante la extrusión el canal de enfriamiento se mantuvo a 10°C y se usó aire de proceso a presión de 10 a 30 pulgadas de H₂O para obtener el DI pretendido de tubo.

[0043] Los tubos extruidos se ensayaron en un Analizador Mecánico MTS, los pesos moleculares (Mw) de los tubos se analizaron por cromatografía de permeación en gel (GPC) y los resultados se muestran en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Propiedades de tubos extruidos por fusión de mezclas P4HB-PLLA (22,5:77,5% en peso)

Método mezclado	Mw por GPC g/mol	DO (mm)	DI (mm)	Alargamiento de rotura (%)	Resistencia a Tracción (MPa)
Doble tornillo	285.000	1,547 ± 0,042	1,097	281 ± 69	33,5
Mezcla en seco	344.000	1,613 ± 0,029	1,363	206 ± 92	47,0

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de polímeros que comprende una mezcla de polímeros que comprende un polímero o copolímero de ácido poliláctico y un polímero o copolímero que comprende 4-hidroxibutirato, en la que el alargamiento de rotura de la composición es mayor que el alargamiento de rotura de una composición que comprende el polímero o copolímero de ácido poliláctico solo.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el módulo de la composición es menor que el módulo de una composición que comprende el polímero o copolímero de ácido poliláctico solo.
3. La composición de la reivindicación 1 que comprende un homopolímero de poli-4-hidroxibutirato.
4. La composición de la reivindicación 1 que comprende poli-3-hidroxibutirato-co-4-hidroxibutirato.
- 10 5. La composición de la reivindicación 1 que comprende un ácido polihidroxi seleccionado del grupo formado por ácido poli-L-láctico, ácido poli-D-láctico, y ácido poli-D, L-láctico.
6. La composición de la reivindicación 5 en la que la composición comprende ácido poliláctico-co-glicólico.
- 15 7. La composición de la reivindicación 1 que comprende además uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste de plastificantes, nucleantes, compatibilizadores, agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico, sustancias radioetiquetadas, agentes de imágenes, marcadores radiopacos, agentes de contraste, antioxidantes, colorantes, modificadores de viscosidad, y agentes de control de olores.
8. Un método para producir un objeto conformado que comprende fundir una composición de polímeros como se define en la reivindicación 1, y producir un objeto conformado a partir de ella por procesos de extrusión, moldeo, recubrimiento, centrifugación, soplado, termoformado o calandrado, o combinaciones de estos procesos.
- 20 9. El método de la reivindicación 8 en el que el objeto conformado es un dispositivo medico seleccionado del grupo que consiste de suturas, elementos de fijación de sutura, dispositivos de reparación de menisco, remaches, puntas, grapas, tornillos, placas óseas y sistemas de recubrimiento de hueso, recubrimientos biocompatibles, dispositivos de reparación de manguitos rotadores, malla quirúrgica, tejidos y paños médicos, parches de reparación, eslingas, parches cardiovasculares, soportes en ingeniería de tejidos, injertos vasculares, dispositivos de cierre vascular, globos de catéter, dispositivos antiadherencia, dispositivos de administración de fármacos, partículas de embolización, clavos ortopédicos, barreras de adherencia, stents, bobinas de embolización, dispositivos guiados de reparación / regeneración de tejido, dispositivos de reparación de cartílago articular, guías de nervio, dispositivos de reparación de tendón, dispositivos intracardíacos de reparación de defectos septales, parches de pericardio, agentes de carga y relleno, válvulas venosas, andamios de médula ósea, dispositivos de regeneración de menisco, injertos de ligamentos y tendones, implantes oculares celulares, jaulas de fusión espinal, dispositivos de imágenes, sustitutos de piel, sustitutos duros, sustitutos de injerto óseo, espigas de hueso, apósitos para heridas, y hemostatos.
- 25 10. El método de la reivindicación 8 en el que el objeto conformado puede ser utilizado como o en embalaje, productos de higiene personal, bolsos, utensilios, artículos desechables o compostables, ropa, paños quirúrgicos y guantes.
- 30 11. Un dispositivo medico que comprende una composición de polímero como se ha definido en la Reivindicación 1.
- 35 12. El dispositivo medico de la reivindicación 11 en el que el dispositivo es una sutura, elemento de fijación de sutura, dispositivo de reparación de menisco, remache, punta, grapa, tornillo, placa ósea, sistema de recubrimiento de hueso, recubrimiento biocompatible, dispositivo de reparación de manguito rotador, malla quirúrgica, tejido médico, parche de reparación, eslinga, parche cardiovascular, soporte en ingeniería de tejidos, injerto vascular, dispositivo de cierre vascular, globo de catéter, dispositivo antiadherencia, dispositivo de administración de fármacos, partícula de embolización, clavo ortopédico, barrera de adherencia, stents (incluidos stents coronarios, stents periféricos, stents de carótida, stents biliares, stents de gastroenterología, stents de urología, y stents de neurología), bobina de embolización, dispositivo guiado de reparación/regeneración de tejido, dispositivo de reparación de cartílago articular, guía de nervio, dispositivo de reparación de tendón, dispositivo intracardíaco de reparación de defectos septales (incluyendo pero no limitado a, los dispositivos de reparación de defecto septal auricular y dispositivos de cierre PFO, y dispositivos de cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA)), parche de pericardio, agente de carga y relleno, válvula venosa, andamio de médula ósea, dispositivo de regeneración de menisco, injerto de ligamento, injerto de tendón, implante ocular celular, jaula de fusión espinal, dispositivo de imágenes, sustituto de piel, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, espiga de hueso, apósito para heridas, o un hemostato.
- 40 13. Un objeto conformado que comprende una composición de polímeros como se define en la Reivindicación 1.
- 45 14. El objeto conformado de la reivindicación 13, donde el objeto es un artículo desechable, artículo compostable, embalaje, producto de higiene personal, tejido, fibra, película, objeto moldeado, bolsa, utensilio, ropa, paño quirúrgico, o guante.
- 50

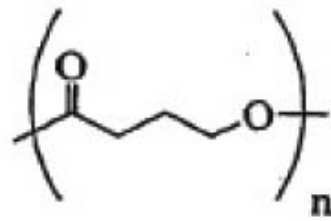


FIG. 1

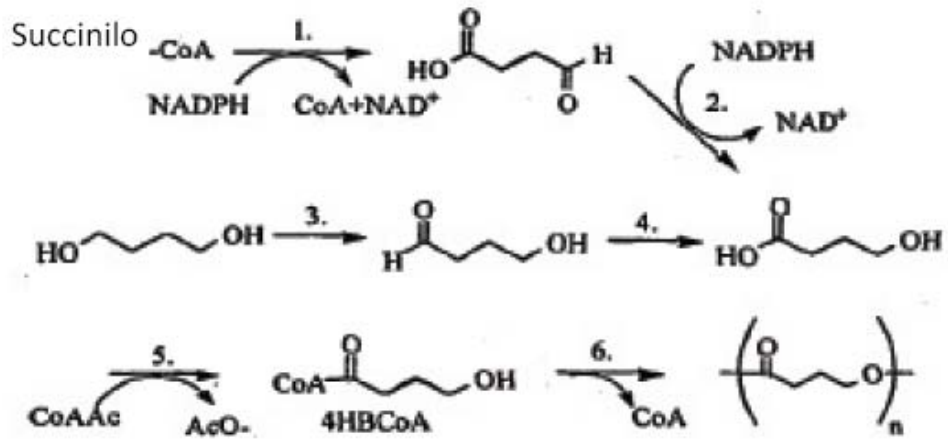


FIG. 2