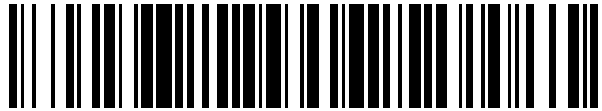


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 464**

51 Int. Cl.:

A61L 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2005 E 10005684 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **25.08.2010 EP 2221069**

54 Título: **Suturas de polihidroxiácido no rizadas**

30 Prioridad:

03.08.2004 US 598296 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2013

73 Titular/es:

**TEPHA, INC. (100.0%)
99 HAYDEN AVENUE EAST WING SUITE 360
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

RIZK, SAID

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 464 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

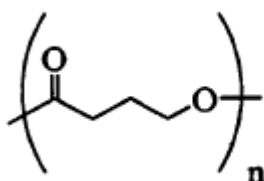
Suturas de polihidroxicanoato no rizadas.

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se relaciona generalmente con dispositivos médicos basados en fibra derivados del poli-4-hidroxitbutirato y sus copolímeros.

10 Antecedentes de la invención

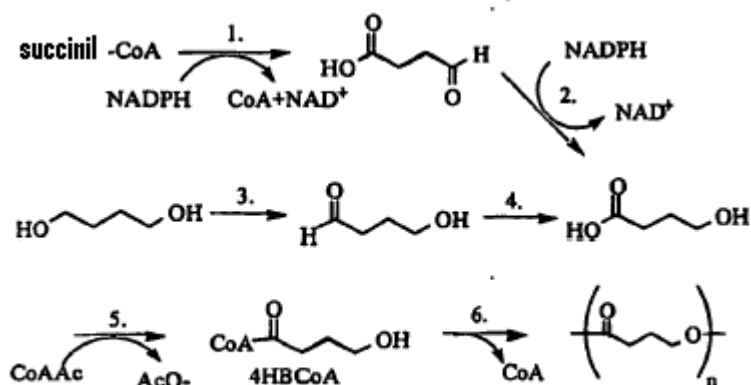
[0002] Poli-4-hidroxitbutirato (PHA4400) es un termoplástico fuerte que se puede plegar que es producido por un proceso de fermentación como es descrito en la patente U.S. Nº 6,548,569 a Williams et al. A pesar de su ruta biosintética, la estructura del poliéster es relativamente simple:



15

[0003] El polímero pertenece a una clase más amplia de materiales llamados polihidroxicanoatos (PHAs) que son producidos por numerosos microorganismos. Steinbüchel, A., Ácidos Polihidroxicanoicos , Biomaterials, 123-213 (1991); Steinbüchel A., et al., Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids , FEMS Microbial. Lett. 128:219-228 (1995); and Doi, Y., Microbial Polyesters (1990). En la naturaleza, estos poliésteres son producidos como gránulos de almacenamiento dentro de las células, y sirven para regular el metabolismo de la energía. También tienen un interés comercial a causa de sus propiedades termoplásticas, y la facilidad relativa de producción. Varias rutas de biosíntesis son actualmente conocidas para producir PHA4400, como se muestra abajo:

20



25

[0004] La síntesis química de PHA4400 ha sido intentada, pero ha sido imposible producir el polímero con un peso molecular suficientemente alto necesario para la mayoría de las aplicaciones (Hori, Y., et al., Polímero 36:4703-4705 (1995)).

30

[0005] Tepha, Inc. (Cambridge, MA) produce PHA4400 y copolímeros relacionados para uso farmacéutico, y ha presentado un expediente Device Master en el United States Food and Drug Administration (FDA) para PHA4400. Copolímeros relacionados incluyen 4-hidroxitbutirato copolimeondulado con 3-hidroxitbutirato o ácido glicólico, como descrito en la patente U.S. No. 6,316,262 a Huisman et al. , y la patente U.S. No. 6,323,010 a Skraly et al. Tepha, Inc. también ha presentado un expediente Device Master con el United States FDA para copolímeros conteniendo 3-hidroxitbutirato y 4-hidroxitbutirato. Métodos para controlar el peso molecular de los polímeros PHA han sido revelados en la patente U.S. No. 5.811.272 a Snell et al., y métodos para purificar los polímeros PHA para uso médico han sido revelados en la patente U.S. No. 6,245,537 a Williams et al. PHAs con tasas de degradación in vivo de menos que un año han sido reveladas en la patente U.S. No. 6,548,569 a Williams et al. y WO 99/32536 por Martin et al. El uso de PHAs como andamios de ingeniería de tejidos también ha sido revelado en la patente U.S. No. 6,514,515 a Williams , y otras aplicaciones de PHAs han sido revisadas en William, S.F, et al., Poliésteres , III, 4:91-127 (2002).

40

[0006] En la práctica de la cirugía existe actualmente una necesidad de fibras absorbibles y mallas quirúrgicas con rendimientos mejorados. Por ejemplo, una malla absorbible de hernia con retención de resistencia prolongada podría

tener muchas ventajas sobre las mallas sintéticas no-absorbibles actualmente utilizadas en operaciones de hernia (Klinge, U., et al., Biomaterials 22:1415-1424 (2001)). La implantación a largo plazo de estas mallas no-absorbibles no es considerada ideal porque pueden llevar a complicaciones tales como adherencias (formación de fístula), dolor, y restricción de capacidades físicas (Klinge et al., 2001). Si se implantan en sitios de cirugía que están contaminados o que tienen la posibilidad de volverse contaminados, 50-90% de estos implantes no absorbibles necesitarán ser quitados (Dayton et al., Arch Surg. 121:954-960(1986)). Estos implantes tampoco son ideales para uso en pacientes pediátricos donde podrían dificultar el crecimiento (Klinge et al., 2001). Hasta la fecha, se ha visto que el uso de mallas quirúrgicas sintéticas absorbibles en la reparación de hernia resulta casi invariablemente en hernias con grandes incisiones que requieren operaciones de revisión a causa de la relativamente corta retención de resistencia de estos materiales (Klinge et al., 2001). Sin embargo, una malla de hernia absorbible con retención de resistencia prolongada podría salvar este problema facilitando un cierre mecánicamente estable, que puede reducir la incidencia de adherencias y el riesgo de infección, y es adecuada para uso en los pacientes de pediatría.

[0007] También hay necesidades de mejorar mallas y placas para otros procedimientos. En reparaciones pericárdicas existe una necesidad para un material quirúrgico que evite adherencias entre el esternón y el corazón después de la cirugía a corazón abierto. También hay necesidades similares para evitar adherencias en procedimientos espinales y en los de ginecología que pueden ser tratados con mallas y placas de cirugía mejorados.

[0008] Las placas de biomateriales derivadas de tejido animal o humano son actualmente utilizadas en la cirugía cosmética, la cirugía cardiovascular, la cirugía general (incluyendo la reparación de hernia), y en procedimientos de urología y ginecología para el tratamiento de situaciones que incluyen el prolapso vaginal y la incontinencia urinaria. Hay una inquietud creciente respecto al uso de biomateriales derivados de humanos o animales a causa de los riesgos asociados con la transmisión de enfermedad. Sin embargo, las mallas y placas absorbibles sintéticas que están actualmente disponibles son limitadas, pueden ser inflamatorias, y no facilitan retención de resistencia prolongada. Por consiguiente existe una necesidad de facilitar nuevas mallas absorbibles para estos procedimientos también. Idealmente, estos productos deberían tener retención de resistencia prolongada, inducir mínimas respuestas inflamatorias que se resuelvan, tener buenas propiedades de manipulación, facilitar cierre o reforzamiento mecánicamente estables, ofrecer propiedades anti-adherencia (donde sea necesario), minimizar los riesgos de transmisión de enfermedad, y después de la absorción dejar una estructura de tejido natural saludable.

[0009] Por consiguiente, hay una necesidad de desarrollar unas fibras absorbibles con retención de resistencia prolongada que puedan ser utilizadas como materiales de sutura o como mallas quirúrgicas.

[0010] En 1984, una división de Johnson and Jonson (Ethicon) introdujo por primera vez una sutura monofilamento absorbible sintética hecha de polidioxanona (vendida como PDS™). Esta sutura mantiene cerca de 50 % de su resistencia hasta seis semanas después de su implantación, y es completamente absorbida en el cuerpo en seis meses. Davis y Geck introdujeron después una sutura de monofilamento basado en un copolímero de glicólido y carbonato de trimetileno (vendida como Maxon™). Esta sutura tiene retención de resistencia similar a la PDS™. Otras dos suturas monofilamento fueron introducidas más recientemente: una basada en el segmento de copolímeros de glicólido y caprolactona (vendida como Monocryl™), y la otra basada en un terpolímero de glicólido, *p*-dioxanona, y carbonato de trimetileno (vendida como Biosyn™). Se ha informado que Monocryl™ tiene un 20-30 % de resistencia a rotura después de 2-3 semanas y es completamente absorbida después de 3-4 meses. Biosyn™ tiene un perfil de absorción similar al Monocryl™. A pesar de la innovación continua en el desarrollo de suturas monofilamento sintéticas absorbibles, todavía hay una necesidad de una sutura absorbible sintética con retención de resistencia extendida para pacientes requiriendo soporte de heridas a largo plazo. Por ejemplo, una sutura monofilamento con 50 % de retención de resistencia a 3-6 meses (después de la implantación). También hay opciones limitadas de mallas absorbibles sintéticas con retención de resistencia prolongada.

[0011] La patente U.S No. 6, 548, 569 a Williamset al. revela que PHA4400 tiene una tasa de absorción más lenta in vivo que varios materiales utilizados como suturas absorbibles, y facilita la datos de absorción para películas de PHA4400 no orientadas y muestras porosas. Métodos para producir fibras y textiles médicos de PHA4400 han sido anteriormente descritos por Martin et al. en WO 2004/101002. Estos métodos eran exitosos para producir fibras con retención de resistencia prolongada. WO 2004/101002 revela polímero poli-4-hidroxitirato que puede ser convertido en fibras y dispositivos con resistencias a tracción comparables a las fibras sintéticas absorbibles existentes como PDS pero con retención de resistencia in vivo prolongada. No revela, sin embargo, fibras plegables libres de ondulación con propiedades mejoradas de tracción y de anudamiento en comparación con las fibras absorbibles actualmente disponibles tales como PDS ni métodos para producir estas importantes propiedades.

[0012] Es por consiguiente un objeto de esta invención facilitar nuevas fibras, mallas quirúrgicas, y dispositivos médicos con propiedades de manipulación mejoradas y propiedades de anudamiento mejoradas.

[0013] Es otro objeto de esta invención facilitar métodos para la fabricación de los artículos y dispositivos.

Resumen de la invención

5 [0014] Se han desarrollado dispositivos absorbibles como fibras de sutura, trenzas, y mallas quirúrgicas con manipulación mejorada y métodos para fabricar estos materiales. Estos dispositivos son derivados de copolímeros u homopolímeros biocompatibles de 4-hidroxibutirato. Los dispositivos facilitan una gama más amplia de propiedades de retención de resistencia *in vivo* que los actualmente disponibles, y propiedades de manipulación mejoradas. Los dispositivos son procesados utilizando un método que produce una fibra no rizada útil como sutura. Las propiedades son realizadas con la adición de una etapa de relajación después de la orientación y una etapa de recocido. Las etapas de relajación y de recocido son llevadas a cabo a una temperatura de 30 a 150 °C y de 35 a 150 °C, respectivamente. La introducción de una etapa de proceso de recocido y de relajación para la fibra mejora más las propiedades de manipulación de las fibras resultantes. La etapa de relajación permite a la fibra encoger y permite aumentar la elongación en un 25 % seguido por una etapa de recocido sea en línea o fuera de línea para adicionalmente controlar y afinar la elongación, módulo y resistencia. El poli-4-hidroxibutirato puede ser adicionalmente combinado con aditivos absorbibles y luego procesado a través de la relajación y/o recocido para mejorar más el manejo de fibra.

15 [0015] En un método preferido, las fibras de polímeros con manipulación mejorada y menos tendencia a rizar son preparados por extrusión de la fibra, como antes descrito, y luego utilizando una etapa de envejecimiento en donde el filamento de polímero parcialmente estirado es almacenado de 2 a 72 horas a temperaturas entre 0 y -80°C antes del proceso con estiramiento en caliente y recocido, como antes descrito.

20 [0016] En aun otro método de fabricación preferido, las fibras de polímeros con manipulación mejorada pueden ser preparadas mezclando hasta un 15% en peso de estearato de calcio, fosfato de calcio o materiales similar en el polímero y luego extruyendo en fusión el polímero en los filamentos deseados. Los filamentos pueden ser procesados adicionalmente por estiramiento en caliente y recocido, como antes descrito.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

30 [0017] "Retención de resistencia" como se usa generalmente aquí significa la magnitud de tiempo que un material mantiene una propiedad mecánica particular después de la implantación en un humano o animal. Por ejemplo, si la resistencia a tracción de una fibra absorbible se reduce a la mitad en tres meses desde que se implantó en un animal, la retención de resistencia de la fibra en tres meses sería 50%.

35 [0018] "Biocompatible" como generalmente utilizado aquí significa la respuesta biológica al material o dispositivo que es apropiado para la aplicación pretendida del dispositivo *in vivo*. Cualquier metabolito de estos materiales tendría que ser también biocompatible.

40 [0019] "Manipulación" como utilizado generalmente aquí significa la facilidad con la que un material o un dispositivo puede ser manipulado, particularmente por un profesional médico.

[0020] "Ondulado" como generalmente utilizado aquí significa la tendencia de una fibra a curvarse o formar espirales durante la manipulación.

45 [0021] "No-Ondulado" como generalmente utilizado aquí significa que tiene una tendencia reducida a curvarse o formar espirales durante la manipulación.

[0022] "Fibra flexible" como generalmente se usa aquí se refiere a una fibra con rigidez reducida.

50 [0023] "Conversión de nudo" como generalmente utilizado aquí se refiere al ratio de la resistencia del nudo a la resistencia a tracción.

[0024] "Seguridad de nudo" como utilizado aquí refiere a la resistencia del nudo a deshacerse.

55 [0025] "Poli -4- hidroxibutirato" como utilizado generalmente aquí significa un homopolímero conteniendo unidades 4-hidroxibutirato. Puede referirse aquí como P4HB, PHA4400 o biomaterial TephafLEX™ (manufacturado por Tephaflex Inc., Cambridge, MA).

60 [0026] "Copolímeros de poli-4-hidroxibutirato" como generalmente utilizado aquí significa cualquier polímero incluyendo 4-hidroxibutirato con una o más unidades diferentes de hidroxácido.

II. Fibras

A. Polímeros

[0027] El filamento puede ser formado de poli-4-hidroxitirato (P4HB), y copolímeros del mismo, tales como poli-4-hidroxitirato-co- poli-3-hidroxitirato (P4HB-P3HB) y poli-4-hidroxitirato-co- poli (ácido glicólico) (P4HB-PGA). Tephra , Inc . de Cambridge, MA produce poli-4-hidroxitirato y copolímeros de él utilizando métodos transgénicos de fermentación.

B. Métodos de fabricación de fibras no rizadas.

[0028] Se han desarrollado métodos para hacer fibras no-riizadas con resistencia de nudo tan alta como 10 kg y conversiones mejoradas de recto a nudo (ratio de resistencia de nudo a resistencia a tracción). Un polímero tal como PHA4400 o copolímeros del mismo, se seca. Los pellets secos del polímero son extruídos en masa fundida, luego estirados con el fin de efectuar su orientación y de ese modo incrementar su resistencia a tracción. La fibra orientada es luego constreñida entre dos rodillos de tracción y un medio de calentamiento. El segundo rodillo de tracción gira a una velocidad menor que el primero, y de ese modo permite a la fibra encogerse y relajarse. Un tercer rodillo de tracción puede ser utilizado antes de bobinar el material de fibra. La etapa de relajación es llevada a cabo a una temperatura de 30 a 150 grados C. Cuando se realiza la operación de recocado, la longitud deseada de fibra puede ser bobinada alrededor de un portabobinas, bastidor o madeja y el material bobinado colocado en un medio de calentamiento mantenido a la temperatura deseada para recocer la fibra. La etapa de recocado es llevada a cabo a una temperatura de 35 a 150 grados C. Después de un periodo conveniente de residencia en el medio de calentamiento, la fibra recocida es luego quitada del medio de calentamiento y desenrollada. La fibra resultante está libre de rizo, es más flexible, tiene una superior resistencia de nudo y seguridad de nudo.

[0029] En un método preferido, las fibras de polímeros con manipulación mejorada y menos tendencia a rizar son preparadas por extrusión de la fibra, como antes descrito, y luego tratadas con un etapa de envejecimiento por lo cual un filamento de polímero parcialmente estirado es almacenado de 2 a 72 horas a temperaturas entre 0 y -80 grados C antes del proceso de relajación y recocado, como antes descrito.

[0030] En otro método preferido, las fibras de polímeros con manipulación mejorada se preparan mezclando hasta 15 % en peso de estearato de calcio, fosfato de calcio o materiales similares en el polímero y luego extruyendo en masa fundida el polímero en los filamentos deseados. Los filamentos pueden ser adicionalmente procesados a través de relajación y recocado, como antes descrito.

C. Propiedades del Filamento

[0031] Los filamentos preparados según estos métodos se caracterizan por las propiedades físicas siguientes: (i) alargamiento de rotura de 17 % a 85% (ii) módulo de Young de menos de 2413 MPa, (350.000 psi) , (iii) ratio nudo a recto (resistencia de nudo / resistencia a tracción) de 55- 80 % , o (iv) carga de rotura de 1100 a 4200 g. Estas fibras exhiben una tendencia reducida a rizar y mejores características de nudo y manipulación.

II. Aplicaciones para filamentos que no rizan.

[0032] Los filamentos pueden ser utilizados para formar una amplia gama de productos médicos, incluyendo materiales de sutura, mallas quirúrgicas estables, ligamento sintético y dispositivos de tendón o soportes. Estas fibras, tanto monofilamento como multifilamento, pueden ser utilizadas para fabricar suturas con retención de resistencia prolongada, así como dispositivos médicos en base a fibras como mallas quirúrgicas y trenzas. Las propiedades que pueden ser mejoradas a través del uso de estos métodos para disminuir el rizado son menor Módulo de Young y un aumento en la conversión recto a nudo. Los valores de Módulo son muy importantes para los cirujanos ya que suturas suaves y altamente flexibles son más fáciles de manipular, utilizar y atar. Las suturas ligeramente elásticas y flexibles son también deseables ya que se conforman a la herida y permiten latitud en la tensión aplicada a la sutura por el cirujano.

[0033] Los materiales de suturas pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con diabetes, obesidad, deficiencia nutricional, sistema inmunitario comprometido, u otras condiciones tales como malignidad o infección que compromete la curación de heridas.

[0034] Mallas quirúrgicas estables pueden ser utilizadas en procedimientos, tales como reconstrucción de suelo pélvico, suspensión uretral (para impedir la incontinencia de esfuerzo utilizando la malla como soporte), reparación de pericardio, refuerzo cardiovascular, soporte cardiaco (como un tejido que se coloca sobre el corazón para proveer refuerzo), protección de órgano, elevación del intestino durante radiación del colon en pacientes de cáncer colorrectal, dispositivos retentivos para injerto de hueso o cartílago, regeneración guiada de tejido, injerto vascular, substitución dural, reparación de guía de nervio, así como en procedimientos que necesitan membranas anti- adherencia y soporte de ingeniería de tejidos.

5 **[0035]** Usos adicionales incluyen combinaciones con otras fibras sintéticas y naturales, mallas y parches. Por ejemplo, las fibras absorbibles y dispositivos como mallas y tubos derivados de las fibras pueden ser combinados con tejidos autólogos, tejidos alogénicos, y/o tejidos xenogénicos para facilitar reforzamiento, rigidización y/o fortalecimiento del tejido. Tales combinaciones pueden facilitar la implantación de tejido autólogo, alogénico y/o xenogénico, así como proporcionar propiedades biológicas y mecánicas mejoradas. Los dispositivos de combinación pueden ser utilizados, por ejemplo, en la reparación de la hernia, mastopexia / reconstrucción de pecho, reparación de manguito rotador, injerto vascular/fístulas, flaps de tejido, parches de pericardio, implantes de tejido de válvula cardíaca, interposición intestinal, y parche de duramadre.

10 **[0036]** La presente invención será aun más comprendida por referencia a los ejemplos no limitativos siguientes.

Ejemplo 1. Extrusión de masa fundida de PHA 4400.

15 **[0037]** PHA4400 (Tepha, Inc., Cambridge, MA) (Mw 575 K9 se molió en pequeñas piezas utilizando una fresa de corte Fritsch (Pulversette 15, 10 mm fondo tamiz) y se secó bajo vacío toda la noche a menos de 0.01 % (p/p) de agua. Los pellets secos del polímero se alimentaron a un tambor de extrusión de una prensa extrusora AJA (Alex James Associates , Greer , SC) de husillo simple ¾" (24:1 L:D, 3:1 compresión) equipada con una bomba dosificadora tipo Zenith (0.16 cc/rev) y una boquilla con una hilera de un solo agujero (0.026", 2:1 L:D) bajo una capa de nitrógeno. Las 4 zonas de calentamiento del extrusor fueron establecidas a 140°, 190°, 200° y 225°C. El extrusor se estableció con una zona de caída de 15 pies, una zona de templado por aire de 48" (10 °C), un rodillo guía, tres devanaderas y un captor. La fibra fue orientada en línea con extrusión por estirado en un proceso de varias etapas para dar a la fibra alta resistencia a tracción y una reducida extensión de rotura. La fibra fue estirada en línea a ratios de estiramiento de 6 a 11 X. Un acabado (Goulston, Lurol PT – 6ª) fue disuelto en isopropanol a 10 % (v/v) y aplicado a la fibra antes del primer rodillo para actuar como lubricante y proteger la fibra durante el proceso corriente abajo. El polímero fundido fue luego pasado a través de un bloque caliente hasta una bomba dosificadora y extruido por una boquilla con una hilera de un solo agujero. El bloque, la bomba dosificadora y la boquilla fueron mantenidos a temperatura constante, preferiblemente 180-250 °C. La presión de descarga de bomba fue mantenida por debajo de 1500 psi controlando las temperaturas y la velocidad de la bomba dosificadora. El filamento hilado extruido resultante estaba libre de todas las irregularidades de fundición. El extruido se estiró luego en un tubo caliente, que fue mantenido a temperatura superior a la temperatura de fusión del filamento, templado en un baño de agua, estirado a través de orientación multietapa, y estirado en caliente, utilizando un horno de tubo calentado o liquido caliente, preferiblemente agua, sin que el filamento toque cualquier superficie hasta que sea refrigerado naturalmente.

35 **[0038]** La fibra altamente orientada pasa a través de otra unidad de calentamiento mantenida a una temperatura de unos 30 °C a 150 °C. El segundo tratamiento térmico resulta en una relajación en línea, o encogimiento de la fibra. Con el fin de acomodar este encogimiento en línea se permite que la velocidad de salida de la fibra sea menor que la velocidad de alimentación en tanto como 40%.

40 **[0039]** La fibra relajada se bobinó en portabobinas o bastidores y se recoció durante tiempo preestablecido en un medio de recocido mantenido a temperatura de unos 35 °C a 150 °C. Después del recocido, se dejó a la fibra alcanzar la temperatura ambiente y se ensayó.

Ejemplo 2: características de las suturas preparadas en el ejemplo 1.

45 **[0040]** Las propiedades mecánicas a tracción de las fibras extruidas en masa fundida se determinaron utilizando un comprobador mecánico universal.

50 **[0041]** Las propiedades mecánicas de las suturas de monofilamento preparadas a partir de fibras no rizadas son mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades Mecánicas de Suturas Monofilamento Preparadas de Fibras No Rizadas

Tamaño	Diámetro mm	Carga de Rotura g	Resistencia Nudo kg	Alargamiento %	Módulo Young MPa (psi)
3/0	0,278	4148	2,95	60	700 (101,590)
5/0	0,166	1800	1,31	64	852 (123,600)
6/0	0,105	1100	--	22	2137 (310,000)

55 **[0042]** Se prepararon mallas quirúrgicas con las suturas. La construcción de tejido fue como sigue: Tela Mach #30 Raschel Knit calibre36, 150 puntas, 16 hiladas, 40 puntos de ligadura por pulgada, utilizando 18 agujas por pulgada . Las especificaciones para el tejido acabado fueron: Peso 58 g/m² (1.72 oz/sq.yard), Espesor : 0.29 mm.

[0043] Las propiedades mecánicas de mallas quirúrgicas tejidas de fibras no rizadas son mostradas en la Tabla 2.

Tabla 2. Propiedades Mecánicas de Mallas Quirúrgicas Preparadas de Fibras No Rizadas

Construcción Muestras	Anchura (mm)	Espesor (mm)	Reventado de bola (kg)	Extensión en Pico	Poros por cm ²	Densidad g/ m ²	Carga por Densidad
Nº 1 4 mil	44,45	0,583	37,5	33,2	60	99	0,38
Nº 2 4 mil	44,45	0,464	23,0	30,6	25	56	0,41
Nº 3 4 mil	44,45	0,559	44,3	36,5	240	128	0,35
Nº 4 4 mil	44,45	0,626	52,5	35,4	161	135	0,39
Nº 5 6 mil	44,45	0,565	42,0	34,5	144	121	0,35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un filamento de polímero conteniendo 4-hidroxitirato o copolímeros de éste, en donde el filamento se **caracteriza por** una o más de las siguientes propiedades físicas:
- (i) un alargamiento a la rotura de 17 % a 85 %,
 (ii) un módulo de Young inferior a 2413 MPa. (350,000 psi),
 (iii) un ratio nudo a recto (resistencia de nudo/resistencia a tracción) de 55-80%, o
 (iv) una carga de rotura entre 1100 y 4200 g.
- 10 en donde el filamento puede producirse por extrusión, orientación, relajación y recocido del filamento extruido, y en donde:
- (a) el paso de orientación se lleva a cabo estirando el filamento extruido a entre seis y once veces su longitud original;
 (b) el paso de relajación se lleva a cabo a una temperatura de 30 a 150 °C; y/o
 15 (c) el paso de recocido se lleva a cabo a una temperatura de 35 a 150 °C.
2. El filamento de la reivindicación 1 en donde el paso de orientación se lleva a cabo estirando el filamento extruido a entre seis y once veces su longitud original.
- 20 3. El filamento de la reivindicación 1 en donde el paso de relajación se lleva a cabo a una temperatura de 30 a 150 °C.
4. El filamento de la reivindicación 1 en donde el paso de recocido se lleva a cabo a una temperatura de 35 a 150 °C.
- 25 5. El filamento de la reivindicación 1 en donde el filamento tiene un alargamiento de rotura de 17 % a 85 %.
6. El filamento de la reivindicación 1 en donde el filamento tiene un módulo de Young inferior a 2413 MPa. (350,000 psi).
- 30 7. El filamento de la reivindicación 1 en donde el filamento tiene una conversión nudo a recto de 55-80%.
8. El filamento de la reivindicación 1 en la forma de una sutura.
- 35 9. El filamento de la reivindicación 1 formado en una malla.
10. El filamento de la reivindicación 1 en la forma de un dispositivo médico.
- 40 11. El filamento de la reivindicación 1 en la forma de un dispositivo para la reparación de tendones o ligamentos.
12. El filamento de la reivindicación 1 en donde el filamento es producido por un método que comprende una etapa de envejecimiento en donde el filamento extruido es parcialmente estirado y luego almacenado durante 2 a 72 horas a una temperatura de entre 0 y -80 °C antes del proceso con relajación y recocido.
- 45 13. El método de la reivindicación 1, en donde el filamento comprende 4- hidroxitirato o copolímeros de éste mezclado con hasta 15% en peso de estearato de calcio o fosfato de calcio.
14. Un método de fabricación de un filamento de polihidroxicanoato, en donde el polihidroxicanoato, es poli-4-hidroxitirato-co-poli-3-hidroxitirato (P4HB-3HB) o poli-4-hidroxitirato-co-poli(acido glicólico) (P4HB-PGA), el método comprendiendo:
- 50 a) secar el contenido de agua de gránulos de polihidroxicanoato a menos de 0,01% (p/p);
 b) alimentar los gránulos de polihidroxicanoato secos a un tambor de extrusor bajo una capa de nitrógeno para fundir el polihidroxicanoato;
 c) hacer pasar el polihidroxicanoato fundido a través de un bloque calentado hacia una bomba dosificadora;
 55 d) extruir el polihidroxicanoato de una boquilla con una hilera de agujero único para producir un filamento extruido hilado;
 e) estirar el filamento extruido hilado hasta una zona de calentamiento, mantenida a temperatura por encima de la temperatura de fusión del filamento, para orientar y relajar el filamento.
- 60 15. El método de la reivindicación 14, comprendiendo además (i) constreñir el filamento durante la orientación y la relajación, y/o (ii) recocer el filamento.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es destinada para la conveniencia del lector solamente. No forma parte del documento de patente europeo. Aunque se ha recopilado las referencias con el mejor cuidado, errores u omisiones pueden estar presentes y la EPO declina su responsabilidad a este respecto.
Documentos de patentes citados en la descripción

5

- US 6548569 B, Williams [0002] [0005] [0011]
- US 6316262 B, Huisman [0005]
- US 6323010 B, Skraly [0005]
- US 5811272 A, Snell [0005]
- US 6245537 B, Williams [0005]
- WO 9932536 A, Martin [0005]
- US 6514515 B, Williams [0005]
- WO 2004101002 A, Martin [0011]

10

15

Documentación no citada en la descripción

20

- **Steinbüchel, A.** olyhydroxyalkanoic acids. Biomaterials, 1991, 123-213 [0003]
- **Steinbüchel A. et al.** Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids. FEMS Microbial. Lett., 1995, vol. 128, 219-228 [0003]

25

- **Doi, Y.** Microbial Poliésters, 1990 [0003]
- **Hori, Y. et al.** Polymer, 1995, 4703-4705 [0004]
- **Williams, S.F. et al.** Poliésters, 2002, vol. III (4), 91-127 [0005]

30

- **Klinge, U. et al.** Biomaterials, 2001, 1415-1424 [0006]
- **Dayton et al.** Arch Surg., 1986, vol. 121, 954-960 [0006]