

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 928**

51 Int. Cl.:

D04H 1/42 (2012.01)

A61L 15/26 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 11729230 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2582866**

54 Título: **Dispositivos médicos que contienen no-tejidos hilados en seco de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros**

30 Prioridad:

15.06.2010 US 354994 P

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

02.12.2014

73 Titular/es:

**TEPHA, INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 360
Lexington, MA 02421 , US**

72 Inventor/es:

**CAHIL, RYAN;
GUO, KAI;
MARTIN, DAVID y
RIZK, SAID**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 928 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

Dispositivos médicos que contienen no-tejidos hilados en seco de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

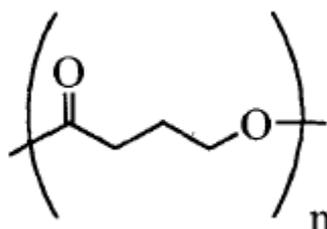
La presente solicitud reivindica beneficio de prioridad respecto del documento U.S.S.N. 61/354.994, presentado el 15 de junio de 2010.

Campo de la invención

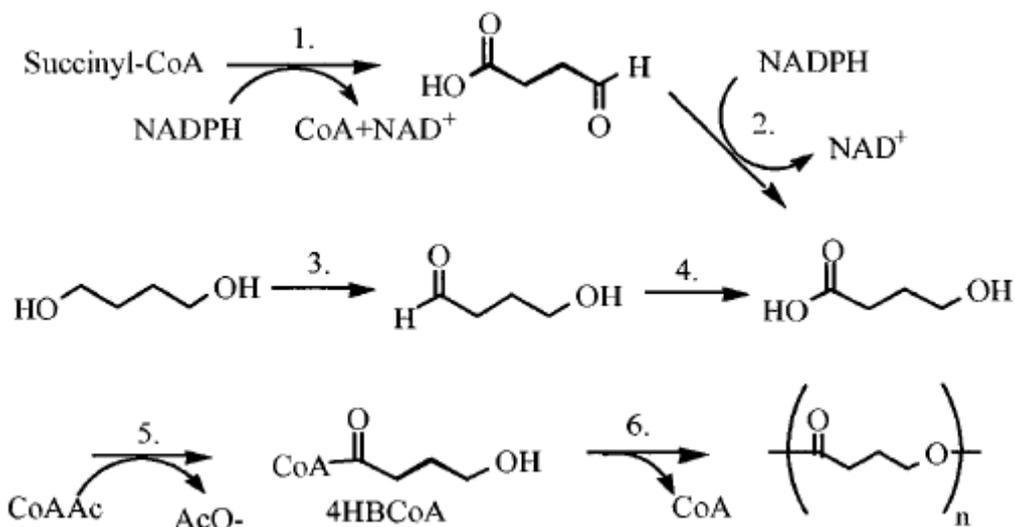
La presente invención se refiere, en general, a composiciones poliméricas que pueden ser procesadas en no-tejidos hilados en seco usando procedimientos continuos. Las composiciones incluyen polímeros o copolímeros que contienen 4-hidroxibutirato, y pueden ser procesadas en no tejidos que tienen alta resistencia al estallido, y conservan el peso molecular del polímero.

Antecedentes de la invención

El poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros de los mismos se pueden producir usando procedimientos de fermentación transgénica, véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 6.548.569 de Williams y col., y los producen comercialmente, por ejemplo, Tepha, Inc. (Lexington, MA). El poli-4-hidroxibutirato (P4HB, biomaterial TephaFLEX®) es un fuerte polímero termoplástico flexible que, a pesar de su vía biosintética, tiene una estructura relativamente simple.



El polímero pertenece a una clase más amplia de materiales denominados polihidroxicanoatos (PHAs) que son producidos por numerosos microorganismos (véase, por ejemplo, Steinbüchel A., y col. Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids, FEMS Microbial. Lett. 128: 219 - 228 (1995)). Por naturaleza estos poliésteres se producen en forma de gránulos de almacenamiento dentro de células, y sirven para regular el metabolismo de la energía. También son de interés comercial debido a sus propiedades termoplásticas, y su relativa facilidad de producción. En la actualidad se conocen varias vías biosintéticas para producir P4HB.



Este esquema muestra algunas de las rutas biosintéticas conocidas para la producción de P4HB. Las enzimas de las rutas son: 1. Semialdehído succínico deshidrogenasa, 2. 4-hidroxibutirato deshidrogenasa, 3. Diol oxidoreductasa, 4. Aldehído deshidrogenasa, 5. Coenzima A transferasa y 6. PHA sintetasa.

Se ha intentado la síntesis química de P4HB, pero ha sido imposible producir el polímero con un peso molecular lo suficientemente alto que es necesario para la mayoría de las aplicaciones (véase Hori, Y., y col., Polymer 36: 4703 – 4705 (1995)) y Houk, y col., J. Org. Chem., 73 (7): 2674 - 2678 (2008).

5 Las patentes de EE.UU. N° 6.245.537, 6.623.748 y 7.244.442 describen procedimientos de fabricación de PHA con poca o ninguna endotoxina que sean adecuados para aplicaciones medidas. Las patentes de EE.UU. N° 6.548.569, 6.838.493, 6.867.247, 7.268.205, y 7.179.883 describen el uso de PHA para fabricar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB incluyen 4-hidroxibutirato copolimerizado con 3-hidroxibutirato o ácido glicólico (solicitud de patente de EE.UU. N° 2003/0211131 de Martin y Skraly patente de EE.UU. n° 6.316.262 de Huisman y col., y la patente de EE.UU. n° 6.323.010 de Skraly y col.). Los procedimientos de control del peso molecular de los polímeros de PHA se han divulgado en la patente de EE.UU. N° 5.811.272 de Snell y col.

10 Los PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año se divulgan en las Patentes de EE.UU. N° 6.548.569, 6.610.764, 6.828.357, 6.867.248 y 6.878.758 de Williams y col. y el documento WO 99/32536 de Martin y col. Se han revisado aplicaciones de los P4HB en Williams, y col., Polyesters, III, 4:91 - 127 (2002), y en Martin, y col. Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial, Biochem. Eng. J. 16:97 - 105 (2003). También se han divulgado dispositivos médicos y aplicaciones de P4HB en el documento WO 00/56376 de Williams y col. Varias patentes incluyendo las patentes de EE.UU. 6.555.123, 6.585.994 y 7.025.980 describen el uso de PHA en la reparación y modificación por ingeniería de tejidos.

15 En la práctica de la cirugía, actualmente existe la necesidad de no-tejidos absorbibles con mejor rendimiento. Estos no-tejidos se pueden usar, por ejemplo, para reparar tejidos blandos, para reforzar estructuras tisulares, para separar tejidos y para servir como andamiaje en la ingeniería de tejidos, incluyendo los andamiajes de regeneración tisular guiada. También se pueden usar como componentes de otros dispositivos. Se ha usado una serie de otros materiales absorbibles para producir no-tejidos para usar en cirugía. Por ejemplo, se han producido no-tejidos a partir de ácido poliglicólico (PLG) o copolímeros que contienen los diferentes ácido láctico. Sin embargo, estos materiales no tienen propiedades ideales para muchos procedimientos y aplicaciones. Los no-tejidos producidos a partir de ácido poliglicólico se descomponen muy rápidamente en muchas aplicaciones y liberan productos de degradación ácida que pueden producir reacciones inflamatorias.

20 El documento WO04/101002 de Martin y col. desvela mallas tejidas monofilamento y multifilamento de P4HB producidas al tejer fibras de monofilamentos y multifilamentos de P4HB. El documento WO 09/085823 de Ho, y col. desvela dispositivos médicos que contienen no tejidos soplados en estado fundido de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros de los mismos. En particular, el procedimiento de soplado en estado fundido puede limitar la utilidad de este procedimiento para producir no tejidos, particularmente cuando es necesario para producir dispositivos y telas no tejidas tridimensionales, y aplicar revestimientos de no tejidos en andamiajes u otros materiales. El procedimiento de extrusión en estado fundido provoca una pérdida espectacular en el peso molecular del polímero de tal manera que el peso molecular del polímero en el no tejido soplado en estado fundido es sustancialmente menor que en la alimentación de polímero. El peso molecular inferior del no tejido soplado en estado fundido es una desventaja particular cuando es conveniente mantener la masa y / o las propiedades mecánicas, tales como la resistencia al estallido, *in vivo*, durante un período prolongado de tiempo, ya que los no tejidos de P4HB con peso molecular más bajo se degradan más rápido que los no tejidos de P4HB con peso molecular más alto.

25 El documento WO 95/23249 de Noda, y col. desvela telas no tejidas preparadas a partir de otros polihidroxicanoatos, a saber, poli-3-hidroxibutirato (PHB) y poli-3-hidroxibutirato-co-3-hidroxicvalerato (PHBV), por hilado en seco para uso en aplicaciones no médicas tales como artículos absorbentes desechables, incluyendo pañales, artículos de incontinencia y compresas higiénicas. Estos materiales, sin embargo, tienen propiedades térmicas y físicas sustancialmente diferentes al poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo. Por ejemplo, P3HB tiene un punto de fusión y temperatura de transición vítrea de aproximadamente 180°C y 1°C, respectivamente, y una elongación al estallido de aproximadamente el 3%, mientras que el P4HB tiene un punto de fusión de 60°C, una temperatura de transición vítrea de aproximadamente -51°C, y elongación al estallido de alrededor del 1000%. Como tal, el P3HB es un polímero frágil que tiene propiedades parecidas a poliestireno, mientras que el P4HB es un polímero fuerte pero extensible similar al polipropileno de baja densidad. Además, también se ha reseñado que el P3HB y el PHBV se degradan muy lentamente *in vivo*, con material todavía presente después de 24 meses (Duvernoy, y col. Thorac Cardiovasc. Surgeon, 43: 271 - 274 (1995)), y no son, por lo tanto, muy adecuados para muchas aplicaciones quirúrgicas *in vivo*.

30 Es un objeto de la presente invención proporcionar procedimientos para producir no tejidos hilados en seco de P4HB absorbible y copolímeros de los mismos que tienen resistencia al estallido relativamente alta, y sin pérdida sustancial de peso molecular del polímero durante el procesamiento.

35 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar procedimientos continuos para la producción de

dispositivos médicos que comprenden no tejidos por hilado en seco, incluyendo los procedimientos para formar dispositivos médicos por medio del revestimiento de otros materiales y andamiajes con no tejidos hilados en seco, y los procedimientos para hilado en seco de P4HB y copolímeros de los mismos en no tejidos sin pérdida sustancial de peso molecular durante el procedimiento de hilado.

- 5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar no tejidos hilados en seco que son biocompatibles y pueden ser usados en aplicaciones médicas, por ejemplo, en forma de implantes tales como dispositivos para la reparación de tejidos blandos, sustitución, y regeneración, soporte de tejido temporal, separación del tejido, así como los dispositivos o componentes de dispositivos para increscencias tisulares (o regeneración tisular guiada) e ingeniería de tejidos.
- 10 Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar procedimientos continuos para la producción de no tejidos hilados en seco, que se pueden ser incorporar a, o formar en, dispositivos médicos con propiedades físicas y mecánicas excelentes para aplicaciones médicas.

Sumario de la invención

- 15 Se han desarrollado procedimientos de procesamiento continuo para fabricar no-tejidos poliméricos absorbibles, sin pérdida sustancial de peso molecular del polímero durante el procesamiento, con una o más de las propiedades siguientes: resistencia al estallido superior a 0,0098 N, tenacidad elevada, módulo bajo, peso molecular alto y espesor de 10 μm a 10 mm. Los no-tejidos tienen inesperadamente buena cohesión de las fibras en los no-tejidos debido a fusión de las fibras, que permanecen adheridas, durante el proceso de recogida de la red. En la realización preferida, el polímero es un polihidroxialcanoato, y en la realización mas preferida, el
- 20 polímero comprende 4-hidroxibutirato. Un realización particularmente preferida es un no-tejido de poli-4-hidroxibutirato o copolímero del mismo, en el que el no-tejido comprende fibras finas con diámetros medios que varían desde 0,01 μm a 50 μm , en la que el no-tejido se obtiene por procesamiento de hilado en seco y en la que se inyecta una solución del polímero en una corriente de gas a alta velocidad con una presión de 6,89 kPa a 3.445 kPa para la depuración del disolvente y la atenuación de la hebra del polímero.

25 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama del procedimiento para la fabricación de materiales no tejidos hilados en seco a partir de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 30 "Poli-4-hidroxibutirato", como generalmente se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un homopolímero que comprende unidades de 4-hidroxibutirato. Se puede denominar en la presente memoria descriptiva P4HB o biomaterial TEPHAFLEX® (fabricado por Tepha, Inc., Lexington, MA).

"Copolímeros de poli-4-hidroxibutirato" como generalmente se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier polímero que comprende 4-hidroxibutirato con una o más unidades diferentes de hidroxilácido.

- 35 "Biocomponente", como generalmente se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a no-tejidos que comprenden dos materiales termopásticos.

"Mezcla" como generalmente se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una combinación física de polímeros diferentes, a diferencia de un copolímero que comprende dos o más monómeros diferentes.

- 40 La "resistencia a estallido" como se usa en la presente memoria descriptiva, se determina por el método de ensayo ASTM D6797-02 "Método de ensayo normalizado para la resistencia al estallido de telas, ensayo de estallido de bolas, a velocidad constante de extensión (CRE)", usando una maquina universal de ensayo MTS Q-Test Elite, o dispositivo similar. El dispositivo de sujeción de ensayo usa una bola de 2,54 cm de diámetro y una abertura circular de 4,45 cm de diámetro. Las muestras no-tejidas se ensayan con una configuración de pre-carga de 0,05 Kg, y una velocidad de bola de 305 mm/minuto hasta la rotura.

- 45 "Módulo de tracción" es la relación de tensión a deformación para un material dado dentro de su límite proporcional.

- "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 es necesario para romperlo. La tenacidad es generalmente proporcional al área bajo la curva carga - elongación tal como la curva tensión - deformación. (Rosato's Plastics Encyclopedia and Dictionary, Oxford Univ. Press, 1993.)
- 50

"Elongación" o extensibilidad de un material, se refiere a la cantidad de aumento de la longitud como resultado de, por ejemplo, la tensión para romper una muestra. Normalmente se expresa como un porcentaje de la longitud original. (Rosato's Plastics Encyclopedia and Dictionary, Oxford Univ. Press, 1993).

5 "Peso molecular", como se usa en la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, hace referencia al peso molecular promedio en peso (M_w), no al peso molecular promedio en número (M_n), y se pide por GPC con respecto al poliestireno.

"Absorbible", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a que el material se descompone en el cuerpo y es finalmente eliminado del cuerpo en los cinco años siguientes.

10 "Biocompatible" como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a que la respuesta biológica al material o dispositivo es apropiada para la aplicación prevista del dispositivo *in vivo*. Cualquier metabolito de estos materiales también debe ser biocompatible.

I. Composición

15 Se han desarrollado procedimientos para producir dispositivos médicos que comprenden no-tejidos de P4HB y copolímeros de los mismos con una resistencia al estallido alta. Estos procedimientos se pueden usar para preparar no-tejidos con fibras finas que varían en diámetro promedio desde 0,01 μm hasta 50 μm . Una ventaja principal del procedimiento sobre el procesamiento de soplado en estado fundido es que el peso molecular del polímero puede disminuir menos del 20% de su valor original durante el procesamiento de hilado en seco.

A. Polímeros

20 Los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva se pueden usar de forma típica con poli-4-hidroxi-butarato, o un copolímero del mismo. Los copolímeros incluyen P4HB con otro hidroxácido, tal como 3-hidroxi-butarato, y P4HB con monómero de ácido glicólico o ácido láctico. El PHB4 y los copolímeros del mismo se pueden obtener en Tephra, Inc. de Lexington, MA.

25 En una realización preferida, el homopolímero de P4HB y copolímeros del mismo tienen un peso molecular, M_w , dentro del intervalo de 50 kDa a 1.200 kDa (por GPC con respecto al poliestireno) y más preferiblemente de 100 kDa a 600 kDa.

30 En caso conveniente, los polímeros de PHA pueden ser combinados o mezclados con otros materiales antes del hilado por secado. En una realización preferida particular, el P4HB y sus copolímeros se puede combinar con otros polímeros absorbibles. Ejemplos de otros polímeros absorbibles incluyen, pero no se limitan a, polímeros que comprenden ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, ácido 3-hidroxi-butírico, y caprolactona, incluyendo ácido poliglicólico, ácido poliláctico, polidioxanona, policaprolactona, copolímeros de los ácidos glicólicos y lácticos, polímeros de ácido poliglicólico : carbonato de trimetileno, y copolímeros de glicólido y ϵ -caprolactona. La relación del polímero de PHA en la mezcla con el (los) componente(s) polimérico(s) que no es (son) PHA se puede variar con el fin de seleccionar las propiedades deseadas de los no-tejidos hilados en seco.

B. No-tejidos

35 En una realización preferida, los no-tejidos se pueden preparar con un espesor de menos de 10 mm, pero mayor de 10 μm . Más preferiblemente, el espesor estará entre 50 μm y 3 mm. Se ha descubierto que los no-tejidos de polímero de P4HB o copolímeros de los mismos se pueden preparar por hilado en seco con una retención inesperadamente alta de peso molecular del polímero, y resistencia al estallido elevada. En particular, el peso molecular del polímero disminuye menos del 20% durante el hilado en seco. En una realización preferida, el poli-4-hidroxi-butarato o copolímero tiene un peso molecular promedio en peso mayor que 50 kDa en relación con el poliestireno. En una realización más preferida, el no-tejido de la reivindicación 1, en el que el poli-4-hidroxi-butarato o copolímero tiene un peso molecular promedio en peso superior a 210 kDa en relación con el poliestireno.

45 Por el contrario, los no-tejidos de P4HB o copolímeros de los mismos preparados por medio de soplado en estado fundido de forma típica pierden una cantidad significativa del peso molecular inicial del polímero durante el proceso de fusión. Esto da como resultado un no-tejido con peso molecular significativamente reducido. El documento WO 09/085823 de Ho, y col., por ejemplo, describe procedimientos para producir no-tejidos de P4HB y copolímeros de los mismos por medio del procedimiento de fusión en el que el polímero pierde hasta el 50% del peso molecular inicial del polímero.

50 Los no tejidos producidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva tienen resistencias al estallido altas y fusión mejorada de las fibras en sus puntos de cruce. Las resistencias al estallido superan 0,0098 N, y más preferiblemente superan 0,098 N. Por ejemplo, un no-tejido hilado en seco de P4HB con una densidad de área de 13,3 g / m^2 tiene una resistencia al estallido de 7,35 N. En comparación, un no tejido

soplado en estado fundido producido por el procedimiento del documento WO 09/085823 de Ho y col., con una densidad de área que es 2,9 veces más alta, es decir, 38,5 g / m², tiene una resistencia al estallido que es solamente aproximadamente 2 veces más alta (es decir, 15,19 N).

5 La resistencia al estallido de los no-tejidos se puede determinar por ASTM D6797-02, Método de ensayo normalizado para la resistencia al estallido de telas, ensayo de rotura de bolas, a velocidad constante de extensión (CRE). El dispositivo de sujeción de ensayo comprende una bola de 2,54 cm de diámetro, y un dispositivo de sujeción con una abertura circular de 4,45 cm de diámetro. Las muestras no tejidas se ensayan usando una máquina de ensayo universal, por ejemplo, una Elite Q-Test de MTS, con una configuración de pre-carga de 0,05 Kg, y una velocidad de bola fijada a 305 mm/minuto hasta la rotura. La bola es empujada a través de la muestra a 10 una velocidad constante y se registra la fuerza sobre la curva de extensión. Se registran la carga de rotura (N), la elongación a rotura (mm) y la ubicación de rotura.

C. Otros componentes

15 Los no-tejidos hilados en seco del polímero y copolímero de P4HB pueden contener otros materiales, incluyendo plastificantes, nucleantes, otros polímeros, aditivos, colorantes y compatibilizantes. Ejemplos de plastificantes se desvelan en la patente de EE.UU. N° 6.905.987 de Noda y col. Otros componentes se pueden añadir para impartir beneficios tales como, pero no limitados a, estabilidad aumentada, incluyendo la estabilidad oxidativa, brillo, color, flexibilidad, resiliencia, procesabilidad (por adición de coadyuvantes de procesamiento), y modificadores de viscosidad.

20 Además de la adición de otros componentes directamente al polímero de P4HB o copolímero del mismo, también es posible preparar no-tejidos bicomponentes de P4HB o sus copolímeros. Estos no-tejidos bicomponentes se pueden preparar por hilado en seco de al menos dos polímeros simultáneamente, ya sea de la misma solución o de boquillas de hilado distintas. De forma adicional se pueden crear estructuras en fases hilando en primer lugar un tipo de polímero (o mezcla) y después hilando otro, o hilando a partir de direcciones diferentes

25 Los componentes activos, incluyendo agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o profilácticos, u otras sustancias, se pueden incorporar a los no-tejidos, ya sea en el momento del hilado en seco, o en una etapa de procesamiento posterior. Dichas composiciones se pueden usar para la liberación controlada de los fármacos u otras sustancias. Estas pueden ser proteínas, péptidos, azúcares, polisacáridos, glicoproteínas, lípidos, lipoproteínas, moléculas de ácido nucleico, moléculas sintéticas orgánicas o inorgánicas, o combinaciones de los mismos. Los no-tejidos pueden comprender células, proteínas, u otras sustancias, incluyendo materiales de aloinjerto y xenoinjerto. Puede 30 ser ventajoso incorporar agentes de contraste, marcadores radiopacos o sustancias radioactivas.

Para determinadas aplicaciones, también puede ser conveniente incorporar cargas, incluyendo materiales tales como dióxido de titanio, carbonato de calcio, hidroxiapatita y fosfato tricálcico.

D. Formación en dispositivos

35 Los no-tejidos realizados a partir de polímeros de P4HB y copolímeros de los mismos por medio de procedimientos de hilado en seco se caracterizan por su formación a partir de fibras finas con diámetros promedio que varían desde 0,01 µm a 50 µm. En particular, los no tejidos hilados en seco se pueden producir con fibras más pequeñas que los no tejidos soplados en estado fundido. Los no tejidos hilados en seco también se caracterizan por su alta resistencia al estallido, superior a 0,0098 N, y pesos moleculares dentro del 20% del valor del polímero del que se obtienen. Estos no tejidos tienen propiedades que se mejoran sustancialmente para 40 muchas aplicaciones médicas relativas a no tejidos basados en PGA. Debido a que estos no tejidos hilados en seco se pueden producir sin pérdida sustancial de peso molecular, también pueden tener ventajas significativas sobre los no tejidos soplados en estado fundido. Esto es de particular importancia cuando es conveniente que un material no tejido conserve su integridad y resistencia in vivo durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, en la ingeniería de tejidos puede ser conveniente que un andamiaje no tejido esté presente in vivo durante 45 un período prolongado de tiempo para permitir el crecimiento del tejido y la maduración del tejido antes de que se absorba el andamiaje. La absorción prematura del andamiaje dará como resultado la formación de tejido inmaduro, y potencialmente el fracaso del dispositivo de implante. Por lo tanto, ya que los no tejidos hilados en seco se pueden preparar sin pérdida sustancial de peso molecular del polímero, y el cuerpo requiere periodos de tiempo más largos para la degradación de P4HB y copolímeros del mismo de mayor peso molecular, un no tejido 50 hilado en seco permanecerá in vivo en forma de andamiaje durante más tiempo que un no tejido soplado en estado fundido.

Los no-tejidos poseen propiedades que son convenientes para preparar productos médicos, en particular dispositivos médicos implantables. Por ejemplo, los no-tejidos se pueden usar para hacer dispositivos médicos biocompatibles parcial o totalmente absorbibles o componentes de los mismos. Tales dispositivos incluyen, pero 55 no se limitan a: endoprótesis, injerto de endoprótesis, revestimiento de endoprótesis, dispositivo de suministro de

fármacos, dispositivo para soporte temporal de herida o tejido, dispositivo para la reparación o regeneración de tejidos blandos, parche de reparación, andamiajes de ingeniería tisular, membranas de retención (por ejemplo, para retener un injerto de hueso), membrana de anti-adherencia, membrana de separación de tejidos, dispositivo de reparación de hernias, revestimiento de dispositivo (incluidos dispositivos para mejorar la fijación), parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, cabestrillo, recubrimiento biocompatible, dispositivo de reparación de manguito rotatorio, dispositivo de reparación de menisco, barrera de adherencia, dispositivo guiado de reparación / regeneración tisular, dispositivo de reparación de cartílago articular, guía de nervio, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de defecto de tabique intracardiaco, incluyendo, pero no limitado a dispositivos de reparación de defectos de tabique auricular y dispositivos de cierre de PFO, dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, agente de relleno y de carga, válvula venosa, válvula cardiaca, andamiaje de médula ósea, dispositivo de regeneración de menisco, injerto de ligamento y tendón, implante de células oculares, dispositivo de fusión espinal, dispositivo de creación de imágenes, sustituto de piel, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito, y pinza hemostática.

II. Procedimientos para fabricar no-tejidos

Se han desarrollado procedimientos para producir dispositivos médicos que comprenden no tejidos de P4HB y copolímeros de los mismos con resistencia al estallido alta. Estos procedimientos se pueden usar para preparar no tejidos con fibras finas que varían en diámetro promedio de 0,01 μm a 50 μm . Los procedimientos se pueden procesar de forma continua, lo que es particularmente ventajoso en la fabricación. Estos no tejidos se preparan por hilado en seco. Una ventaja principal del procedimiento sobre el proceso de soplado en estado fundido es que el peso molecular del polímero puede disminuir a menos del 20% de su valor original durante el proceso de hilado en seco. Debido a la baja temperatura de procesamiento, el enfoque de hilado en seco puede tener otras ventajas sobre el hilado en estado fundido, en particular en casos en los que la mezcla de hilado contiene materiales térmicamente sensibles, tales como fármacos, polímero u otro aditivo. En estos casos, puede ser posible reducir la degradación térmica mediante el uso de hilado en seco en lugar de hilado en estado fundido.

Además de conservar el peso molecular del polímero, los no tejidos con alta resistencia al estallido se pueden producir controlando la formación de la red. Se puede controlar la adherencia de las fibras recogidas en la red para mejorar la fusión de las fibras en sus puntos de cruce. La cohesión inesperadamente alta de las fibras dentro del no tejido hilado en seco se puede conseguir mediante el control de la velocidad de depuración del disolvente y la adherencia de las fibras durante el procedimiento de recogida de la red que lleva a fusión mejorada de las fibras en sus puntos de cruce.

Con la elección apropiada de la velocidad de flujo de la solución (ml / min), la distancia entre la boquilla y el colector, diámetro de la aguja, distancia de extrusión de la aguja, la temperatura, la elección del disolvente, tiempo de recolección, peso molecular del polímero, y presión del gas (por ejemplo, aire), se pueden preparar no tejidos con alta resistencia al estallido que comprenden fibras finas con diámetros promedio de 0,01 μm a 50 μm . Por ejemplo, se pueden preparar no tejidos hilados en seco de P4HB con un espesor de 0,097 mm con una resistencia al estallido de 4,61 N. El aumento del espesor a 0,106 mm puede aumentar la resistencia al estallido a 7,35 N.

A. Procedimiento de fabricación de no-tejidos de polímeros o copolímeros de P4HB por hilado en seco

En un procedimiento preferido se puede preparar un no-tejido de polímero o copolímero de P4HB como sigue. El polímero de P4HB se disuelve en un disolvente para preparar una solución polimérica. En la Figura 1 se muestra un aparato de hilado en seco adecuado. Este consiste en una boquilla a través de la cual se inyecta la solución polimérica en una corriente de gas acelerado. Una disposición preferida comprende aire comprimido como la fuente de gas (controlado por un regulador de presión), un accionamiento de bomba digital REGLO-Z equipado con un cabezal de bomba del zapato de succión para controlar la velocidad de inyección de la solución polimérica, un aparato de pulverización que consiste en boquillas concéntricas, y una almohadilla de fibra de vidrio como el colector. El colector está situado a una distancia fija deseada de la boquilla. El aparato de pulverización consiste en una boquilla interior y una exterior concéntrica, que crea una región de baja presión cerca del orificio de la boquilla interior. Constantemente se introducen hebras poliméricas al colector de almohadilla de fibra de vidrio debido a la combinación de la zona de baja presión y depuración en la interfaz de la solución / gas. El disolvente se evapora durante el tiempo en que la hebra polimérica golpea el colector debido a la alta relación superficie a volumen de las hebras junto con la alta turbulencia del gas y temperatura.

Se puede variar una serie de parámetros para controlar el espesor, la densidad y tamaños de fibra de los no-tejidos, incluyendo, pero no limitado a, velocidad de flujo de la solución (ml / min), distancia entre la boquilla y el colector, configuración de la aguja (incluyendo el diámetro de la aguja y la distancia de extrusión de la aguja), temperatura, elección del disolvente, peso molecular del polímero, tiempo de recogida, y presión de gas (por ejemplo aire).

En la Figura 2 se muestra una SEM de un no tejido de P4HB representativo.

B. Procedimiento de fabricación de no-tejidos de polímeros o copolímeros de P4HB tridimensionales por hilado en seco

5 Una ventaja particular del procedimiento de hilado en seco descrito en la presente memoria descriptiva sobre los procedimientos de soplado en estado fundido es que los no-tejidos se pueden hilar directamente sobre estructuras de andamiaje para hacer estructuras tridimensionales. Esto se consigue posicionando el andamiaje en la placa de recogida de fibras y rotando la estructura de andamiaje durante la recogida de fibras, o alternativamente, rotando la boquilla alrededor del andamiaje.

La presente invención se entenderá adicionalmente por referencia al siguiente ejemplo no limitativo.

10 **Ejemplo 1: Preparación de no tejidos de P4HB por hilado en seco**

Se disolvió P4HB (Tepha, Inc., Lexington, MA) (M_w 490 kDa) en cloroformo para realizar una solución polimérica al 8% (peso / vol). El no-tejido de P4HB hilado en seco se produjo como se describe en el procedimiento IIA anterior usando las siguientes condiciones:

Velocidad de flujo de la solución: 3 ml / min

15 Distancia entre la boquilla y el colector: 81 cm

Aguja: 0,089 cm de DI x 0,953 cm de distancia de extrusión

Presión del aire: 379 kPa

Temperatura: Ambiente

Tiempo de recogida: 6 minutos

20 El peso molecular M_w del no tejido hilado en seco se determinó mediante GPC con respecto al poliestireno, y resultó ser 474 kDa. Por lo tanto el polímero de P4HB perdió un M_w de sólo 16 kDa (o aproximadamente el 3%) durante el procesamiento en el no tejido hilado en seco.

Los siguientes no tejidos hilados en seco se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

Referencia	Densidad de área (g/m ²)	Resistencia al estallido (N)
KG02-105-4	13,3	7,35

25

Ejemplo 2: Preparación de un no tejido de P4HB / Parche de quitosano por hilado en seco

30 Se usó un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 para secar en seco un no tejido de P4HB directamente sobre un parche de quitosano, excepto que el parche de quitosano se colocó en la posición de colector y la distancia entre el parche y la boquilla se ajustó a 76 cm. Los tiempos de recogida de 1, 2, 4, 6 y 8 minutos se usaron para preparar las muestras.

Ejemplo 3: Comparación de pesos moleculares de no tejidos hilados en seco y soplados en estado fundido

35 Se prepararon varias muestras de no tejido de P4HB soplado en estado fundido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 del documento WO 09/085823 de Ho y col. usando P4HB con un peso molecular de partida (M_w) de 328 kDa. El peso molecular (M_w) de los no tejidos de P4HB soplados en estado fundido resultante resultó ser de 207 kDa a 157 kDa, lo que representa una disminución del 47% al 52% en el peso molecular (M_w) del polímero durante el procesamiento. Esto se compara con una disminución del peso molecular (M_w) de sólo el 3% para el no tejido de P4HB hilado en seco producido en el Ejemplo 1. Por lo tanto, es evidente que para cualquier resina polimérica de P4HB dada, la producción de un no tejido por hilado en seco producirá una tela con peso molecular mucho mayor que por soplado en estado fundido.

40 **Ejemplo 4: Preparación de no tejido de copolímero de poli-4-hidroxibutirato-co-3-hidroxibutirato (PHA3444) por hilado en seco**

Se disolvió PHA3444 (identificación de la muestra: DM23.61A, Tepha, Inc., Lexington, MA) (M_w 651 kDa, co-

ES 2 523 928 T3

monómero de 4-hidroxibutirato al 24%) en cloroformo para realizar una solución polimérica al 12% (peso / vol). El no tejido de PHA3444 hilado en seco se produjo como se describe en el procedimiento IIA anterior usando las siguientes condiciones:

Velocidad de flujo de la solución: 32 ml / min

5 Distancia entre la boquilla y el colector: 30 pulgadas

Aguja: 0,089 cm de DI x 0,953 cm de distancia de extrusión

Presión del aire: 138 kPa

Temperatura: Ambiente

Tiempo de recogida: 5 minutos

10

REIVINDICACIONES

1. Un no tejido que comprende poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo,
en el que el no tejido se obtiene mediante un procedimiento de hilado en seco,
en el que el no tejido comprende fibras finas que tienen un diámetro promedio de aproximadamente 0,01 μm a
5 aproximadamente 50 μm ,
y una resistencia al estallido mayor que 0,0098 N, y
en el que el peso molecular promedio en peso del poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo disminuye menos
del 20% durante el procesamiento del polímero o copolímero en el no tejido hilado en seco.
2. El no tejido de la reivindicación 1, en el que el poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo tiene un peso
10 molecular promedio en peso superior a 50 kDa con respecto al poliestireno.
3. El no tejido de la reivindicación 1, en el que el poli-4-hidroxitirato o copolímero tiene un peso molecular
promedio en peso superior a 210 kDa con respecto al poliestireno.
4. El no tejido de la reivindicación 1, en el que el poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo se disuelve en un
15 disolvente volátil, y se inyecta en una corriente acelerada de gas de 1 a 500 psi (6,9 a 3.447 kPa) para formar
hebras poliméricas, y las hebras poliméricas se atenúan por el gas a alta velocidad.
5. El no tejido de la reivindicación 1, en el que el no tejido se forma en un dispositivo o es un componente de un
dispositivo seleccionado del grupo que consiste en una endoprótesis, injerto de endoprótesis, revestimiento de
20 endoprótesis, dispositivo de suministro de fármacos, dispositivo para soporte temporal de herida o tejido, parche
de reparación, andamiajes de ingeniería tisular, membrana de retención, membrana de anti-adherencia,
membrana de separación de tejidos, dispositivo de reparación de hernias, revestimiento de dispositivo, parche
cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, cabestrillo, recubrimiento biocompatible, dispositivo de reparación de
manguito rotatorio, dispositivo de reparación de menisco, barrera de adherencia, dispositivo guiado de reparación /
regeneración tisular, dispositivo de reparación de cartílago articular, guía de nervio, dispositivo de reparación de
25 tendones, dispositivo de reparación de defecto de tabique intracardiaco, dispositivos de reparación de defectos de
tabique auricular y dispositivos de cierre de PFO (foramen oval permeable), dispositivo de cierre del apéndice
auricular izquierdo (LAA) , parche pericárdico, agente de relleno, agente de carga, válvula venosa, válvula
cardiaca, andamiaje de médula ósea, dispositivo de regeneración de menisco, injerto de ligamento y tendón,
implante de células oculares, dispositivo de fusión espinal, dispositivo de creación de imágenes, sustituto de piel,
sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito para heridas, y pinza hemostática.
6. El no tejido de la reivindicación 1, que comprende además un segundo polímero seleccionado del grupo que
30 consiste en un polímero de ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, caprolactona y
combinaciones de los mismos.
7. El no tejido de la reivindicación 1, que comprende además aditivos seleccionados del grupo que consiste en
35 agentes profilácticos; agentes de diagnóstico; agentes terapéuticos; otros polímeros; proteínas; factores de
crecimiento; plastificantes; nucleantes; compatibilizadores; porógenos; sustancias radiomarcadas; agentes de
formación de imágenes; marcadores radiopacos; agentes de contraste; antioxidantes; tintes; modificadores de la
viscosidad; y agentes de control de olor.
8. Un procedimiento de fabricación de un dispositivo médico que comprende poli-4-hidroxitirato no tejido hilado
40 en seco o copolímero del mismo, en el que el no tejido hilado en seco se obtiene por medio de la introducción de
una mezcla de resina líquida a un flujo de una sustancia gaseosa, en el que la mezcla de resina líquida comprende
poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo,
en el que el no tejido comprende fibras finas que tienen un diámetro promedio de aproximadamente 0,01 μm a
aproximadamente 50 μm , y una resistencia al estallido mayor de 0,0098 N, y
45 en el que el peso molecular promedio en peso del poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo disminuye menos
del 20% durante el procesamiento del polímero o copolímero en el no tejido hilado en seco,
que comprende la formación del no tejido en un dispositivo o la incorporación del no tejido en un dispositivo.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el dispositivo está formado por el hilado en seco del no tejido a
partir de la mezcla de resina líquida directamente sobre un andamiaje u otro sustrato para formar el dispositivo.
10. Un procedimiento de fabricación de un no tejido de poli-4-hidroxitirato o un copolímero del mismo, que
50 comprende la introducción de una mezcla de resina líquida a un flujo de una sustancia gaseosa, en el que la
mezcla de resina líquida comprende poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo, para formar un no tejido de

poli-4-hidroxitirato o un copolímero del mismo.

11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que las fibras inicialmente permanecen adherentes durante la recogida de la red, y posteriormente se fusionan en sus puntos de cruce.

5 12. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que las hebras poliméricas extruidas se atenúan por medio de aire a alta velocidad para formar el no tejido.

FIGURA 1

