

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 197**

51 Int. Cl.:

A61L 31/06 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
B29C 55/04 (2006.01)
B29C 55/12 (2006.01)
C08J 5/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2007** **E 12199776 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 2586469**

54 Título: **Dispositivos médicos que contienen películas orientadas de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros**

30 Prioridad:

01.12.2006 US 868182 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 610 197 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

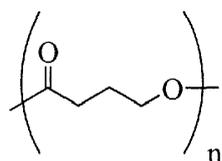
Dispositivos médicos que contienen películas orientadas de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros

5 **Campo de la invención**

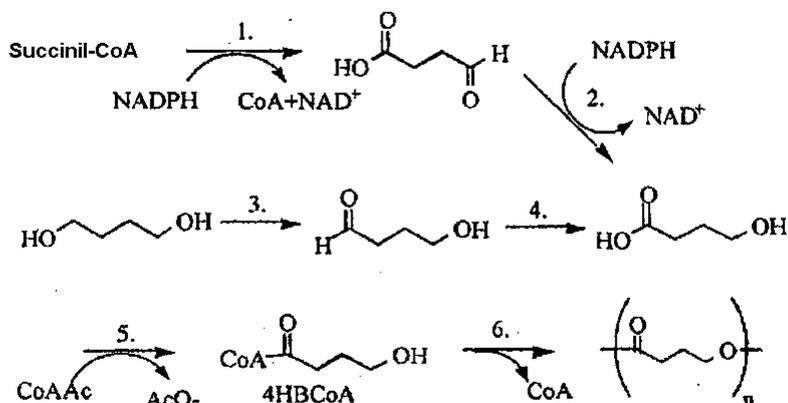
La presente invención generalmente se refiere a composiciones poliméricas que se pueden procesar en películas usando procesos continuos para producir productos que tienen propiedades físicas sustancialmente uniformes, incluyendo a integridad física y termomecánica. Las composiciones incluyen polímeros o copolímeros que comprenden 4-hidroxibutirato y se pueden procesar en películas que sin rígidas, tienen una resistencia elevada y un módulo bajo.

15 **Antecedentes de la invención**

El poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros de los mismos se pueden producir usando métodos de fermentación transgénica, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º 6.548.569 de Williams et al., y los producen comercialmente, por ejemplo, Tepha, Inc. (Cambridge, MA). El poli-4-hidroxibutirato (P4HB) (P4HB, biomaterial TephaFLEX[®]) es un fuerte polímero termoplástico flexible que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente simple.



El polímero pertenece a una clase más grande de materiales denominados polihidroxialcanoatos (PHA) que son producidos por numerosos microorganismos. Steinbüchel A., et al. Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids, FEMS Microbial. Lett. 128:219 - 228 (1995)). En la naturaleza, estos poliésteres se producen como gránulos de almacenamiento dentro de células y sirven para regular el metabolismo de la energía. Los PHA son también de interés comercial debido a sus propiedades termoplásticas y su relativa facilidad de producción. En la actualidad se conocen varios métodos biosintéticos para producir P4HB.



Este esquema muestra algunas de las vías biosintéticas conocidas para la producción de P4HB. Las enzimas de las vías son: 1. Semialdehído succínico deshidrogenasa, 2. 4-hidroxibutirato deshidrogenasa, 3. diol oxidorreductasa, 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 ((Hori, Y., et al., Polymer 36:4703 - 4705 (1995)).

Las patentes de Estados Unidos N.º 6.245.537, 6.623.748 y 7.244.442 describen métodos de fabricación de PHA con poca o ninguna endotoxina que sean adecuados para aplicaciones medidas. Las patentes de Estados Unidos N.º 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 Estados Unidos N.º 20030211131 de Martin y Skraly patente de Estados Unidos N.º 6.316.262 de Huisman et al., y la patente de Estados Unidos N.º 6.323.010 de Skraly et al.). Métodos de control del peso molecular de los polímeros de PHA se han divulgado en la patente de Estados Unidos N.º 5.811.272 de Snell

et al.

Los PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año se divulgan en las Patentes de Estados Unidos N.º 6.548.569, 6.610.764, 6.828.357, 6.867.248, and 6.878.758 de Williams et al. y el documento WO 99/32536 de Martin et al. Se han revisado aplicaciones de los P4HB en Williams, SF, et al., *Polyesters*, III, 4:91-127 (2002), y en 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 divulgado en el documento WO 00/56376 de Williams et al.

Varias patentes incluyendo las patentes de Estados Unidos 6.555.123, 6.585.994, y 7.025.980 describen el uso de PHA en la reparación e ingeniería de tejidos.

En la práctica de la cirugía, actualmente existe la necesidad de películas absorbibles con mejor rendimiento. Estas películas se pueden usar para, por ejemplo, reforzar estructuras tisulares. También se pueden usar como membranas anti-adhesión o como componentes de otros dispositivos. Se ha usado una serie de otros materiales absorbibles para producir películas para usar en cirugía. Por ejemplo, se han producido películas a partir de ácido poliláctico (PLA) o copolímeros que contienen los diferentes estereoisómeros de ácido láctico o ácido glicólico. Por ejemplo, SurgiWrap™, es un implante de película médica hecho de un copolímero de L-lactida y D,L-lactida, a 70:30. No obstante, estos métodos no tienen propiedades ideales para muchos procedimientos y aplicaciones. Las películas hechas de PLA, como SurgiWrap™, tienen valores de módulo altos, lo que las hace rígidas e impide que estas películas rodeen los tejidos corporales cuando se implantan. Los altos valores del módulo de PLA (véase Gruber y O'Brien, 2002, en *Biopolymers: Polyesters*, III (Doi, Y. and Steinbüchel, A., Eds.) vol. 4, pág. 235-250. Weinheim: Wiley-VCH.] Tienen como resultado películas de rigidez baja y estas propiedades, combinadas con otras propiedades del PLA, limitan la capacidad del científico del polímero para procesar el PLA en películas finas con buenas propiedades de manipulación, por ejemplo mediante fundición por disolvente y extrusión en fusión

La patente de Estados Unidos N.º 6.548.569 de Williams et al. divulga una película no orientada de poli-4-hidroxitirato producida mediante moldeo por compresión en un proceso discontinuo, no un proceso continuo. La película tenía una resistencia a la tracción de 51,7 MPa (5,27 kgf/mm²) (7.500 psi), un módulo de elasticidad a la tensión 64,7 MPa (6,6 kgf/mm²) (9.400 psi) y un alargamiento a rotura de 1.000 %.

Martin D. P. et al., *Biochem. Eng. J.* (2003) 16(2):97-105 se titula "Medical applications of poly-4-hydroxybutyrate: A strong flexible absorbable biomaterial".

La publicación de patente de Estados Unidos n.º 2005/137678 se titula "Endoprótesis vascular reabsorbible de perfil bajo" y se publicó el 23 de junio de 2005.

La publicación de patente de Estados Unidos n.º 2004/234576 se titula "textiles y fibras médicas de polihidroxialcanoato" y se publicó el 25 de noviembre de 2004.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar métodos para producir películas de polímeros absorbibles que tienen valores del módulo relativamente bajos y que son rígidos y tienen una elevada resistencia.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar procesos continuos para producir estas películas, tales como procesamiento por fusión o fundición por disolvente, en comparación con procesos discontinuos tales como moldeo por compresión.

Es otro objetivo de la presente invención es proporcionar películas que se pueden usar en aplicaciones médicas, por ejemplo como implantes tales como dispositivos para barreras antiadhesión, separación de tejidos y soporte tisular temporal, recubrimientos de dispositivos médicos, incluyendo recubrimientos de endoprótesis, así como dispositivos para increscencias tisulares, particularmente cuando la película ha pasado a ser porosa.

Por tanto, es un objetivo de la invención proporcionar procesos continuos para la producción de películas poliméricas que proporcionan materiales con excelentes propiedades físicas y mecánicas y las películas poliméricas resultantes.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una película de poli-4-hidroxitirato o un copolímero del mismo de acuerdo con la reivindicación 1. La presente invención también se refiere a un método de producir dicha película de acuerdo con la reivindicación 10. Métodos de procesamiento continuo para fabricar películas poliméricas absorbibles con una o más de las propiedades siguientes: rigidez elevada, módulo bajo, elevada resistencia a la tracción y espesor inferior a 10 mm, más preferentemente inferior a 1 mm y, más preferentemente, inferior a 100 µm, La película de poli-4-hidroxitirato o copolímero del mismo, en la que la película tiene una resistencia a la tracción superior a 53,9 MPa (5,5 kgf/mm²), un módulo de elasticidad inferior a 1.775 MPa (181 kgf/mm²) y un alargamiento a rotura de 10-500 % en la que la película deriva mediante un proceso continuo de extrusión por fusión, seguido de una orientación a más

del 25 % de la longitud original de la película en una o más direcciones.
Estos se pueden usar para varios fines, incluyendo la fabricación de dispositivos médicos.

Descripción detallada de la invención

5

Definiciones

10 "Poli-4-hidroxitirato", como generalmente se usa en el presente documento, significa un homopolímero que comprende unidades de 4-hidroxitirato. Se puede denominar en el presente documento P4HB o Tephaflex® biomaterial (fabricado por Tephaflex, Inc., Cambridge, MA).

"Copolímeros de poli-4-hidroxitirato" como generalmente se usa en el presente documento significa cualquier polímero que comprende una o más unidades diferentes de hidroxiácido.

15 "Mezcla" tal como se usa en el presente documento significa generalmente una combinación física de polímeros diferentes, a diferencia de un copolímero que comprende dos o más monómeros diferentes.

20 Orientación es el proceso por el cual la película se estira más allá de su punto de deformación y se deforma plásticamente, pero no se rompe (es decir, conserva su integridad mecánica y física). El grado de orientación se puede expresar como el porcentaje o proporción de estirado de la película cuando se compara con la película original antes de la orientación. Las películas se orientan, preferentemente, estirando la película al menos un 25 % más de la longitud original de la película en una o más direcciones.

25 "Módulo de elasticidad" es la proporción de tensión a la deformación para un material dado dentro de su límite proporcional. Como se usa en el presente documento, un módulo de elasticidad bajo significa una materia que tiene un módulo de elasticidad inferior a 1765 MPa (180 kgf/mm²).

30 "Resistencia a la tracción" es la carga de tensión máxima o última por unidad de área del área de sección transversal original de la muestra de ensayo, dentro de límites, sostenida por la muestra durante el ensayo. Como se usa en el presente documento, una resistencia a la tracción alta significa una muestra de ensayo del material que tiene una resistencia a la tracción de al menos 52 MPa (5,3 kgf/mm²).

35 "Tenacidad" significa 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-alargamiento tal como la curva tensión - deformación. (Rosato's Plastics Encyclopedia and Dictionary, Oxford Univ. Press, 1993.) Como se usa en el presente documento, tenacidad elevada significa un valor superior a 98 MPa (10 kgf/mm²).

40 "Alargamiento" o "extensibilidad" de un material significa 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.)

45 "Peso molecular", como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, hace referencia al peso molecular medio en promedio (M_w), no al peso molecular promedio en número (M_n).

Absorbible", como aquí se utiliza, generalmente significa que el material se descompone en el cuerpo y es finalmente eliminado del cuerpo en los cinco años siguientes.

50 "Biocompatible" como se usa en el presente documento significa generalmente 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

55 Se han desarrollado métodos para producir películas de P4HB y copolímeros con una tenacidad excepcional. Estos métodos se pueden usar para preparar películas que tienen propiedades físicas sustancialmente uniformes e integridad física. Los métodos pueden ejecutarse de forma continua, lo que es particularmente ventajoso en fabricación. Estas películas pueden prepararse mediante moldeo por solución o mediante extrusión por fundición, seguido de orientación.

60

A. Polímeros

Los procesos descritos en el presente documento normalmente se pueden usar con cualquiera de los polímeros de polihidroxiacanoato, incluyendo mezclas y copolímeros de los mismos.

65

En los métodos de la invención, el polímero es poli-4-hidroxitirato (P4HB) o un copolímero del mismo. Los

copolímeros incluyen P4HB con 3-hidroxibutirato, y P4HB con monómero de ácido glicólico. PHB4 y sus copolímeros se pueden obtener en Tephra, Inc. of Cambridge, MA.

B. Películas

En una realización preferida, las películas se pueden preparar con un espesor inferior a 10 mm, más preferentemente inferior a 1 mm e incluso más preferentemente inferior a 100 μm . Se ha descubierto que películas muy finas de polímero P4HB o copolímeros del mismo se pueden preparar con propiedades físicas sustancialmente uniformes e integridad física mediante moldeo por solución. Usando estos métodos, las películas moldeadas por soluciones del polímero o copolímeros del mismo disueltos en disolventes orgánicos pueden tener espesores inferiores a 100 μm , e incluso inferiores a 50 μm . Por ejemplo, las películas moldeadas por solución de P4HB se han preparado con espesores de 20 a 50 μm . Con la adecuada elección del disolvente, el polímero y las condiciones de moldeo, se pueden producir películas más finas de P4HB o las películas por moldeo se pueden estirar y orientar uniaxialmente o biaxialmente, para dar películas más finas y más fuertes que las películas por moldeo sin orientar.

También se ha descubierto que películas muy finas de P4HB y copolímeros del mismo se pueden preparar con una excepcional tenacidad y resistencia. Estas películas fundidas tienen una resistencia a la tracción de aproximadamente 71 MPa (7,2 kgf/mm²) y un alargamiento a rotura de aproximadamente un 200 %. En comparación, una película implantable disponible comercialmente de PLA (SurgiWrap™ Bioresorbable Film) tiene una resistencia a la tracción de aproximadamente 58 MPa (5,9 kgf/mm²) y un alargamiento a rotura de un 95 %.

Las películas del polímero P4HB o copolímeros del mismo, con una tenacidad excepcional, se pueden preparar mediante procesamiento en fusión, seguido de orientación (estirado). Por ejemplo, una película de P4HB se puede preparar mediante extrusión por fusión seguido de estirado. El estirado aumenta sustancialmente la tensión medida en kgf/mm². Por ejemplo, en un analizador mecánico MTS se midió que la tensión en una película de P4HB no orientada preparada por extrusión por fusión, espesor de 0,022 y anchura de 13 mm era de 48,8 MPa (4,98 kgf/mm²). La tensión en la misma película de P4HB después de estirar la muestra 3,6 veces la longitud original hasta un espesor de 0,010 mm y una anchura de 8 mm se midió en 138,6 MPa (14,13 kgf/mm²) con un alargamiento a rotura de la muestra orientada (o estirada) de aproximadamente un 25 %.

Se puede realizar un ensayo comparativo de descarga de bolas mediante ASTM D6797 - 02, [método de ensayo normalizado para la resistencia a la rotura de teas de bola a velocidad constante de extensión "CRE" (bola de 1 cm, abertura de 1,6 cm)]. Este ensayo muestra que las películas de PH4B son más fuertes y más tenaces que la película SurgiWrap™, otra película absorbible comercialmente disponible usada como un material de implante. La resistencia a la rotura de descarga de bolas y el alargamiento para una película de P4HB de P4HB fueron 55 N (5,6 kgf y 39 nm (desplazamiento de la bola en la rotura), respectivamente, mientras que para SurgiWrap fueron 31 N (3,2 kgf) y 3,4 mm (desplazamiento de la bola en la rotura), respectivamente, para una película ligeramente más gruesa (50 μm). La fuerza de rotura más alta y la extensión más larga para romper la película P4HB demuestran su mayor resistencia y tenacidad.

En una realización preferida, las películas descritas en el presente documento tienen una tenacidad superior a 98 MPa (10 kgf/mm²), más preferentemente superior a 490 MPa (50 kgf/mm²), e incluso más preferentemente superior a 980 MPa (100 kgf/mm²).

En una realización preferida, las películas descritas en el presente documento tienen, preferentemente, una resistencia a la tracción superior a 54 MPa (5,5 kgf/mm²), más preferentemente superior a 69 MPa (7,0 kgf/mm²), e incluso más preferentemente superior a 98,1 MPa (10,0 kgf/mm²).

En una realización preferida, las películas descritas en el presente documento tienen, preferentemente, un alargamiento a rotura superior a 10 %, más preferentemente superior al 15 % e incluso más preferentemente superior al 20 %.

C. Otros componentes

Las películas de polímero P4HB y copolímero pueden contener otros materiales, incluyendo plastificantes, nucleantes, otros polímeros, aditivos y compatibilizantes. Ejemplos de plastificantes se divulgan en la patente de Estados Unidos N.º (6.905.987 de Noda et al. Otros componentes se pueden añadir para impartir beneficios tales como, entre otros, un incremento de la estabilidad, incluyendo la estabilidad oxidativa, brillantez, color, flexibilidad, resiliencia, procesabilidad (por adición de coadyuvantes de elaboración), y modificadores de viscosidad y control del olor.

Los componentes activos, incluyendo agentes terapéuticos, diagnósticos y/o profilácticos, tales como fármacos u otras sustancias. 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 o combinaciones de los mismos. Además, las películas pueden comprender proteínas, polisacáridos, péptidos, así como otras sustancias, incluyendo materiales de aloinjerto y xenoinjerto. Puede ser

ventajoso incorporar agentes de contraste, marcadores radiopacos o sustancias radioactivas.

Para determinadas aplicaciones, también puede ser deseable incorporar cargas, incluyendo materiales tales como dióxido de titanio, carbonato de calcio, hidroxiapatita y fosfato tricálcico. Dichas cargas pueden incluir agentes que después se pueden blanquear o lavar de la película para hacerla porosa.

5

D. Formación en dispositivos

Las películas hechas de polímeros de P4HB y copolímeros de los mismos mediante fundición por disolvente y extrusión por fusión se caracterizan por ser finas, que puede ser inferior a 100 μm , e incluso inferior a 50 μm . Estas películas también se caracterizan por una elevada resistencia a la tracción y elevada tenacidad y elevada ductilidad antes de la orientación. Estas películas tienen propiedades sustancialmente mejoradas para aplicaciones médicas en relación con películas basadas en PGA.

10

Las películas poseen propiedades que son deseables para preparar productos médicos, particularmente dispositivos médicos implantables. Por ejemplo, las películas pueden usarse para hacer dispositivos médicos biocompatibles parcial o totalmente absorbibles o componentes de los mismos. Tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a: endoprótesis, injerto de endoprótesis, revestimiento de endoprótesis, dispositivo de suministro de fármacos, dispositivo para soporte temporal de heridas o tejidos, parche de reparación, andamiaje 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 hernia, recubrimiento 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 cartilago articular, guía de nervio, dispositivo de reparación de tendón, 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, soporte de médula ósea, dispositivo de regeneración de menisco, injerto de ligamento y tendón, implante celular ocular, dispositivo de fusión espinal, dispositivo de imágenes, sustituto de piel, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito, y pinza hemostática.

15

20

25

30

II. Métodos de fabricar películas

A. Método de fabricación de películas de polímero o copolímero de P4HB por fundición por disolvente

Se puede preparar una película de polímero o copolímero de P4HB mediante fundición por solución del siguiente modo. Una solución homogénea de P4HB en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano (THF) se prepara a aproximadamente 10-15 % en peso/vol. La solución deberá tener una viscosidad de aproximadamente 100 a 7400 cP. La solución polimérica se bombea a aproximadamente temperatura ambiente a través de una ranura de 150 mm con un hueco en el troquel de 400 μm sobre una red móvil, por ejemplo un papel de aluminio. La velocidad de la red es de aproximadamente 0,5 m/min y viaja 5 m antes de ser recogida en un rodillo de recolección. La velocidad se ajusta para garantizar la evaporación del disolvente. Se usaron una o más zonas de secado al aire separadas fijadas a 50 - -60°C para eliminar el disolvente de la película polimérica antes de la recolección en el rodillo final. Una serie de parámetros se pueden variar para controlar el espesor de la película, incluyendo, entre otras, la velocidad de la bomba, el hueco del troquel, la concentración del polímero y la velocidad de la red.

35

40

45

B. Método para fabricar películas de polímero o copolímero de P4HB mediante procesamiento por fusión a través de extrusión por fusión

Las películas también se pueden preparar mediante métodos de extrusión por fusión. Métodos preferidos son un método de extrusión en molde en T o un método de inflado.

50

En la formación de la película mediante extrusión por fusión, las temperaturas del cilindro y del molde en T para llevar a cabo preferentemente la formación son de 80 a 250 °C, más preferentemente de 100 a 210 °C. La fusión del P4HB es insuficiente a temperaturas inferiores a 100 °C. Cuando la temperatura es superior a 250 °C, el P4HB sufre una descomposición térmica marcada. No obstante, el sitio del cilindro directamente debajo de una tolva puede tener una temperatura inferior a 100 °C. La película fundida sale del molde en T y se vierte sobre una superficie refrigerada en movimiento, preferentemente uno o más rodillos de fundición cilíndricos en rotación con una temperatura de la superficie mantenida a 5-00 °C, pero más preferentemente a 10 °C. A esta etapa le sigue una etapa de captación para enrollar la película extruida. El espesor de la película se puede variar cambiando el hueco de la ranura del molde en T, el caudal del polímero y la velocidad del rodillo de fundición.

55

60

En la formación de la película mediante el método de inflado se usa un molde circular para moldeo por inflado en lugar de un molde en T para extruir la película cilíndrica de P4HB. La película cilíndrica fundida se enfría y solidifica soplando con aire frío soplado desde la porción central del molde circular y la película cilíndrica que se ha soplado se recoge con una máquina de captación. El espesor de la película se puede variar cambiando el hueco de la ranura del molde de inflado, el caudal del polímero, la presión del aire de refrigeración y la velocidad de la captación.

65

C. Orientación de las películas

Las películas de extrusión por fusión y las películas de fusión por disolventes muestran propiedades mecánicas mejoradas cuando se estiran. La película de extrusión por fusión se puede estirar mediante varios métodos tales como estiramiento en rodillo y/o estiramiento usando un marco de tensado. La película de extrusión por fusión se puede estirar a una temperatura entre la temperatura ambiente y 150 °C a una proporción de estirado de 0,25 a 15. Para aumentar la velocidad de procesamiento, el estirado se puede llevar a cabo más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 40 a 80 °C. El estirado puede ser estirado monoaxial para formar una película orientada monoaxialmente o, de acuerdo con realizaciones de la presente invención, el estirado biaxial consecutivo para formar una película orientada biaxialmente y el estirado biaxial simultáneo para formar una película orientada en el plano. Cuando la película de extrusión por fusión se estira, la resistencia a la tracción a la rotura en la dirección en la que se estira la película aumenta.

La presente invención se entenderá adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes no limitantes.

Ejemplo 1: Preparación de una película de P4HB por fundición por disolvente mediante un proceso continuo

Una solución homogénea de P4HB en 1,4-dioxano (15 % de peso/vol) se preparó disolviendo 91 g de P4HB en 610 ml de 1,4-dioxano. Esta solución tenía una viscosidad de aproximadamente 7.400 cP. La solución polimérica se bombeó a aproximadamente 36 ml/min a temperatura ambiente a través de una ranura de 150 mm con un hueco en el troquel de 400 µm sobre una red móvil, por ejemplo un papel de aluminio. La velocidad de la red era de aproximadamente 0,5 m/min y viaja 5 m antes de ser recogida en un rodillo de recolección. Se usaron tres zonas de secado al aire separadas fijadas a 50-60°C para eliminar el disolvente de la película polimérica antes de la recolección en el rodillo final. Usando estas condiciones se obtuvo una película de 43 µm de espesor. Se obtuvo una película más fina (de 24 µm) incrementando la velocidad de la red a 0,75 m/min y reduciendo la concentración del polímero al 10 %. Las películas más finas también se pueden obtener reduciendo el hueco del molde o la velocidad de la bomba. Las propiedades mecánicas de las películas formadas mediante fundición por disolvente comparadas con SurgiWrap™ disponibles comercialmente a 70:30 de poli (L-lactida-co-D,L-lactida) se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Propiedades mecánicas de tensión de películas de P4HB por fundición por disolvente frente a la película biorreabsorbible SurgiWrap™

Descripción	Espesor (mm)	Resistencia a la tracción MPa (kgf/mm ²)	Alargamiento a la rotura (%)	Módulo de tensión MPa (kgf/mm ²)
Película por fundición por disolvente de P4HB	0,043	71 (7,2)	238	912 (93)
Película por fundición por disolvente de P4HB	0,024	55 (5,6)	186	1000 (102)
SurgiWrap™ 70:30 Poly (L-lactida-co-D,L-lactida)	0,050	49 (5,0)	95	1775(181)

Tabla 2. Propiedades de descarga de bolas de películas de P4HB por fundición por disolvente frente a la película biorreabsorbible SurgiWrap™ (bola de 1,0 cm, abertura de 1,6 c, velocidad de la bola de 300 mm/min según ASTM D6797 - 2)

Descripción	Espesor (mm)	Carga máxima (kg)	Desplazamiento de la bola a la rotura (mm)
Película por fundición por disolvente de P4HB	0,040	5,6	39
Película por fundición por disolvente de P4HB	0,024	4,3	43
SurgiWrap™	0,050	3,2	3,4

Ejemplo 2: Preparación de una película de P4HB mediante función por extrusión y estirado

P4HB (Tepha, Inc., Cambridge, MA) (Mw 506.000) se molió en piezas pequeñas usando un molino de corte Fritsch cutting (Pulversette 15, 10 mm tamiz inferior) y se secó al vacío durante la noche a menos de 0,01 % (p/p) de agua. Las pastillas secas del polímero se introdujeron en un cilindro extrusor de un extrusor de doble tornillo corrotatorio Leistritz 27 mm, 40:1 L/D equipado con un molde de tipo colgador de 254 mm (10 pulgadas) de anchura con bordes del molde ajustables fijados inicialmente a un hueco de 0,0318 mm (0,015 pulgadas). Once zonas de calentamiento del extrusor se fijaron a 75, 90, 110, 110, 130, 130, 130, 150, 150, 200 and 200 °C y la temperatura del molde se fijó en 200 °C. La velocidad de alimentación del polímero se fijó en 0,45 kg/h (1 libras/hora) y la velocidad del extrusor se fijó en 100 rpm. La presión de la fundición midió 6,89 kPa (247 psi) y la temperatura de fusión midió 208 °C. Para el moldeo se usó un rodillo de diámetro de 17,8 cm (7 pulgadas). La temperatura de la superficie del cilindro se mantuvo a 12 °C y la velocidad de la línea de la película se mantuvo a 91 cm (3 pies) por minuto. Las propiedades

de una película derivada mediante este proceso antes y después de la orientación biaxial se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Propiedades mecánicas de tensión de películas de P4HB producidas mediante un proceso de extrusión por fundición antes y después de la orientación

Muestra	Espesor (mm)	Anchura (mm)	Carga N (kgf)	Resistencia a la tracción MPa (kgf/m ²)	Alargamiento a la rotura (%)	Módulo de tensión MPa (kgf/mm ²)	Tenacidad MPa (kgf/mm ²)
Sin orientar	0,035	8	9,81 (1,00)	56,1 (5,72)	515	273 (27,8)	14,820 (1511)
Sin orientar	0,061	8	15,3 (1,56)	50,0 (5,10)	561	312 (31,8)	14,590 (1488)
Sin orientar	0,230	8	62,3 (6,35)	55,2 (5,63)	1191	229 (23,4)	36,750 (3747)
Orientado biaxialmente	0,010	8	11,1 (1,13)	138,6 (14,13)	25,0	221 (22,5)	1,800(184)

5 **Ejemplo 3: Datos comparativos para películas comerciales**

Las tablas 4 y 5 más adelante ilustran las propiedades mecánicas ventajosas de las películas de P4HB preparadas mediante los métodos descritos en el presente documento. Sus propiedades tensiles se comparan con las películas hechas de un polímero absorbible, L-PLA (ácido L-poliláctico), películas de P4HB no orientadas en este trabajo y películas de P4HB no orientadas producidas en un proceso discontinuo.

10

Tabla 4. Comparación de las propiedades de tensión

Muestras	Resistencia a la tracción	Alargamiento a la rotura (%)	Módulo elástico	Tenacidad
	MPa (kgf/mm ²)	%	MPa (kgf/mm ²)	MPa (kgf/mm ²)
Película de P4HB no orientado, proceso discontinuo, véase la patente de Estados Unidos 6.548.569	51,7 (5,27)	1,000	647 (66,0)	N/A
Película de P4HB de extrusión por fundición no orientada (valores promedio de la Taba 3)	53,7 (5,48)	500-1200	272 (27,7)	22,060 (2249)
P4HB Orientado biaxialmente	138,6 (14,13)	25,0	221 (22,5)	1,804 (184,0)
Película de PLLA	62,0 (6,32)	1,50	7312 (745,6)	38,0 (3,875)

Tabla 5. Comparación de la resistencia con descarga de bolas (bola de 25,4 mm (1,0 pulgadas), abertura de 44,45 mm (1,75 pulgadas), velocidad de la bola de 300 mm/min según la norma ASTM D6797 - 2)

15

Muestras	Espesor	Carga de descarga	Tensión de descarga	Desplazamiento de la bola a la rotura
	mm	N (kgf)	MPa (kgf/mm ²)	mm
PH4B por extrusión por fundición no orientada	0,036	158,3 (16,14)	140,0 (14,28)	95,3
PH4B por extrusión por fundición no orientada	0,059	187,6 (19,13)	114,8 (11,71)	87,6
PH4B por extrusión por fundición no orientada	0,226	690,6 (70,42)	97,3 (9,92)	83,0
P4HB Orientado biaxialmente	0,01	35 (3,6)	70,8 (7,22)	22,7
Película de PLLA	0,100	44 (4,5)	18,4 (1,88)	3,3
SurgiWrap	0,046	52,8 (5,38)	36,5 (3,72)	5,7

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una película de poli-4-hidroxibutirato o copolímero del mismo, en donde la película tiene una resistencia a la tracción superior a 53,9 MPa (5,5 kgf/mm²), un módulo de elasticidad inferior a 1.775 MPa (181 kgf/mm²) y un alargamiento a rotura del 10 al 500 % y en donde la película se obtiene mediante un proceso continuo, seguido de una orientación tal que la película se estira en más del 25 % de la longitud original de la película en una o más direcciones.
- 10 2. La película de la reivindicación 1, en donde el proceso continuo se selecciona de extrusión en fusión o fundición por disolvente.
- 15 3. La película de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la película tiene una resistencia a la tracción superior a 68,6 Mpa (7,0 kgf/mm²), preferentemente superior a 98,1 MPa (10,0 kgf/mm²).
- 20 4. La película de cualquier reivindicación anterior, en donde la película tiene una tenacidad superior a 98,1 MPa (10 kgf/mm²), preferentemente superior a 490,3 MPa (50 kgf/mm²), más preferentemente superior a 980,7 MPa (100 kgf/mm²).
- 25 5. La película cualquiera de las reivindicaciones anteriores que forma un dispositivo.
- 30 6. La película de la reivindicación 5 en forma de un dispositivo seleccionado del grupo que consiste en una endoprótesis, injerto de endoprótesis, revestimiento de endoprótesis, dispositivo de suministro de fármacos, dispositivo para soporte temporal de heridas o tejidos, parche de reparación, andamiaje de ingeniería tisular, membrana de retención, membrana de anti-adherencia, membrana de separación de tejidos, dispositivo de reparación de hernia, recubrimiento de dispositivo, parche cardiovascular, balón de catéter, 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 cartilago articular, guía de nervio, dispositivo de reparación de tendón, 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, soporte de médula ósea, dispositivo de regeneración de menisco, injerto de ligamento y tendón, implante celular ocular, dispositivo de fusión espinal, dispositivo de obtención de imágenes, sustituto de piel, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito y pinza hemostática.
- 35 7. La película de cualquier reivindicación anterior, en donde el espesor de la película es inferior a 10,0 mm, más preferentemente inferior a 1,0 mm e incluso más preferentemente inferior a 100 µm.
- 40 8. La película de cualquier reivindicación anterior, que además comprende un agente profiláctico, de diagnóstico o terapéutico.
- 45 9. La película de cualquier reivindicación anterior, que además comprende aditivos seleccionados del grupo que consiste en otros polímeros, plastificantes, nucleantes, compatibilizantes, porógenos, sustancias radiomarcadas, agentes de formación de imágenes, marcadores radiopacos, agentes de contraste, antioxidantes, pigmentos, modificadores de la viscosidad y/o agentes de control del olor.
- 50 10. Un método para producir una película de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, comprendiendo el método obtener la película mediante un proceso continuo de extrusión por fundición del polímero para formar una película, seguido de orientación de la película de tal manera que la película se estira en más del 25 % de la longitud original de la película en una o más direcciones.
- 55 11. El método de la reivindicación 10, que además comprender formar con la película un dispositivo seleccionado del grupo que consiste en una endoprótesis, injerto de endoprótesis, revestimiento de endoprótesis, dispositivo de suministro de fármacos, dispositivo para soporte temporal de heridas o tejidos, parche de reparación, andamiaje de ingeniería tisular, membrana de retención, membrana de anti-adherencia, membrana de separación de tejidos, dispositivo de reparación de hernia, recubrimiento de dispositivo, parche cardiovascular, balón de catéter, 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 cartilago articular, guía de nervio, dispositivo de reparación de tendón, 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, soporte de médula ósea, dispositivo de regeneración de menisco, injerto de ligamento y tendón, implante celular ocular, dispositivo de fusión espinal, dispositivo de obtención de imágenes, sustituto de piel, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito y pinza hemostática.
- 60
- 65

12. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5 o cualquiera de las reivindicaciones 6, 7, 8 o 9 como dependientes de la reivindicación 5, para su uso en medicina mediante un método que comprende insertar o implantar el dispositivo en un individuo que lo necesita.

- 5 13. El dispositivo para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en una endoprótesis, injerto de endoprótesis, revestimiento de endoprótesis, dispositivo de suministro de fármacos, dispositivo para soporte temporal de heridas o tejidos, parche de reparación, andamiaje de ingeniería tisular, membrana de retención, membrana de anti-adherencia, membrana de separación de tejidos, dispositivo de reparación de hernia, recubrimiento de dispositivo, parche cardiovascular, balón de catéter, 10 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 tendón, dispositivo de reparación de defecto de tabique intracardiaco, incluyendo, pero no limitado a 15 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, soporte de médula ósea, dispositivo de regeneración de menisco, injerto de ligamento y tendón, implante celular ocular, dispositivo de fusión espinal, dispositivo de obtención de imágenes, sustituto de piel, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito y pinza hemostática.