

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 689**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34	(2006.01) C08L 67/04	(2006.01)
A61L 27/56	(2006.01) A61F 2/28	(2006.01)
A61L 31/10	(2006.01) A61L 15/26	(2006.01)
A61L 31/14	(2006.01)	
A61L 15/42	(2006.01)	
A61L 17/10	(2006.01)	
A61L 17/14	(2006.01)	
D01F 6/62	(2006.01)	
D01D 5/00	(2006.01)	
A61L 27/18	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2014 PCT/US2014/023359**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164735**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2014 E 14723153 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2968669**

54 Título: **Fibras ultrafinas electrohiladas de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201313800871

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

23.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARTIN, DAVID, P.;
GUO, KAI;
RIZK, SAID y
WILLIAMS, SIMON, F.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 638 689 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

Fibras ultrafinas electrohiladas de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a fibras ultrafinas que se han formado por electrohilado de poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros del mismo. Las fibras ultrafinas producidas por electrohilado tienen diámetros medios en el intervalo de nanómetros, mientras que las fibras producidas por extrusión en fusión e hilado en seco
10 tienen diámetros en el intervalo de micrómetros. Las fibras ultrafinas tienen puntos de fusión superiores a los de las fibras derivadas del hilado en seco. Las estructuras que contienen fibras ultrafinas incluyen dispositivos médicos que se pueden usar en ingeniería de tejidos, regeneración de tejidos, separación de tejidos, reparación de tejidos, reemplazo de tejidos y suministro de fármacos. Estos dispositivos médicos tienen altas proporciones del área superficial con respecto al volumen que ayudan a potenciar la unión celular y la increscencia tisular.

15

Antecedentes de la invención

El poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros del mismo, pueden producirse usando métodos de fermentación transgénica, véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 6.548.569 de Williams *et al.*, y se producen a nivel
20 comercial, por ejemplo, por Tephra, Inc. (Lexington, MA). El poli-4-hidroxibutirato (P4HB, biomaterial TephraFLEX[®]) es un poliéster termoplástico fuerte, flexible, que, a pesar de su vía biosintética, tiene una estructura relativamente simple. Tras la implantación, el P4HB se hidroliza en su monómero, y el monómero se metaboliza a través del ciclo de Krebs en dióxido de carbono y agua.

El polímero pertenece a una clase mayor de materiales denominados polihidroxialcanoatos (PHA) que son
25 producidos por numerosos microorganismos (Steinbüchel, *et al.*, *FEMS Microbial. Lett.* 128: 219-228 (1995)). En la naturaleza, estos poliésteres se producen como gránulos de almacenamiento dentro de las células, y sirven para regular el metabolismo energético. También son de interés comercial debido a sus propiedades termoplásticas, y a su relativa facilidad de producción usando bacterias o plantas recombinantes. Se ha intentado la síntesis química del
30 P4HB, pero ha sido imposible producir el polímero con el peso molecular suficientemente alto que es necesario para la mayoría de las aplicaciones (véase Hori, *et al.*, *Polymer* 36:4703-4705 (1995) y Houk, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2008, 73 (7), 2674-2678).

Las patentes de EE.UU. n.º 6.245.537; 6.623.748; 7.244.442 y 8.231.889 describen métodos de fabricación de PHA
35 con poca o ninguna endotoxina, que son adecuados para las aplicaciones médicas. Las patentes de EE.UU. n.º 6.548.569; 6.838.493; 6.867.247; 7.268.205; 7.179.883; 7.268.205; 7.553.923; 7.618.448 y 7.641.825 y el documento WO 2012/064526 describen el uso de PHA para fabricar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB incluyen 4-hidroxibutirato copolimerizado con 3-hidroxibutirato o ácido glicólico (patente de EE.UU. n.º 8.039.237 de Martin y Skraly, patente de EE.UU. n.º 6.316.262 de Huisman *et al.*, y patente de EE.UU. n.º 6.323.010 de Skraly *et al.*). Se han descrito métodos de control del peso molecular de los polímeros de PHA en la patente de EE.UU. n.º
40 5.81.1272 de Snell *et al.*

Los PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año se desvelan en las patentes de
45 EE.UU. n.º 6.548.569, 6.610.764, 6.828.357, 6.867.248 y 6.878.758 concedidas a Williams *et al.* y el documento WO 99/32536 de Martin *et al.* Se han revisado aplicaciones de P4HB en Williams, S. F. *et al.*, "Polyesters, III", 91-127 (2002), y en Martin, D. *et al.* "Medical Applications of Poly-4-20 hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial", *Biochem. Eng. J.* 16:97-105 (2003). Los dispositivos médicos y las aplicaciones de P4HB también han sido descritos por el documento WO 00/56376 de Williams *et al.* Varias patentes, incluyendo las patentes de EE.UU. n.º 6.555.123, 6.585.994 y 7.025.980, describen el uso del PHA en la reparación e ingeniería de tejidos.

50

La patente de EE.UU. n.º 8.034.270, de Martin *et al.* desvela mallas tricotadas monofilamento y multifilamento de
P4HB producidas mediante el tricotado de fibras monofilamento y multifilamento de P4HB. El documento WO 2011/119742 de Martin *et al.* desvela fibras monofilamento y multifilamento de P4HB, recubrimientos y acabados de hilatura para estas fibras, y dispositivos médicos fabricados a partir de fibras monofilamento y multifilamento de
55 P4HB. La patente de EE.UU. n.º 8.016.883 de Coleman *et al.* desvela métodos y dispositivos para la reparación del manguito rotador, incluyendo dispositivos médicos que contienen mallas tricotadas de P4HB y productos no tejidos hechos de fibras multifilamento de P4HB.

La patente de EE.UU. n.º 8.287.909 de Martin *et al.* desvela dispositivos médicos que contienen productos textiles
60 no tejidos soplados por fusión de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros de los mismos con diámetros medios de fibra de 1 µm a 50 µm. En particular, el proceso de soplado por fusión produce una caída significativa del peso molecular de P4HB, que puede ser una desventaja si se desea conservar las propiedades mecánicas, tales como la resistencia al estallido, *in vivo*, durante un período de tiempo prolongado.

65 El documento WO 2011/159784 de Cahil *et al.* desvela dispositivos médicos que contienen productos textiles no tejidos hilados en seco de P4HB y copolímeros de los mismos, y métodos de procesamiento continuo para su

preparación. Las fibras de los productos no tejidos tienen diámetros medios en el intervalo de los micrómetros.

Vaz, C. M. *et al.*, "Novel Electrospun P4HB:PCL Scaffold for Aortic Valve Tissue Engineering", Poster Presentation (2004), Eindhoven University of Technology, desvelaron un armazón electrohilado de bajo punto de fusión y alto módulo fabricado con una mezcla de P4HB y poli(ϵ -caprolactona) (80:20), e hilado en una solución de THF al 7,5 % p/v. En concreto, al mezclar la poli(ϵ -caprolactona) con el P4HB se reducen significativamente las temperaturas de fusión tanto de la poli(ϵ -caprolactona) como del P4HB. El armazón mezclado tiene un punto de fusión de 40 °C, que es significativamente inferior al punto de fusión de 58-60 °C para el P4HB y, como tal, tiene un uso comercial muy limitado debido a su inestabilidad térmica a temperaturas relativamente bajas. Dado que ambos polímeros son termoplásticos, se producen cambios físicos significativos tras la implantación de esta mezcla en el organismo, puesto que la temperatura de fusión de la mezcla está solo 3 °C por encima de la temperatura corporal, y la mezcla probablemente se fundirá en un paciente con una temperatura elevada.

El documento WO 95/23249, de Noda *et al.*, desvela productos textiles preparados a partir de otros polihidroxialcanoatos, en concreto, poli-3-hidroxibutirato (PHB) y poli-3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato (PHBV) mediante hilado en seco para su uso en aplicaciones no médicas tales como artículos absorbentes desechables, incluyendo pañales, artículos para la incontinencia y compresas higiénicas. Sin embargo, estos materiales tienen propiedades térmicas y físicas esencialmente diferentes a las del poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo. Por ejemplo, el PHB tiene un punto de fusión y una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 180 °C y 1 °C, respectivamente, y un alargamiento a la rotura del aproximadamente 3 %, mientras que el P4HB tiene un punto de fusión de 60 °C, una temperatura de transición vítrea de aproximadamente -51 °C, y un alargamiento a la rotura del aproximadamente 1.000 %. Como tal, el PHB es un polímero quebradizo que tiene propiedades parecidas al poliestireno, mientras que el P4HB es un polímero fuerte pero extensible similar al polipropileno de baja densidad. Además, también se ha informado que el PHB y el PHBV se degradan muy lentamente *in vivo* con un material todavía presente después de 24 meses (Duvernoy, *et al. Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 43:271-274 (1995)) y, por lo tanto, no son adecuados para muchas aplicaciones quirúrgicas *in vivo*.

En la práctica de la cirugía, existe actualmente una necesidad de estructuras que contienen fibras degradables ultrafinas con un rendimiento mejorado. Estas estructuras se pueden usar, por ejemplo, en la reparación de tejidos blandos y duros, para reforzar estructuras de tejido, separar tejidos, regenerar tejidos y reemplazar tejidos. Las fibras ultrafinas también se pueden usar como componentes de las estructuras de otros dispositivos.

El documento US 2011/236974 se titula "Compositions and methods for making and using laminin nanofibers", y se publicó el 29 de septiembre de 2011.

El documento EP 2 505 213 se titula "System and method for formation of biodegradable ultra-porous hollow fibers and use thereof", y se publicó el 3 de octubre de 2012.

El documento WO 2011/106205 se titula "Dimensionally stable nonwoven fibrous webs and methods of making and using the same", y se publicó el 1 de septiembre de 2011.

Las fibras ultrafinas se pueden fabricar por electrohilado. Este proceso produce fibras de diámetro inusualmente pequeño con diámetros medios en el intervalo de los nanómetros, normalmente de aproximadamente 10 nm a 10 μ m o más limitadamente de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 5 μ m. Por el contrario, la extrusión en estado fundido y el hilado en seco normalmente producen fibras con diámetros en el intervalo de los micrómetros.

El equipo de electrohilado normalmente comprende una hilera conectada a una corriente continua de alta tensión, y una placa colectora conectada a tierra. En el laboratorio, se usa frecuentemente una aguja de jeringa hipodérmica como hilera, pero también se puede usar una pluralidad de boquillas. Para fabricar fibras ultrafinas, se disuelve el material polimérico que se va a electrohilar en un disolvente, y se bombea a través de la hilera bajo una presión o un caudal constante. A medida que la solución de material polimérico emerge de la hilera, la superficie del líquido de la solución se carga a medida que se somete al campo eléctrico. A medida que la fuerza del campo aumenta y supera la tensión superficial, la superficie hemisférica de la solución de material polimérico en la hilera comienza a alargarse y forma una forma cónica conocida como cono Taylor. En un punto crítico, cuando la fuerza del campo eléctrico supera la tensión superficial en la hilera, un chorro cargado de la solución de material polimérico es expulsado del cono Taylor y se desplaza hacia la placa colectora, siempre que la cohesión molecular de la solución sea suficientemente fuerte. Durante el tránsito, el disolvente se evapora del chorro para formar una fibra ultrafina cargada que se deposita en la placa colectora. Si se desea, se puede inyectar aire comprimido u otro gas adyacente a la hilera para ayudar a formar las nanofibras deseadas.

Las propiedades de las fibras electrohiladas se pueden adaptar variando ciertos parámetros del proceso de electrohilado. Estos incluyen (i) propiedades del disolvente o de la solución tales como viscosidad, conductividad, velocidad de evaporación, concentración y tensión superficial; (ii) las condiciones de montaje del equipo, tales como la distancia entre la hilera y la placa colectora, el potencial eléctrico aplicado y la presión o el caudal de la solución de material polimérico; (iii) las condiciones atmosféricas tales como temperatura, humedad y cualquier velocidad del aire aplicada entre la hilera y la placa colectora; e (iv) propiedades poliméricas tales como PM_p , composición,

propiedades de fusión, propiedades térmicas y velocidad de cristalización. También es posible configurar el equipo de electrohilado de manera que la hilera y/o la placa colectora se muevan una con respecto a la otra con el fin de producir diferentes estructuras y formas de electrohilado.

5 Se ha usado una serie de materiales absorbibles para producir fibras ultrafinas para su uso en cirugía. Por ejemplo, se han fabricado fibras ultrafinas de ácido poliglicólico (PGA) o copolímeros que contienen ácido láctico. Sin embargo, estos materiales no tienen propiedades ideales para muchos procedimientos y aplicaciones. Por ejemplo, las fibras ultrafinas hechas de polímeros que contienen ácido glicólico se degradan rápidamente, son sensibles a la humedad y liberan productos de degradación ácidos que pueden causar reacciones inflamatorias.

10 Por lo tanto, un objetivo de la invención es proporcionar procesos continuos para la producción de fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo, que se puedan incorporar o conformar en dispositivos médicos con excelentes propiedades físicas y mecánicas para aplicaciones médicas.

15 Es un objetivo de la presente invención proporcionar métodos de producción de fibras ultrafinas electrohiladas de P4HB absorbible y copolímeros del mismo que tengan diámetros medios de 10 nm a 10 μ m, y más preferentemente de 50 nm a 5 μ m, y proporciones altas de las áreas superficiales con respecto al volumen.

20 Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar métodos de producción de fibras ultrafinas electrohiladas de P4HB absorbible y copolímeros del mismo sin la pérdida sustancial del peso molecular del polímero durante el procesamiento.

25 Es un objetivo adicional más de la presente invención proporcionar métodos de producción de fibras ultrafinas electrohiladas de P4HB absorbible y copolímeros del mismo con un alto grado de orientación molecular en las fibras.

Es un objetivo adicional más de la presente invención proporcionar métodos de producción de fibras ultrafinas electrohiladas de P4HB absorbible en las que el polímero tenga un punto de fusión que sea superior al punto de fusión de las fibras de P4HB formadas mediante hilado en seco.

30 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar procesos continuos de producción de dispositivos médicos que contengan fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo por electrohilado, incluyendo procesos de formación de dispositivos médicos mediante el recubrimiento de otros materiales y armazones con fibras ultrafinas electrohiladas, y procesos de electrohilado de P4HB y copolímeros del mismo en fibras ultrafinas sin pérdida sustancial del peso molecular durante el proceso de hilado.

35 **Sumario de la invención**

Se han desarrollado métodos de producción de estructuras que contienen fibras ultrafinas con diámetros medios de 10 nm a 10 μ m, más preferentemente de 50 nm a 5 μ m. Estos métodos permiten que las fibras ultrafinas se produzcan sin la pérdida sustancial del peso molecular medio en peso del polímero. En la realización preferida, el polímero comprende 4-hidroxibutirato. En una realización, el polímero se disuelve en un disolvente, la solución de polímero se bombea a través de una hilera, se somete a un campo eléctrico y se recogen fibras ultrafinas con un alto grado de orientación molecular. Estas estructuras de fibras ultrafinas se pueden usar para varios propósitos incluyendo la fabricación de dispositivos médicos.

45 También se proporcionan fibras ultrafinas de poli-4-hidroxibutirato o de un copolímero del mismo, en el que las fibras ultrafinas se obtienen por electrohilado. Las fibras ultrafinas tienen diámetros medios que varían de 10 nm a 10 μ m, más preferentemente de 50 nm a 5 μ m. Las fibras ultrafinas electrohiladas tienen una temperatura de fusión superior a la de las fibras producidas mediante hilado en seco.

50 También se proporcionan métodos de fabricación de estructuras que incluyen las fibras ultrafinas, y pueden incluir cualquier estructura tridimensional formada tejiendo, tricotando o estratificando las fibras ultrafinas o incluyendo las fibras ultrafinas. Una realización preferida es un producto textil no tejido. En una realización preferida, la estructura que contiene/que incluye fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo tiene un espesor de 0,05 mm a 5 mm.

55 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un diagrama del proceso de fabricación de fibras ultrafinas a partir de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo mediante electrohilado.

60 Las Figuras 2A-2C muestran los diámetros de fibra para las fibras fabricadas mediante hilado en seco (2A), soplado por fusión (2B) y electrohilado (2C).

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

5 "Absorbible", como se usa, en general, en el presente documento, significa que el material se descompone en el organismo y, finalmente, se elimina del organismo en un plazo de cinco años.

10 "Agente bioactivo" se usa en el presente documento para referirse a agentes terapéuticos, profilácticos y/o de diagnóstico. Incluye, sin limitación, sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el organismo. Un agente biológicamente activo es una sustancia usada para, por ejemplo, el tratamiento, la prevención, el diagnóstico, la curación o la mitigación de una enfermedad o de un trastorno, una sustancia que afecta a la estructura o función del organismo, o profármacos que se vuelven biológicamente activos o más activos tras colocarse en un entorno fisiológico predeterminado.

15 "Compuesto bicomponente", como se usa, en general, en el presente documento, significa un producto textil no tejido hecho de dos o más materiales.

20 "Biocompatible", como se usa, en general, en el presente documento, significa que la respuesta biológica al material o al dispositivo es apropiada para la aplicación pretendida del dispositivo *in vivo*. Cualquier metabolito de estos materiales también debe ser biocompatible.

"Mezcla", como se usa, en general, en el presente documento, significa una combinación física de diferentes polímeros, en oposición a un copolímero compuesto de dos o más monómeros diferentes.

25 "Copolímeros de poli-4-hidroxitirato", como se usa, en general, en el presente documento, significa cualquier polímero de 4-hidroxitirato con una o más unidades de ácido hidroxílico diferentes.

30 "Malla de P4HB de peso ligero" significa una malla tricotada hecha de fibra monofilamento de P4HB con un diámetro de fibra de aproximadamente 100 μm .

"Peso molecular", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere al peso molecular medio en peso (PM_p), no al peso molecular medio en número (PM_n), y se mide mediante GPC con respecto al poliestireno.

35 "Poli-4-hidroxitirato", como se usa, en general, en el presente documento, significa un homopolímero de unidades de 4-hidroxitirato. Puede denominarse en el presente documento biomaterial de P4HB o TephafLEX[®] (fabricado por Tepha, Inc., Lexington, MA).

40 "Malla de P4HB de peso normal" significa una malla tricotada hecha de fibra monofilamento de P4HB con un diámetro de fibra de aproximadamente 165 μm .

45 "Reabsorbible" como se usa, en general, en el presente documento significa que el material se descompone en el organismo y, finalmente, se elimina del organismo. Los términos "reabsorbible", "degradable", "erosionable" y "absorbible" se usan de forma algo indistinta en la literatura del campo, con o sin el prefijo "bio". En el presente documento, estos términos se usarán indistintamente para describir el material descompuesto y gradualmente absorbido o eliminado por el organismo, ya sea que la degradación se deba principalmente a la hidrólisis o esté mediada por procesos metabólicos.

50 "Fibras ultrafinas" como se usa, en general, en el presente documento significa fibras que tienen diámetros medios que varían de 10 nm a 10 μm .

II. COMPOSICIONES

55 Las composiciones descritas en el presente documento se basan en métodos desarrollados para producir dispositivos médicos que contienen fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo con proporciones altas del área superficial con respecto al volumen. Estos métodos se pueden usar para preparar fibras ultrafinas con un diámetro medio que varía de 10 nm a 10 μm . Los métodos pueden ejecutarse de manera continua, lo que es particularmente ventajoso en la fabricación. Las fibras ultrafinas se preparan por electrohilado.

60 Una ventaja importante del método frente a los métodos de procesamiento térmico, tal como el soplado por fusión, es que el peso molecular medio en peso del polímero puede disminuir menos del 20 % de su valor original durante el procesamiento de electrohilado, más preferentemente menos del 15 % y aún más preferentemente menos del 10 %. En algunas realizaciones, el peso molecular medio en peso del polímero puede disminuir menos del 5 % de su valor original durante el electrohilado, más preferentemente, menos del 2 % o su valor original durante el electrohilado.

65 Una ventaja principal del método frente al hilado en seco convencional es que el diámetro medio de las fibras electrohiladas es menor, el diámetro máximo de fibra de las fibras electrohiladas es sustancialmente inferior, los

diámetros mínimos de fibra de las fibras electrohiladas están en el intervalo nanométrico en oposición con el intervalo micrométrico, es decir, aunque el hilado en seco produce fibras en el intervalo nanométrico, para una muestra dada, las fibras están predominantemente en el intervalo de los micrómetros. Por el contrario, el tamaño de las fibras electrohiladas está predominantemente en el intervalo de los nanómetros. La proporción del área superficial/volumen (determinada usando las fórmulas mostradas a continuación) de las fibras electrohiladas es superior a la de las fibras hiladas en seco o sopladas en estado fundido.

$$\text{Volumen de la fibra} = \pi r^2 h$$

$$\text{Área superficial de la fibra} = (2\pi r h) + (2\pi r^2)$$

h = altura o longitud de la fibra;
r = radio de la fibra.

15 La reducción de la pérdida de peso molecular es una ventaja particular cuando se desea conservar la masa y/o las propiedades mecánicas, tales como la resistencia al estallido, *in vivo*, durante un período de tiempo prolongado, ya que los productos textiles no tejidos de P4HB de menor peso molecular se degradan más rápidamente *in vivo* que los productos textiles no tejidos de P4HB de mayor peso molecular.

20 Las fibras electrohiladas tienen una temperatura de fusión más alta (en comparación con las fibras hiladas en seco), lo que indica un mayor grado de orientación molecular. Además, también hay menor pérdida de peso molecular del polímero cuando se usa el electrohilado, en comparación con el hilado en seco.

25 Las fibras ultrafinas electrohiladas de P4HB y copolímeros del mismo que se proporcionan en el presente documento son biocompatibles y se pueden usar en aplicaciones médicas, por ejemplo, como implantes tales como dispositivos para la reparación, el reemplazo y la regeneración de tejido blando y duro, el soporte de tejido temporal, la separación de tejido, así como dispositivos o componentes de dispositivos la increscencia de tejidos (o regeneración guiada de los tejidos) y la ingeniería tisular.

30 A. Polímeros

Las fibras ultrafinas están formadas de poli-4-hidroxibutirato (P4HB) o un copolímero del mismo. Los copolímeros incluyen P4HB con otro hidroxácido, tal como 3-hidroxibutirato, y P4HB con monómero de ácido glicólico o ácido láctico. El P4HB y copolímeros del mismo pueden obtenerse en Tepha, Inc. de Lexington, MA.

35 En una realización preferida, el homopolímero de P4HB y copolímeros del mismo tienen un peso molecular medio en peso, PM_p , en el intervalo de 50 kDa a 1.200 kDa (mediante GPC con respecto al poliestireno) y más preferentemente de 100 kDa a 600 kDa. Se prefiere un peso molecular medio en peso del polímero de 50 kDa o superior para mejorar la resistencia de la fibra. La viscosidad de la solución de polímero también puede ajustarse variando el peso molecular del homopolímero de P4HB y copolímeros del mismo (así como variando el sistema disolvente).

45 Si se desea, los polímeros de PHA pueden combinarse o mezclarse con otros materiales antes del electrohilado, siempre que el punto de fusión de la mezcla sea superior a la temperatura corporal. En una realización particularmente preferida, el P4HB y copolímeros del mismo pueden mezclarse con otros polímeros absorbibles. Los ejemplos de otros polímeros absorbibles incluyen, pero sin limitación, polímeros que contienen ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, ácido 3-hidroxibutírico, caprolactona, incluyendo ácido poliglicólico, ácido poliláctico, polidioxanona, policaprolactona, copolímeros de ácidos glicólicos y lácticos tales como el polímero VICRYL[®], y los polímeros MAXON[®] y MONOCRYL[®]. La proporción del polímero de PHA en la mezcla con respecto al/a los componente/s polimérico/s distinto/s del PHA puede variarse para seleccionar las propiedades deseadas de las fibras ultrafinas y para garantizar que el punto de fusión de las fibras ultrafinas electrohiladas sea superior a la temperatura corporal.

55 El homopolímero de P4HB y copolímeros del mismo también puede mezclarse con otros polímeros, tales como óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímeros de bloques de polioxitileno-óxido de polipropileno ("PLURONICS[®]", BASF), así como otros componentes antes del electrohilado. Otros componentes que se pueden añadir al polímero electrohilado incluyen, pero sin limitación, tensioactivos, polímeros hidrosolubles, polvos orgánicos o inorgánicos, incluyendo cargas y biocerámicas. Las biocerámicas particularmente preferidas son degradables e incluyen fosfato tricálcico (formas α y β de TCP - con una composición nominal de $Ca_3(PO_4)_2$), fosfato de calcio bifásico (BCP), sulfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita y otras biocerámicas a base de sales de fosfato de calcio. También se pueden incorporar vidrios bioactivos antes del electrohilado. Si se desea, también se pueden añadir plastificantes, nucleantes, colorantes, compatibilizadores y otros aditivos al P4HB y copolímeros del mismo. La patente de EE.UU. n.º 6.905.987, de Noda *et al.*, desvela ejemplos de plastificantes.

65 También puede ser ventajoso incorporar agentes de contraste, marcadores radiopacos o sustancias radiactivas a las composiciones poliméricas. Como alternativa, estos se pueden incorporar a estructuras que contengan o estén

hechas de las fibras ultrafinas.

B. Fibras ultrafinas

5 Se ha descubierto que las estructuras de fibras ultrafinas pueden prepararse mediante electrohilado con altas proporciones del área superficial con respecto al volumen. Estas fibras ultrafinas tienen puntos de fusión más altos que las fibras derivadas por la hilatura en seco. En una realización preferida, las fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo pueden prepararse mediante electrohilado más con un diámetro medio de 10 nm a 10 μ m, y más preferentemente de 50 nm a 5 μ m. Por el contrario, las estructuras fibrosas de P4HB y copolímeros del mismo
10 producidas por soplado por fusión y por hilado en seco (véase, por ejemplo, el documento WO 2011/159784, de Cahil *et al.*) llevan incorporadas fibras de diámetro mayor con diámetros medios de hasta, por ejemplo, 50 μ m y, por tanto, tienen proporciones del área superficial con respecto al volumen inferiores a las de las estructuras producidas por electrohilado. El diámetro medio inferior de las fibras ultrafinas producidas por electrohilado es una ventaja importante en las aplicaciones médicas en las que se desea una proporción del área superficial con respecto al volumen más alta. Por ejemplo, es deseable un área superficial más alta en las aplicaciones de ingeniería de tejidos donde la unión celular aumenta con el área superficial. La capacidad para variar la proporción del área superficial con respecto al volumen es también una ventaja importante en el control de la velocidad de degradación *in vivo* de un implante hecho con las fibras ultrafinas, ya que se sabe que el P4HB y copolímeros del mismo se degradan por erosión superficial, así como por hidrólisis en masa (véase Martin, D. *et al.* "Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial", *Biochem. Eng. J.*16:97-105 (2003)).
20

Las fibras ultrafinas con diámetros medios que varían de 10 nm a 10 μ m se pueden preparar mediante la elección apropiada de (i) propiedades del disolvente o de la solución tales como viscosidad, conductividad, velocidad de evaporación, concentración y tensión superficial (incluyendo la selección del peso molecular del polímero); (ii) las
25 condiciones de montaje del equipo, tales como la distancia entre la hilera y la placa colectora, el potencial eléctrico aplicado y la presión o el caudal de la solución de material polimérico; (iii) las condiciones atmosféricas tales como temperatura, humedad y cualquier velocidad del aire aplicada entre la hilera y la placa colectora; e (iv) propiedades poliméricas tales como el PM_p , la composición, propiedades de fusión, propiedades térmicas y velocidad de cristalización.
30

Las fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo pueden prepararse por electrohilado con una retención inesperadamente alta del peso molecular medio en peso del polímero. En particular, el peso molecular medio en peso del polímero disminuye menos del 20 % durante la electrohilado, más preferentemente menos del 15 %, e incluso más preferentemente menos del 10 %. Por el contrario, las fibras sopladas en estado fundido de P4HB y copolímeros del mismo normalmente pierden una cantidad significativa del peso molecular inicial del polímero durante el procesamiento en estado fundido. El documento WO 09/085823, de Ho *et al.*, describe, por ejemplo, métodos de producción de fibras sopladas en estado fundido de P4HB y copolímeros de las mismas mediante el procesamiento de la masa fundida en el que el polímero pierde del 47 al 52 % del peso molecular inicial del polímero.
35

Además de proporcionar fibras con mayor área superficial, otra ventaja principal del método de electrohilado sobre el hilado en seco es que las fibras electrohiladas tienen puntos de fusión superiores. Se cree que esto se debe a la mayor orientación de las fibras que se puede lograr durante el electrohilado frente al hilado en seco. Dado que se sabe que el aumento de la orientación molecular da lugar a un aumento de la resistencia a la tracción de las fibras de P4HB y copolímeros del mismo (véase Martin, D. *et al.*, "Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial", *Biochem. Eng. J.* 16:97-105 (2003)), el electrohilado produce fibras con mayor resistencia a la tracción que el hilado en seco. La resistencia a la tracción superior de las fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo es importante en las aplicaciones médicas en las que no solo se requiere una resistencia inicial elevada en el momento de la implantación, sino también cuando se requiere una conservación prolongada de la resistencia, ya que un mayor grado de orientación disminuye la degradación polimérica *in vivo* y mejora la conservación de la resistencia. Por ejemplo, la conservación prolongada de la resistencia es importante en el refuerzo de los tejidos reparados.
40
45
50

Las mayores temperaturas de fusión de las fibras ultrafinas también son una ventaja, porque hacen que los productos derivados de las mismas, tales como los dispositivos médicos, sean menos sensibles a los aumentos de temperatura. La exposición de los materiales termoplásticos, tales como el P4HB, a los aumentos de temperatura puede dar lugar a cambios significativos no deseables en las propiedades físicas, tales como la deformación o el encogimiento, sin ningún cambio de fase asociado. El aumento de la temperatura de fusión reduce consecuentemente el inicio o la extensión de estos cambios físicos. Por ejemplo, una temperatura de fusión superior de las fibras ultrafinas puede eliminar la necesidad de refrigeración durante el envío del producto, y también la necesidad de incluir indicadores de temperatura con los productos. Por lo tanto, los productos derivados de fibras ultrafinas se pueden transportar a través de climas cálidos sin riesgo de que el producto se derrita, se deforme o se dañe de otro modo en ausencia de la costosa refrigeración. Además, dado que la transición vítrea del P4HB es de aproximadamente -51 °C y la temperatura de fusión del P4HB en masa es de aproximadamente 58-60 °C, el aumento de la temperatura de fusión de las fibras de P4HB disminuye la sensibilidad del polímero a cambios físicos tras su implantación en el cuerpo, donde la temperatura es de 37 °C.
55
60
65

En algunas realizaciones, las fibras ultrafinas pueden estar reticuladas. El polímero puede derivatizarse usando agentes químicos o plasma de gas para introducir nuevos grupos funcionales antes de la reticulación. Los agentes reticulantes adecuados incluyen, pero sin limitación: agentes reticulantes bifuncionales reactivos frente a grupos hidroxilo y/o ácido carboxílico. Los agentes reticulantes covalentes representativos incluyen carbodiimidas y diisocianatos. En ciertas realizaciones, el agente reticulante covalente se selecciona de epiclorhidrina, glutaraldehído, diisocianato de hexametileno, hidrazida de ácido adípico y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La reticulación del polímero también puede conseguirse mediante la exposición a radiación tal como irradiación gamma o luz ultravioleta o generación de radicales libres.

10 **C. Estructuras que contienen fibras ultrafinas**

Las estructuras incluyen al menos las fibras ultrafinas anteriormente mencionadas, pero una estructura también puede incluir cualquier estructura tridimensional formada tejiendo, tricotando o estratificando las fibras ultrafinas o incluyendo las fibras ultrafinas. Una realización preferida es un producto textil no tejido.

15 En una realización preferida, la estructura que contiene fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo tiene un espesor de 0,05 mm a 5 mm.

20 El porcentaje de fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo en la estructura, no se limita a uno en particular, pero es preferentemente del 20 % en peso o superior. Una estructura particularmente preferida se compone esencialmente solo de fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo.

25 La estructura resultante del proceso de electrohilado se puede usar sola o en combinación con otros componentes estructurales. Por ejemplo, la estructura de fibras ultrafinas se puede combinar o laminar con un producto textil no tejido, un producto textil tejido, una malla tricotada o una película. Como alternativa, las fibras ultrafinas pueden depositarse directamente sobre otro material usándolo como placa colectora. Por ejemplo, se puede formar un material laminado o de bicomponentes directamente mediante la electropulverización de fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo sobre estructuras de soporte tales como un producto textil no tejido, un producto textil tejido, una malla tricotada, una espuma o una película.

30 En una realización particularmente preferida, las fibras ultrafinas se electrohilan sobre: una malla monofilamento de P4HB, una malla multifilamento de P4HB, un producto textil no tejido de P4HB, un producto textil tejido de P4HB, una espuma de P4HB o una película de P4HB, y cualquier combinación de los mismos. En una realización aún más preferida, las fibras ultrafinas electrohiladas cubren más del 10 % del área superficial de la malla monofilamento de P4HB, una malla multifilamento de P4HB, un producto textil no tejido de P4HB, un producto textil tejido de P4HB, una espuma de P4HB o una película de P4HB, y cualquier combinación de los mismos.

40 En otra realización, pueden prepararse estructuras de bicomponentes por electrohilado de dos o más materiales diferentes simultáneamente de la misma solución o de diferentes hileras.

Las estructuras tridimensionales que contienen fibras ultrafinas electrohiladas también pueden formarse usando hileras o boquillas móviles y usando placas colectoras móviles, incluyendo otras formas estructurales móviles usadas como placas colectoras.

45 Las estructuras que contienen fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo pueden someterse a otra modificación. Estas incluyen tratamientos térmicos, tratamientos químicos, tratamientos superficiales y tratamientos con plasma de gas.

50 Una ventaja significativa de usar electrohilado en lugar de soplado por fusión para producir bandas de fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo es que el proceso se puede controlar para permitir la formación de bandas con una cohesión inesperadamente alta de las fibras. Esto se consigue controlando la velocidad de evaporación del disolvente para recoger fibras que permanecen brevemente pegajosas, mejorando así la fusión de las fibras ultrafinas en sus puntos de cruce. La mayor cohesión de las fibras, preferentemente combinada con fibras ultrafinas que tienen mayores grados de orientación, produce bandas con mejores propiedades mecánicas, tales como la resistencia al estallido.

D. Otros componentes

60 Las estructuras pueden comprender otros componentes. Estos otros componentes se pueden incorporar en el momento del electrohilado o después del proceso electrohilado.

Agentes terapéuticos, de diagnóstico y profilácticos

65 Los agentes bioactivos incluyen sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo humano o animal. Los ejemplos pueden incluir, pero sin limitación, fármacos de moléculas pequeñas, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, moléculas que potencian la migración

celular, moléculas que potencian o retardan la división celular, moléculas que potencian o retardan la proliferación y diferenciación celular, moléculas que estimulan la modificación fenotípica de las células, moléculas que potencian o retardan la angiogénesis, moléculas que potencian o retardan la vascularización, moléculas que potencian o retardan la disposición de la matriz extracelular, los ligandos de señalización, el plasma rico en plaquetas, los péptidos, las proteínas, los anticuerpos, los factores de crecimiento, la fibronectina, laminina, vitronectina, integrinas, antibióticos, esteroides, hidroxiapatita, partículas de plata, vitaminas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, quitosano y sus derivados, alginato y sus derivados, colágeno, azúcares, polisacáridos, nucleótidos, oligonucleótidos, lípidos, ácido hialurónico y sus derivados, moléculas antisentido, aptámeros, ARNip, ácidos nucleicos y combinaciones de los mismos.

En una realización, las estructuras de fibras ultrafinas pueden comprender proteínas, péptidos, azúcares, polisacáridos, glicoproteínas, lípidos, lipoproteínas, moléculas de ácido nucleico, moléculas sintéticas inorgánicas u orgánicas, o combinaciones de las mismas. En una realización preferida, las estructuras comprenden factores de crecimiento, fibronectina, laminina, vitronectina, integrinas, ácido hialurónico y sus derivados, quitosano, moléculas de ácido nucleico, moléculas antisentido, esteroides, anestésicos, hormonas, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, moléculas que potencian la migración celular, moléculas que potencian la división celular, moléculas que potencian la proliferación y diferenciación celular, moléculas que estimulan la modificación fenotípica de las células, moléculas que potencian la angiogénesis, moléculas que potencian la vascularización, moléculas que potencian la disposición de la matriz extracelular, material de aloinjerto, material de xenoinjerto y ácido hialurónico, y sus derivados. Las estructuras también se pueden sembrar con células para mejorar la increscencia y la cicatrización tisular. En una realización particularmente preferida, las estructuras comprenden ligandos de señalización, incluyendo miembros de la familia TGF-beta, proteínas morfogénicas óseas, factores de crecimiento 1 y 2 de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas AA y BB, y plasma rico en plaquetas y factor de crecimiento derivado de células endoteliales vasculares.

En otra realización preferida más, las estructuras pueden usarse para la liberación controlada de fármacos o la incorporación de sistemas para la liberación controlada de fármacos.

Agentes humectantes

También se pueden incorporar agentes humectantes diseñados para mejorar la humectabilidad de las superficies de las estructuras que contienen las fibras ultrafinas para permitir que los fluidos se adsorban fácilmente sobre las superficies del implante y para potenciar la fijación celular. Los ejemplos de agentes humectantes incluyen polímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como óxido de polietileno, óxido de polipropileno, o copolímeros de estos, tales como plurónicos. Otros agentes humectantes pueden ser tensioactivos o emulsionantes.

Recubrimientos superficiales

Si se desea, las estructuras pueden recubrirse con una cerámica, preferentemente una cerámica reabsorbible. Las biocerámicas reabsorbibles que se pueden usar deben: (i) ser biocompatibles, (ii) finalmente ser reabsorbidas por el organismo; e (iii) permitir la sustitución o reparación de tejidos dañados en el organismo. Los ejemplos de biocerámicas reabsorbibles incluyen fosfato tricálcico (formas α y β de TCP - con una composición nominal de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), fosfato de calcio bifásico (BCP), sulfato de calcio, hidroxilapatita, carbonato de calcio y otras biocerámicas a base de sal de fosfato cálcico. También se pueden incorporar vidrios bioactivos a las estructuras. Los vidrios bioactivos se componen de SiO_2 , Na_2O , CaO y P_2O_5 en proporciones específicas.

E. Formación de dispositivos

Las estructuras hechas de polímeros de P4HB y copolímeros de los mismos mediante procesos de electrohilado se caracterizan por su formación a partir de fibras ultrafinas con diámetros medios que varían de 10 nm a 10 μm . En concreto, las estructuras derivadas del electrohilado pueden producirse con fibras de diámetro medio inferiores a las estructuras producidas ya sea por soplado por fusión o hilado en seco. Las estructuras producidas por electrohilado preparadas a partir de fibras ultrafinas se caracterizan por su proporción alta del área superficial con respecto al volumen. Las estructuras también pueden comprender fibras ultrafinas con temperaturas de fusión superiores a las derivadas por hilado en seco. Las estructuras fabricadas por electrohilado también comprenden fibras ultrafinas donde el peso molecular medio en peso del polímero ha disminuido menos del 20 %, más preferentemente menos del 15 %, e incluso más preferentemente menos del 10 % de su valor original durante el electrohilado.

Las estructuras de electrohilado tienen propiedades que se mejoran sustancialmente para muchas aplicaciones médicas relativas a las estructuras de electrohilado derivadas de ácido glicólico y láctico. Mientras que las estructuras derivadas de polímeros de monómeros ácidos de liberación de ácidos glicólico y láctico, las estructuras de electrohilado derivadas de P4HB y copolímeros del mismo liberan productos de degradación mucho menos ácidos, puesto que el monómero de ácido 4-hidroxibutírico es menos ácido (es decir, tiene una pKa superior) que la de los ácidos glicólico y láctico. Las estructuras de electrohilado derivadas de P4HB y copolímeros del mismo también mantendrán una resistencia más larga *in vivo* debido a la degradación más lenta de estos polímeros *in vivo* y, por lo tanto, las estructuras conservarán su integridad durante más tiempo. Esto es importante cuando la

cicatrización requiere un período prolongado y es particularmente importante cuando la estructura de electrohilado está en forma de un armazón para la ingeniería tisular que necesita estar presente durante un período prolongado para dar tiempo para la increscencia tisular y la maduración del tejido.

5 Las fibras ultrafinas de electrohilado se pueden usar para preparar estructuras que sean adecuadas para su uso como dispositivos médicos. En particular, se pueden formar estructuras para su uso como dispositivos médicos implantables. Por ejemplo, las estructuras que contienen fibra ultrafina hecha de P4HB y copolímeros del mismo se pueden usar para fabricar dispositivos médicos biocompatibles parcial o totalmente absorbibles, o componentes de los mismos. Dichos dispositivos incluyen, pero sin limitación: endoprótesis vascular, injerto de endoprótesis vascular, 10 dispositivo de administración de fármacos, dispositivo para el soporte de heridas o tejidos temporal, dispositivo para la reparación o regeneración de tejidos blandos o duros, parche de reparación, armazones de ingeniería de tejidos, membranas de retención (por ejemplo, injerto óseo de retención), membrana antiadherente, membrana de separación de tejido, malla quirúrgica (incluyendo malla para la elevación facial, elevación del cuello, elevación de las cejas, elevación de los senos o reconstrucción mamaria), dispositivo de reparación de hernias, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, cabestrillo, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación del menisco, dispositivo de reparación/regeneración de tejido guiado, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, relleno de hueso óseo, conducto nervioso guía, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de defectos del septo intracardiaco, incluyendo, pero sin limitación, dispositivos de reparación de defectos del septo auricular y dispositivos de cierre de la fosa oval permeable (FOP), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, agente de carga y llenado, válvula de vena, válvula cardiaca, armazón de médula ósea, dispositivo de regeneración del menisco, injerto de ligamento y tendón, dispositivo de fusión espinal, sustituto cutáneo, dispositivo de cicatrización de heridas, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito para heridas, dispositivo de reparación de úlceras y un hemostato.

25 **III. Métodos de fabricación de fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo y estructuras tridimensionales**

Se proporcionan métodos de fabricación de fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros, así como estructuras tridimensionales que contienen las fibras ultrafinas, mediante electrohilado.

30

A. Método de fabricación de fibras ultrafinas de polímero o copolímero de P4HB por electrohilado

En un método preferido, las fibras ultrafinas de polímero de P4HB o de un copolímero del mismo se pueden preparar de la siguiente manera. Se disuelve el polímero o copolímero de P4HB en un disolvente para formar una solución de polímero. En la Figura 1, se muestra un aparato de electrohilado adecuado, y consiste en una fuente de energía de alta tensión con un cable positivo conectado a un alambre de cobre. El alambre de cobre se inserta en una boquilla, tal como un capilar de vidrio, a partir del cual la solución de polímero es electrohilada. El capilar de vidrio bien se llena con la solución de polímero o, como alternativa, se puede bombear la solución de polímero a través del capilar (con, por ejemplo, una bomba de precisión). Hay un colector situado a una distancia deseada de la boquilla o del capilar, y el colector está conectado al cable negativo (es decir, masa) de la fuente de energía. Se tiran chorros cargados de polímero constantemente hacia el colector debido al potencial eléctrico aplicado. El disolvente se evapora durante el tiempo que el chorro de polímero golpea el colector debido a la alta proporción del área superficial con respecto al volumen de los hilos acoplados con la humedad y la temperatura.

45 Se puede variar una serie de parámetros para controlar los tamaños de las fibras ultrafinas. Estos incluyen, pero sin limitación, el caudal de solución (ml/min), la distancia entre la boquilla y el colector, la configuración de la aguja (incluyendo el diámetro de la aguja y la distancia de extrusión de la aguja), la temperatura, la humedad, la elección del disolvente, el peso molecular del polímero, el tiempo de recolección, el potencial eléctrico y el uso de gas comprimido para atenuar las fibras.

50

En una realización preferida, las fibras ultrafinas de P4HB y copolímeros del mismo se preparan a partir de soluciones con concentraciones de polímero preferentemente del 1 al 30 % en peso, y más preferentemente del 2 al 25 % en peso. No hay restricciones particulares sobre el disolvente que se puede usar, a excepción de que debe ser capaz de disolver el P4HB y copolímeros del mismo, y evaporarse durante la etapa de hilado para permitir la formación de las fibras ultrafinas de electrohilado. Si es necesario, se pueden usar condiciones de presión reducida durante la etapa de estiramiento de la fibra si la evaporación del disolvente es insuficiente, así como temperaturas que varían de 0 a 100 °C que se seleccionan de acuerdo con el comportamiento de evaporación del disolvente y la estabilidad del polímero. Se prefieren, en particular, los disolventes volátiles que son líquidos a temperatura ambiente y que tienen puntos de ebullición no superiores a 200 °C. Los ejemplos de disolventes volátiles incluyen cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloroetano, tricloroetano, dibromometano, bromoformo, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, tolueno, xileno, dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden usar solos, o pueden combinarse dos o más disolventes para su uso como un sistema disolvente mixto. Los disolventes particularmente preferidos incluyen cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloroetano, tricloroetano, dibromometano, bromoformo, tetrahidrofurano, acetona, 60 dimetilformamida y 1,4-dioxano.

65

En una realización preferida, el potencial electrostático aplicado requerido para formar las fibras ultrafinas será normalmente de 3 a 100 kV, preferentemente de 5 a 50 kV y más preferentemente de 5 a 30 kV. La distancia entre la hilera y la placa colectora para formar las fibras ultrafinas dependerá de la carga, de las dimensiones de la hilera, del volumen de expulsión y de la concentración del polímero. Una distancia de 5 a 30 cm es normalmente adecuada cuando el potencial electrostático se aproxima a los 5-30 kV. En general, se prefiere una humedad relativa del 20 al 80 % con el fin de alcanzar condiciones de hilado estables. Más preferentemente, la humedad relativa debe ser del 30 al 70 %.

B. Método de fabricación estructuras tridimensionales de polímero o copolímero de P4HB por electrohilado

Una ventaja particular del método de electrohilado frente a los métodos de soplado por fusión es que las fibras ultrafinas pueden ser hiladas directamente sobre estructuras de armazón. El método también se puede usar para crear estructuras tridimensionales. Esto se consigue bien colocando el armazón en la placa colectora de fibras y haciendo girar la estructura de armazón durante la recolección de las fibras o, como alternativa, haciendo girar la boquilla alrededor del armazón. Como alternativa, el campo eléctrico puede cambiarse para alterar la deposición de las fibras hiladas.

En una realización preferida, las fibras ultrafinas se electrohilan sobre un colector que se ha pulverizado o recubierto con un agente antiestático, tal como un protector estático. El uso de un recubrimiento antiestático (o conductor) puede alterar la deposición de las fibras ultrafinas en la placa colectora y mejorar el recubrimiento del material colector con las fibras ultrafinas. En una realización particularmente preferida, las fibras ultrafinas se electrohilan sobre los siguientes colectores que han sido pulverizados o recubiertos con un recubrimiento antiestático (o conductor): malla monofilamento de P4HB, malla multifilamento de P4HB, producto textil no tejido de P4HB, producto textil tejido de P4HB, una espuma de P4HB o una película de P4HB, o cualquier combinación de los mismos. Una ventaja particular de usar un agente antiestático para recubrir estos materiales colectores es que permite que las fibras ultrafinas entren en contacto íntimo con estos materiales colectores, por ejemplo, invadiendo los poros de las mallas, productos textiles y espumas. Esto da lugar a una mayor proporción del sustrato que se está recubriendo con las fibras ultrafinas, y es particularmente útil en la preparación de armazones para la reparación y regeneración de tejidos. En una realización particularmente preferida, las fibras ultrafinas cubren más del 25 % del área superficial del material colector (tal como una malla monofilamento de P4HB, una malla multifilamento de P4HB, un producto textil no tejido de P4HB, un producto textil tejido de P4HB, una espuma de P4HB o una película de P4HB) que se ha tratado con un agente antiestático.

La presente invención se entenderá mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de fibras ultrafinas de P4HB mediante electrohilado con polímero de bajo peso molecular

Se disolvió P4HB (Tepha, Inc., Lexington, MA) (PM_w de 109 kDa) en un disolvente o una mezcla de disolventes como se muestra en la Tabla 1. Las fibras ultrafinas de P4HB se produjeron como se ha descrito anteriormente, usando las condiciones mostradas en la Tabla 1 para los disolventes, la concentración de la solución polimérica, la tensión, la distancia entre la aguja capilar y la placa colectora, el tiempo de recolección y el tipo de colector. Las fibras ultrafinas electrohiladas se recogieron en condiciones ambientales de temperatura y humedad. La temperatura era de 27 °C (81 °F) y la humedad relativa (HR) era del 57 %.

TABLA 1

Muestra	Disolvente	Conc. de polímero (% p/v)	Tensión (kV)	Distancia entre la aguja y el colector	Tiempo de recolección (min)	Naturaleza del colector
A1	CHCl ₃	20	11	7,62 cm (3 in)	5	Recipiente de Al
A2	CHCl ₃	20	11	11,43 cm (4,5 in)	5	Recipiente de Al
A3	CHCl ₃	20	11	15,24 cm (6 in)	5	Recipiente de Al
A4	CHCl ₃	20	11	25,4 cm (10 in)	15	Recipiente de Al
A5	CHCl ₃	20	11	15,24 cm (6 in)	5	Tamiz de acero
A6	CHCl ₃	20	11	15,24 cm (6 in)	5	Malla de P4HB de peso ligero
A7	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	22	10,16 cm (4 in)	5	Tamiz de acero
A8	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	22	15,24 cm (6 in)	5	Tamiz de acero
A9	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	15,24 cm (6 in)	5	Tamiz de acero

Ejemplo 2: Preparación de fibras ultrafinas de P4HB mediante electrohilado con polímero de alto peso molecular

Se disolvió P4HB (Tepha, Inc., Lexington, MA) (PM_p de 401 kDa) en un disolvente o una mezcla de disolventes como se muestra en la Tabla 2. Las fibras ultrafinas de P4HB se produjeron como se ha descrito en los métodos anteriores, usando las condiciones mostradas en la Tabla 2 para los disolventes, la concentración de la solución polimérica, la tensión, la distancia entre la aguja capilar y la placa colector, el tiempo de recolección y el tipo de colector. Las fibras ultrafinas electrohiladas se recogieron en condiciones ambientales de temperatura y humedad. La temperatura era de 27 °C (81 °F) y la humedad relativa (HR) era del 57 %.

En los casos de las muestras B8-B13, las fibras ultrafinas se recogieron directamente sobre una malla de P4HB. En los casos de las muestras B12 y B16, donde los colectores eran una malla de P4HB de peso normal y un tamiz de acero, los colectores se pulverizaron con protector estático antes de la recolección de las fibras ultrafinas.

TABLA 2

Muestra	Disolvente	Conc. de polímero (% p/v)	Tensión (kV)	Distancia entre la aguja y el colector	Tiempo de recolección (min)	Naturaleza del colector
B1	CHCl ₃	5	17	16,51 cm (6,5 in)	5	Tamiz de acero
B2	CHCl ₃	5	5	16,51 cm (6,5 in)	5	Tamiz de acero
B3	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	12,7 cm (5 in)	5	Tamiz de acero
B4	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	12,7 cm (5 in)	10	Tamiz de acero
B5	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	13,97 cm (5,5 in)	5	Tamiz de acero
B6	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	11,43 cm (4,5 in)	5	Recipiente de Al
B7	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	11,43 cm (4,5 in)	5	Tamiz de acero
B8	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	11,43 cm (4,5 in)	5	Malla de P4HB de peso ligero
B9	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	11,43 cm (4,5 in)	2	Malla de P4HB de peso ligero
B10	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	11,43 cm (4,5 in)	5	Malla de P4HB de peso normal
B11	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	11,43 cm (4,5 in)	2	Malla de P4HB de peso normal
B12	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	11,43 cm (4,5 in)	5	Malla de P4HB de peso normal con protector estático
B13	CHCl ₃ /DMF (50:50)	10	11	11,43 cm (4,5 in)	5	Malla de P4HB de peso normal
B14	CHCl ₃ /DMF (50:50)	50	11	12,7 cm (5 in)	5	Tamiz de acero
B15	CHCl ₃ /DMF (50:50)	50	11	12,7 cm (5 in)	2	Tamiz de acero
B16	CHCl ₃ /DMF (50:50)	50	11	12,7 cm (5 in)	5	Tamiz de acero con protector estático
B17	CHCl ₃ /DMF (50:50)	50	11	12,7 cm (5 in)	5	Recipiente de Al

Se recogieron fibras ultrafinas de P4HB de alto peso molecular (B8 de la Tabla 2) en una malla monofilamento de P4HB de peso ligero como se describe en el presente documento. En particular, las fibras ultrafinas laminaron la superficie de la malla sin ninguna penetración significativa en los poros de la malla.

Se recogieron fibras ultrafinas de P4HB de alto peso molecular (Muestra B12 de la Tabla 2) en una malla monofilamento de P4HB de peso regular que había sido tratada con un pulverizado de protector estático. En particular, los resultados obtenidos resultaron contrastar con la Muestra B8. En el caso de la Muestra B12, el tratamiento de la malla de P4HB con un pulverizado antiestático produjo un contacto íntimo de las fibras ultrafinas con la malla de P4HB y la penetración en los poros de la malla por las fibras ultrafinas. Por consiguiente, el uso del pulverizado antiestático produce una mayor proporción de la malla de P4HB cubierta por las fibras ultrafinas, y una mejor cohesión de las fibras con el sustrato recubierto.

Ejemplo 3: Comparación del peso molecular de las fibras obtenidas por electrohilado frente al soplado por fusión

5 Se determinó el peso molecular PM_p de una muestra de las fibras ultrafinas electrohiladas de la Tabla 1 (P4HB de bajo peso molecular - Muestra A7) mediante GPC con respecto al poliestireno, y se encontró que era de 107 kDa. Por lo tanto, el polímero de P4HB de bajo peso molecular perdió un PM_p de solo 2 kDa (o aprox. 1,8 %) durante el procesamiento en las fibras ultrafinas de la Muestra A7.

10 Se determinó el peso molecular PM_p de una muestra de las fibras ultrafinas electrohiladas de la Tabla 2 (P4HB de alto peso molecular - Muestra B6) mediante GPC con respecto al poliestireno, y se encontró que era de 383 kDa. Por lo tanto, el polímero de P4HB de alto peso molecular perdió un PM_p de solo 18 kDa (o aprox. 4,5 %) durante el procesamiento en las fibras ultrafinas de la Muestra B6. También se determinó el peso molecular PM_p de la Muestra B14 mostrada en la Tabla 2 mediante GPC con respecto al poliestireno, y se encontró que era de 364 kDa, representando una pérdida de PM_p del P4HB de 37 kDa (o aprox. 9,2 %) en el electrohilado.

15 Para la comparación, se determinó la caída del peso molecular de varias muestras de fibras no tejidas sopladas por fusión de P4HB preparadas de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 del documento WO 09/085823, de Ho *et al.*, usando P4HB con un peso molecular inicial (PM_p) de 328 kDa. Se encontró que el peso molecular (PM_p) de las fibras no tejidas sopladas por fusión de P4HB resultantes era de 207 a 157 kDa, lo que representaba una disminución del 47 al 52 % en el peso molecular (PM_p) del polímero durante el procesamiento.

Ejemplo 4: Comparación de la temperatura de fusión de las fibras electrohiladas frente a fibras hiladas en seco

25 Se determinaron los puntos de fusión de las fibras electrohiladas e hiladas en seco para su comparación con un calorímetro diferencial de barrido (DSC, Perkin Elmer Pyris 1), y se determinaron los puntos de fusión a partir de los máximos isotérmicos. La temperatura de fusión (T_m) de las fibras ultrafinas electrohiladas de la Tabla 2 (P4HB de alto peso molecular - Muestra B14) se determinó por calorimetría diferencial de barrido, y resultó ser de 60,78 °C.

30 Para la comparación, se determinó la temperatura de fusión (T_m) de una muestra de P4HB no tejido hilado en seco preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 del procedimiento del documento WO 2011/159784, de Cahil *et al.* La temperatura de fusión (T_m) de las fibras del hilado en seco resultó ser de 59,18 °C, que era 1,6 °C inferior a la temperatura de fusión (T_m) de las fibras ultrafinas electrohiladas.

Ejemplo 5: Comparación del diámetro medio de las fibras electrohiladas, fibras sopladas por fusión y fibras hiladas en seco

40 Se prepararon varias muestras de fibras hiladas en seco de P4HB ($PM_p = 490$ kDa) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 del documento WO 2011/159784, de Cahil *et al.* Se midió el diámetro medio de fibra de estas fibras hiladas en seco seleccionando 108 puntos aleatorios de una fotografía tomada de la superficie de la estructura de fibra a un gran aumento, usando un microscopio electrónico de barrido, y se determinó el valor medio de los diámetros de fibra ($n = 108$) y se registró como el diámetro medio de fibra. El diámetro medio de fibra resultó ser de 4,0 μm con una desviación típica de 4,3 μm . El diámetro mínimo de fibra medido fue de 0,92 μm , y el diámetro máximo de fibra medido fue de 36,8 μm . La distribución del diámetro de fibra se muestra en la Figura 2A.

45 Se preparó una muestra de fibras sopladas por fusión de P4HB ($PM_p = 328$ kDa) de acuerdo con el procedimiento de la patente de EE.UU. n.º 8.287.909, de Martin *et al.* Se usó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente (es decir, selección de 108 puntos aleatorios de una imagen de SEM de las fibras sopladas por fusión) para determinar el diámetro medio de fibra de las fibras sopladas por fusión. El diámetro medio de fibra de las fibras sopladas por fusión resultó ser de 28,9 μm con una desviación típica de 16,6 μm . El diámetro mínimo de fibra medido fue de 5,6 μm , y el diámetro máximo de fibra medido fue 141 μm . La distribución del diámetro de la fibra se muestra en la Figura 2B.

55 Se usó el mismo procedimiento para determinar el diámetro medio de fibra de las fibras electrohiladas (P4HB, $PM_p = 401$ kDa) preparadas en el Ejemplo 1. El diámetro medio de fibra resultó ser de 1,64 μm con una desviación típica de 0,97 μm . El diámetro mínimo de fibra medido fue de 620 nm, y el diámetro máximo de fibra medido fue de 5,3 μm . Las dimensiones de las fibras de P4HB obtenidas por electrohilado, soplado por fusión e hilado en seco se resumen en la Tabla 3 para su comparación.

TABLA 3

Muestra	Diámetro medio de fibra (μm)	Desviación típica (μm)	Diámetro mínimo de fibra (μm)	Diámetro máximo de partícula (μm)
Fibras electrohiladas	1,64	0,97	0,62	5,3
Fibras hiladas en seco	4,00	4,30	0,92	36,8
Fibras sopladas por fusión	28,9	16,6	5,60	141,0

Este ejemplo demuestra que las fibras electrohiladas fabricadas con P4HB de alto peso molecular tienen un diámetro medio de fibra significativamente inferior al de las fibras sopladas por fusión y las fibras hiladas en seco. Las fibras electrohiladas también tienen valores de diámetro mínimo y máximo inferiores a los de las fibras fundidas por fusión e hiladas en seco. Además, aunque la técnica de hilado en seco puede producir fibras con diámetros tan bajos como de aproximadamente 1 μm (diámetro mínimo de fibra), los diámetros máximos de las fibras hiladas en seco son aproximadamente 7 veces superiores a los de las fibras electrohiladas. Este ejemplo también demuestra que la desviación típica del diámetro medio de fibra de las fibras electrohiladas es muy inferior a la desviación típica del diámetro medio de fibra para las fibras hiladas en seco. Como tal, la proporción del área superficial con respecto al volumen de las fibras electrohiladas es muy superior al de las fibras hiladas en seco y las fibras sopladas por fusión. La distribución del diámetro para las fibras fabricadas usando el hilado en seco se muestra en la Fig. 2C. El P4HB de peso molecular inferior ($\text{PM}_p = 109 \text{ kDa}$) produjo fibras electrohiladas con un diámetro medio de 5,19 micrómetros con una desviación típica de 2,16 micrómetros.

Ejemplo 6: Preparación de fibras ultrafinas de copolímero de poli-4-hidroxibutirato-co-3-hidroxibutirato (PHA3444) por electrohilado

Se pueden preparar fibras ultrafinas de PHA3444 disolviendo el copolímero de P4HBco-3HB (PHA3444) en un disolvente o mezcla de disolventes como se muestra en la Tabla 2. Las fibras ultrafinas de PHA3444 se pueden electrohilar como se describe en los métodos anteriores usando las condiciones mostradas en la Tabla 2 para disolventes, concentración de la solución polimérica, tensión, distancia entre la aguja capilar y la placa colectora, tiempo de recolección y tipo de colector. Las fibras ultrafinas electrohiladas se pueden recoger en condiciones ambientales de temperatura y humedad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Fibras ultrafinas de poli-4-hidroxibutirato o de un copolímero del mismo, producidas por electrohilado y que tienen un diámetro medio de 10 nm a 10 µm, en las que el peso molecular medio en peso del poli-4-hidroxibutirato o de un copolímero del mismo disminuye menos del 10 % durante el procesamiento del polímero o del copolímero en las fibras ultrafinas electrohiladas.
- 10 2. Las fibras ultrafinas de la reivindicación 1, en donde las fibras tienen un diámetro de fibra inferior a 900 nm o no superior a 25 µm.
3. Las fibras ultrafinas de la reivindicación 1, en las que el peso molecular medio en peso del poli-4-hidroxibutirato o de un copolímero del mismo disminuye menos del 20 % durante el procesamiento del polímero o del copolímero en las fibras ultrafinas electrohiladas.
- 15 4. Fibras ultrafinas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las fibras ultrafinas forman un dispositivo médico o son un componente de un dispositivo médico.
- 20 5. Las fibras ultrafinas de la reivindicación 1, en las que: el poli-4-hidroxibutirato o el copolímero del mismo, tiene un peso molecular medio en peso superior a 50 kDa, medido mediante cromatografía de permeación en gel (GPC) con respecto al poliestireno; o las fibras tienen una temperatura de fusión de al menos 60 °C.
- 25 6. Las fibras ultrafinas de la reivindicación 1, en donde las fibras están depositadas sobre una malla monofilamento de P4HB, una malla multifilamento de P4HB, un producto textil no tejido de P4HB, un producto textil tejido de P4HB, una espuma de P4HB o una película de P4HB.
7. Un método de preparación de fibras ultrafinas de la reivindicación 1 que comprende:
- 30 (a) la preparación de una solución de hilado que comprende poli-4-hidroxibutirato o un copolímero del mismo, mediante la disolución del polímero o del copolímero en un disolvente orgánico;
- (b) opcionalmente, la adición de un tensioactivo a la solución de hilado; y
- (c) el hilado de la solución usando un dispositivo de electrohilado.
- 35 8. El método de la reivindicación 7, en el que las fibras electrohiladas tienen una temperatura de fusión de al menos 60 °C.
9. El método de la reivindicación 8, en el que la humedad relativa (HR) está en el intervalo del 20 al 80 % de HR entre la boquilla y la placa colectora del dispositivo de electrohilado cuando se forman las fibras ultrafinas.
- 40 10. El método de la reivindicación 8, en el que la solución de electrohilado se expulsa en un potencial electrostático aplicado de entre 3 y 100 kV.
11. El método de la reivindicación 8, en el que la distancia entre la boquilla y la placa colectora del dispositivo de electrohilado es de 5 a 30 cm.
- 45 12. El método de la reivindicación 8, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloroetano, tricloroetano, dibromometano, bromoformo, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y 1,4-dioxano, solos o combinados en un disolvente mixto.
- 50 13. El método de la reivindicación 8, en el que la solución de hilado se expulsa a través de una sola boquilla, una pluralidad de boquillas o boquillas coaxiales, en el que la boquilla o las boquillas pueden ser estacionarias o móviles.
14. El método de la reivindicación 8, en el que la solución de hilado se descarga desde una o más boquillas de un dispositivo de electrohilado a una velocidad de entre 0,1 y 5,0 cm³/min.
- 55 15. El método de la reivindicación 8, en el que la concentración del poli-4-hidroxibutirato o de un copolímero del mismo en la solución de hilado es de hasta el 60 % en peso.
- 60 16. El método de la reivindicación 8, en el que la solución de polímero es electrohilada sobre un colector recubierto o pulverizado con un agente antiestático.
- 65 17. El dispositivo de la reivindicación 4, en donde el dispositivo se usa para la reparación, la regeneración o el reemplazo de tejido blando o duro y se selecciona del grupo que consiste en endoprótesis, injerto de endoprótesis, dispositivo de administración de fármacos, dispositivo para el soporte temporal de heridas o tejidos, dispositivo para la reparación o la regeneración de tejidos blandos o duros, parche de reparación, armazones de ingeniería de tejidos, membranas de retención, membrana antiadherente, membrana de separación de tejido, dispositivo de reparación de hernias, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, cabestrillo, dispositivo de reparación del

manguito rotador, dispositivo de reparación del menisco, dispositivo de reparación/regeneración de tejido guiado, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, relleno de hueso óseo, conducto nervioso guía, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de defectos del septo intracardiaco, dispositivos de reparación de defectos del septo auricular, dispositivos de cierre de la fosa oval permeable (FOP), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, agente de carga y llenado, válvula de vena, válvula cardiaca, almacén de médula ósea, dispositivo de regeneración del menisco, injerto de ligamento y tendón, dispositivo de fusión espinal, sustituto cutáneo, dispositivo de cicatrización de heridas, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito para heridas, dispositivo de reparación de úlceras, un hemostato y una malla quirúrgica seleccionada del grupo que consiste en una malla para elevación facial, elevación del cuello, elevación de las cejas, elevación de los senos y reconstrucción mamaria.

18. Las fibras ultrafinas de la reivindicación 1, que comprenden una mezcla de poli-4-hidroxitirato, o de un copolímero del mismo, con otro material seleccionado del grupo que consiste en polímeros derivados de ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, óxido de etileno, óxido de propileno y caprolactona, siendo la temperatura de fusión de las fibras ultrafinas superior a la temperatura corporal, o en donde las fibras ultrafinas se han reticulado de manera covalente o no covalente.

19. Las fibras ultrafinas de la reivindicación 1, que comprenden además un agente bioactivo.

20. Las fibras ultrafinas de la reivindicación 1, que comprenden además un aditivo, en las que los aditivos son plastificantes, nucleantes, compatibilizadores, porógenos, sustancias radiomarcadas, agentes de formación de imágenes, marcadores radiopacos, agentes de contraste, antioxidantes y colorantes.

21. El dispositivo de la reivindicación 4, en el que las fibras ultrafinas se electrohilan directamente sobre un almacén u otro sustrato para formar el dispositivo.

22. El dispositivo de la reivindicación 21, en donde el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en endoprótesis, injerto de endoprótesis, dispositivo de administración de fármacos, dispositivo para el soporte temporal de heridas o tejidos, dispositivo para la reparación o la regeneración de tejidos blandos o duros, parche de reparación, armazones de ingeniería de tejidos, membranas de retención, membrana antiadherente, membrana de separación de tejido, dispositivo de reparación de hernias, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, cabestrillo, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación del menisco, dispositivo de reparación/regeneración de tejido guiado, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, relleno de hueso óseo, conducto nervioso guía, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de defectos del septo intracardiaco, dispositivos de reparación de defectos del septo auricular, dispositivos de cierre de la fosa oval permeable (FOP), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, agente de carga y llenado, válvula de vena, válvula cardiaca, almacén de médula ósea, dispositivo de regeneración del menisco, injerto de ligamento y tendón, dispositivo de fusión espinal, sustituto cutáneo, dispositivo de cicatrización de heridas, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito para heridas, dispositivo de reparación de úlceras, un hemostato y una malla quirúrgica seleccionada del grupo que consiste en una malla para elevación facial, elevación del cuello, elevación de las cejas, elevación de los senos y reconstrucción mamaria.

23. Un dispositivo médico que comprende fibras ultrafinas electrohiladas de la reivindicación 1, en el que las fibras ultrafinas se obtienen mediante la preparación de una solución de hilado que comprende poli-4-hidroxitirato o un copolímero del mismo, mediante la disolución del polímero o del copolímero en un disolvente orgánico y el hilado de la solución usando un dispositivo de electrohilado.

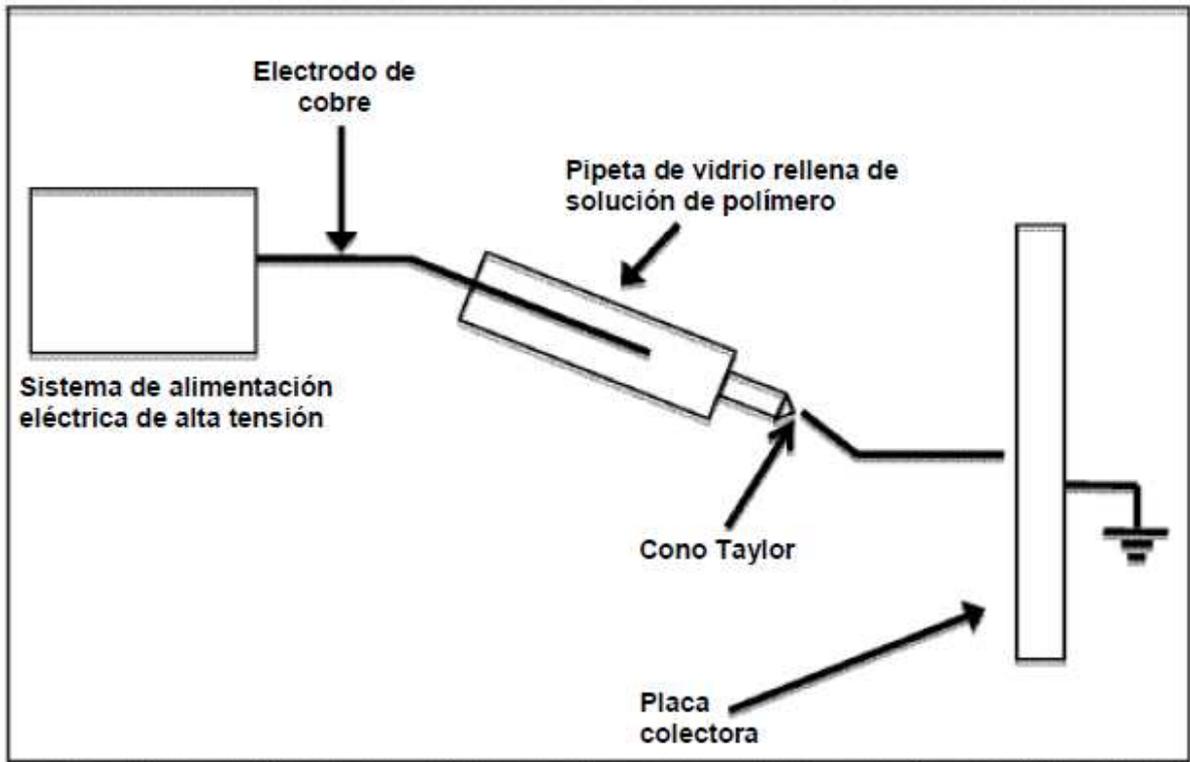


FIG. 1

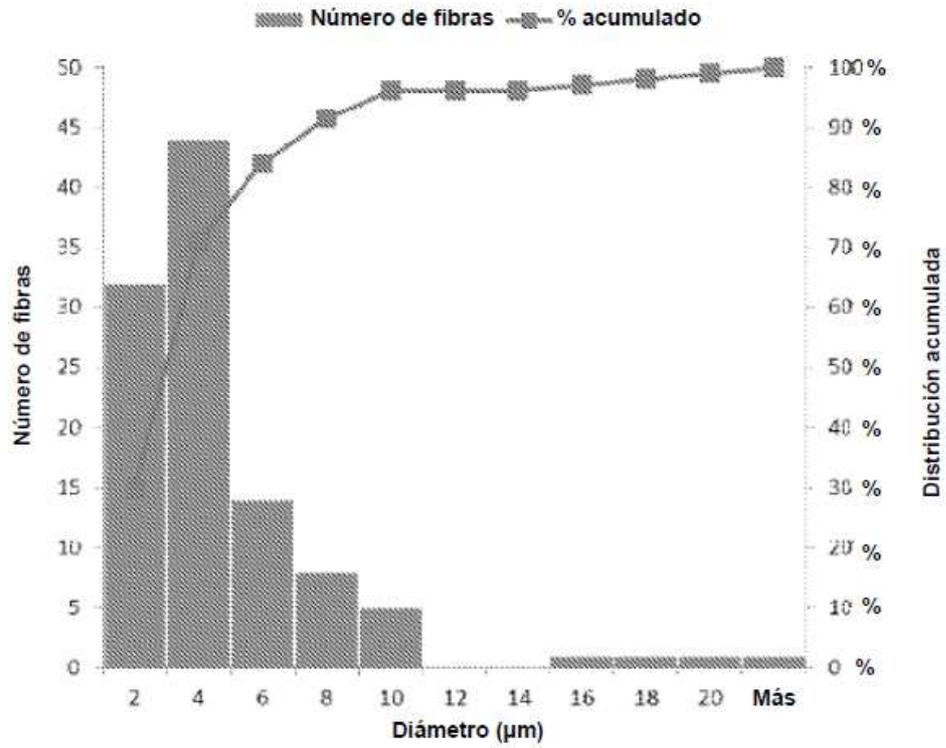


FIG. 2A

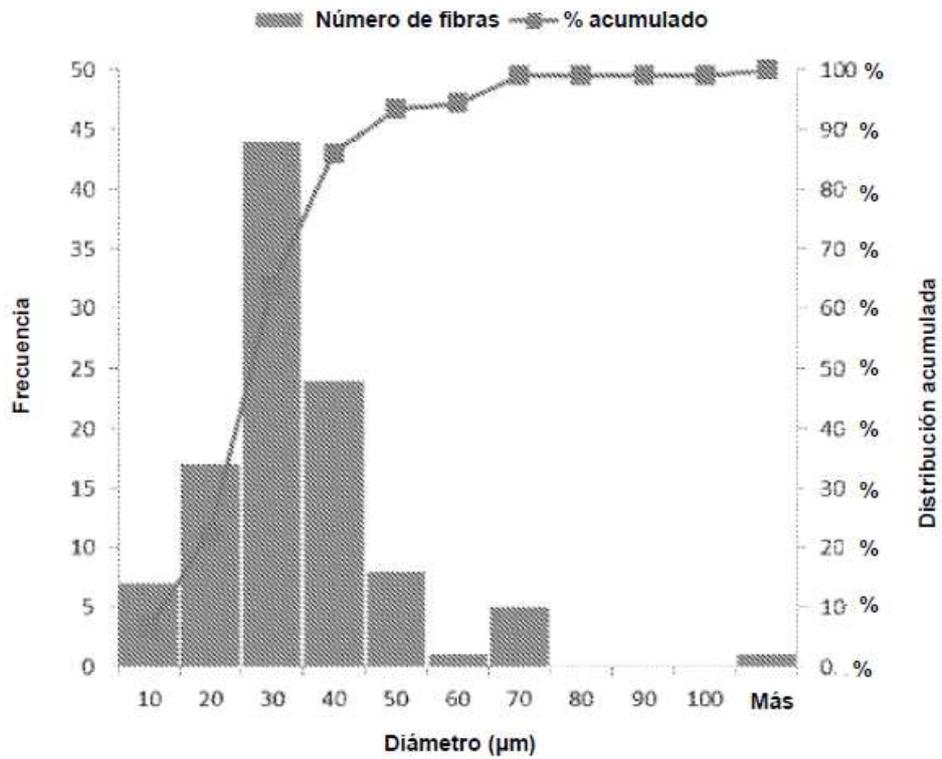


FIG. 2B

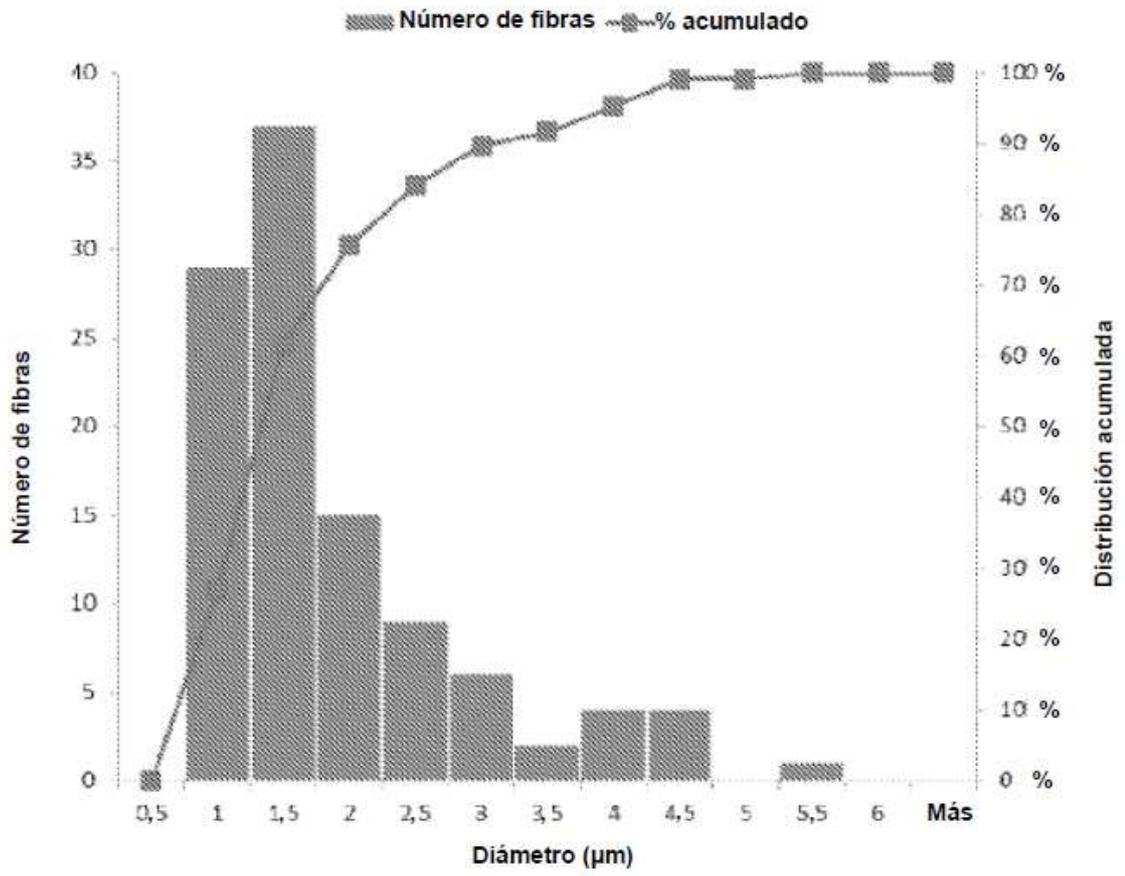


FIG. 2C