

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 807**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18	(2006.01)
A61L 27/50	(2006.01)
A61L 31/06	(2006.01)
A61L 31/14	(2006.01)
A61L 15/26	(2006.01)
A61L 15/42	(2006.01)
D04H 1/435	(2012.01)
D04H 1/732	(2012.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2015 PCT/US2015/031357**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16057083**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2015 E 15841005 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3142716**

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

30 Prioridad:

16.05.2014 US 201414279665

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GUO, KAI;
FELIX, FABIO y
MARTIN, DAVID P.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 674 807 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 materiales no tejidos hilados en seco de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros con propiedades anisótropas

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere en términos generales a composiciones poliméricas que se pueden procesar en materiales no tejidos hilados en seco usando procesos continuos. Las composiciones incluyen polímeros o copolímeros que comprenden 4-hidroxibutirato, y se pueden procesar en materiales no tejidos que tienen una alta resistencia al estallido, y conservan el peso molecular del polímero.

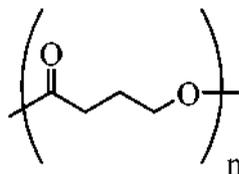
10

Antecedentes de la invención

El poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y los copolímeros del mismo se pueden producir usando métodos de fermentación transgénica, véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.548.569 de Williams *et al.*, y se producen comercialmente, por ejemplo, por Tepha, Inc. (Lexington, MA). El poli-4-hidroxibutirato (P4HB, biomaterial TephaFLEX®) es un poliéster termoplástico fuerte y flexible que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente sencilla.

15

20



El polímero pertenece a una clase mayor de materiales denominados polihidroxialcanoatos (PHA) que se producen por parte de numerosos microorganismos (véase, por ejemplo, Steinbüchel A., *et al.* Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids, FEMS Microbial. Lett. 128:219-228 (1995)).

25

Los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.245.537, 6.623.748 y 7.244.442 describen métodos de preparación de PHA con pocas endotoxinas o ninguna, que son adecuados para aplicaciones médicas. Los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.548.569, 6.838.493, 6.867.247, 7.268.205, y 7.179.883 describen el uso de PHA para preparar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB incluyen 4-hidroxibutirato copolimerizado con 3-hidroxibutirato o ácido glicólico (documento de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2003/0211131 de Martin y Skraly, documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.316.262 de Huisman *et al.*, y documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.323.010 de Skraly, *et al.*). Se han desvelado métodos para controlar el peso molecular de los polímeros de PHA en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.811.272 de Snell *et al.*

30

35

Se desvelan PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.548.569, 6.610.764, 6.828.357, 6.867.248, y 6.878.758 de Williams, *et al.* y el documento de Patente WO 99/32536 de Martin, *et al.* Las aplicaciones de P4HB se han revisado en Williams, *et al.*, Polyesters, III, 4:91-127 (2002), y en Martin, *et al.* "Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial", Biochem. Eng. J. 16:97-105 (2003). También se han desvelado dispositivos médicos y aplicaciones de P4HB en el documento de Patente WO 00/56376 de Williams, *et al.* Varias patentes que incluyen los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.555.123, 6.585.994, y 7.025.980 describen el uso de PHA en reparación de tejidos e ingeniería.

40

45

En la práctica de la cirugía existe en la actualidad la necesidad de materiales no tejidos absorbibles con rendimiento mejorado. Estos materiales no tejidos se pueden usar, por ejemplo, para la reparación de tejidos blandos, para el refuerzo de estructuras de tejidos, para la separación de tejidos, y para servir como andamios de ingeniería de tejidos, incluyendo andamios de regeneración de tejidos guiados. También se pueden usar como componentes de otros dispositivos. Se han usado otros varios materiales absorbibles para producir materiales no tejidos para su uso en cirugía. Por ejemplo, se han preparado materiales no tejidos a partir de ácido poliglicólico (PGA) o copolímeros que contienen ácido láctico. Sin embargo, estos materiales no tienen las propiedades ideales para numerosos procedimientos y aplicaciones. Los materiales no tejidos preparados a partir de ácido poliglicólico se descomponen con demasiada rapidez para numerosas aplicaciones, y liberan productos de degradación ácidos que pueden causar reacciones inflamatorias.

50

55

El documento de Patente WO 04/101002 de Martin *et al.* desvela mallas tricotadas de monofilamentos y multifilamentos de P4HB, producidas por tricotado de fibras de monofilamentos y multifilamentos de P4HB. El documento de Patente WO 09/085823 de Ho, *et al.* desvela dispositivos médicos que contienen materiales no tejidos

soplados en estado fundido de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo. El documento de Patente de Estados Unidos n.º 8.287.909 desvela materiales no tejidos de poli-4-hidroxibutirato obtenidos mediante un proceso continuo de soplado en estado fundido. De forma notable, el proceso de soplado en estado fundido puede limitar la utilidad de este método para producir materiales no tejidos, en particular cuando es necesario producir tejidos y dispositivos materiales no tejidos tridimensionales, y aplicar revestimientos de materiales no tejidos sobre andamios u otros materiales. Los procesos de extrusión en estado fundido causan una pérdida drástica en el peso molecular del polímero de un modo tal que el peso molecular del polímero en el material no tejido soplado en estado fundido es básicamente menor que en la alimentación de polímero. El menor peso molecular del material no tejido soplado en estado fundido es una desventaja particular cuando es deseable conservar las propiedades de masa y/o mecánicas, tales como la resistencia al estallido, *in vivo*, durante un periodo prolongado de tiempo, dado que los materiales no tejidos de P4HB de peso molecular inferior se degradan con mayor rapidez *in vivo* que los materiales no tejidos de P4HB de mayor peso molecular. El documento de Patente de Estados Unidos n.º 2012/0150285 de Cahil, *et al.* desvela un proceso continuo para preparar materiales no tejidos hilados en seco, incluyendo materiales no tejidos de P4HB. Los materiales no tejidos se recogen sobre una placa estacionaria.

Aún existe la necesidad de materiales no tejidos de P4HB, con propiedades mecánicas mejoradas, que conserven el mayor peso molecular del material de partida, la resistencia al estallido, y la cinética de degradación.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar métodos para producir materiales no tejidos hilados en seco de P4HB absorbible y copolímeros del mismo con propiedades mejoradas, y sin pérdida sustancial del peso molecular del polímero durante el procesamiento.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar materiales no tejidos hilados en seco que sean biocompatibles y se puedan usar en aplicaciones médicas, por ejemplo, como implantes tales como dispositivos para la reparación, reemplazo, y regeneración de tejido blando, soporte temporal de tejido, separación de tejido, así como dispositivos o componentes de dispositivos para crecimiento interior de tejido (o regeneración de tejido guiada) e ingeniería de tejido.

Por lo tanto, un objetivo de la invención es proporcionar un proceso continuo para la producción de material no tejido hilado en seco, que se pueda incorporar a o conformar en dispositivos médicos con excelentes propiedades físicas y mecánicas para aplicaciones médicas.

Sumario de la invención

Se han desarrollado métodos de procesamiento continuos para preparar materiales no tejidos poliméricos absorbibles, con propiedades anisótropas, propiedades mecánicas mejoradas y sin pérdida sustancial de peso molecular del polímero durante el procesamiento, con una o más de las siguientes propiedades: resistencia al estallido mayor que 0,0098 N (0,001 kgf), alta tenacidad, bajo módulo, bajo peso molecular, y espesor de 10 µm a 10 mm. La proporción de la resistencia a la tracción en la dirección de máquina con respecto a la resistencia a la tracción en la dirección transversal es mayor de 1,2. Un material no tejido soplado en estado fundido necesitaría tener 2-3 veces la densidad de área de un material no tejido hilado en seco para tener una resistencia al estallido comparable. Alternativamente, el material no tejido hilado en seco tiene una resistencia al estallido que es 2-3 veces mayor que la de un material no tejido soplado en estado fundido con una densidad de área similar. Los materiales no tejidos tienen inesperadamente una buena cohesión de las fibras en los materiales no tejidos debido a la fusión de las fibras, que permanecen adheridas, durante el proceso de recogida de la red.

El método incluye producir materiales no tejidos hilados en seco a partir de un polímero, y recoger las fibras usando una placa colectora giratoria, preferentemente un cilindro giratorio, para recoger el material no tejido, en lugar de una placa colectora estacionaria. La velocidad y/o la circunferencia de la placa colectora giratoria se pueden variar con el fin de seleccionar las propiedades deseadas en la dirección de máquina con respecto a la dirección transversal. En una realización preferente, la velocidad de la placa colectora giratoria es 10 rpm, mas preferentemente mayor que 50 rpm, e incluso más preferentemente mayor que 100 rpm. La distancia entre la boquilla de la pistola de pulverización y la placa colectora giratoria está preferentemente entre 51 cm (20 pulgadas) y 102 cm (40 pulgadas). En algunas realizaciones, la placa colectora giratoria es un cilindro. En estas realizaciones, el diámetro del cilindro giratorio está entre 0,64 cm (0,25 pulgadas) y 15 cm (6 pulgadas), y la anchura del cilindro giratorio está entre 15 cm (6 pulgadas) y 51 cm (20 pulgadas). También se pueden usar colectores más extensos si se usa una pluralidad de boquillas de pulverización. El tiempo requerido para recoger el material no tejido en la placa colectora giratoria dependerá del espesor deseado del material no tejido y la configuración del material no tejido, la capacidad del montaje de pistola de pulverización, la concentración de la solución de polímero, la selección de disolvente, la temperatura, el diámetro o diámetros de la boquilla o boquillas, y la presión del aire comprimido. Este proceso alinea las fibras que forman el material no tejido, dando como resultado un material más fuerte.

En la realización preferente, el polímero es un polihidroxicaprolactato, mas preferentemente un polímero que comprende 4-hidroxibutirato, lo más preferentemente un homopolímero de 4-hidroxibutirato o un copolímero del mismo. Una realización particularmente preferente es un material no tejido de un homopolímero poli-4-hidroxibutirato o un copolímero del mismo, en la que el material no tejido comprende fibras finas con diámetros medios entre

0,01 μm y 50 μm , en la que el material no tejido se obtiene por procesamiento de hilado en seco, y en la que se inyecta una solución del polímero a una corriente de gas a alta velocidad con una presión entre 6,9 kPa (1 psi) y 3447 MPa (500 psi) para la eliminación del disolvente y la atenuación de la hebra de polímero. El peso molecular promedio en peso del poli-4-hidroxitirato o el copolímero del mismo disminuye menos de un 20 % durante el procesamiento del polímero o el copolímero.

Estas se pueden usar para diversos fines que incluyen la fabricación de dispositivos médicos.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama del proceso para fabricar materiales no tejidos hilados en seco a partir de poli-4-hidroxitirato y los copolímeros del mismo.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

"Anisótropo", como se usa en el presente documento, se refiere un material formado por fibras poliméricas que están alineadas, independientemente de la orientación del polímero en las fibras. La alineación de las fibras mejora las propiedades mecánicas del material resultante, tal como un tejido material no tejido.

"Orientado", como se usa en el presente documento, se refiere a la alineación de las moléculas de polímero en un material polimérico. La alineación de las moléculas de polímero puede mejorar las propiedades del polímero tales como la resistencia a la tracción y/o al estallido.

"Poli-4-hidroxitirato", como se usa en términos generales en el presente documento, significa un homopolímero de unidades de 4-hidroxitirato. En el presente documento, se puede P4HB o biomaterial TEPHAFLEX® (fabricado por Tepha, Inc., Lexington, MA).

"Copolímeros de poli-4-hidroxitirato", como se usa en términos generales en el presente documento, significa cualquier polímero que comprenda 4-hidroxitirato con una o más unidades de ácido hidroxiácido diferentes.

"Bicomponente", como se usa en términos generales en el presente documento, significa un material no tejido que comprende dos materiales.

"Mezcla", como se usa en términos generales en el presente documento, significa una combinación física de diferentes polímeros, a diferencia de un copolímero comprendido por dos o más monómeros diferentes.

La "resistencia al estallido", como se usa en el presente documento, se determina mediante el método de ensayo de la norma ASTM D6797-02 "Método de ensayo estándar para la resistencia al estallido de tejidos; ensayo de estallido de bola con velocidad de extensión constante (CRE)", usando una máquina de ensayo universal MTS Q-Test Elite, o un dispositivo similar. La instalación del ensayo usa una bola de 2,54 cm (una pulgada) de diámetro y una abertura circular de 4,4 cm (1,75 pulgadas) de diámetro. Las muestras de material no tejido se someten a ensayo con un ajuste de carga previo de 0,05 kg, y una velocidad de la bola de 305 mm/minuto hasta el fallo. Este método se puede modificar para usar una sonda redonda más pequeña (por ejemplo, 3/8 de pulgada (0,95 cm)) para muestras de ensayo de tamaños menores, tal como se podría usar en un dispositivo médico o implantado en un animal pequeño tal como un conejo o una rata. Sin embargo, la instalación más pequeña de 3/8 de pulgada da como resultado, por lo general, valores de estallido inferiores para el mismo material cuando se comparan con el ensayo llevado a cabo con una bola de 1 pulgada. En consecuencia, el valor del estallido para un material sometido a ensayo usando una sonda de 3/8 de pulgada es por lo general un 48 % del valor medido usando la sonda de 1 pulgada.

El "módulo de elasticidad" es la proporción de tensión con respecto a deformación para un material dado dentro de su límite proporcional.

"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 del material que se requiere para romperlo. La tenacidad es habitualmente proporcional al área bajo la curva de carga-elongación tal como la curva de tensión por tracción-deformación (Rosato's Plastics Encyclopedia and Dictionary, Oxford Univ. Press, 1993).

"Elongación" o extensibilidad de un material significa la cantidad de aumento en la longitud que resulta, a modo de ejemplo, de la tracción en la ruptura de una muestra. Se expresa habitualmente como el porcentaje de la longitud original (Rosato's Plastics Encyclopedia and Dictionary, Oxford Univ. Press, 1993).

"Peso molecular", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw), no al peso molecular promedio en número (Mn) y se mide mediante GPC con respecto al poliestireno.

"Absorbible", como se usa en términos generales en el presente documento, significa que el material se descompone en el cuerpo y finalmente se elimina del cuerpo en cinco años.

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

10 La "densidad de área" también se conoce como densidad del área, densidad de superficie, o densidad superficial. La densidad de área de un objeto bidimensional se calcula como la masa por unidad de área.

I. Composiciones

15 Se han desarrollado métodos para producir dispositivos médicos que comprenden materiales no tejidos de P4HB y copolímeros del mismo con propiedades mecánicas mejoradas. Estos métodos se pueden usar para preparar materiales no tejidos con fibras finas que tienen diámetros medios entre 0,01 μm y 50 μm . Una ventaja principal del método con respecto al procesamiento por soplado en estado fundido es que el peso molecular del polímero puede descender menos de un 20 % de su valor original durante el procesamiento por hilado en seco. Además, una ventaja principal con respecto a los métodos de hilado en seco de la técnica anterior es que la recogida de las fibras sobre un colector móvil o giratorio en lugar de una placa estacionaria mejora las propiedades mecánicas del material no tejido (por ejemplo, la resistencia a la tracción).

A. Polímeros

25 Los procesos que se describen en el presente documento se pueden usar por lo general con poli-4-hidroxibutirato (P4HB) o un copolímero del mismo. Los copolímeros incluyen polímeros de 4HB con otro u otros hidroxiácidos, tales como 3-hidroxibutirato, y polímeros de 4HB con monómero de ácido glicólico o ácido láctico. Se pueden obtener P4HB y los copolímeros del mismo en Tepha, Inc. of Lexington, MA.

30 En una realización preferente, el homopolímero de P4HB y los copolímeros del mismo tienen un peso molecular, M_w , en el intervalo de 50 kDa a 1200 kDa (mediante GPC con respecto al poliestireno) y más preferentemente entre 100 kDa y 600 kDa.

35 Si se desea, los polímeros de PHA se pueden mezclar o combinar con otros materiales antes del hilado en seco. En una realización particularmente preferente, P4HB y/o sus copolímeros se pueden mezclar con otros polímeros absorbibles. Algunos ejemplos de otros polímeros absorbibles incluyen, pero no se limitan a, polímeros que comprenden ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, ácido 3-hidroxibutírico, y caprolactona, incluyendo ácido poliglicólico, ácido poliláctico, polidioxanona, policaprolactona, copolímeros de los ácidos glicólico y láctico, polímeros de ácido poliglicólico:carbonato de trimetileno, copolímeros de glicólido y ϵ -caprolactona, y copolímeros de lactida y ϵ -caprolactona. La proporción del polímero de PHA en la mezcla con respecto al componente o componentes de polímero que no son PHA se puede variar con el fin de seleccionar las propiedades deseadas del material no tejido hilado en seco.

B. Materiales no tejidos

45 En una realización preferente, se pueden preparar materiales no tejidos con un espesor de menos de 10 mm, pero mayor de 10 μm . Más preferentemente, el espesor está entre 50 μm y 3 mm. Se ha descubierto que los materiales no tejidos de polímero de P4HB o copolímeros del mismo se pueden preparar mediante hilado en seco con una retención inesperadamente alta del peso molecular del polímero, y elevadas resistencias al estallido y a la tracción. De forma notable, el peso molecular del polímero disminuye menos de un 20 % durante el hilado en seco. En una realización preferente, el poli-4-hidroxibutirato o su copolímero tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 50 kDa con respecto al poliestireno. En una realización más preferente, el poli-4-hidroxibutirato o su copolímero del material no tejido tiene un peso molecular promedio en peso mayor de 210 kDa con respecto al poliestireno.

55 Por el contrario, los materiales no tejidos de P4HB o copolímeros del mismo preparados mediante soplado en estado fundido pierden por lo general una cantidad significativa del peso molecular inicial del polímero durante el procesamiento en estado fundido. Esto da como resultado un material no tejido con un peso molecular significativamente reducido. El documento de Patente WO 09/085823 de Ho, *et al.*, por ejemplo, describe métodos para producir materiales no tejidos de P4HB y copolímeros del mismo mediante procesamiento en estado fundido en los que el polímero pierde hasta un 50 % del peso molecular inicial del polímero.

65 La resistencia al estallido de los materiales no tejidos se puede determinar mediante la norma ASTM D6797-02, Método de ensayo estándar para la resistencia al estallido de tejidos; ensayo de estallido de bola con velocidad de extensión constante (CRE). La instalación del ensayo comprende una bola de 1 pulgada (2,54 cm) de diámetro, y una instalación con una abertura circular de 4,4 cm (1,75 pulgadas) de diámetro. Este método se puede modificar para usar una sonda redonda más pequeña (por ejemplo, 3/8 de pulgada (0,95 cm)) para someter a ensayo

muestras de tamaños más pequeños, tales como las que se podrían usar en un dispositivo médico o implantado en un animal pequeño tal como un conejo o una rata. Sin embargo, la instalación más pequeña de 3/8 de pulgada por lo general da como resultado valores de la resistencia al estallido inferiores para el mismo material cuando se comparan con el ensayo llevado a cabo con una bola de 1 pulgada. En consecuencia, el valor del estallido para un material sometido a ensayo usando una sonda de 3/8 de pulgada es por lo general un 48 % del valor medido usando la sonda de 1 pulgada. Las muestras de material no tejido se someten a ensayo usando una máquina de ensayo universal, por ejemplo, una máquina Q-Test Elite de MTS, con un ajuste de carga previo de 0,05 kg, y una velocidad de bola ajustada a 305 mm/minuto hasta el fallo. La bola o la sonda se empujan a través de la muestra a una velocidad y una fuerza constantes, y se registra la carga (kgf) frente al desplazamiento (mm). Se registran la carga en la ruptura (kgf), la elongación en la ruptura (mm) y la ubicación de la ruptura.

Los materiales no tejidos producidos de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento tienen altas resistencias al estallido y una fusión mejorada de las fibras en sus puntos de cruce. Las resistencias al estallido exceden de 0,0098 N (0,001 kgf), y más preferentemente exceden de 0,01 kgf (0,098 N) cuando se usa una instalación de estallido de bola de 3/8 de pulgada (0,95 cm). Por ejemplo, un material no tejido hilado en seco de P4HB con una densidad de área de 13,3 g/m² tiene una resistencia al estallido de 0,75 kgf (7,35 N) usando una instalación de estallido de bola de 3/8 de pulgada. En comparación, un material no tejido soplado en estado fundido producido mediante el método del documento de Patente WO 09/085823 de Ho *et al.*, con una densidad de área que es 2,9 veces mayor que la densidad de área de los materiales no tejidos producidos como se describe en el presente documento (es decir, una densidad de área de 38,5 g/m²), tiene una resistencia al estallido que es solo aproximadamente 2 veces mayor (es decir, 15,2 N (1,55 kgf)) cuando se usa una instalación de 1 pulgada (2,54 cm). Esto se traduce en 7,26 N (0,74 kgf) si se somete a ensayo usando una sonda de 3/8 de pulgada.

C. Otros componentes

Los materiales no tejidos hilados en seco de polímero y copolímero de P4HB pueden contener otros materiales, que incluyen plastificantes, agentes de nucleación, otros polímeros, aditivos, colorantes, y agentes de compatibilidad. Algunos ejemplos de plastificantes se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.905.987 de Noda *et al.* Se pueden añadir otros componentes para impartir beneficios tales como, pero no limitados a, aumento de estabilidad, incluyendo estabilidad oxidativa, brillo, color, flexibilidad, resiliencia, trabajabilidad, procesabilidad (por adición de adyuvantes de procesamiento), y modificadores de la viscosidad.

Además de añadir otros componentes directamente al polímero de P4HB o al copolímero del mismo, también es posible preparar materiales no tejidos bicomponentes de P4HB o sus copolímeros. Estos materiales no tejidos bicomponentes se pueden preparar mediante hilado en seco simultáneo de al menos dos polímeros, ya sea a partir de la misma solución o a partir de boquillas de hilado separadas. Además, se pueden crear estructuras en capas hilando en primer lugar un tipo (o mezcla) de polímero e hilando a continuación otro, o hilando desde direcciones diferentes.

Se pueden incorporar componentes activos, incluyendo agentes terapéuticos, diagnósticos y/o profilácticos, u otras sustancias, a los materiales no tejidos, ya sea en el momento del hilado en seco, o en una etapa de procesamiento posterior. Tales composiciones se pueden usar para la liberación controlada de los fármacos u otras sustancias. Estas pueden ser proteínas, péptidos, azúcares, polisacáridos, glucoproteínas, lípidos, lipoproteínas, moléculas de ácido nucleico, moléculas sintéticas inorgánicas u orgánicas, o las combinaciones de las mismas. Los materiales no tejidos pueden comprender células, proteínas, u otras sustancias que incluyen materiales de aloinjerto y xenoinjerto. El material no tejido puede incluir uno o más polímeros adicionales tales como un polímero de ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, caprolactona y las combinaciones de los mismos.

El material no tejido puede incluir además aditivos tales como plastificantes, agentes de nucleación, agentes de compatibilidad, porógenos, sustancias radiomarcadas, agentes de formación de imágenes, marcadores radioopacos, agentes de contraste, antioxidantes, colorantes, modificadores de la viscosidad y agentes para el control del olor. Para ciertas aplicaciones, también puede ser deseable incorporar cargas, incluyendo materiales tales como dióxido de titanio, carbonato de calcio, hidroxapatita, y fosfato tricálcico.

D. Dispositivos

Los materiales no tejidos preparados a partir de polímeros de P4HB y copolímeros de los mismos mediante procesos de hilado en seco se caracterizan por su formación de fibras finas con diámetros medios que varían de 0,01 µm a 50 µm. De forma notable, los materiales no tejidos hilados en seco se pueden producir con fibras más pequeñas que los materiales no tejidos soplados en estado fundido. Los materiales no tejidos hilados en seco también se caracterizan por sus altas resistencias al estallido y a la tracción, que exceden de 0,0098 N (0,001 kgf), y pesos moleculares dentro de un 20 % del valor del polímero a partir del cual se obtienen. Estos materiales no tejidos tienen propiedades que están básicamente mejoradas para numerosas aplicaciones médicas relacionadas con los materiales no tejidos basados en PGA. Debido a que estos materiales no tejidos hilados en seco se pueden producir sin pérdida sustancial de peso molecular, también pueden tener ventajas significativas sobre los materiales no tejidos soplados en estado fundido. Esto es de particular importancia cuando es deseable que un material no tejido

mantenga su integridad y su resistencia *in vivo* durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, en la ingeniería de tejidos puede ser deseable que un andamio de material no tejido esté presente *in vivo* durante un periodo prolongado de tiempo para que permita el crecimiento interior del tejido y la maduración del tejido antes de que se absorba el andamio. La absorción prematura del andamio dará como resultado la formación de tejido inmaduro, y potencialmente el fallo del dispositivo de implante. De ese modo, debido a que los materiales no tejidos hilados en seco se pueden preparar sin pérdida sustancial de peso molecular del polímero, y que el cuerpo requiere periodos de tiempo más prolongados para degradar el P4HB y los copolímeros del mismo de mayor peso molecular, un material no tejido hilado en seco se mantendrá *in vivo* como andamio durante más tiempo que un material no tejido soplado en estado fundido.

Los materiales no tejidos poseen propiedades que son deseables en la preparación de productos médicos, particularmente dispositivos médicos implantables. Por ejemplo, los materiales no tejidos se pueden usar para preparar dispositivos médicos biocompatibles parcial o completamente absorbibles, o componentes de los mismos. Los dispositivos representativos incluyen endoprótesis vasculares, injertos de endoprótesis vascular, revestimientos de endoprótesis vascular, dispositivos para el suministro de fármacos, dispositivos para soporte temporal de heridas o tejidos, parches de reparación, andamios de ingeniería de tejidos, membranas de retención, membranas antiadhesión, membranas para la separación de tejidos, dispositivos para la reparación de hernias, mallas para hernias, tapones para hernias, dispositivos tricotados o tejidos laminados, revestimientos de dispositivos, parches cardiovasculares, dispositivos de cierre vascular, cabestrillos, dispositivos para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivos para la reparación de la vejiga, revestimientos biocompatibles, dispositivos para la reparación del manguito de los rotadores, dispositivos para la reparación de meniscos, barreras de adhesión, dispositivos para la reparación/regeneración guiada de tejido, dispositivos para la reparación de cartilago articular, guías de nervios, dispositivos para la reparación de tendones, dispositivos para la reparación de ligamentos, dispositivos para el manguito de los rotadores, dispositivos para la reparación de meniscos, dispositivos para la reparación de cartilago articular, dispositivos para reparación osteocondral, dispositivos para la reparación de defectos septales intracardíacos, dispositivos para la reparación de defectos septales auriculares, dispositivos para el cierre de PFO (foramen oval patente), dispositivos para el cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parches pericárdicos, agentes de volumen, agentes de relleno, válvulas para venas, válvulas cardíacas, injertos vasculares, dispositivos para la regeneración del miocardio, dispositivos de anastomosis, andamios para médula ósea, dispositivos para la regeneración de meniscos, injertos de ligamentos y tendones, implantes de células oculares, dispositivos para fusión espinal, dispositivos de formación de imágenes, sustitutos de la piel, sustitutos duros, sustitutos de injerto óseo, vendajes para heridas, vendas, dispositivos para la curación de heridas, vendas para quemaduras, vendas para úlceras, sustitutos de la piel, hemostáticos, dispositivos para cirugía plástica, dispositivos para levantamiento mamario, dispositivos para mastopexia, dispositivos para reconstrucción mamaria, dispositivos para aumento mamario (incluyendo dispositivos para su uso en implantes mamarios), dispositivos para reducción mamaria (incluyendo dispositivos para retirada, remodelación y reorientación del tejido mamario), dispositivos para reconstrucción mamaria después de mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivos para reconstrucción facial, dispositivos para levantamiento de frente, dispositivos para levantamiento de cejas, dispositivos para levantamiento de párpados, dispositivos para levantamiento facial, dispositivos para ritidectomía, dispositivos para levantamiento de hilos tensores (para levantar y soportar áreas flácidas de la cara, frente y cuello), dispositivos para rinoplastia, dispositivos para aumento malar, dispositivos para otoplastia, dispositivos para levantamiento del cuello, dispositivos para mentoplastia, dispositivos para reparación cosmética, y dispositivos para revisión de cicatrices faciales.

II. Métodos de fabricación de materiales no tejidos

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

Además de conservar el peso molecular del polímero, se pueden producir materiales no tejidos con elevadas resistencias al estallido y a la tracción mediante el control de la formación de la red. Se puede controlar la adherencia de las fibras recogidas en la redes para mejorar la fusión de las fibras en sus puntos de cruce. Se puede conseguir una cohesión inesperadamente alta de las fibras en el material no tejido hilado en seco mediante el control de la velocidad de eliminación del disolvente y la adherencia de las fibras durante el proceso de recogida de red que conduce a una mejora de la fusión de las fibras en sus puntos de cruce.

Con la selección apropiada del caudal de la solución (ml/min), la distancia entre la boquilla y el colector, el diámetro

de aguja, la distancia de extrusión de aguja, la temperatura, la selección de disolvente, el tiempo de recogida, el peso molecular del polímero, y la presión del gas (por ejemplo, aire), se pueden preparar materiales no tejidos de alta resistencia al estallido que comprenden fibras finas con diámetros medios de 0,01 μm a 50 μm . Por ejemplo, se pueden preparar materiales no tejidos hilados en seco de P4HB con un espesor de 0,097 mm con una resistencia al estallido de 4,61 N (0,47 kgf) usando una instalación de 3/8 de pulgada (0,95 cm). El aumento del espesor hasta 0,106 mm puede aumentar la resistencia al estallido a 7,35 N (0,75 kgf).

A. Método de preparación de materiales no tejidos de polímero o copolímero de P4HB mediante hilado en seco

En un método preferente, se puede preparar un material no tejido de polímero o copolímero de P4HB como sigue a continuación. El polímero de P4HB se disuelve en un disolvente para preparar una solución de polímero. En la Figura 1 se muestra un aparato de hilado en seco adecuado. Este consiste en una boquilla a través de la cual se inyecta la solución de polímero a una corriente de gas acelerado. Una configuración preferente comprende aire comprimido como fuente de gas (controlado mediante un regulador de presión), un impulsor de bomba digital REGLO-Z equipado con un cabezal de bomba de zapata de succión para controlar la velocidad de inyección de la solución de polímero, un aparato de pulverización que consiste en boquillas concéntricas, y un mandril giratorio como colector. La recogida de las fibras sobre un mandril giratorio alinea las fibras básicamente en la dirección de máquina. La alineación se puede confirmar mediante imágenes de SEM, y mediante mediciones de las propiedades mecánicas en cada dirección del material no tejido. De forma notable, el aumento de las rpm del mandril giratorio da como resultado un aumento continuado en la alineación, y da como resultado un aumento continuado en la resistencia a la tracción del material no tejido en la dirección de máquina (es decir, la dirección de rotación) con respecto a la dirección transversal.

El colector se sitúa a una distancia fija deseada de la boquilla. El aparato de pulverización consiste en una boquilla interior y una boquilla exterior concéntrica, que crea una región de baja presión cerca del orificio de la boquilla interior. Las hebras de polímero se lanzan consistentemente al colector debido a la combinación de la zona de baja presión y la eliminación en la interfase solución/gas. El disolvente se evapora durante el tiempo en que la hebra de polímero abandona la boquilla y llega al colector debido a la alta proporción de superficie con respecto a volumen de las hebras acoplada a la turbulencia y la temperatura elevadas del gas.

Se pueden variar diversos parámetros para controlar el espesor, la densidad y los tamaños de fibra del material no tejido, que incluye, pero no se limita a, caudal de la solución (ml/min), distancia entre la boquilla y el colector, configuración de la aguja (incluyendo diámetro de la aguja y distancia de extrusión de la aguja), temperatura, selección del disolvente, peso molecular del polímero, concentración del polímero en la solución, tiempo de recogida, presión del gas (por ejemplo, aire) y velocidad y/o circunferencia de la placa colectora giratoria.

En algunas realizaciones, la velocidad de la placa colectora giratoria es 10 rpm. En una realización preferente, la velocidad de la placa colectora giratoria es mayor de 50 rpm y más preferentemente mayor de 100 rpm.

Para un diámetro de colector de 8 cm, una velocidad de rotación de 100 rpm da como resultado una velocidad lineal en la superficie del colector de aproximadamente 25 m/min u 82 pies/min. La distancia entre la boquilla de la pistola de pulverización y la placa colectora giratoria se puede ajustar a cualquier distancia deseada, dependiendo de los parámetros de hilado incluyendo la presión del aire comprimido, pero está preferentemente entre 51 cm (20 pulgadas) y 102 cm (40 pulgadas). Si la placa colectora giratoria es un cilindro, el diámetro y la anchura del cilindro se pueden dimensionar de forma apropiada para la recogida del material no tejido. El tamaño deseado dependerá de la configuración y la capacidad del montaje de pistola de pulverización (que puede comprender, por ejemplo, una sola boquilla o boquillas múltiples), y la cantidad de material no tejido que se recoge. En una realización, el diámetro del cilindro giratorio está entre 0,64 cm (0,25 pulgadas) y 15 cm (6 pulgadas), y la anchura del cilindro giratorio está entre 15 cm y 51 cm (6 pulgadas y 20 pulgadas). También se pueden usar colectores más amplios si se usa una pluralidad de boquillas de pulverización. El tiempo requerido para recoger el material no tejido sobre la placa colectora giratoria dependerá del espesor deseado del material no tejido y la configuración del material no tejido, la capacidad del montaje de pistola de pulverización, la concentración de la solución de polímero, la selección del disolvente, la temperatura, el diámetro o diámetros de la boquilla o boquillas, y la presión del aire comprimido.

B. Método de preparación de materiales no tejidos tridimensionales de polímero o copolímero de P4HB mediante hilado en seco

Una ventaja particular del método de hilado en seco que se describe en el presente documento sobre los métodos de soplado en estado fundido es que el material no tejido se puede hilar directamente sobre estructuras de andamio para preparar estructuras tridimensionales. Esto se consigue situando el andamio en la placa de recogida de fibra y haciendo girar la estructura de andamio durante la recogida de la fibra o, alternativamente, haciendo girar la boquilla alrededor del andamio.

La presente invención se comprenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Preparación de material no tejido de P4HB mediante hilado en seco

- 5 Se disolvió P4HB (Tepha, Inc., Lexington, MA) ($M_w = 490$ kDa) en cloroformo para preparar una solución de polímero al 8 % (peso/volumen). Se produjo el material no tejido hilado en seco de P4HB como se ha descrito anteriormente, usando una placa de fibra de vidrio estacionaria, y las siguientes condiciones:

- 10 Caudal de la solución: 3 ml/min
 Distancia entre la boquilla y el colector: 81 cm (32 pulgadas)
 Aguja: 0,035 pulgadas (0,089 cm) de diámetro interior x 0,375 pulgadas (0,953 cm) de distancia de extrusión
 Presión del aire: 379 kPa (55 psi)
 Temperatura: ambiente
 Tiempo de recogida: 6 minutos

- 15 El peso molecular M_w del material no tejido hilado en seco se determinó mediante GPC con respecto al poliestireno, y se descubrió que era 474 kDa. Por lo tanto, el polímero de P4HB perdió un M_w de solo 16 kDa (o aproximadamente un 3 %) durante el procesamiento en el material no tejido hilado en seco.

- 20 Usando métodos similares a los que se han descrito anteriormente, se preparó el siguiente material no tejido hilado en seco:

Referencia	Densidad de área (g/m ²)	Resistencia al estallido (kgf) (sonda de 3/8 de pulgada)
KG02-105-4	13,3	0,75

Ejemplo 2: Preparación de un parche de material no tejido de P4HB/quitosano mediante hilado en seco

- 25 Se usó un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1 para hilar en seco un material no tejido de P4HB directamente sobre un parche de quitosano, excepto en que el parche de quitosano se situó en la posición del colector y la distancia entre el parche y la boquilla se ajustó a 76 cm (30 pulgadas). Se usaron tiempos de recogida de 1, 2, 4, 6 y 8 minutos para preparar las muestras.

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

- 35 Se prepararon varias muestras de material no tejido soplado en estado fundido de P4HB de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 del documento de Patente WO 09/085823 de Ho *et al.* usando P4HB con un peso molecular de partida (M_w) de 328 kDa. Se descubrió que los pesos moleculares (M_w) de los materiales no tejidos soplados en estado fundido de P4HB resultantes eran de 207 a 157 kDa, representando de un 47 a un 52 % de disminución de peso molecular (M_w) del polímero durante el procesamiento. Esto se compara con una disminución de peso molecular (M_w) de solo un 3 % para el material no tejido de P4HB hilado en seco producido en el Ejemplo 1. De ese modo, es evidente que para cualquier resina de polímero de P4HB dada, la producción de un material no tejido mediante hilado en seco producirá un tejido de peso molecular mucho mayor que mediante soplado en estado fundido.

Ejemplo 4: Preparación de material no tejido del copolímero poli-4-hidroxibutirato-co-3-hidroxibutirato (PHA3444) mediante hilado en seco

- 45 Se disolvió PHA3444 (ID de muestra: DM23.61A, Tepha, Inc., Lexington, MA) ($M_w = 651$ kDa, 24 % de comonomero de 4-hidroxibutirato) en cloroformo para preparar una solución de polímero al 12 % (peso/volumen). Se produjo un material no tejido hilado en seco de PHA3444 como se ha descrito anteriormente, usando una placa de fibra de vidrio estacionaria, y las siguientes condiciones:

- 50 Caudal de la solución: 32 ml/min
 Distancia entre la boquilla y el colector: 76 cm (30 pulgadas)
 Boquilla: 0,035 pulgadas (0,089 cm) de diámetro interior x 0,375 pulgadas (0,953 cm) de distancia de extrusión
 Presión del aire: 138 kPa (20 psi)
 55 Temperatura: ambiente
 Tiempo de recogida: 5 minutos

Ejemplo 5. Preparación de materiales no tejidos con propiedades mecánicas anisótropas

- 60 Se montó el aparato 10 de hilado en seco que se muestra en la Figura 1 y consistió en un depósito 12 de solución que contenía una solución de P4HB en cloroformo, un impulsor 14 de bomba digital REGLO-Z equipado con un

5 cabezal de bomba de zapata de succión para controlar la velocidad de inyección de la solución de polímero, una pistola 16 de pulverización automática (Modelo RA 5, Krautzberger GmbH, Alemania) que usa aire comprimido 18 como fuente de gas (controlado mediante un regulador de presión), y un mandril 22 giratorio cubierto de papel de cera (Diámetro exterior: 8,26 cm (3,25 pulgadas), anchura: 36 cm (14 pulgadas)) como colector. La distancia entre la boquilla de la pistola de pulverización y el colector se ajustó a 69 cm (27 pulgadas), y se usó un motor de marchas de CC (Modelo 7CU24, Dayton Electric Mfg Co, IL) para controlar la velocidad del mandril giratorio.

10 Se disolvió poli-4-hidroxitirato (P4HB) en cloroformo para preparar una solución al 8 % (peso/volumen) del polímero, y la solución se bombeó 14 al aparato de hilado en seco a una velocidad de 0,85 ml/min. Se introdujo aire comprimido 18 a una presión de 276 kPa (40 psi) en la pistola 16 de pulverización de un modo tal que se pulverizaran las hebras 20 de fibra de P4HB de forma consistente desde la boquilla 16 de hilado y sobre el colector 22 de mandril giratorio. El disolvente se evapora de las fibras durante el proceso de pulverización y las fibras se recogen en forma de un tejido material no tejido. Las fibras hiladas en seco se recogieron en el mandril giratorio a diferentes velocidades de rotación de 166 rpm a 1166 rpm, y se recogió una muestra de control usando un filtro de fibra de vidrio plano (es decir, una placa estacionaria), véanse los ejemplos en la Tabla posterior. Estas diferentes velocidades de rotación dieron como resultado diferentes velocidades de la superficie del colector, basándose en el diámetro del colector y su velocidad rotación.

20 El tiempo de recogida fue de 20 minutos para cada muestra. Después de la recogida, se cortaron tiras de las muestras de material no tejido de 1,3 x 7,6 cm (0,5 pulgadas x 3,0 pulgadas), se midió el espesor de cada una de las muestras de material no tejido en las direcciones de máquina y transversal, y se midieron las propiedades de tracción usando un aparato de ensayo de tracción Instron MINI 55 a una velocidad de travesaño de 250 mm/min con una presión de agarre de 236 kPa (40 psi). Los resultados informan en la Tabla 1 con las proporciones de las propiedades en las direcciones de máquina y transversal (X/Y) calculadas para la resistencia a la tracción.

25

Tabla 1. Propiedades de tracción de no tejido en la dirección de máquina (X) y la dirección transversal (Y) en función de la velocidad de rotación del mandril.

ID de muestra	rpm del colector	Dirección X			Dirección Y			Proporción (X/Y)
		Espesor (µm)	Carga máxima (kgf)	Carga máxima por mm de espesor (kgf/mm)	Espesor (µm m)	Carga máxima (kgf)	Carga máxima por mm de espesor (kgf/mm)	
KG05-17-1*	0	169 ± 24	0,13 ± 0,03	0,77	220 ± 13	0,17 ± 0,02	0,77	Carga máxima/mm X Carga máxima/mm Y 1,00
KG05-17-2	166 (20 %)	298 ± 52	0,50 ± 0,10	1,67	346 ± 19	0,19 ± 0,01	0,55	3,04
KG05-17-3	526 (50 %)	237 ± 44	0,40 ± 0,10	1,68	273 ± 8	0,14 ± 0,01	0,51	3,29
KG05-17-4	1166 (100 %)	255 ± 21	0,44 ± 0,06	1,73	249 ± 9	0,11 ± 0,00	0,44	3,93

Como resulta evidente a partir de los resultados, la resistencia a la tracción en la dirección de máquina (dirección X) aumentó a medida que aumentó la velocidad del mandril, mientras que disminuyó en la dirección transversal (dirección Y) con el aumento de velocidad del mandril. Por lo tanto, la proporción de la resistencia a la tracción en la dirección de máquina con respecto a la de la dirección transversal (X/Y) aumentó de 1,0 cuando el material no tejido se recogió en la placa estacionaria a 3,9 cuando el material no tejido se recogió sobre el mandril girando a 1166 rpm.

Las imágenes de SEM de cada una de las cuatro muestras enumeradas en la Tabla 1 se compararon con las muestras recogidas en una placa estacionaria. Las muestras mostraron una configuración aleatoria de las fibras hiladas en seco cuando el material no tejido se recogió en una placa estacionaria. Se obtuvo una estructura más ordenada y alineada cuando el material no tejido se recogió sobre el mandril girando a 166 rpm. Para una velocidad de rotación del mandril de 526 rpm, se observó una alineación mucho más significativa de las fibras hiladas en seco de P4HB. Para una velocidad rotación del mandril de 1166 rpm, las fibras hiladas en seco se alinearon básicamente en la dirección de máquina.

Mediciones preliminares mediante DSC indican que el aumento en las propiedades mecánicas se debe a la alineación de las fibras en la dirección de máquina en lugar de como resultado de la orientación de las fibras (es decir, no existe ningún aumento significativo en la temperatura de fusión del polímero como resultado del hilado en seco sobre un mandril giratorio que se esperaría si hubiera una orientación significativa de las fibras).

20 **Ejemplo 6. Tamaño de fibra y resistencia al estallido de materiales no tejidos con propiedades mecánicas anisótropas**

Se prepararon materiales no tejidos de P4HB como en el Ejemplo 5 usando un colector estacionario y un colector giratorio a velocidades de 166 a 1166 rpm. Las muestras se sometieron a formación de imágenes usando SEM y se midieron los diámetros de fibra usando el software ImageJ frente a un patrón de tamaño de silicio calibrado. Se midieron las resistencias al estallido de bola de las muestras usando una instalación de estallido de bola de 3/8 de pulgada (0,95 cm). Los datos se muestran en la Tabla 2. Como se puede observar en la Tabla, la velocidad del colector no tuvo ningún impacto sustancial en los diámetros de fibra. Los datos indican que las fibras no experimentaron ningún acodamiento ni orientación durante el proceso de hilado. Además, las resistencias al estallido de bola de los materiales no tejidos no se vieron afectadas sustancialmente por las velocidades del colector. Sin embargo, hubo diferencias en los valores de espesor y resistencia al estallido de bola para los materiales no tejidos cuando la resistencia al estallido se normalizó para el espesor de malla, la resistencia al estallido por unidad de espesor fue muy similar para todas las muestras sometidas a ensayo y fue independiente de la velocidad del colector y del grado de alineación de la fibra.

Tabla 2. Propiedades de andamios hilados en seco de P4HB (aleatorios frente a alineados)

ID de muestra	Velocidad del colector (rpm)	Diámetro de fibra* (μm)	Espesor (μm)	Resistencia al estallido de bola (kgf) (instalación de 3/8 de pulgada)	Resistencia/Espesor** (kgf/μm)
KG05-28-1	0	1,87 ± 1,16	107 ± 21	0,421 ± 0,084	3,93 x 10 ⁻³
KG05-28-2	166 (20 %)	1,90 ± 1,54	239 ± 56	0,999 ± 0,274	4,18 x 10 ⁻³
KG05-28-3	526 (50 %)	1,81 ± 1,41	214 ± 52	0,914 ± 0,251	4,27 x 10 ⁻³
KG05-28-4	1166 (100 %)	1,76 ± 1,11	188 ± 47	0,779 ± 0,220	4,14 x 10 ⁻³

* El diámetro de fibra se midió mediante ImageJ (se seleccionaron aleatoriamente 108 fibras y se midieron)
 ** Se sometieron a ensayo cinco ejemplares por cada muestra.

Ejemplo 6. Ejemplo comparativo de material no tejido producido mediante soplado en estado fundido

Se midió la proporción de la resistencia a la tracción en las direcciones de máquina y transversal de diez muestras de material no tejido producidas mediante el método de soplado en estado fundido que se describe en el Ejemplo 1 del documento de Patente de Estados Unidos n.º 8.287.909 de Martin *et al.* con el fin de determinar si el material no tejido producido mediante soplado en estado fundido tiene propiedades mecánicas anisótropas. Se descubrió que la resistencia media a la tracción en la dirección de máquina era 34,9381 N (3,5627 kgf). En la dirección transversal, se descubrió que la resistencia media a la tracción era 34,9891 N (3,5679 kgf). Por lo tanto, la proporción de la resistencia a la tracción en la dirección de máquina frente a la dirección transversal fue aproximadamente 1,00, lo que indica que el material no tejido soplado en estado fundido producido mediante el Ejemplo 1 del documento de Patente de Estados Unidos n.º 8.287.909 no tiene propiedades anisótropas.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de material no tejido que comprende fibras hiladas en seco de poli-4-hidroxitirato o un copolímero del mismo con propiedades anisótropas.
- 5 2. El material no tejido de la reivindicación 1 en el que la proporción de la resistencia a la tracción en la dirección de máquina con respecto a la resistencia a la tracción en la dirección transversal es mayor de 1,2.
- 10 3. El material no tejido de la reivindicación 1 en el que el material no tejido se hace mediante hilado en seco y se recoge sobre una placa, un cilindro o un mandril giratorios.
4. El material no tejido de la reivindicación 1 en el que el peso molecular promedio en peso del poli-4-hidroxitirato o el copolímero del mismo disminuye menos de un 20 % durante el procesamiento del polímero o el copolímero.
- 15 5. El material no tejido de la reivindicación 1 en el que el material no tejido se forma en un dispositivo o es un componente de un dispositivo seleccionado entre el grupo que consiste en endoprótesis vascular, injerto de endoprótesis vascular, revestimiento de endoprótesis vascular, dispositivo para el suministro de fármacos, dispositivo para soporte temporal de heridas o tejidos, parche para reparación, andamio para ingeniería tisular, membrana de retención, membrana antiadhesión, membrana para la separación de tejidos, dispositivo para la
- 20 reparación de hernias, malla para hernias, tapón para hernias, dispositivo laminado tricotado o tejido, revestimiento de dispositivo, parche cardiovascular, dispositivo para cierre vascular, cabestrillo, dispositivo para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo para la reparación de la vejiga, revestimiento biocompatible, dispositivo para la reparación del manguito de los rotadores, dispositivo para la reparación de meniscos, barrera de adhesión, dispositivo para la reparación/regeneración guiada de tejidos, dispositivo para la reparación de cartílago articular,
- 25 guía para nervios, dispositivo para la reparación de tendones, dispositivo para la reparación de ligamentos, dispositivo para el manguito de los rotadores, dispositivo para la reparación de meniscos, dispositivo para la reparación de cartílago articular, dispositivo para reparación osteocondral, dispositivo para la reparación de defectos septales intracardíacos, dispositivo para la reparación de defectos septales auriculares, dispositivo para el cierre de PFO (foramen oval patente), dispositivo para el cierre de apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico,
- 30 agente de volumen, agente de relleno, válvula venosa, válvula cardíaca, injerto vascular, dispositivo para regeneración de miocardio, dispositivo para anastomosis, andamio para médula ósea, dispositivo para la regeneración de meniscos, injerto de ligamentos y tendones, implante de células oculares, dispositivo para fusión espinal, dispositivo para formación de imágenes, sustituto de la piel, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, vendaje para heridas, vendas, dispositivo para curación de heridas, vendaje para quemaduras, vendaje para úlceras,
- 35 sustituto de la piel, hemostático, dispositivo para cirugía plástica, dispositivo para levantamiento mamario, dispositivo para mastopexia, dispositivo para reconstrucción mamaria, dispositivo para aumento mamario (incluyendo dispositivos para su uso con implantes mamarios), dispositivo para reducción mamaria (incluyendo dispositivos para la retirada, remodelación y reorientación de tejido mamario), dispositivos para reconstrucción mamaria después de mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivo para reconstrucción facial, dispositivo para levantamiento de la frente, dispositivo para levantamiento de las cejas, dispositivo para levantamiento de los párpados, dispositivo para levantamiento facial, dispositivo para ritidectomía, dispositivo para levantamiento de hilos (para levantar y soportar áreas flácidas de la cara, frente y cuello), dispositivo para rinoplastia, dispositivo para aumento malar, dispositivo para otoplastia, dispositivo para levantamiento del cuello, dispositivo para mentoplastia, dispositivo para
- 45 reparación cosmética y dispositivo para revisión de cicatrices faciales.
6. El material no tejido de la reivindicación 1 que comprende además un segundo polímero seleccionado entre el grupo que consiste en un polímero de ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, caprolactona y combinaciones de los mismos.
- 50 7. El material no tejido de la reivindicación 1 que comprende además:
- (i) aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes profilácticos, agentes para diagnóstico y agentes terapéuticos; o
- (ii) aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en plastificantes, agentes de nucleación, agentes de compatibilidad, porógenos, sustancias radiomarcadas, agentes para la formación de imágenes, marcadores radioopacos, agentes de contraste, antioxidantes, colorantes, modificadores de la viscosidad, y agentes para el control del olor.
- 55 8. Método de preparación de un material no tejido hilado en seco que comprende un homopolímero o un copolímero de poli-4-hidroxitirato, que comprende
- 60 recoger fibras poliméricas usando una placa o un cilindro colectores giratorios, en donde la velocidad y la circunferencia de la placa colectora giratoria se varían para seleccionar las propiedades deseadas en la dirección de máquina con respecto a la dirección transversal.
- 65 9. El método de la reivindicación 8 en el que el polímero se bombea en forma de una solución a través de una boquilla de pistola de pulverización; en el que opcionalmente la distancia entre la boquilla de la pistola de

pulverización y la placa o el cilindro colectores giratorios está entre 20 pulgadas (50,8 cm) y 40 pulgadas (101,6 cm).

10. El método de la reivindicación 8 en el que la velocidad de la placa o el cilindro colectores giratorios es al menos 10 rpm, 50 rpm o más de 100 rpm.

5 11. El método de la reivindicación 8 en el que el polímero se hila sobre un cilindro colector giratorio que tiene un diámetro de entre 0,25 pulgadas (0,635 cm) y 6 pulgadas (15,24 cm) y una anchura de entre 6 pulgadas (15,24 cm) y 20 pulgadas (50,8 cm).

10 12. El método de la reivindicación 8 en el que la solución de polímero consiste en poli-4-hidroxibutirato.

13. Fibras hiladas en seco de poli-4-hidroxibutirato o un copolímero del mismo con propiedades anisótropas para su uso en medicina, en donde las fibras hiladas en seco se proporcionan en forma de un dispositivo polimérico de material no tejido como se define en la reivindicación 1.

15 14. Las fibras hiladas en seco para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el uso comprende insertar o implantar el dispositivo de material no tejido en un individuo que lo necesita.

20 15. Las fibras hiladas en seco para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el dispositivo se usa para la reparación, la regeneración o el reemplazo de tejido blando, o en donde el dispositivo comprende un agente terapéutico, profiláctico o para diagnóstico.

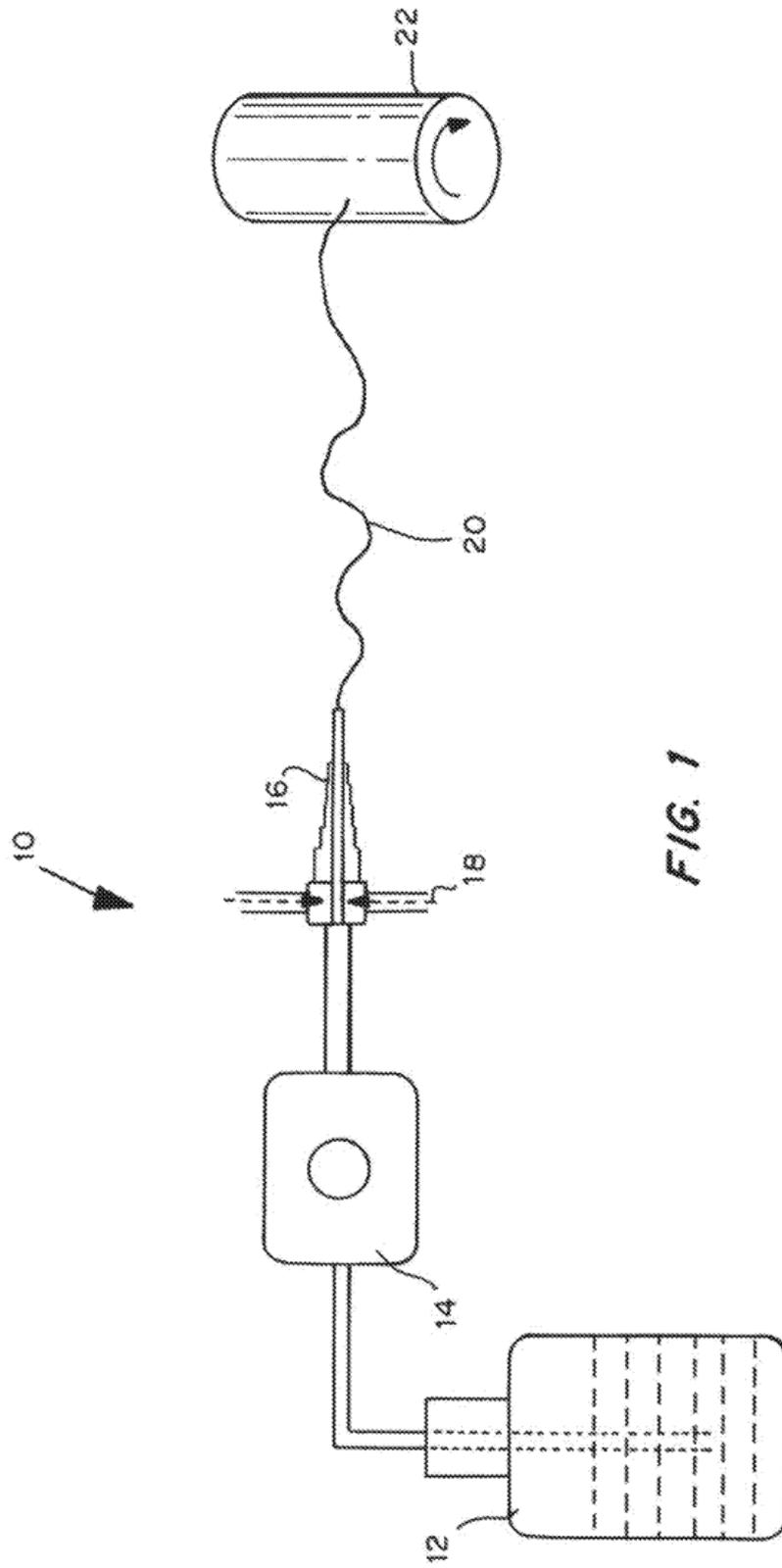


FIG. 1