

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 963**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 27/26</b>	(2006.01) <b>A61F 2/02</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/50</b>	(2006.01) <b>A61F 13/00</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/60</b>	(2006.01) <b>A61L 15/22</b>	(2006.01)
<b>D01F 6/62</b>	(2006.01) <b>A61L 15/26</b>	(2006.01)
<b>D01D 5/18</b>	(2006.01) <b>A61L 15/42</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/18</b>	(2006.01) <b>C08K 3/00</b>	(2008.01)
<b>A61L 31/06</b>	(2006.01) <b>C08K 5/00</b>	(2006.01)
<b>D04H 1/435</b>	(2012.01) <b>D04H 1/72</b>	(2012.01)
<b>A61L 31/04</b>	(2006.01)	
<b>A61L 31/14</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2015 PCT/US2015/021176**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15143000**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2015 E 15713617 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3119930**

54 Título: **Bandas de microfibras de poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros producidas por hilado centrífugo**

30 Prioridad:  
**18.03.2014 US 201461955080 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.10.2018**

73 Titular/es:  
**TEPHA, INC. (100.0%)  
99 Hayden Avenue  
Lexington MA 02421, US**

72 Inventor/es:  
**MARTIN, DAVID y  
RIZK, SAID**

74 Agente/Representante:  
**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 685 963 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**

Bandas de microfibras de poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros producidas por hilado centrífugo

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a bandas de microfibras que contienen fibras de poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y sus copolímeros.

**10 Antecedentes de la invención**

En la práctica de la cirugía actualmente se necesitan estructuras de banda de microfibras con propiedades mecánicas mejoradas, tales como un mayor alargamiento hasta rotura. Estos materiales de banda de microfibras se pueden usar, por ejemplo, en la reparación de tejidos blandos y duros, para reforzar estructuras de tejidos, separar tejidos, regenerar tejidos y reemplazar tejidos. Las bandas de microfibra también se pueden usar como componentes de otras estructuras de dispositivos. Se han producido diversos dispositivos a partir de diferentes polihidroxialcanoatos (PHA).

La Patente de Estados Unidos n.º 8.034.270 de Martin et al. describe mallas tricotadas de monofilamentos y multifilamento de P4HB producidas tejiendo fibras de monofilamentos y multifilamento de P4HB. El documento WO 2011/119742 de Martin et al. describe fibras de monofilamentos y multifilamento de P4HB, revestimientos y acabados de centrifugado para estas fibras, y dispositivos médicos hechos de fibras de monofilamentos y multifilamento de P4HB. La Patente de Estados Unidos n.º 8.016.883 de Coleman et al. describe métodos y dispositivos para la reparación del manguito rotador, que incluyen dispositivos médicos que contienen mallas tricotadas de P4HB y materiales no tejidos hechos de fibras multifilamento de P4HB.

La Patente de Estados Unidos n.º 8.287.909 de Martin et al. describe dispositivos médicos que contienen materiales no tejidos soplados en estado fundido de poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros con diámetros medios de fibra de 1 µm a 50 µm.

El documento WO 2011/159784 de Cahil et al. describe dispositivos médicos que contienen materiales no tejidos hilados en seco de P4HB y sus copolímeros, y métodos de procesamiento continuo para su preparación. Las fibras de los no tejidos tienen diámetros medios en el rango de micrómetros.

Un armazón de electrohilado de bajo punto de fusión y alto punto de fusión fabricado a partir de una mezcla de P4HB y poli (ε-caprolactona) (80:20), e hilado a partir de una solución del 7,5 % en p/v de THF, es descrito por Vaz, et al., Novel Electrospun P4HB:PCL Scaffold for Aortic Valve Tissue Engineering, Poster Presentation (2004), Eindhoven University of Technology.

El documento WO 95/23249 de Noda et al. describe telas preparadas a partir de otros polihidroxialcanoatos, en concreto, poli-3-hidroxibutirato (P3HB) y poli-3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato (PHBV) mediante hilado en seco para su uso en aplicaciones no médicas tales como artículos absorbentes desechables, incluidos pañales, artículos para incontinencia y compresas higiénicas.

Se han utilizado varios materiales absorbibles para producir bandas de microfibras para su uso en cirugía. Por ejemplo, las bandas de microfibras se han fabricado a partir 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 bandas de microfibras hechas de polímeros que contienen ácido glicólico tienen un bajo alargamiento hasta rotura, se degradan rápidamente, son sensibles a la humedad y liberan productos de degradación ácidos que pueden provocar reacciones inflamatorias.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar procesos continuos para la producción de bandas de microfibras de P4HB y sus copolímeros, con propiedades físicas y mecánicas mejoradas para aplicaciones médicas.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar métodos para producir bandas de microfibras de P4HB absorbible y sus copolímeros mediante hilado centrífugo, en el que las fibras tienen diámetros medios que oscilan de 0,01 a 100 micrómetros, un alto grado de orientación en las fibras y altas relaciones de área superficial a volumen.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar métodos para producir bandas de microfibras de P4HB absorbible y sus copolímeros sin pérdida sustancial del peso molecular del polímero durante el procesamiento.

Es aún un objetivo adicional de la presente invención proporcionar métodos para producir bandas de microfibras de P4HB absorbible y sus copolímeros con un alto grado de orientación molecular en las fibras.

Es otro objetivo más de la presente invención proporcionar métodos para producir bandas de microfibras de P4HB absorbible y sus copolímeros en las que algunas o todas las fibras de la banda están rizadas.

Es aún otro objetivo de la presente invención proporcionar métodos para producir bandas de microfibras de P4HB absorbible y sus copolímeros con propiedades mecánicas mejoradas.

5 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar procesos continuos para producir dispositivos médicos que contienen bandas de microfibras de P4HB y copolímeros sin pérdida sustancial de peso molecular durante el proceso de hilado.

## 10 Sumario de la invención

Se han desarrollado bandas de microfibras que contienen fibras de P4HB o sus copolímeros, y métodos para producirlas. Las microfibras tienen diámetros medios que oscilan de 0,01 a 100  $\mu\text{m}$ . Se pueden fabricar bandas de microfibra con mayor elongación hasta los valores de rotura mediante hilado centrífugo. Las bandas de microfibra contienen fibras rizadas, a diferencia de las fibras derivadas por extrusión por soplado en estado fundido, hilado en seco y electrohilado. Las bandas de microfibras también tienen un mayor alargamiento a los valores de rotura que las telas no tejidas producidas por extrusión por soplado en estado fundido, hilado en seco y electrohilado.

20 También se describen métodos para fabricar bandas de microfibra a partir de P4HB. Los métodos permiten que las bandas de microfibras se produzcan sin una pérdida sustancial del peso molecular medio del polímero. Las bandas de microfibras que contienen/incluyen microfibras de poli-4-hidroxibutirato o sus copolímeros, se derivan preferiblemente por hilado centrífugo. En una realización, el polímero o copolímero se disuelve en un disolvente, la solución de polímero se bombea a través de una hilera giratoria y las fibras se recogen como una banda continua. El equipo para el hilado centrífugo incluye normalmente una o más hileras que incorporan uno o más orificios, alimentados por un polímero fundido o una solución de P4HB o sus copolímeros, que se puede girar a alta velocidad. La rotación de una hilera a alta velocidad aplica una fuerza centrífuga a la solución de polímero y hace que se extraiga del orificio de la hilera y se libere como un chorro de polímero. La evaporación del disolvente del chorro de polímero da como resultado la formación de fibra y la fibra se recoge para formar una banda de microfibra. El diámetro promedio de las fibras en la banda de microfibras varía de 0,01 a 100 micrómetros.

30 Las propiedades de las fibras y las bandas de microfibras se pueden adaptar variando ciertos parámetros del proceso de hilado centrífugo. Estos incluyen (i) ajustes del equipo, como configuraciones de hileras, diámetro del orificio y distancia entre la hilera y el colector, (ii) condiciones de operación, como velocidad angular, presión y temperatura, y (iii) propiedades de la solución de polímero, tales como viscoelasticidad, tensión superficial, viscosidad y tasa de evaporación del disolvente.

40 Las bandas de microfibras producidas por hilado centrífugo se pueden usar como dispositivos médicos o componentes de los mismos. Las aplicaciones de los dispositivos médicos incluyen la reparación, el reemplazo o la regeneración de tejidos blandos y duros, como soporte de heridas, parches de reparación, andamios de ingeniería de tejidos, membranas de separación de tejidos, parches cardiovasculares, apósitos para heridas y dispositivos para cirugía plástica.

### Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 es un diagrama que ilustra un conjunto de equipos utilizado para fabricar bandas de microfibras a partir de poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros, mediante hilado centrífugo.

### Descripción detallada de la invención

#### 50 I. Definiciones

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

55 "Relación de aspecto" como se usa en este documento se define como  $L/2r$  donde L es la longitud de la hilera, y r es el radio del orificio de la hilera.

"Bicomponente" como se usa en general en este documento significa una estructura de banda de microfibras hecha de dos o más materiales.

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

65 "Mezcla" como se usa en general en este documento significa una combinación física de diferentes polímeros, a diferencia de un copolímero formado por dos o más monómeros diferentes.

La "fibra rizada", como se usa en general en este documento, significa que la fibra es ondulada y no recta.

"Copolímeros de poli-4-hidroxi-butarato" como se usa en general en este documento significa cualquier polímero de 4-hidroxi-butarato con una o más unidades de ácido hidroxi diferentes.

5 "Relación de estiramiento" como se usa en este documento significa la relación de la longitud del material de varilla estirado con respecto a la longitud del perfil no estirado.

10 "Implante" como se usa en general en este documento incluye dispositivos médicos que se usan *in vivo*, así como también aquellos que están en contacto con la superficie del cuerpo o se insertan en cualquier orificio del cuerpo.

"Peso molecular" como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, 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.

15 "Alargamiento hasta rotura" tal como se usa en este documento significa el aumento en la longitud de un material que se produce cuando se aplica tensión hasta romper el material. Se expresa como un porcentaje de la longitud original del material.

20 "Microfibras", como se usa en general en este documento, significa fibra que tiene diámetros medios que oscilan de 0,01  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ .

25 "Peso molecular" como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, 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.

30 "Poli-4-hidroxi-butarato" como se usa en general en este documento significa un homopolímero de unidades de 4-hidroxi-butarato. Se puede hacer referencia en este documento como biomaterial P4HB o Tephaflex® (fabricado por Tephaflex, Inc., Lexington, MA).

35 "Reabsorbible", como se usa en general en este documento, significa que el material se descompone en el cuerpo y finalmente se elimina del cuerpo. Los términos "reabsorbible", "degradable", "erosionable" y "absorbible" se utilizan de manera intercambiable en la bibliografía sobre el campo, con o sin el prefijo "bio". En este documento, estos términos se usarán indistintamente para describir el material descompuesto y gradualmente absorbido o eliminado por el cuerpo, independientemente de que la degradación se deba principalmente a la hidrólisis o sea mediada por procesos metabólicos.

40 "Banda" como se usa en general en este documento significa una estructura formada entrelazando fibras, y excluye las bandas formadas tejiendo o tricotando.

## II. Composiciones

45 Las composiciones descritas en este documento se basan en métodos desarrollados para producir dispositivos médicos que contienen bandas de microfibras de P4HB y sus copolímeros con altas relaciones de área superficial a volumen.

### A. Telas de microfibras hechas de P4HB y sus copolímeros

50 Se pueden preparar bandas de microfibras por hilado centrífugo con altas relaciones de área superficial a volumen. En una realización preferida, se preparan bandas de microfibra de P4HB y sus copolímeros por hilado centrífugo, en el que las fibras tienen diámetros medios que oscilan de 0,01  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ . La banda de microfibras de P4HB y sus copolímeros pueden tener un grosor de 0,05 mm a 5 mm.

55 Se ha descubierto que algunas o todas las fibras en las bandas de microfibras producidas por hilado centrífugo se pueden rizar. Por el contrario, las estructuras fibrosas de P4HB y los sus copolímeros producidos por soplado en estado fundido, hilado en seco y electrohilado son rectos y no rizados. Aunque no se desea estar limitado por la teoría, las fibras rizadas probablemente se forman debido a la tensión de cizallamiento muy alta que actúa sobre el chorro de polímero o copolímero de P4HB cuando sale del orificio de la hilera. Debido a la naturaleza viscoelástica de los polímeros y copolímeros de P4HB, esta tensión de cizallamiento muy alta coloca a la fibra bajo una tensión significativa, que se libera repentinamente cuando se expulsa el siguiente chorro de polímero, lo que hace que la fibra se relaje y se doble. La presencia y el grado de rizado dependen de la velocidad de rotación de la(s) hilera(s).

65 Las microfibras en la banda fabricadas de acuerdo con los métodos descritos en este documento están rizadas, confiriendo propiedades mecánicas superiores sobre la banda. Las bandas fabricadas con fibras rizadas tienen unos valores de alargamiento hasta rotura más altos y una orientación más alta que las que se producen por soplado en estado fundido, hilado en seco y electrohilado. En una realización particularmente preferida, las bandas de

microfibras tienen un alargamiento hasta rotura de más del 210 %, que es más alto que los valores de alargamiento hasta rotura de construcciones fibrosas de P4HB y sus copolímeros producidos por soplado en estado fundido, hilado en seco y electrohilado.

5 El peso molecular promedio en peso del polímero o copolímero disminuye menos del 20 % de su valor original durante el hilado centrífugo, más preferiblemente menos del 15 %, e incluso más preferiblemente menos del 10 %. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio en peso del polímero puede disminuir menos del 5 % de su valor original durante el hilado centrífugo, más preferiblemente, menos del 2 % o su valor original durante el hilado centrífugo. Por el contrario, el procesamiento térmico del polímero y el copolímero da como resultado una pérdida  
10 sustancial del peso molecular promedio en peso que excede el 20 %. La disminución en la pérdida de peso molecular durante el procesamiento es una ventaja particular cuando es deseable retener propiedades físicas y/o de masa, tales como la resistencia al estallido, *in vivo*, durante un período de tiempo prolongado, dado que el P4HB de menor peso molecular se degrada más rápido *in vivo* que el P4HB de mayor peso molecular.

15 En algunas realizaciones, las microfibras pueden estar reticuladas. El polímero puede recubrirse con un agente de reticulación o derivarse usando agentes químicos o plasma gaseoso para introducir nuevos grupos funcionales antes de la reticulación. Los agentes de reticulación adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes de reticulación bifuncionales reactivos frente a grupos hidroxilo y/o ácido carboxílico. Los agentes de reticulación covalentes representativos incluyen carbodiimidas y diisocianatos. En ciertas realizaciones, el agente de reticulación covalente  
20 se selecciona entre epiclorohidrina, glutaraldehído, hexametilendiisocianato, hidrazida del ácido adípico, y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida. La reticulación del polímero también se puede lograr a través de la exposición a radiación tal como irradiación gamma o luz ultravioleta o generación de radicales libres.

25 Las bandas de microfibras hiladas centrífugamente de P4HB y sus copolímeros son biocompatibles y pueden usarse en aplicaciones médicas, por ejemplo, como implantes tales como dispositivos para la reparación, reemplazo y regeneración de tejidos blandos y duros, soporte temporal de tejidos, separación de tejidos, así como dispositivos o componentes de dispositivos para el crecimiento de tejido (o regeneración de tejido guiada) y la ingeniería de tejidos.

30 Los polímeros utilizados para fabricar la banda de microfibras pueden incluir opcionalmente un aditivo, y/o mezclarse con otro polímero.

#### **i. Polímero y copolímeros de P4HB**

35 Las bandas de microfibras están formadas por poli-4-hidroxitirato (P4HB) o un sus copolímeros. Los copolímeros incluyen 4-hidroxitirato copolimerizado con otro hidroxiaácido, tal como 3-hidroxitirato, y 4-hidroxitirato copolimerizado con ácido glicólico o monómero de ácido láctico. El P4HB y sus copolímeros se pueden obtener de Tephra, Inc. de Lexington, MA.

40 En una realización preferida, el homopolímero de P4HB y sus copolímeros tienen un peso molecular promedio en peso, Mw, dentro del intervalo de 50 kDa a 1200 kDa (por GPC con respecto al poliestireno) y más preferiblemente de 100 kDa a 600 kDa. Se prefiere un peso molecular promedio en peso del polímero de 50 kDa o superior para mejorar la resistencia de la microfibra. La viscosidad de la solución de polímero también se puede adaptar variando el peso molecular del homopolímero de P4HB y sus copolímeros (así como variando el sistema de disolvente).

45 El poli-4-hidroxitirato (P4HB) y sus copolímeros se pueden producir usando métodos de fermentación transgénica, véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 6.548.569 de Williams et al., y se producen a nivel comercial, por ejemplo, por Tephra, Inc. (Lexington, MA). El poli-4-hidroxitirato (P4HB, biomaterial TephraFLEX®) es un poliéster termoplástico fuerte y flexible que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente simple. Tras la implantación, el P4HB se hidroliza a su monómero, y el monómero se metaboliza a través del ciclo de  
50 Krebs a dióxido de carbono y agua.

55 El polímero pertenece a una clase más grande de materiales llamados polihidroxicanoatos (PHA) que se producen por numerosos microorganismos naturales o microorganismos modificados genéticamente (véase, por ejemplo, Steinbüchel, et al., FEMS Microbial. Lett., 128: 219-228 (1995) y Agnew y Pflieger, Chemical Engineering Science, 103: 58-67 (2013)). 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 la relativa facilidad de producción utilizando bacterias o plantas recombinantes. Se ha intentado la síntesis química de P4HB, pero ha sido imposible producir el polímero con un peso molecular suficientemente alto que es necesario para la mayoría de las aplicaciones (Hori, Y., et al., Polymer 36: 4703-4705 (1995) y Huk, et al., J. Org. Chem., 73 (7): 2674 - 2678) (2008).

60 Las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.245.537, 6.623.748, 7.244.442 y 8.231.889 describen métodos para fabricar PHA con poca o ninguna endotoxina, que son adecuados para aplicaciones médicas. Las Patentes de los Estados Unidos 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-hidroxitirato copolimerizado con 3-hidroxitirato o ácido glicólico (Patente de

Estados Unidos n.º 8.039.237 de Martin y Skraly, Patente de Estados Unidos n.º 6.316.262 de Huisman et al., y Patente de Estados Unidos n.º 6.323.010 de Skraly et al.). Los métodos para controlar el peso molecular de los polímeros de PHA han sido descritos por la Patente de Estados Unidos n.º 5.811.272 de Snell et al.

- 5 Los PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año han sido descritos por la Patente de los Estados Unidos n.º 6.548.569, 6.610.764, 6.828.357, 6.867.248 y 6.878.758 de Williams et al. y el documento WO 99/32536 de Martin et al. Las aplicaciones de P4HB se han revisado en Williams, SF, et al., *Polyesters*, III, 4: 91-127 (2002), Martin, et al., *Biochem. Ing. J.* 16: 97-105 (2003), y por Williams, et al., *Biomed. Tech.* 58 (5): 439-452 (2013). 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 Estados Unidos n.º 6.555.123, 6.585.994 y 7.025.980 describen el uso de PHA en la reparación e ingeniería de tejidos.

15 El P3HB y el P4HB, aunque difieren solo por la posición del grupo hidroxilo en los monómeros, tienen propiedades térmicas y físicas sustancialmente diferentes al poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros. Por ejemplo, el P3HB tiene un punto de fusión y una temperatura de transición vítrea de aprox. 180 °C y 1 °C, respectivamente, y un alargamiento hasta rotura de aproximadamente el 3 %, mientras que el P4HB tiene un punto de fusión de 60 °C, una temperatura de transición vítrea de aprox. -51 °C, y un alargamiento hasta rotura de alrededor del 1000 %. Como tal, el P3HB es un polímero frágil que tiene propiedades similares 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 P3HB y PHBV se degradan muy lentamente *in vivo* con material todavía presente después de 24 meses (Duvernoy, et al. A biodegradable patch used as a pericardial substitute after cardiac surgery: 6- and 24- month evaluation with CT, *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 43:271-274 (1995)), y por lo tanto no son muy adecuados para muchas aplicaciones quirúrgicas *in vivo*.

## 25 ii. Mezclas de polímeros y aditivos

Si se desea, los polímeros de PHA se pueden mezclar o combinar con otros materiales antes del hilado centrífugo. En una realización particularmente preferida, el P4HB y sus copolímeros se pueden mezclar con otros polímeros absorbibles. Los ejemplos de otros polímeros absorbibles incluyen, entre otros, polímeros que contienen ácido glicólico, ácido láctico, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno, ácido 3-hidroxibutírico, épsilon-caprolactona, e incluyen ácido poliglicólico, poliglicólido, ácido poliláctico, polilactida, polidioxanona, policaprolactona, copolímeros de los ácidos glicólico y láctico como el polímero VICRYL® y los polímeros MAXON® y MONOCRYL®. La relación del polímero PHA en la mezcla con el componente(s) del polímero no PHA puede variarse para seleccionar las propiedades deseadas de las microfibras.

35 El homopolímero de P4HB y sus copolímeros también pueden mezclarse con otros polímeros sintéticos, tales como óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímeros de bloques de óxido de polioxietileno-polipropileno ("PLURONICS®", BASF), así como otros componentes antes del hilado centrífugo. Si se desea, el homopolímero de P4HB y sus copolímeros también se pueden mezclar con polímeros naturales, tales como colágeno, seda, proteínas, polisacáridos, glicosaminoglicanos, ácido hialurónico, heparina y quitosano, así como otros componentes antes del hilado centrífugo.

45 Además de mezclar los polímeros y copolímeros de P4HB con otros polímeros, también se pueden añadir aditivos a los polímeros y copolímeros antes del hilado centrífugo. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, plastificantes, nucleantes, compatibilizados, porógenos, colorantes y polvos orgánicos o inorgánicos que incluyen cargas y biocerámicas. Las biocerámicas particularmente preferidas son degradables e incluyen fosfato tricálcico (formas  $\alpha$  y  $\beta$  del TCP, con una composición nominal de  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), fosfato de calcio bifásico (BCP), sulfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita y otros biocerámicos a base de sales de fosfato de calcio. Los vidrios bioactivos también pueden incorporarse antes del hilado centrífugo. La Patente de Estados Unidos n.º 6.905.987 de Noda et al. describe ejemplos de plastificantes que pueden incorporarse.

Puede ser ventajoso incorporar agentes de contraste, marcadores radiopacos, agentes de formación de imágenes o sustancias radiactivas en las composiciones de polímero antes del hilado centrífugo. Como alternativa, estos pueden incorporarse en las bandas de microfibras durante las etapas de procesamiento posteriores.

55 También puede ser ventajoso incorporar fármacos, antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivirales o agentes antifúngicos en las composiciones de polímero antes del hilado centrífugo. Como alternativa, estos pueden incorporarse en las bandas de microfibras durante las etapas de procesamiento posteriores.

## 60 B. Estructuras que contienen bandas de microfibras

Las bandas de microfibras resultantes del proceso de centrifugación pueden usarse en combinación con otros componentes estructurales. Las estructuras pueden contener, además de los componentes estructurales, componentes adicionales tales como agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos, agentes humectantes y revestimientos superficiales.

Las estructuras hiladas centrífugamente tienen propiedades que se mejoran sustancialmente para muchas aplicaciones médicas en relación con las estructuras fibrosas derivadas de los ácidos glicólico y láctico. Mientras que las estructuras derivadas de los polímeros de ácido glicólico y láctico liberan monómeros ácidos, las estructuras hiladas centrífugamente derivadas de P4HB y sus copolímeros liberan productos de degradación mucho menos ácidos ya que el monómero de ácido 4-hidroxiбутírico es menos ácido (es decir, tiene un pKa más alto) que el de los ácidos glicólico y láctico. Las estructuras hiladas centrífugamente derivadas de P4HB y sus copolímeros también conservarán la resistencia durante más tiempo *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 hilada centrífugamente tiene la forma de un andamio para ingeniería de tejidos que necesita estar presente durante un período prolongado para dar tiempo para el crecimiento del tejido y la maduración del tejido.

#### **i. Componentes estructurales**

La banda de microfibras se puede combinar o laminar con una tela no tejida, tela tejida, malla o película o forma tricotada. Como alternativa, las fibras hiladas centrífugamente pueden depositarse directamente sobre otro material utilizándolo como placa recolectora. Por ejemplo, un material laminado o bicomponente se puede formar directamente depositando microfibras hiladas centrífugamente de P4HB y sus copolímeros sobre estructuras de soporte tales como una tela no tejida, tela tejida, malla, espuma o película tricotada. Estos otros materiales pueden ser no absorbibles o pueden ser absorbibles.

En una realización particularmente preferida, las microfibras se hilan centrífugamente sobre una malla de monofilamentos de P4HB, una malla multifilamento de P4HB, una tela no tejida de P4HB, una tela tejida de P4HB, una espuma de P4HB o una película de P4HB y cualquier combinación de las mismas. En una realización aún más preferida, las microfibras hiladas centrífugamente cubren más del 10 % del área superficial de la malla de monofilamento de P4HB, de una malla multifilamento de P4HB, una tela no tejida de P4HB, una tela tejida de P4HB, una espuma de P4HB o una película de P4HB, y cualquier combinación de las mismas.

En otra realización, las estructuras de dos componentes se pueden preparar hilando centrífugamente el P4HB o sus copolímeros con uno o más materiales diferentes simultáneamente a partir de la misma solución o a partir de diferentes soluciones usando la misma hilera o diferentes hileras.

También se pueden formar estructuras tridimensionales que contienen microfibras hiladas centrífugamente de P4HB y sus copolímeros mediante el uso de hileras que, además de girar, también se mueven, y mediante el uso de placas colectoras móviles, incluidas otras formas estructurales móviles utilizadas como placas colectoras.

Las estructuras que contienen bandas de microfibras de P4HB y sus copolímeros pueden someterse a modificaciones adicionales. Estos incluyen tratamientos térmicos, tratamiento a presión, compresión, corte, calandrado, unión, perforación, corte por láser, perforación láser, entrelazamiento de aire, entrelazamiento de agua, tratamientos químicos, tratamientos de superficie y/o tratamientos con plasma gaseoso.

Una ventaja significativa del uso del hilado centrífugo en lugar del soplado en estado fundido para producir bandas de microfibras de P4HB y sus copolímeros es que el proceso puede controlarse 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 adherentes, mejorando así la fusión de las microfibras en sus puntos de cruce. La mayor cohesión de las fibras, preferiblemente combinadas con microfibras que tienen mayores grados de orientación, da como resultado bandas con propiedades mecánicas mejoradas, tales como la resistencia al estallido y el alargamiento hasta rotura.

#### **ii. Otros componentes**

Las estructuras pueden contener, además de los componentes estructurales, componentes adicionales que no son estructurales. Estos otros componentes pueden incorporarse en el momento del hilado centrífugo o después del proceso de hilado centrífugo.

##### a. Agentes terapéuticos, diagnósticos o profilácticos

Los agentes bioactivos que pueden incluirse en las bandas de microfibras descritas en la presente incluyen sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo humano o animal. Los ejemplos pueden incluir, pero no están limitados a, moléculas sintéticas inorgánicas u orgánicas, anestésicos, hormonas, fármacos de moléculas pequeñas, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, moléculas que promueven la migración celular, moléculas que promueven o retardan la división celular, moléculas que promueven o retardan la proliferación y diferenciación celular, moléculas que estimulan la modificación fenotípica de las células, moléculas que promueven o retardan la angiogénesis, moléculas que promueven o retardan la vascularización, moléculas que promueven o retardan la disposición de la matriz extracelular, moléculas que promueven la curación de heridas, moléculas que promueven la coagulación de la

sangre, ligandos de señalización, plasma rico en plaquetas, péptidos, proteínas, anticuerpos, factores de crecimiento, fibronectina, laminina, vitronectina, integrinas, antibióticos, esteroides, hidroxiapatita, partículas de plata, vitaminas, fármacos antiinflamatorios no esteroides, glicoproteínas, heparina, quitosano y sus derivados, alginato y sus derivados, colágeno, azúcares, polisacáridos, nucleótidos, oligonucleótidos, lípidos, ácido hialurónico y sus derivados, material de aloinjerto, material de xenoinjerto, moléculas antisentido, aptámeros, ARNip, ácidos nucleicos, y combinaciones de los mismos.

Los agentes bioactivos también pueden incluir compuestos o materiales destinados a prevenir infecciones tales como antibióticos, antibacterianos, antivirales y antifúngicos.

Las estructuras que contienen bandas de microfibras también pueden sembrarse con células para mejorar el crecimiento interno y la cicatrización del tejido. En una realización particularmente preferida, las estructuras contienen ligandos de señalización, que incluyen miembros de la familia TGF-beta, proteínas morfogénicas óseas, factores de crecimiento de fibroblastos-1 y -2, factor de crecimiento derivado de plaquetas -AA y -BB, y plasma rico en plaquetas y factor de crecimiento derivado de células de endotelio vascular.

En aún otra realización preferida, las estructuras que contienen bandas de microfibras pueden usarse para la liberación controlada de fármacos, o incorporar sistemas para la liberación controlada de fármacos.

#### b. Agentes humectantes

También se pueden incorporar agentes humectantes diseñados para mejorar la humectabilidad de las superficies de las estructuras que contienen las bandas de microfibras para permitir que los fluidos se adsorban fácilmente sobre las superficies del implante, dispositivo o apósito, y para promover la unión 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 sus copolímeros, tales como plurónicos. Los tensioactivos y emulsionantes también se pueden usar como agentes humectantes. También se puede aplicar un recubrimiento que está destinado a reducir la tasa de transmisión de vapor de agua. Cuando se usa en un apósito para heridas, dichos revestimientos pueden ayudar a retener la humedad en el sitio de la herida y promover la cicatrización.

#### c. Revestimientos de superficie

Si se desea, las estructuras que contienen las bandas de microfibras pueden recubrirse con un material cerámico, preferiblemente un material cerámico reabsorbible. Las biocerámicas reabsorbibles que se pueden usar con las estructuras descritas en este documento deben: (i) ser biocompatibles, (ii) finalmente ser reabsorbidas por el cuerpo, y (iii) permitir la sustitución o reparación de tejidos dañados en el cuerpo. Ejemplos de biocerámicas reabsorbibles incluyen fosfato tricálcico (formas  $\alpha$  y  $\beta$  del TCP, con una composición nominal de  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), fosfato de calcio bifásico (BCP), sulfato de calcio, hidroxiapatita, carbonato de calcio y otras biocerámicas basadas en sales de fosfato de calcio. Los vidrios bioactivos también se pueden incorporar a las estructuras que contienen bandas de microfibras. Los vidrios bioactivos están compuestos de  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$  y  $\text{P}_2\text{O}_5$  en proporciones específicas.

### **C. Formación en dispositivos**

Las bandas de microfibras hiladas centrífugamente se pueden usar para preparar estructuras que son adecuadas para su uso como dispositivos médicos. En particular, las estructuras se pueden formar para usar como dispositivos médicos implantables. Por ejemplo, las estructuras que contienen bandas de microfibras hechas de P4HB y sus copolímeros pueden usarse para hacer dispositivos médicos biocompatibles parcial o totalmente absorbibles, o componentes de los mismos. Dichos dispositivos incluyen, entre otros, endoprótesis, endoprótesis vascular, dispositivo de administración de fármacos, dispositivo para el soporte temporal de heridas o de tejidos, dispositivo para la reparación o la regeneración de tejidos blandos o duros, parche de reparación, andamios de ingeniería de tejidos, membranas de retención (por ejemplo, para retener el injerto óseo), membrana antiadherente, membrana de separación de tejidos, tejidos quirúrgicos (incluidos los dispositivos para estiramiento facial, estiramiento del cuello, levantamiento de cejas, levantamiento de senos o reconstrucción mamaria), dispositivo de reparación de hernias, tapón herniario, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, eslinga, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación del menisco, dispositivo guiado de reparación/regeneración de tejidos, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, relleno de huecos óseos, guía nerviosa, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de defectos septales intracardíacos, incluidos, entre otros, dispositivos de reparación de defectos septales auriculares y dispositivos de cierre del foramen oval permeable (PFO), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, agente de carga y relleno, válvula venosa, válvula cardíaca, andamio de médula ósea, dispositivo de regeneración del menisco, injerto de ligamento y tendón, dispositivo de fusión espinal, sustituto de piel, dispositivo de curación de heridas, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito de heridas, dispositivo de reparación de úlceras y un hemostato.

Las bandas de microfibras hiladas centrífugamente pueden usarse para preparar estructuras que son adecuadas para su uso como apósitos para heridas. En particular, las estructuras se pueden formar para usar como dispositivos médicos externos. Estos pueden incluir apósitos que contienen alginatos, apósitos para heridas inducidas por

alergia, apósitos para amputaciones, apósitos para quemaduras, apósitos para úlceras del pie diabético, apósitos para heridas crónicas, apósitos para heridas profundas, apósitos para heridas diabéticas, apósitos para úlceras diabéticas, cuidado de heridas diabéticas, apósitos para heridas infectadas, apósitos para úlceras por presión, apósitos para heridas vasculares, apósitos para el cuidado de heridas por estasis venosa, apósitos para heridas de drenaje y apósitos para la curación de heridas.

### III. Métodos de fabricación de bandas de microfibras de P4HB y sus copolímeros y estructuras tridimensionales

Se proporcionan métodos para fabricar bandas de microfibras de P4HB y sus copolímeros, así como estructuras tridimensionales que contienen las microfibras, mediante hilado centrífugo.

Una ventaja importante del método sobre otros métodos de procesamiento, tales como el soplado en estado fundido, hilado en seco y electrohilado es que algunas o todas las microfibras en la banda pueden estar rizadas. Por el contrario, las fibras producidas por soplado en estado fundido, hilado en seco y electrohilado son rectos y no rizados.

Otra ventaja de las bandas de microfibras producidas por hilado centrífugo en comparación con productos basados en fibra producidos por procesamiento de fusión es que el peso molecular promedio en peso del polímero o copolímero puede disminuir menos del 20 % de su valor original durante el hilado centrífugo, más preferiblemente menos del 15 %, e incluso más preferiblemente menos del 10 %. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio en peso del polímero puede disminuir menos del 5 % de su valor original durante el hilado centrífugo, más preferiblemente, menos del 2 % o su valor original durante el hilado centrífugo. En contraste, el procesamiento térmico del polímero y el copolímero da como resultado una pérdida sustancial del peso molecular promedio en peso que excede el 20 %. El documento WO 09/085823 de Lo et al., por ejemplo, describe métodos para producir fibras por soplado fundidas de P4HB y sus copolímeros por procesamiento en estado fundido en el que el polímero pierde el 47-52 % del peso molecular inicial del polímero.

Una ventaja adicional del método sobre los métodos de procesamiento en estado fundido es el mayor grado de orientación de las microfibras hiladas centrífugamente. Al aumentar la distancia entre el orificio y el colector (para una velocidad angular determinada de la hilera) es posible aumentar la orientación de la fibra y disminuir el diámetro de la fibra. Por el contrario, las fibras sopladas en estado fundido no están sustancialmente orientadas antes de la recogida. Se cree que el mayor grado de orientación se debe al continuo estiramiento de la fibra cuando orbita la hilera antes de que llegue al colector. Durante la órbita de la hilera, el diámetro de la fibra se reduce y la fibra continúa estirándose. Aunque no se desea limitarse por la teoría, el estiramiento continuo de la fibra da como resultado la orientación molecular del polímero. Dado que se sabe que una mayor orientación molecular da como resultado un aumento de la resistencia a la tracción de las fibras de P4HB y sus copolímeros (Martin, et al., Biochem. Ing. J. 16: 97-105 (2003)), el hilado centrífugo de P4HB y sus copolímeros producen fibras con mayor resistencia a la tracción que, por ejemplo, la hilatura en seco. Las microfibras de mayor resistencia a la tracción de P4HB y sus copolímeros son importantes en aplicaciones médicas donde no solo se requiere una alta resistencia inicial en el momento de la implantación, sino también cuando es necesaria una retención prolongada de la resistencia ya que un mayor grado de orientación ralentiza la degradación del polímero *in vivo* y mejora la retención de la resistencia. (Williams, et al., Biomed Tech (Berl).: 58 (5): 439 - 52 (2013)). Por ejemplo, la retención prolongada de la resistencia es importante en el refuerzo de los tejidos reparados.

Una ventaja adicional del método sobre el electrohilado es un rendimiento sustancialmente mejorado. El electrohilado usa fuerzas electrostáticas para extraer fibras, lo que puede ser un proceso muy lento, mientras que el hilado centrífugo utiliza fuerzas centrífugas para arrojar o lanzar fibras desde el orificio de la hilera. En el laboratorio, se puede conseguir fácilmente un aumento de diez veces en el rendimiento para el hilado centrífugo sobre electrohilado, ya que la solución de polímero puede expulsarse desde el orificio(s) de la hilera a una velocidad de producción mucho más alta. (Por ejemplo, una máquina de electrohilatura de laboratorio puede funcionar a una velocidad de 0,1 gramos/hora de polímero, mientras que una máquina de hilado centrífugo de laboratorio puede funcionar fácilmente a una velocidad de 1,0 gramo o más/hora de polímero por orificio).

#### A. Método de fabricación de bandas de microfibras de polímero o copolímero de P4HB mediante hilado centrífugo

Las bandas de microfibras del polímero o copolímero de P4HB se preparan usando hilado centrífugo. Un aparato de hilado centrífugo adecuado se muestra en la Figura 1 y consiste en al menos una hilera alimentada por la solución de polímero. (La hilera puede ser alimentada por un depósito, o utilizando una bomba de precisión, y puede contener uno o más orificios). Normalmente, el colector es circular o cilíndrico de manera que la distancia entre la hilera y el colector es constante. El colector puede ser, por ejemplo, un círculo de dientes verticales, un sustrato continuo, o potencialmente un sustrato para recubrir con una banda de microfibras. Sin embargo, el colector no tiene por qué ser cilíndrico o circular. El equipo de hilatura centrífuga está diseñado para que la hilera pueda girar a alta velocidad.

En un método preferido, las bandas de microfibras de polímero de P4HB o sus copolímeros se pueden preparar: (a) preparando una solución de hilado del poli-4-hidroxitirato o sus copolímeros disolviendo el polímero o copolímero

en un disolvente orgánico; (b) opcionalmente añadiendo un aditivo a la solución de hilado; (c) hilando la solución usando una hiladora centrífuga. La solución o soluciones de hilado se expulsan desde una o más hileras a través de un único orificio o una pluralidad de orificios. En algunas realizaciones, la banda de microfibras se produce hilando simultáneamente la banda de microfibras que comprende poli-4-hidroxibutirato o copolímero con un segundo material o como una mezcla con un segundo material. La banda de microfibras puede estar recubierta adicionalmente con una sustancia radiomarcada, agente de formación de imágenes, marcador radiopaco, agente de contraste, colorante y agente bioactivo.

No existen restricciones particulares sobre el disolvente que se puede usar para preparar la solución de polímero excepto que debe ser capaz de disolver el P4HB y sus copolímeros, y evaporarse durante la etapa de hilado centrífugo para permitir la formación de las microfibras hiladas centrífugamente. La velocidad de evaporación debe ser lo suficientemente rápida para que las fibras se recojan y no una película, y lo suficientemente lenta para permitir el alargamiento de la fibra. Si la velocidad de evaporación es demasiado alta, el alargamiento de la fibra se alterará y se pueden producir fibras de mayor diámetro de lo deseado.

Los disolventes volátiles que son líquidos a temperatura ambiente, y tienen puntos de ebullición no superiores a 200 °C son particularmente preferidos. Los ejemplos de disolventes volátiles incluyen cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloroetano, tricloroetano, dibromometano, bromoformo, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, tolueno, xileno, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse solos, o pueden combinarse dos o más disolventes para usarse como sistema disolvente mixto. Los disolventes particularmente preferidos incluyen disolventes orgánicos polares tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, tetracloroetano, tricloroetano, dibromometano, bromoformo, tetrahidrofurano, acetona, dimetilformamida y 1,4-dioxano. Adicionalmente, el sistema disolvente mixto puede incluir líquidos que no disuelven el polímero, sino que se consideran no disolventes para el polímero, como agua o metanol. Estos no disolventes pueden elegirse para alterar la velocidad de evaporación del disolvente, la viscosidad, la solubilidad del polímero u otros parámetros de hilado. Estos no disolventes para el polímero se pueden elegir como disolventes para otros posibles aditivos que de otro modo no serían solubles en la solución de hilado, tales como proteínas, fármacos, glicosaminoglicanos u otros aditivos.

En una realización preferida, se preparan microfibras de P4HB y sus copolímeros a partir de soluciones con concentraciones de polímero preferiblemente del 1 al 30 % en peso, más preferiblemente del 2 al 25 % en peso, e incluso más preferiblemente del 3 al 15 % en peso. Si es necesario, se pueden seleccionar temperaturas que oscilan entre 0 y 100 °C para controlar adicionalmente la velocidad de evaporación del disolvente. La hilera puede calentarse o enfriarse para proporcionar la temperatura de evaporación deseada para la formación de microfibras. La temperatura o el flujo de aire dentro de la cámara de recolección también pueden alterarse para controlar la tasa de evaporación del disolvente.

Se coloca un colector a una distancia deseada de la hilera para recoger las microfibras y permitir la formación de una red de microfibras. A medida que la hilera gira a alta velocidad, la solución de polímero se somete a una fuerza centrífuga que hace que se extraiga del orificio(s) de la hilera y se libere como un chorro de polímero. Las microfibras se forman a partir del chorro de polímero a medida que se evapora el disolvente, y pueden recogerse en forma de una red de microfibras en el colector. Antes de llegar al colector, la microfibra puede o puede no siempre viajar directamente hacia el colector.

Para soluciones de polímeros de baja viscosidad, la microfibra tendrá una mayor tendencia a desplazarse continuamente hacia el colector. Sin embargo, para soluciones poliméricas de mayor viscosidad y a mayor velocidad angular, la microfibra inicialmente puede desplazarse hacia afuera, pero luego ser empujada hacia adentro antes de desplazarse hacia el colector. La trayectoria de la microfibra que comienza en la hilera puede girar alrededor de la hilera giratoria varias veces en forma de espiral antes de recogerse. El número de veces que la microfibra orbita alrededor de la hilera dependerá en parte de la velocidad angular de la hilera, la composición de la solución de polímero y las condiciones de operación. En general, cuantas más veces orbite la microfibra alrededor de la hilera, más larga se volverá y, al mismo tiempo, disminuirá el diámetro de la microfibra. Por lo tanto, el diámetro promedio de la fibra puede controlarse no solo por el diámetro del orificio, sino también controlando la velocidad angular y la viscosidad de la solución del polímero.

Se pueden modificar varios parámetros para controlar los tamaños de las microfibras. Estos incluyen, entre otros, (i) ajustes del equipo, como configuraciones de las hileras (incluida la dirección de la boquilla), diámetro del orificio y distancia entre la hilera y el colector, (ii) condiciones de funcionamiento, como velocidad angular, caudal, humedad, presión y temperatura, y (iii) propiedades de la solución del polímero, tales como la elección del disolvente, la concentración del polímero, la viscoelasticidad, la tensión superficial, la viscosidad y la velocidad de evaporación del disolvente.

A velocidades de rotación más bajas de la hilera, las microfibras tienen diámetros medios más grandes. Estos diámetros disminuyen a medida que aumenta la velocidad angular. Los diámetros de las microfibras generalmente también disminuyen al aumentar la viscosidad. El grado de rizado de las fibras también depende de la velocidad

angular. A bajas velocidades de rotación, se observa muy poco rizado, si acaso, de las microfibras. Sin embargo, a velocidades de rotación más altas (por ejemplo, por encima de 4000 rpm) las fibras se vuelven cada vez más rizadas. En una realización preferida, se preparan microfibras de P4HB y sus copolímeros a una velocidad de rotación de entre 500 y 25.000 rpm, y más preferiblemente de 1000 a 10.000 rpm.

5 Además de controlar la viscosidad de la solución de polímero mediante una elección con criterio del disolvente y la concentración, la viscosidad de la solución de polímero también puede alterarse usando polímeros de P4HB y sus copolímeros de diferentes pesos moleculares. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero está entre 50 kDa y 1200 kDa, y en una realización preferida, el peso molecular del polímero está entre 100 kDa y 600 kDa.

10 La distancia entre la hilera y el colector puede ajustarse para formar las microfibras requeridas. Si el colector se coloca demasiado cerca de la hilera, es probable que las fibras no se formen y que el polímero se recoja de manera uniforme. O las fibras recogidas no se estirarán por completo.

15 Además de producir microfibras de diferentes diámetros medios alterando la viscosidad (es decir, la concentración) de la solución de polímero, la velocidad de alimentación (por ejemplo, aplicando una mayor presión a la solución de polímero) y la velocidad angular, también es posible controlar el diámetro de las microfibras cambiando la orientación del orificio(s). El orificio puede estar orientado de modo que el chorro de polímero se libere en: (i) la dirección de rotación de la hilera, (ii) la dirección opuesta a la dirección de rotación, o (iii) una dirección recta de  
20 manera que no sea ni en la dirección ni opuesta a la dirección de rotación.

También se pueden obtener pequeños cambios en el diámetro promedio de las microfibras cambiando las dimensiones del orificio. Por ejemplo, variando la longitud de la hilera o el radio del orificio cambiará la relación de aspecto, y se obtendrán microfibras con diferentes diámetros medios. El diámetro del orificio(s) puede ser de 5  $\mu\text{m}$  a 5 mm, y más preferiblemente de 100  $\mu\text{m}$  a 1 mm.

#### **B. Método de fabricación de estructuras de polímeros o copolímeros de P4HB que contienen otras microfibras y agentes bioactivos, mediante hilado centrífugo**

30 Una ventaja particular del método de hilado centrífugo es que el polímero de P4HB o las microfibras de copolímero pueden hilarse directamente con agentes bioactivos y otros aditivos. También pueden hilarse directamente como mezclas con otros polímeros, o hilarse simultáneamente con otras soluciones de polímero para formar bandas de microfibras que contienen microfibras de dos o más materiales diferentes.

35 En una realización, el P4HB o sus copolímeros pueden disolverse en un disolvente con un agente bioactivo e hilarse para formar microfibras que contienen el agente bioactivo. Si el agente bioactivo no es soluble en el disolvente, entonces el agente bioactivo se puede disolver en un disolvente para el agente bioactivo, mezclarlo con la solución de polímero para formar un sistema de mezcla de disolventes o una emulsión, y la mezcla hilarse centrífugamente para formar microfibras que contienen el agente bioactivo.

40 En algunas realizaciones, el P4HB o sus copolímeros se puede disolver con otro polímero en un disolvente e hilarse centrífugamente para formar una microfibra que contiene una mezcla de P4HB o sus copolímeros con otro polímero. Si los polímeros no son solubles en el mismo disolvente, entonces los polímeros se pueden disolver en diferentes disolventes, las soluciones de polímero se combinan y las microfibras se hilan centrífugamente.

45 El P4HB o sus copolímeros también pueden hilarse centrífugamente de forma simultánea con uno o más polímeros diferentes para formar una banda de microfibras que contiene dos o más tipos diferentes de fibras. Por ejemplo, un aparato de hilatura centrífuga con una hilera que contiene dos o más orificios, o dos hileras diferentes, se puede configurar de modo que al menos un orificio se alimente con una solución de polímero de P4HB o sus copolímeros, y al menos un segundo orificio se alimente con una solución de polímero de, por ejemplo, una proteína tal como colágeno o seda en solución acuosa, o un polisacárido tal como quitosano en solución acuosa.

50 En otra realización más, se pueden producir microfibras porosas de P4HB y sus copolímeros por hilado centrífugo de mezclas de P4HB y sus copolímeros incluyendo un disolvente y un no disolvente para el P4HB o sus copolímeros. Por ejemplo, una mezcla o una emulsión que contiene P4HB, cloroformo (como disolvente) y glicerol (como no disolvente) puede hilarse centrífugamente para formar microfibras que contienen glicerol residual. El glicerol puede eliminarse posteriormente de la microfibra para producir una microfibra porosa. En otra realización más, el no disolvente puede usarse para incorporar un agente bioactivo u otro aditivo en la fibra, y luego eliminarse de la microfibra mediante secado al vacío o lixiviación para dejar el agente bioactivo o el aditivo en la microfibra de  
60 P4HB o sus copolímeros.

**REIVINDICACIONES**

1. Una banda de microfibras que comprende fibras de poli-4-hidroxitirato o sus copolímeros, producida por hilado centrífugo, en la que algunas o todas las fibras están rizadas.
- 5 2. La banda de microfibras de la reivindicación 1, en donde la banda de microfibras tiene un alargamiento hasta rotura de más del 210 %.
- 10 3. La banda de microfibras de la reivindicación 1, en la que el peso molecular promedio en peso del poli-4-hidroxitirato o sus copolímeros es superior a 50 kDa con respecto al poliestireno.
- 15 4. La banda de microfibras de la reivindicación 1 que comprende además fibras de un segundo material o que comprende fibras de una mezcla de poli-4-hidroxitirato o sus copolímeros con un segundo material, opcionalmente en donde el segundo material consiste en proteínas, polisacáridos, polímeros sintéticos o polímeros derivados de ácido glicólico, glicólido, ácido láctico, lactida, 1,4-dioxanona, carbonato de trimetileno y caprolactona.
5. Las bandas de microfibra de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en las que:
- 20 el diámetro promedio de las fibras está entre 0,01 y 100 micrómetros;  
 las fibras hiladas centrífugamente han sido depositadas sobre una malla de monofilamentos de P4HB, una malla multifilamento de P4HB, una tela no tejida de P4HB, una tela tejida de P4HB, una espuma de P4HB o una película de P4HB; y/o  
 el dispositivo comprende además un aditivo en donde los aditivos son plastificantes, nucleantes, compatibilizadores, porógenos, sustancias radiomarcadas, agentes de formación de imágenes, marcadores radiopacos, agentes de contraste, colorantes y agentes bioactivos.
- 25 6. Las bandas de microfibra de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde a la banda de microfibras se le ha dado la forma de un dispositivo médico o a la banda de microfibras se le ha dado la forma de un apósito para heridas.
- 30 7. El dispositivo de la reivindicación 6, en el que la banda de microfibras se proporciona en forma de un dispositivo médico que es adecuado para su uso en la reparación, la regeneración, la remodelación o el reemplazo de tejido blando o duro; opcionalmente en donde el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en endoprótesis, endoprótesis vascular, dispositivo de administración de fármacos, dispositivo para el soporte temporal de heridas o de tejidos, parche de reparación, andamio de ingeniería de tejidos, membrana de retención, membrana de antiadhesión, membrana de separación de tejidos, dispositivo de reparación de hernias, tapón herniario, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, eslinga, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación del menisco, dispositivo guiado de regeneración/reparación tisular, dispositivo de reparación del cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, relleno de huecos óseos, guía nerviosa, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de defectos septales intracardíacos, dispositivos de reparación de defectos septales auriculares, dispositivo de cierre del foramen oval permeable (PFO), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, agente de carga y relleno, válvula venosa, válvula cardíaca, andamio de médula ósea, dispositivo de regeneración del menisco, injerto de ligamento y tendón, dispositivo de fusión espinal, sustituto de piel, dispositivo de curación de heridas, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito de heridas, dispositivo de reparación de úlceras, un hemostato y dispositivos seleccionados del grupo que consiste en tejidos para estiramiento facial, estiramiento del cuello, levantamiento de cejas, levantamiento de senos y reconstrucción mamaria.
- 45 8. Un método para preparar las bandas de microfibra de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 mediante hilado centrífugo, en donde el método comprende:
- 50 (a) preparar una solución de hilado que comprende poli-4-hidroxitirato o sus copolímeros disolviendo el polímero o el copolímero en un disolvente orgánico;  
 (b) opcionalmente añadir un aditivo a la solución de hilado;  
 (c) hacer girar la solución usando una hiladora centrífuga.
- 55 9. El método de la reivindicación 8, en el que la banda de microfibras se produce hilando simultáneamente la banda de microfibras que comprende poli-4-hidroxitirato o copolímero con un segundo material o como una mezcla con un segundo material.
- 60 10. El método de las reivindicaciones 8 y 9 que comprende además revestir la banda de microfibras con una sustancia radiomarcada, un agente de formación de imágenes, un marcador radiopaco, un agente de contraste, un colorante y un agente bioactivo.
- 65 11. 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,

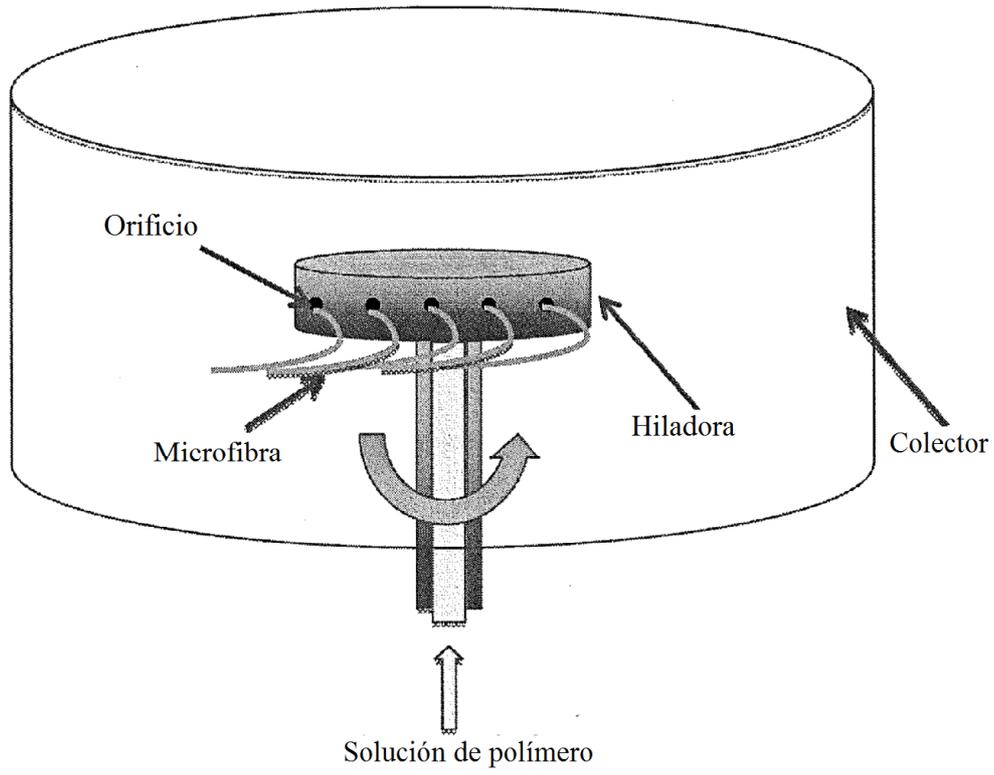
acetona, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y 1,4-dioxano, solo o combinado en un disolvente mixto.

5 12. El método de las reivindicaciones 8 y 9, en el que la solución o soluciones de hilado se expulsan desde una o más hileras a través de un único orificio o una pluralidad de orificios.

10 13. Los métodos de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 en los que a la banda de microfibras se le ha dado la forma de un dispositivo, y en los que el dispositivo se selecciona del grupo que consiste en endoprótesis, endoprótesis vascular, dispositivo de administración de fármacos, dispositivo para el soporte temporal de heridas o de tejidos, dispositivo para la reparación o la regeneración de tejidos blandos o duros, parche de reparación, andamios de ingeniería tisular, membranas de retención, membrana antiadherente, membrana de separación de tejidos, dispositivo de reparación de hernias, tapón herniario, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, eslinga, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación del menisco, dispositivo guiado de regeneración/reparación de tejidos, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, relleno de huecos óseos, guía nerviosa, dispositivo de reparación de tendón, dispositivo de reparación de defectos septales intracardíacos, dispositivos de reparación de defectos septales auriculares, dispositivos de cierre del foramen oval permeable (PFO), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, agente de carga y relleno, válvula venosa, válvula cardíaca, andamio de médula ósea, dispositivo de regeneración del menisco, injerto de ligamento y tendón, dispositivo de fusión espinal, sustituto de piel, dispositivo de curación de heridas, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito de heridas, dispositivo de reparación de úlceras, un hemostato y dispositivos seleccionados del grupo que consiste en tejidos para estiramiento facial, estiramiento del cuello, levantamiento de cejas, levantamiento de senos y reconstrucción mamaria.

25 14. Una banda de microfibras que comprende fibras de poli-4-hidroxibutirato o sus copolímeros, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en la implantación en el cuerpo o la aplicación tópica a la superficie del cuerpo, en donde a la banda de microfibras se le ha dado la forma de un dispositivo médico.

30 15. La banda de microfibras para su uso según la reivindicación 14, en donde el dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste en endoprótesis, endoprótesis vascular, dispositivo de administración de fármacos, dispositivo para el soporte temporal de heridas o de tejidos, parche de reparación, andamio de ingeniería de tejidos, membrana de retención, membrana antiadherente, membrana de separación de tejidos, dispositivo de reparación de hernias, tapón herniario, parche cardiovascular, dispositivo de cierre vascular, eslinga, dispositivo de reparación del manguito rotador, dispositivo de reparación del menisco, dispositivo guiado de regeneración/reparación de tejidos, dispositivo de reparación del cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, relleno de huecos óseos, guía nerviosa, dispositivo de reparación de tendón, dispositivo de reparación de defectos septales intracardíacos, dispositivo de reparación del defecto septal auricular, dispositivo de cierre del foramen oval permeable (PFO), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, agente de carga y relleno, válvula venosa, válvula cardíaca, andamio de médula ósea, dispositivo de regeneración del menisco, injerto de ligamento y tendón, dispositivo de fusión espinal, sustituto de piel, dispositivo de curación de heridas, sustituto dural, sustituto de injerto óseo, apósito para heridas, dispositivo de reparación de úlceras, un hemostato y dispositivos seleccionados del grupo que consiste en tejidos para estiramiento facial, estiramiento del cuello, levantamiento de cejas, levantamiento de senos y reconstrucción mamaria.



**FIG 1.**