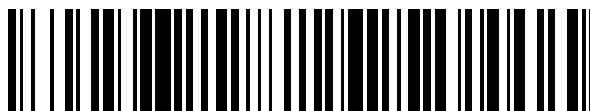


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 014**

51 Int. Cl.:

A61L 27/26 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2009 PCT/US2009/052626**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10017153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2009 E 09791121 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2318059**

54 Título: **Dispositivos médicos y métodos que incluyen mezclas de polímeros biodegradables**

30 Prioridad:

06.08.2008 US 86707 P

03.08.2009 US 534264

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2019

73 Titular/es:

**MEDTRONIC, INC. (100.0%)
MS LC340 710 Medtronic Parkway NE
Minneapolis, MN 55432, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JIANBIN;
LYU, SUPING y
SCHLEY, JAMES, L.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 704 014 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 y métodos que incluyen mezclas de polímeros biodegradables

5 **Antecedentes**

Los polímeros biodegradables han resultado útiles en una amplia variedad de aplicaciones que varían desde bolsas de basura que se descomponen en los vertederos hasta dispositivos médicos implantables que se biodegradan en el cuerpo. La mayoría de estas aplicaciones requieren que dichos polímeros tengan unas propiedades físicas y una estabilidad adecuadas para proporcionar una manipulación y utilidad adecuadas antes de ser sometidos a las condiciones de uso final que promueven la biodegradación. Además, con frecuencia, es preferible que estos mismos polímeros se biodegraden rápidamente o de forma controlable una vez sometidos a dichas condiciones de uso final. Además, con frecuencia, es deseable que los polímeros biodegradables usados para dispositivos médicos implantables se conviertan en condiciones fisiológicas en materiales que no irriten o dañen el tejido circundante. Muchos polímeros biodegradables conocidos en la técnica carecen de la combinación de propiedades físicas y/o químicas deseada para satisfacer las necesidades para aplicaciones específicas.

Por ejemplo, se han evaluado homopolímeros (p. ej., poli-L-lactida; PLA) y copolímeros (p. ej., poli(L-lactida-co-glicolida; PLGA) de polilactida para su uso en la fabricación de dispositivos médicos reabsorbibles (p. ej., stents vasculares), ya que dichos polímeros pueden ofrecer propiedades de tracción lo suficientemente altas (p. ej., módulo) a la temperatura corporal como para permitir la implantación del dispositivo médico y pueden biodegradarse después de la implantación en el cuerpo. Sin embargo, el uso de dichas polilactidas en dispositivos médicos implantables está limitado en la práctica por su fragilidad.

Hay una necesidad continua de nuevos materiales y métodos que tengan propiedades útiles para fabricar dispositivos médicos. por ejemplo, el documento EP-1.837.042 A2 describe un dispositivo implantable formado a partir de mezclas poliméricas que tienen estructuras moleculares modificadas.

El documento WO 2007/020432 A2 se refiere a un dispositivo implantable biodegradable orientado.

El documento WO 00/01426 se refiere a una mezcla de polímeros bioabsorbibles.

El documento WO 2007/092417 se refiere a polímeros y copolímeros de ácido poliláctico endurecidos.

El documento WO 2007/134222 se refiere a stents intraluminales formados a partir de mezclas poliméricas.

Sumario

Algunas veces, los polímeros quebradizos pueden mezclarse con polímeros que son más blandos a la temperatura de uso para reducir la fragilidad. Por ejemplo, los homopolímeros (p. ej., poli-L-lactida; PLA) y copolímeros (p. ej., poli(L-lactida-co-glicolida; PLGA) de polilactida pueden mezclarse con materiales que son más blandos a la temperatura corporal (p. ej., poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), policaprolactona (PCL) y/o polihidroxibutirato) para reducir la fragilidad asociada a las polilactidas. Sin embargo, la reducción de la fragilidad con frecuencia se produce a expensas de una reducción de las propiedades tensiles (p. ej., módulo).

En un aspecto, la presente descripción proporciona un dispositivo médico implantable que incluye una mezcla polimérica. La mezcla polimérica incluye: una primera fase que es continua y una segunda fase que está separada en fase de la primera fase continua. La primera fase continua tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 40 °C e incluye un primer polímero biodegradable que tiene cadenas (p. ej., un homopolímero o copolímero de polilactida). Las cadenas del primer polímero biodegradable están orientadas a lo largo de un eje. La segunda fase tiene una temperatura de transición vítrea de 15 °C o inferior e incluye un segundo polímero biodegradable (p. ej., un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), policaprolactona (PCL), polihidroxibutirato y combinaciones de los mismos).

En algunas realizaciones, el módulo de la mezcla polimérica paralelo al eje de orientación es al menos 100 % del módulo del primer polímero biodegradable; y la deformación de rotura de la mezcla polimérica paralela al eje de orientación es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable.

En otras realizaciones, el módulo de la mezcla polimérica paralelo al eje de orientación es al menos 90 % del módulo del primer polímero biodegradable; la deformación de rotura de la mezcla polimérica paralela al eje de orientación es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y la mezcla polimérica incluye al menos 5 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.

En otras realizaciones determinadas, el módulo de la mezcla polimérica paralelo al eje de orientación es al menos 80 % del módulo del primer polímero biodegradable; la deformación de rotura de la mezcla polimérica paralela al eje

de orientación es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y la mezcla polimérica incluye al menos 20 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de preparación de un dispositivo médico implantable. El método incluye: mezclar (p. ej., mezclar en fundido) componentes que incluyen un primer polímero biodegradable que tiene cadenas y un segundo polímero biodegradable en condiciones eficaces para formar una mezcla polimérica. La mezcla polimérica incluye: una primera fase que es continua y una segunda fase que está separada en fase de la primera fase continua. La primera fase continua tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 40 °C e incluye el primer polímero biodegradable. La segunda fase tiene una temperatura de transición vítrea de 15 °C o inferior e incluye el segundo polímero biodegradable. El método incluye además estirar (p. ej., estirar en fundido) la mezcla polimérica en condiciones eficaces para orientar las cadenas del primer polímero biodegradable a lo largo del eje de estiramiento; opcionalmente, enfriar la mezcla polimérica estirada; y formar un dispositivo médico a partir de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada.

En algunas realizaciones, el módulo de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralelo al eje de estiramiento es al menos 100 % del módulo del primer polímero biodegradable; y la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable.

En otras realizaciones, el módulo de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralelo al eje de estiramiento es al menos 90 % del módulo del primer polímero biodegradable; la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y la mezcla polimérica incluye al menos 5 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.

En otras realizaciones determinadas, el módulo de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralelo al eje de estiramiento es al menos 80 % del módulo del primer polímero biodegradable; la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y la mezcla polimérica incluye al menos 20 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.

Los dispositivos médicos y métodos de fabricar los dispositivos descritos pueden ser ventajosos porque, para al menos algunas realizaciones, las combinaciones de propiedades deseables pueden obtenerse usando polímeros de fácil obtención que son comúnmente aceptados como adecuados para su uso en dispositivos médicos. Las combinaciones de propiedades deseables pueden incluir biodegradabilidad, rigidez (p. ej., módulo), resistencia (p. ej., resistencia última a la tracción), tenacidad (p. ej., deformación de rotura), y combinaciones de las mismas.

Los términos “comprende” y variaciones del mismo no tienen un significado limitante cuando estos términos aparecen en la descripción y las reivindicaciones.

Como se utiliza en la presente memoria, “un”, “una”, “el”, “la”, “al menos uno” y “uno o más” se usan indistintamente.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “o” se emplea generalmente en el sentido que incluye “y/o”, a menos que el contexto de uso indique claramente lo contrario.

También, en la presente memoria, las menciones a intervalos numéricos mediante sus extremos incluyen todos los números subsumidos dentro de ese intervalo (p. ej., de 1 a 5 incluye 1; 1,5; 2; 2,75; 3; 3,80; 4; 5; etc.). El sumario anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita ni cada implementación de la presente invención. La descripción que sigue ilustra más especialmente realizaciones ilustrativas. En varios lugares a lo largo de la solicitud, se proporciona una orientación mediante listas de ejemplos, cuyos ejemplos pueden usarse en diversas combinaciones. En cada caso, la lista mencionada sirve únicamente como un grupo representativo y no debe interpretarse como una lista exclusiva.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación gráfica que muestra el módulo de Young (GPa; eje y izquierdo, cuadrados sólidos) y la deformación de rotura (%; eje y derecho, cuadrados abiertos) para PLGA no estirado y para cada mezcla PLGA:PTMC no estirada en función de la fracción en peso de PTMC (eje x).

La Figura 2 incluye representaciones gráficas del módulo de Young (GPa; eje y izquierdo, cuadrados sólidos) y la deformación de rotura (%; eje y derecho, cuadrados abiertos) para PLGA y mezclas PLGA:PTMC a diversos valores de estiramiento (%) paralelos a la dirección de estiramiento. La Figura 2A es para PLGA. Las Figuras 2B-2H son para mezclas PLGA:PTMC que tienen contenidos de PTMC de 5 % en peso, 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso y 40 % en peso, respectivamente.

La Figura 3 es una representación gráfica que mapea el endurecimiento y refuerzo observados para mezclas PLGA:PTMC con diversas fracciones en peso de PTMC (eje y) a diversos valores de estiramiento (%) (eje x). El área encerrada dentro de la curva representa mezclas que tienen un módulo de Young superior a 2 GPa y una deformación de rotura superior a 50 % paralelos a la dirección de estiramiento. El área fuera de la curva representa mezclas que tienen un módulo de Young inferior a 2 GPa y/o una deformación de rotura inferior a 50 % paralelos a la dirección de estiramiento.

La Figura 4 incluye representaciones gráficas del módulo de Young (cuadrados sólidos, eje y izquierdo) y la deformación de rotura (cuadrados abiertos, eje y derecho) para PLGA y mezclas PLGA:PTMC a diversos valores de estiramiento (%) perpendiculares a la dirección de estiramiento. La Figura 4A es para PLGA. Las Figuras 4B-4H son para mezclas PLGA:PTMC que tienen contenidos de PTMC de 5 % en peso, 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso y 40 % en peso, respectivamente.

La Figura 5 es una representación gráfica que mapea el endurecimiento y refuerzo observados para mezclas PLGA:PTMC con diversas fracciones en peso de PTMC (eje y) a diversos valores de estiramiento (%) (eje x). El área encerrada dentro de la curva superior representa mezclas que tienen un módulo de Young superior a 2 GPa paralelo a la dirección del estiramiento, un módulo de Young inferior a 1,7 GPa perpendicular a la dirección de estiramiento, y una deformación de rotura superior a 50 % en ambas direcciones. El área encerrada dentro de la curva inferior representa mezclas que tienen un módulo de Young superior a 2 GPa paralelo a la dirección de estiramiento, un módulo de Young superior a 1,7 GPa perpendicular a la dirección de estiramiento, y una deformación de rotura superior a 50 % en ambas direcciones.

Las Figuras 6A y 6B incluyen representaciones gráficas del módulo de Young (GPa; símbolos sólidos, eje y izquierdo) y la deformación de rotura (símbolos abiertos, eje y derecho) para diversos valores de estiramiento (%) paralelos a la dirección de estiramiento para mezclas 80:20 (peso:peso) de PLGA:PTMC. La Figura 6A muestra diversos pesos moleculares de PTMC (kg/mol; eje x) y la Figura 6B muestra diversos tiempos de mezclado (minutos; eje x). Las Figuras 6C y 6D incluyen representaciones gráficas del módulo de Young (GPa; cuadrados sólidos, eje y izquierdo) y la deformación de rotura (%; cuadrados abiertos, eje y derecho) a un valor de estiramiento (%) de 200 % paralelos a la dirección de estiramiento para mezclas 85:15 (peso:peso) de PLGA:PTMC. La Figura 6C muestra diversas temperaturas de estiramiento (°C; eje x) y la Figura 6D muestra diversas velocidades de estiramiento (pulgadas/minuto; eje x).

La Figura 7 representa micrografías electrónicas de transmisión que muestran microestructuras de mezclas PLGA:PTMC no estiradas para diversos contenidos de PTMC. Las muestras se tiñeron con RuO₄ para mostrar los dominios de PTMC como áreas oscuras. Las Figuras 7A-7D son para PTMC a 10 % en peso, 20 % en peso, 30 % en peso y 40 % en peso, respectivamente.

La Figura 8 ilustra una representación de la dispersión de rayos X de ángulo amplio para una mezcla 80:20 (peso:peso) de PLGA:PTMC para diversos valores de estiramiento (%). El haz de rayos X es perpendicular a la dirección de estiramiento. Los puntos blancos para valores de estiramiento (%) superiores a 100 % indicaron orientación de cadenas.

La Figura 9 ilustra una micrografía electrónica de transmisión que muestra la morfología para una mezcla 80:20 (peso:peso) de PLGA:PTMC después de ser estirada verticalmente con un valor de estiramiento (%) de 500 %. Antes del estiramiento, los dominios de PTMC de una mezcla PLGA:PTMC (80:20) fueron partículas redondas discretas dispersas en una fase continua de PLGA como se ilustró en la Figura 7B. Según muestra la Figura 9, los dominios de PTMC de una mezcla PLGA:PTMC (80:20) se estiraron a formas alargadas en la dirección de estiramiento.

La Figura 10 muestra representaciones del volumen de elución por cromatografía de filtración por gel (GPC) a diversos tiempos de mezclado para mezclas PTMC:PLGA con marcado fluorescente. La curva de elución para PTMC con marcado fluorescente puro se etiquetó como tiempo de mezclado de 0 minutos. Para muestras mixtas, se observó un segundo pico a un volumen de elución inferior (peso molecular superior) y aumentó a medida que aumentaba el tiempo de mezclado.

Las Figuras 11A y 11B ilustran micrografías electrónicas de barrido para secciones transversales de mezclas 80:20 (peso:peso) de PLGA:PTMC que fueron (A) mezcladas con disolvente y (B) mezcladas en fundido a 215 °C. Los vacíos resultaron evidentes en la muestra mezclada con disolvente, pero no en la muestra mezclada en fundido. Las Figuras 11C y 11D ilustran micrografías electrónicas de transmisión de una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC que (C) se observó en sección transversal paralela al estiramiento y (D) en sección transversal perpendicular al estiramiento.

La Figura 12A es una representación gráfica del peso molecular normalizado al peso molecular inicial (eje y) para una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC en función del tiempo de degradación (días; eje x) a diversas temperaturas de ensayo. La Figura 12B es una representación gráfica de la masa normalizada a los valores iniciales (eje y) para una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC en función del tiempo de degradación (días; eje x) a diversas temperaturas de ensayo. Las temperaturas de ensayo fueron 37 °C (LGT37), 55 °C (LGT55), 70 °C (LGT70) y 85 °C (LGT85).

La Figura 13A es una ilustración gráfica de una curva de degradación maestra construida cambiando los datos de degradación (p. ej., Figura 12A) obtenidos a diversas temperaturas. La Figura 13B es una ilustración gráfica de la inversa del logaritmo de los factores de cambio en función de $1/(T - T_c)$. La relación lineal indica que la degradación de la mezcla PLGA:PTMC sigue el principio de superposición tiempo-temperatura.

La Figura 14A es una representación gráfica del peso molecular normalizado al peso molecular inicial (eje y) para una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC estirada a 100 % en función del tiempo de degradación (días; eje x) a diversas temperaturas de ensayo. La Figura 14B es una representación gráfica de la masa normalizada a los valores iniciales (eje y) para una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC estirada a 100 % en función del tiempo de degradación (días; eje x) a diversas temperaturas de ensayo. Las temperaturas de ensayo fueron 37 °C (stLGT37), 55 °C (stLGT55), 70 °C (stLGT70) y 85 °C (stLGT85).

La Figura 15 es una ilustración gráfica que muestra las propiedades mecánicas (ejes y) tras diversos tiempos de degradación (semanas; eje x) para una mezcla PLGA:PTMC no estirada (círculo) y una mezcla PLGA:PTMC estirada (cuadrado en la dirección paralela y triángulo en la dirección perpendicular). Los símbolos sólidos indican el módulo de tracción (libras por pulgada cuadrada, psi; eje y izquierdo) y los símbolos abiertos indican la deformación de rotura (%; eje y derecho).

Las Figuras 16A y 16B son ilustraciones gráficas que muestran el módulo (GPa; símbolos sólidos, eje y izquierdo) y la deformación de rotura (%; símbolos abiertos, eje y derecho) de mezclas 85:15 (peso:peso) de PLA:PCL (cuadrado), 85:15 (peso:peso) de PLA:PTMC (diamante), y 80:20 (peso:peso) de PLA:PTMC (triángulo) (A) paralelos a la dirección de estiramiento y (B) perpendiculares a la dirección de estiramiento, ambos en función del valor de estiramiento (%).

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En la presente memoria se describen además mezclas poliméricas y métodos de fabricar y usar mezclas poliméricas que pueden tener propiedades adecuadas para su uso en dispositivos médicos. Estas propiedades pueden incluir, por ejemplo, una o más de biodegradabilidad, rigidez (p. ej., módulo), resistencia (p. ej., resistencia última a la tracción), tenacidad (p. ej., deformación de rotura), y combinaciones de las mismas.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un dispositivo médico implantable que incluye una mezcla polimérica. Como se utiliza en la presente memoria, el término “mezcla polimérica” se entiende que se refiere a al menos a dos polímeros mezclados íntimamente que habitualmente son homogéneos a nivel macroscópico.

La mezcla polimérica incluye: una primera fase que es continua y una segunda fase que está separada en fase de la primera fase continua. Como se utiliza en la presente memoria, “fases” de una mezcla polimérica se entiende que se refiere a dominios que incluyen materiales (p. ej., homopolímeros, copolímeros y/o mezclas miscibles de polímeros) que son sustancialmente homogéneos, y preferiblemente homogéneos, a nivel microscópico. Más específicamente, el término “fase continua” se entiende que se refiere a una fase en la que puede alcanzarse cualquier punto del interior de la fase desplazándose desde cualquier otro punto del interior de la fase sin salir de la fase (es decir, la trayectoria recorrida entre los puntos está totalmente en el interior de la fase).

Por consiguiente, una fase que está “separada en fase” de una fase continua se entiende que se refiere a un dominio que tiene un límite físico con la otra fase o fases. La fase que está separada en fase puede ser una fase discreta u otra fase continua. Como se utiliza en la presente memoria, “fase discreta” se entiende que se refiere a una fase que incluye una pluralidad de dominios no conectados de la misma composición. Los dominios de la fase discreta pueden ser simétricos (p. ej., esféricos) o asimétricos (p. ej., con forma de aguja). Opcionalmente, los dominios asimétricos de una fase que está separada en fase pueden estar orientados en una o más direcciones. En determinadas realizaciones, la fase que está separada en fase puede ser anisotrópica y estar orientada a lo largo de un eje (es decir, orientada uniaxialmente) para derivar en dominios que tienen una relación de aspecto (es decir, la dimensión máxima de la fase dividida por la dimensión mínima de la fase) de al menos 1,1. En otras realizaciones, la fase que está separada en fase puede estar orientada en dos direcciones.

La mezcla polimérica incluye habitualmente al menos 0,1 % en peso de la segunda fase que está separada en fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica, y en determinadas realizaciones al menos 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % en peso de la segunda fase que está separada en fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.

La primera fase continua incluye un primer polímero biodegradable (p. ej., un homopolímero o copolímero de polilactida). Como se utiliza en la presente memoria, “biodegradable” y “bioerosionable” se usan indistintamente y se entiende que abarcan, en general, materiales que incluyen, por ejemplo, aquellos que tienden a descomponerse tras exposición a ambientes fisiológicos. En determinadas realizaciones, uno o ambos del primer y segundo polímeros son polímeros biodegradables que pueden biodegradarse opcionalmente a velocidades lo suficientemente altas como para permitir que se considere su uso en aplicaciones de dispositivos médicos específicas.

La fase continua que incluye el primer polímero biodegradable habitualmente es capaz de contribuir a la estabilidad mecánica del dispositivo, especialmente en el intervalo de temperaturas superiores a las que puede fabricarse, implantarse y/o usarse el dispositivo (p. ej., 37 °C y superior). Como tal, la fase continua tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 40 °C y, en determinadas realizaciones, al menos 41 °C, 42 °C, 43 °C, 44 °C, 45 °C, 46 °C, 47 °C, 48 °C, 49 °C, 50 °C, 55 °C o 60 °C.

En determinadas realizaciones, el primer polímero biodegradable que tiene cadenas incluido en la fase continua puede ser, por ejemplo, un material vítreo amorfo, que puede ser rígido y quebradizo por debajo de su temperatura de transición vítrea. Como se utiliza en la presente memoria, el término “rígido” significa que el material tiene un módulo (E) superior a 0,5 GPa a la temperatura de interés. Como se utiliza en la presente memoria, el término “quebradizo” significa que el material tiene una deformación de rotura (épsilon) inferior a 10 %.

Aunque puede usarse una amplia variedad de polímeros como el primer polímero biodegradable, los polímeros ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, polilactidas (p. ej., homopolímeros y/o copolímeros). Los homopolímeros y copolímeros de polilactida incluyen, por ejemplo, poli(L-lactida) (PLLA), poli(D,L-lactida) (PDLLA), poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLDLLA), poli(L-lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PDLGA), poli(lactida-co-caprolactona), poli(lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(lactida-co-hidroxibutirato), poli(lactida-co-dioxano) y combinaciones de los mismos.

Las cadenas del primer polímero biodegradable están orientadas a lo largo de un eje. Como se utiliza en la presente memoria, “orientadas” se entiende que se refiere a una orientación de cadenas no isotrópica en la que al menos una de las proyecciones de cadena promedio del conjunto en las direcciones X, Y y/o Z es diferente de la proyección o proyecciones restantes.

La segunda fase de la mezcla polimérica está separada en fase de la primera fase continua y es habitualmente más flexible que la primera fase continua, especialmente en el intervalo de temperaturas inferiores a las que puede fabricarse, implantarse y/o usarse el dispositivo (p. ej., 25 °C e inferior). Como tal, la fase que está separada en fase tiene una temperatura de transición vítrea de 15 °C o inferior, y en determinadas realizaciones 14 °C o inferior, 13 °C o inferior, 12 °C o inferior, 11 °C o inferior, 10 °C o inferior, 5 °C o inferior, 0 °C o inferior, -5 °C o inferior o -10 °C o inferior.

En determinadas realizaciones, el segundo polímero biodegradable incluido en la segunda fase que está separada en fase puede ser, por ejemplo, un polímero amorfo deformable por encima de su temperatura de transición vítrea. Como se utiliza en la presente memoria, el término “deformable” significa que el material tiene un módulo (E) inferior a 0,5 GPa a la temperatura de interés. En algunas realizaciones, el segundo polímero biodegradable puede ser, por ejemplo, un material deformable a temperatura ambiente.

Aunque puede usarse una amplia variedad de polímeros para el segundo polímero biodegradable, los polímeros ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), policaprolactona (PCL), polihidroxibutirato, polidioxano, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el módulo de la mezcla polimérica paralelo al eje de orientación es al menos 100 % del módulo del primer polímero biodegradable; y la deformación de rotura de la mezcla polimérica paralela al eje de orientación es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable.

En otras realizaciones, el módulo de la mezcla polimérica paralelo al eje de orientación es al menos 90 % del módulo del primer polímero biodegradable; la deformación de rotura de la mezcla polimérica paralela al eje de orientación es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y la mezcla polimérica incluye al menos 5 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.

En otras realizaciones determinadas, el módulo de la mezcla polimérica paralelo al eje de orientación es al menos 80 % del módulo del primer polímero biodegradable; la deformación de rotura de la mezcla polimérica paralela al eje de orientación es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y la mezcla polimérica incluye al menos 20 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.

El módulo y la deformación de rotura del primer polímero biodegradable pueden determinarse mediante el método siguiente. El polímero biodegradable bien seco puede prensarse a una temperatura adecuada durante un tiempo eficaz para formar una película. Habitualmente, el espesor de la película es de 0,5 mm a 1 mm. Habitualmente, una temperatura adecuada es una temperatura que es lo suficientemente alta como para permitir que el polímero fluya, pero no tan alta como para provocar una degradación sustancial del polímero durante el tiempo de moldeo. Las barras para ensayos de microtracción (ASTM D1708) pueden cortarse de la película con una troqueladora y ensayarse a tracción.

El módulo y la deformación de rotura paralelos al eje de orientación de una película de mezcla polimérica que ha sido estirada, y en determinadas realizaciones enfriada, pueden determinarse mediante el método siguiente. Habitualmente, el espesor de la película es de 0,5 mm a 1 mm. Las barras para ensayos de microtracción (ASTM D1708) pueden cortarse de la película de mezcla polimérica con una troqueladora con el eje largo de las barras para ensayos de microtracción alineado en paralelo a la dirección de estiramiento. A continuación, las barras para ensayos de microtracción pueden ensayarse según la norma ASTM D1708.

El módulo de la mezcla polimérica paralelo al eje de orientación es habitualmente al menos 80 %, 90 %, 100 %, 110 % o 125 % del módulo del primer polímero biodegradable. La deformación de rotura de la mezcla polimérica

paralela al eje de orientación es habitualmente al menos 120 %, 130 %, 140 %, 150 %, 200 %, 300 %, 500 %, 1000 % o 2000 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable.

5 En determinadas realizaciones, el módulo y la deformación de rotura de la mezcla polimérica en una dirección perpendicular al eje de orientación puede ser diferente al módulo y la deformación de rotura de la mezcla polimérica paralelos al eje de orientación (es decir, la mezcla polimérica presenta propiedades anisotrópicas). En determinadas realizaciones, el módulo y la deformación de rotura de la mezcla polimérica en al menos una dirección perpendicular al eje de orientación puede ser suficiente para su uso en un dispositivo médico implantable.

10 El módulo y la deformación de rotura perpendiculares al eje de orientación de una película de mezcla polimérica que ha sido estirada, y en determinadas realizaciones enfriada, pueden determinarse mediante el método siguiente. Habitualmente, el espesor de la película es de 0,5 mm a 1 mm. Las barras para ensayos de microtracción (ASTM D1708) pueden cortarse de la película de mezcla polimérica con una troqueladora con el eje largo de las barras para ensayos de microtracción alineado en perpendicular a la dirección de estiramiento. A
15 continuación, las barras para ensayos de microtracción pueden ensayarse según la norma ASTM D1708.

El módulo de la mezcla polimérica en una dirección perpendicular al eje de orientación es habitualmente al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % del módulo del primer polímero biodegradable. La deformación de rotura de la mezcla polimérica en una dirección perpendicular al eje de orientación es habitualmente al menos 100 %, 200 %, 300 %, 500 %, 1000 % o 2000 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable.
20

Además del primer y segundo polímeros biodegradables, las mezclas poliméricas como se describe en la presente memoria pueden incluir otros componentes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, compatibilizadores (p. ej., copolímeros), plastificantes, promotores de unión y combinaciones de los mismos.
25

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de preparación de un dispositivo médico implantable. El método incluye: mezclar (p. ej., mezclar en fundido) componentes que incluyen un primer polímero biodegradable que tiene cadenas y un segundo polímero biodegradable en condiciones eficaces para formar una mezcla polimérica. La mezcla polimérica incluye: una primera fase que es continua y una segunda fase que está
30 separada en fase de la primera fase continua. La primera fase continua tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 40 °C e incluye el primer polímero biodegradable. La segunda fase tiene una temperatura de transición vítrea de 15 °C o inferior e incluye el segundo polímero biodegradable. El método incluye además estirar (p. ej., estirar en fundido) la mezcla polimérica en condiciones eficaces para orientar las cadenas del primer polímero biodegradable a lo largo del eje de estiramiento; opcionalmente, enfriar la mezcla polimérica estirada; y formar un dispositivo médico a partir de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada.
35

En algunas realizaciones, el módulo de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralelo al eje de estiramiento es al menos 100 % del módulo del primer polímero biodegradable; y la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable.
40

En otras realizaciones, el módulo de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralelo al eje de estiramiento es al menos 90 % del módulo del primer polímero biodegradable; la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y la mezcla polimérica incluye al menos 5 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.
45

En otras realizaciones determinadas, el módulo de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralelo al eje de estiramiento es al menos 80 % del módulo del primer polímero biodegradable; la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y la mezcla polimérica incluye al menos 20 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.
50

Además del primer y segundo polímeros biodegradables, uno o más de los componentes que se mezclan en fundido pueden incluir, por ejemplo, uno o más de una amplia variedad de aditivos, y especialmente aditivos de materiales en forma de partículas, tales como, por ejemplo, cargas (p. ej., que incluyen material en forma de partículas, fibras y/o láminas), otros polímeros (p. ej., materiales poliméricos en forma de partículas tales como politetrafluoroetileno pueden derivar en módulos superiores), materiales en forma de partículas para la adquisición de imágenes (p. ej., sulfato de bario para visualizar la colocación del material usando, por ejemplo, fluoroscopia), materiales de origen biológico (p. ej., partículas óseas, cartílago, matriz ósea desmineralizada, gel en láminas y combinaciones de los mismos), y combinaciones de los mismos. Otros aditivos incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes biológicamente activos, agentes humectantes para mejorar la humectabilidad de superficies hidrófobas, antioxidantes para mejorar la estabilidad oxidativa, colorantes o pigmentos para impartir color o radioopacidad, plastificantes, disolventes, estabilizadores, compatibilizadores (p. ej., copolímeros), y promotores de unión. Los aditivos pueden disolverse, suspenderse y/o dispersarse en la mezcla. Para los aditivos en forma de partículas, el aditivo habitualmente se dispersa en la mezcla.
55
60
65

Los componentes que incluyen el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable (como se describe en la presente memoria) se mezclan en condiciones eficaces para formar una fase continua que incluye el primer polímero biodegradable y una fase que está separada en fase que incluye el segundo polímero biodegradable. Se puede usar una amplia variedad de métodos de mezclado que incluyen, por ejemplo, mezclado en fundido, mezclado con disolvente, mezclado de polvo seco, pulverización por cizalladura en estado sólido y/o mezclado en dióxido de carbono supercrítico.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “mezclado en fundido” se entiende que incluye el mezclado a temperaturas en las que al menos un componente está fundido y puede fluir bajo tensión. El mezclado en fundido puede llevarse a cabo usando una amplia variedad de métodos que incluyen, por ejemplo, la dispersión y/o distribución. El mezclado puede llevarse a cabo usando, por ejemplo, una máquina de cizallar sencilla, un mezclador Banbury, un extrusor de husillo simple o doble, un mezclador helicoidal, un mezclador rotativo multidireccional o combinaciones de los mismos.

Las condiciones de mezclado en fundido específicas eficaces para formar una fase continua que incluye el primer polímero biodegradable y una fase que está separada en fase que incluye el segundo polímero biodegradable variarán dependiendo de la combinación específica de polímeros biodegradables seleccionados para el mezclado. Sin embargo, las condiciones de mezclado en fundido eficaces serán evidentes para un experto en la técnica en vista de la descripción y los ejemplos incluidos en la presente descripción, además de las condiciones de mezclado en fundido conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, *Polymer Alloys and Blends: Thermodynamics and Rheology*; Utracki, ed., Hanser Publishers, Nueva York (1990).

Para determinadas realizaciones, el primer componente incluye uno o más homopolímeros y/o copolímeros de polilactida y el segundo componente incluye uno o más de poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), policaprolactona (PCL), polihidroxibutirato y polidioxano. Para dichas realizaciones determinadas, las condiciones de mezclado en fundido eficaces para formar una fase continua que incluye el uno o más homopolímeros y/o copolímeros de polilactida y una fase que está separada en fase que incluye el uno o más de poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), policaprolactona (PCL), polihidroxibutirato y polidioxano, incluyen habitualmente una temperatura de 60 °C a 250 °C (y en determinadas realizaciones de 60 °C a 230 °C), una velocidad de mezclado de 10 revoluciones por minuto (rpm) a 300 rpm (dependiendo del dispositivo de mezclado), durante un tiempo de 1 minuto a 1 hora.

En algunas realizaciones, las condiciones usadas para mezclar en fundido el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable pueden ser eficaces para derivar en mezclado reactivo. Como se utiliza en la presente memoria, el término “mezclado reactivo” se usa para referirse a un método en el que se generan uno o más componentes nuevos durante el mezclado. Por ejemplo, el mezclado reactivo de poli(metacrilato de metilo) y policarbonato de bisfenol A puede derivar en la formación de copolímeros.

En determinadas realizaciones, las condiciones usadas para mezclar en fundido PLGA y PTMC pueden ser eficaces para derivar en una reacción de transesterificación que derive en intercambio de segmentos de cadena entre los grupos éster de la PLGA y los grupos carbonato del PTMC. El intercambio de segmentos de cadena puede derivar en la formación de copolímeros en bloque PLGA:PTMC. Puesto que la reacción puede producirse aleatoriamente en las cadenas, los copolímeros resultantes pueden ser copolímeros multibloque aleatorios. La formación *in situ* de dichos copolímeros puede ser ventajosa porque pueden evitarse potencialmente métodos potencialmente difíciles y/o costosos de preparar por separado tales copolímeros (p. ej., como compatibilizadores).

Para las realizaciones en las que las condiciones usadas para mezclar en fundido el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable son eficaces para formar un copolímero que tiene segmentos del primer polímero y segmentos del segundo polímero, el copolímero puede tener una preferencia de ubicación en una interfase entre el dominio que incluye el primer polímero y el dominio que incluye el segundo polímero. Puesto que dichos copolímeros pueden tener una preferencia de ubicación en una interfase entre dominios, el copolímero puede actuar de manera similar a un tensioactivo, por ejemplo, para aumentar la fuerza de unión en la interfase entre dominios y/o para reducir el tamaño de dominio dispersado, efectos que pueden mejorar la tenacidad de la mezcla.

Los componentes que incluyen el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable (como se describe en la presente memoria) también pueden mezclarse mediante mezclado con disolvente. El mezclado con disolvente habitualmente incluye disolver o dispersar cada polímero en un disolvente y, a continuación, eliminar el disolvente de la solución o dispersión de los polímeros. Habitualmente, se usa el mismo disolvente para disolver o dispersar cada polímero que se va a mezclar. De forma alternativa, pueden usarse diferentes disolventes para disolver o dispersar cada polímero. Habitualmente, cada disolvente es al menos parcialmente soluble en el otro disolvente. Habitualmente, las soluciones o dispersiones incluyen de 0,1 % a 99,9 % en peso de cada polímero. Puede utilizarse una amplia variedad de disolventes que incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), cloroformo, cloruro de metileno y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, los disolventes tienen volatilidad suficiente para permitir su eliminación a presión reducida.

Los componentes que incluyen el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable (como se describe en la presente memoria) también pueden mezclarse usando dióxido de carbono supercrítico.

La mezcla polimérica que tiene una fase continua y una fase que está separada en fase (como se describe en la presente memoria) puede estirarse en condiciones eficaces para orientar las cadenas del primer polímero biodegradable a lo largo

del eje de estiramiento. El estiramiento puede incluir uno o más de estiramiento en fundido, estiramiento en frío, y combinaciones de los mismos. Como se utiliza en la presente memoria, el término “estiramiento en fundido” se entiende que incluye el estiramiento de un material a una temperatura de, o por encima de, la Tg del material. Como se utiliza en la presente memoria, el término “estiramiento en frío” se entiende que incluye el estiramiento de un material a una temperatura inferior a la Tg del material. El estiramiento puede ser simultáneo y/o posterior al mezclado.

El estiramiento puede llevarse a cabo usando una amplia variedad de métodos que incluyen, por ejemplo, estirado uniaxial, estirado biaxial, extrusión, moldeo por inyección, moldeo por soplado, película soplada y combinaciones de los mismos. Las condiciones de estiramiento eficaces para orientar las cadenas del primer polímero biodegradable a lo largo del eje de estiramiento habitualmente incluyen una relación de estiramiento superior a 1 a 100, en donde la relación de estiramiento se define como la longitud a lo largo de un eje de estiramiento tras el estiramiento dividida por la longitud a lo largo del mismo eje antes del estiramiento. El estiramiento puede indicarse convenientemente como estiramiento (%), que es igual a 100 veces la (relación de estiramiento - 1). El estiramiento se lleva a cabo a una velocidad seleccionada para evitar la ruptura de la muestra. Habitualmente, la velocidad de estiramiento (relación de estiramiento por unidad de tiempo) es como máximo 20 por minuto, en algunas realizaciones como máximo 10 por minuto y en determinadas realizaciones como máximo 5 por minuto. En determinadas realizaciones, el estiramiento se lleva a cabo a una temperatura que está a, o por encima de, la Tg de al menos uno de los polímeros biodegradables. Habitualmente, el estiramiento se lleva a cabo a una temperatura de temperatura ambiente (p. ej., 25 °C) o superior. En algunas realizaciones, el estiramiento se lleva a cabo a una temperatura no superior a 180 °C, en determinadas realizaciones a una temperatura no superior a 150 °C y en algunas realizaciones a una temperatura no superior a 100 °C.

Opcionalmente, la mezcla polimérica estirada puede enfriarse. Como se utiliza en la presente memoria, el término “enfriamiento” se entiende que incluye el enfriamiento de la muestra a una temperatura a la que la orientación de cadena se bloquea o congela. En determinadas realizaciones, el enfriamiento puede ayudar a la retención de la orientación a lo largo del eje de estiramiento de las cadenas del primer polímero biodegradable. El enfriamiento puede llevarse a cabo utilizando una amplia variedad de métodos que incluyen, por ejemplo, puesta en contacto con fluidos (gases o líquidos), puesta en contacto con sólidos, inmersión en líquidos y combinaciones de los mismos.

Las condiciones de enfriamiento eficaces para retener la orientación a lo largo del eje de estiramiento de las cadenas del primer polímero biodegradable habitualmente incluyen una velocidad de enfriamiento lo suficientemente alta para que el grado de orientación de las cadenas no se reduzca sustancialmente debido a la relajación. Las velocidades de enfriamiento habituales incluyen velocidades de 50 °C/minuto a 100 °C/segundo.

Para determinadas realizaciones, el primer componente incluye uno o más homopolímeros y/o copolímeros de polilactida y el segundo componente incluye uno o más de poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), policaprolactona (PCL), polihidroxibutirato y polidioxano. Para dichas realizaciones determinadas, las condiciones de estiramiento en fundido eficaces para orientar la fase discreta a lo largo del eje de estiramiento habitualmente incluyen una relación de estiramiento de 1,5 a 5, en donde la relación de estiramiento se define como la longitud a lo largo de un eje de estiramiento tras el estiramiento dividida por la longitud a lo largo del mismo eje antes del estiramiento. El estiramiento puede indicarse convenientemente como estiramiento (%), que es igual a 100 veces la (relación de estiramiento - 1). El estiramiento se lleva a cabo a una velocidad seleccionada para evitar la ruptura de la muestra. Habitualmente, la velocidad de estiramiento (relación de estiramiento por unidad de tiempo) es de 1,1 por minuto a 10 por minuto. En determinadas realizaciones, el estiramiento se lleva a cabo a una temperatura que está a, o por encima de, la Tg de al menos uno de los polímeros biodegradables. Habitualmente, el estiramiento se lleva a cabo a una temperatura de 60 °C a 100 °C. Para dichas determinadas realizaciones, las condiciones de enfriamiento eficaces para retener al menos una parte de la orientación de la fase discreta habitualmente incluyen velocidades de enfriamiento de 10 °C/segundo a 100 °C/segundo.

En determinadas realizaciones, las mezclas poliméricas estiradas y opcionalmente enfriadas (como se describe en la presente memoria) pueden formar un dispositivo médico sin procesamiento adicional. por ejemplo, las mezclas poliméricas estiradas y opcionalmente enfriadas, como se preparan, pueden estar en forma de un stent. De forma alternativa, pueden usarse opcionalmente etapas de procesamiento adicionales para formar un dispositivo médico. por ejemplo, la mezcla polimérica estirada y opcionalmente enfriada puede extruirse o moldearse por soplado para formar dispositivos médicos tales como, por ejemplo, stents.

En determinadas realizaciones, las mezclas poliméricas estiradas y opcionalmente enfriadas (como se describe en la presente memoria) pueden moldearse para formar un dispositivo médico, preferiblemente, un dispositivo médico biodegradable. Las mezclas poliméricas estiradas y opcionalmente enfriadas pueden moldearse mediante métodos conocidos en la técnica que incluyen moldeo por compresión, moldeo por inyección, moldeo, fundición, extrusión, molturación, moldeo por soplado, o combinaciones de los mismos. Como se utiliza en la presente memoria, un “dispositivo médico” incluye dispositivos que tienen superficies que entran en contacto con tejido, hueso, sangre u otros fluidos corporales en el transcurso de su funcionamiento, fluidos que se usan posteriormente en pacientes. Esto puede incluir, por ejemplo, dispositivos extracorpóreos para su uso en cirugía tales como oxigenadores, bombas de sangre, sensores de sangre, tubos usados para transportar sangre y similares que entran en contacto con sangre que, a continuación, se devuelve al paciente. Esto puede incluir también endoprótesis implantadas en contacto con la sangre en un cuerpo humano o animal, tales como injertos vasculares, stents, electrodos de

marcapasos, válvulas cardíacas y similares, que se implantan en los vasos sanguíneos o en el corazón. Esto puede incluir también dispositivos para uso intravascular temporal tales como catéteres, alambres guía y similares, que se colocan en los vasos sanguíneos o el corazón con fines de monitorización o reparación.

- 5 En algunas realizaciones, las mezclas poliméricas estiradas y opcionalmente enfriadas (como se describe en la presente memoria) tienen propiedades físicas (p. ej., propiedades mecánicas) que son útiles para determinados dispositivos médicos.

La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes.

10

Ejemplos

MATERIALES: Todas las partes, porcentajes, relaciones y similares de los ejemplos son en peso, a menos que se indique lo contrario. M_n representa el peso molecular promedio en número y M_w representa el peso molecular promedio en peso. A menos que se indique lo contrario, todos los disolventes y reactivos fueron, o se pueden obtener, de Sigma Aldrich Corp., St. Louis, MO. La poli(L-lactida-co-glicolida) (PLGA; relación molar ácido láctico:ácido glicólico de 85:15; viscosidad intrínseca de 5 a 7) se obtuvo de Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Alemania) bajo el nombre comercial RESOMER LG 857. La poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLDLLA; relación molar L-lactida:D,L-lactida de 70:30; viscosidad intrínseca de 5,5 a 6,5) se obtuvo de Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Alemania) bajo el nombre comercial RESOMER LR 708. La poli(L-lactida-co-ε-caprolactona) (PLC; relación molar L-lactida:ε-caprolactona de 70:30; viscosidad intrínseca de 1,2 a 1,8) se obtuvo de Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Alemania) bajo el nombre comercial RESOMER LC 703. La policaprolactona (PCL; número CAS 24980-41-4; M_n promedio de 80.000) se obtuvo de Sigma Aldrich (St. Louis, MO) como n.º de producto 440744. El poli(carbonato de trimetileno) (PTMC; M_w promedio de 200-300; índice de polidispersidad (IPD) de 1,5) se preparó mediante métodos similares a los descritos en Zhang y col., *Biomaterials*, 26:20892094 (2005).

25

PREPARACIÓN DE MEZCLAS: Se fabricaron mezclas PLGA:PTMC a pequeña escala (nominalmente 50 cm³) con un mezclador discontinuo Haake PolyLab comercializado por Thermo Scientific (Walton, MA) bajo el nombre comercial RHEOMIX 600P y equipado con cuchillas de tipo Brabender. Las mezclas se usaron para estudiar las propiedades mecánicas y de degradación. Los componentes secos se premezclaron a 57 °C durante 18 horas con un secador desecante. La premezcla se alimentó al mezclador y la premezcla se mezcló en fundido de 180 °C a 215 °C con una velocidad de rotación de las cuchillas de 50 a 100 revoluciones por minuto (rpm) durante de 7 a 8 minutos. Se tomaron muestras del mezclador y se dejaron enfriar a temperatura ambiente en recipientes sellados para evitar su exposición a la humedad.

30

Se fabricaron mezclas PLGA:PTMC a mayor escala (más de 3 kg) con un extrusor de husillo doble Haake PolyLab comercializado por Thermo Scientific (Walton, MA) bajo el nombre comercial RHEOMEX PTW 25. El diámetro de husillo (D) fue 25 mm y la longitud de husillo/diámetro de cilindro (relación L/D) fue 40.

35

PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO: Las muestras de mezcla se comprimieron a láminas usando una prensa caliente (Wabasa, EE. UU.). Las muestras (20 gramos) se colocaron entre dos películas de politetrafluoroetileno sobre un armazón metálico cuadrado (15 cm x 15 cm x 0,1 cm) y se transfirieron a una prensa caliente precalentada (225 °C) y se calentaron durante 2 minutos. A continuación, se aplicó una fuerza de compresión (equivalente a 7 MPa de presión) durante 2 minutos más, se liberó la fuerza y se enfriaron las muestras a temperatura ambiente con una prensa para producir láminas.

40

Las láminas se cortaron en piezas rectangulares (5 cm x 3,8 cm). Algunas muestras se usaron directamente para ensayos mecánicos de muestras no estiradas. Otras muestras se cargaron en un instrumento para ensayos de tracción (MTS, MN). Las mordazas y las muestras se alojaron en una cámara de calentamiento y se calentaron durante 10 minutos para alcanzar el equilibrio a 75 °C. La longitud calibrada entre las dos mordazas se predeterminó en 2,5 cm y las muestras cargadas se estiraron a una velocidad de 25,4 cm/min hasta la relación de estiramiento deseada. A continuación, las muestras se enfriaron inmediatamente mediante inmersión en agua o mediante puesta en contacto con papel remojado en agua para proporcionar las muestras estiradas y enfriadas.

45

Las barras para ensayos de microtracción (ASTM D1708) se cortaron de las láminas estiradas y enfriadas con una troqueladora en dirección tanto paralela como perpendicular a la dirección de estiramiento. Los ensayos de tracción se realizaron a temperatura ambiente con una velocidad de cruceta de 2,54 cm/min con un instrumento para ensayos de tracción MTS. Los límites elásticos se determinaron como una deformación de 2 % tras el módulo máximo.

55

Las morfologías de las microestructuras de muestras de mezcla se evaluaron tanto con microscopía electrónica de barrido (SEM, Jeol 5900) como con microscopía electrónica de transmisión (TEM, Jeol 1210). Para la microscopía electrónica de barrido, las morfologías se determinaron a partir de superficies de rotura de las muestras. La rotura se realizó en nitrógeno líquido para evitar la deformación por cizalladura. La superficie de la muestra se recubrió con una capa de oro de 5 nm para evitar electricidad estática. Para la microscopía electrónica de transmisión, las muestras se microtomizaron en cortes de 50 nm de espesor (Leica). Los cortes se tiñeron con vapor de RuO₄ colgando los cortes sobre una solución acuosa de RuO₄ a 0,5 % en peso en una botella cerrada durante 20 minutos.

60

65

La orientación de cadenas se evaluó con ensayos de dispersión de rayos X. Para la evaluación, se utilizó un microdifractómetro Bruker-AXS con un colimador de haz de 0,8 mm y una distancia de muestra a detector de 15,1 cm. Los datos se adquirieron usando un detector de área, con un intervalo de dos theta de 30°, centrado en valores de dos theta de 0° y 30° y tiempos de exposición de 60 segundos.

Las propiedades de transición térmica de las muestras se evaluaron usando calorimetría diferencial de barrido (CDB) (Pyris 1, PerkinElmer). Las muestras se barrieron habitualmente dos veces a 40 °C/minuto. Los segundos barridos se usaron para mejorar la relación de señal a ruido.

Los ensayos de degradación del material se realizaron con muestras de disco (12,5 mm de diámetro y 0,75 mm de espesor) que se cortaron de películas prensadas en caliente. Los discos individuales se sumergieron en solución acuosa tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4) a 37 °C. La relación de volumen de solución de ensayo a muestra sólida fue al menos 50. La solución de PBS se renovó de semanalmente a mensualmente para garantizar que los valores del pH (7) de las soluciones permanecieran inalterados durante el ensayo. Se tomaron muestras de las soluciones en momentos deseados para la medición del peso molecular usando cromatografía de filtración en gel (GPC) (unidad Agilent 1100 equipada con columnas Phenogel de 5 micrómetros) usando tetrahidrofurano (THF) como fase móvil. Se obtuvo el peso molecular absoluto para todas las muestras con respecto a la dispersión de luz acoplada (medida en 18 ángulos con Dawn EOS, Wyatt) y la detección del índice de refracción (OptilabDSP, Wyatt).

RESULTADOS DE ENSAYO: Se midieron las propiedades mecánicas de muestras no estiradas con un contenido de PTMC que variaba entre 0 % en peso y 40 % en peso y se calculó el módulo de Young para cada muestra. La Figura 1 muestra el módulo de Young (GPa; eje y izquierdo, cuadrados sólidos) y la deformación de rotura (%; eje y derecho, cuadrados abiertos) para PLGA y cada mezcla PLGA:PTMC en función de la fracción en peso de PTMC (eje x). Las barras de error representan la desviación estándar calculada a partir de 3 réplicas de medición. El aumento de la deformación de rotura de 5 % para PLGA a cerca de 250 % con carga de PTMC creciente indica un aumento sustancial de la tenacidad para las mezclas. Sin embargo, a medida que aumentaba la tenacidad, se observó una reducción correspondiente del módulo de Young.

Las mezclas se comprimieron en láminas y se estiraron con un instrumento para ensayos de tracción MTS a una velocidad de 25,4 cm/min y 75 °C. Tras el estiramiento, las muestras se enfriaron a temperatura ambiente inmediatamente con agua helada (usando papel húmedo remojado con agua helada). Las propiedades mecánicas se evaluaron mediante ensayos de tracción en direcciones tanto paralelas como perpendiculares a las direcciones de estiramiento. La Figura 2 incluye representaciones gráficas del módulo de Young (GPa; eje y izquierdo, cuadrados sólidos) y la deformación de rotura (%; eje y derecho, cuadrados abiertos) para PLGA y mezclas PLGA:PTMC a diversos valores de estiramiento (%) paralelos a la dirección de estiramiento. La Figura 2A es para PLGA. Las Figuras 2B-2H son para mezclas PLGA:PTMC que tienen contenidos de PTMC de 5 % en peso, 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso y 40 % en peso, respectivamente. Las barras de error representan la desviación estándar calculada a partir de 3 réplicas de medición. Todas las mezclas se volvieron cada vez más rígidas en la dirección de estiramiento a medida que se aumentó el estiramiento (%). Además, a medida que se aumentó el estiramiento (%), se redujo la deformación de rotura. Sin embargo, hay un amplio intervalo de valores de contenido de PTMC y estiramiento (%) en el que tanto el módulo como la deformación de rotura paralelos a la dirección de estiramiento fueron muy superiores a los de la PLGA pura no estirada (módulo de 2,3 GPa y 5 % de deformación de rotura).

Los resultados se resumen en mapas de módulo de tracción y deformación de rotura para diversos valores de estiramiento (%) y fracciones en peso de PTMC. La Figura 3 es una representación gráfica que mapea el endurecimiento y refuerzo observados para mezclas PLGA:PTMC con diversas fracciones en peso de PTMC (eje y) a diferentes valores de estiramiento (%) (eje x). El área encerrada dentro de la curva representa mezclas que tienen un módulo de Young superior a 2 GPa y una deformación de rotura superior a 50 % paralelos a la dirección de estiramiento. La Figura 3 ilustra que la PLGA puede endurecerse y reforzarse al mismo tiempo combinando mezclado y estiramiento.

El ensayo de tracción también se realizó en una dirección perpendicular a la dirección de estiramiento y los resultados se muestran en la Figura 4. La Figura 4 incluye representaciones gráficas del módulo de Young (GPa; eje y izquierdo, cuadrados sólidos) y la deformación de rotura (%; eje y derecho, cuadrados abiertos) para PLGA y mezclas PLGA:PTMC a diversos valores de estiramiento (%) perpendiculares a la dirección de estiramiento. La Figura 4A es para PLGA. Las Figuras 4B-4H son para mezclas PLGA:PTMC que tienen contenidos de PTMC de 5 % en peso, 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso y 40 % en peso, respectivamente. Las barras de error representan la desviación estándar calculada a partir de 3 réplicas de medición. Como se indica en la Figura 4, la deformación de rotura de todas las mezclas aumentó significativamente en comparación con la PLGA pura no estirada (5 % de deformación de rotura), pero el módulo se redujo. Sin embargo, tanto el módulo como la deformación de rotura de todas las mezclas cambiaron muy levemente a medida que se variaba el contenido de PTMC y el estiramiento (%), lo que es diferente a las propiedades paralelas a la dirección de estiramiento, en las que el módulo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el estiramiento (%).

Los resultados de los ensayos de tracción en las direcciones paralelas y perpendiculares al estiramiento se combinaron como se ilustra en la Figura 5. La Figura 5 es una representación gráfica que mapea el endurecimiento y refuerzo

observados para mezclas PLGA:PTMC con diversas fracciones en peso de PTMC (eje y) a diversos valores de estiramiento (%) (eje x). El área encerrada dentro de la curva superior representa mezclas que tienen un módulo de Young superior a 2 GPa en la dirección paralela al estiramiento, un módulo de Young inferior a 1,7 GPa en una dirección perpendicular al estiramiento y una deformación de rotura superior a 50 % en ambas direcciones. El área encerrada dentro de la curva inferior representa mezclas que tienen un módulo de Young superior a 2 GPa paralelo a la dirección de estiramiento, un módulo de Young superior a 1,7 GPa perpendicular a la dirección de estiramiento y una deformación de rotura superior a 50 % en ambas direcciones. El punto de la curva inferior representa una mezcla que tiene un módulo de Young de 2,2 GPa y una deformación de rotura de 128 % paralelos a la dirección de estiramiento; y un módulo de Young de 1,8 GPa y una deformación de rotura de 247 % perpendiculares a la dirección de estiramiento. El mapa ilustra que la PLGA puede endurecerse y reforzarse al mismo tiempo mediante mezclado y estiramiento combinados.

Se cambiaron varios parámetros de procesamiento para determinar la sensibilidad de las propiedades de las mezclas a condiciones de procesamiento variables. Para determinadas realizaciones, una respuesta insensible o dureza pueden ser preferibles para el control de calidad y procesamiento. Los resultados se ilustran en la Figura 6. Las Figuras 6A y 6B incluyen representaciones gráficas del módulo de Young (GPa; símbolos sólidos; eje y izquierdo) y la deformación de rotura (%; símbolos abiertos, eje y derecho) para diversos valores de estiramiento (%) paralelos a la dirección de estiramiento para mezclas 80:20 (peso:peso) de PLGA:PTMC. La Figura 6A muestra diversos pesos moleculares de PTMC (kg/mol; eje x) y la Figura 6B muestra diversos tiempos de mezclado (minutos; eje x). Las Figuras 6C y 6D incluyen representaciones gráficas del módulo de Young (GPa; eje y izquierdo, cuadrados sólidos) y la deformación de rotura (%; eje y derecho, cuadrados abiertos) a un valor de estiramiento (%) de 200 % paralelo a la dirección de estiramiento para mezclas 85:15 (peso:peso) de PLDLLA:PCL. La Figura 6C muestra diversas temperaturas de estiramiento (°C; eje x) y la Figura 6D muestra diversas velocidades de estiramiento (pulgadas/minuto; eje x). Las barras de error representan la desviación estándar calculada a partir de 3 réplicas de medición. Excepto por la velocidad de enfriamiento, las propiedades de las mezclas no fueron muy sensibles a los parámetros de procesamiento estudiados. El enfriamiento rápido parece favorecer un módulo superior (rigidez). Una mezcla PLDLLA:PCL estirada a 200 % tenía un módulo de 3,1 GPa si se enfriaba con agua (enfriamiento rápido). Si se enfriaba con aire (enfriamiento más lento), el módulo era 1,8 GPa.

La Figura 7 ilustra micrografías electrónicas de transmisión que muestran microestructuras de mezclas PLGA:PTMC no estiradas para diversos contenidos de PTMC. Las muestras se tiñeron con RuO₄ para mostrar los dominios de PTMC como áreas oscuras. Las Figuras 7A-7D son para PTMC a 10 % en peso, 20 % en peso, 30 % en peso y 40 % en peso, respectivamente. A bajos contenidos de PTMC (p. ej., 10 % en peso), el dominio de PTMC estaba presente como una fase discreta. A contenidos de PTMC superiores (p. ej., 40 % en peso), la fase de PTMC y la fase de PLGA se acercaron a la cocontinuidad.

Después de estirar las mezclas, hubo dos cambios. El primer cambio fue la orientación de cadenas como se evidencia a partir de la dispersión de rayos X de ángulo amplio. La Figura 8 ilustra una representación de la dispersión de rayos X de ángulo amplio para una mezcla 80:20 (peso:peso) de PLGA:PTMC para diversos valores de estiramiento (%). El haz de rayos X es perpendicular a la dirección de estiramiento. Una mezcla amorfa (antes del estiramiento) tiene un anillo de dispersión dispersivo. A medida que aumentaba el estiramiento (%), aparecieron unos pocos puntos de dispersión. Los puntos blancos para estiramiento (%) superior a 100 % indicaron orientación de cadenas. La intensidad de los puntos de dispersión aumentó con el estiramiento (%), lo que indica orientación de cadenas inducida por el estiramiento en las mezclas. La orientación de cadenas es una estructura unidimensional ordenada. La radiación de rayos x se dispersa en direcciones preferidas que llevan a la aparición de puntos blancos.

También se producen cambios estructurales a escala micrométrica. La Figura 9 ilustra micrografías electrónicas de transmisión que muestran la morfología para una mezcla 80:20 (peso:peso) de PLGA:PTMC después de ser estirada verticalmente con un valor de estiramiento (%) de 500 %. Antes del estiramiento, los dominios de PTMC de una mezcla PLGA:PTMC (80:20) fueron partículas redondas discretas dispersas en una fase continua de PLGA como se ilustró en la Figura 7B. Según muestra la Figura 9, los dominios de PTMC de una mezcla PLGA:PTMC (80:20) se estiraron a formas alargadas en la dirección de estiramiento. Este estiramiento del dominio aumentó la relación de aspecto de la fase de PTMC. Las fases dispersas con relaciones de aspecto superiores pueden llevar a efectos endurecedores.

EXPERIMENTOS DE MEZCLADO REACTIVO: En un primer experimento, se usó un compuesto fluorescente activo (9-antracenometanol) para convertir una muestra de PTMC de bajo peso molecular (aproximadamente 12 kg/mol) en un PTMC marcado que puede ser detectado mediante un detector fluorescente usado con cromatografía líquida de alta presión (HPLC). El PTMC marcado se mezcló con una muestra de PLGA (LG857, B1, aproximadamente 600 kg/mol) en una relación de PLGA:PTMC de 80:20 (peso:peso). La mezcla se analizó con cromatografía de filtración en gel (GPC). La Figura 10 muestra las curvas del volumen de elución de la cromatografía de filtración en gel (GPC) de mezclas PTMC:PLGA con marcado fluorescente mezcladas varias veces. La curva de elución para PTMC con marcado fluorescente puro se etiquetó como tiempo de mezclado de 0 minutos. Para muestras mixtas, se observó un segundo pico (a un volumen de elución inferior, peso molecular superior) y aumentó a medida que aumentaba el tiempo de mezclado. Los resultados sugieren que se formaron nuevos materiales (p. ej., copolímeros PTMC:PLGA).

Se realizó un segundo experimento comparando la fuerza de unión entre las fases de PTMC y PLGA en mezclas que se mezclaron en fundido y en mezclas que se mezclaron con disolvente a temperatura ambiente. La Figura 11 ilustra micrografías electrónicas de barrido para secciones transversales de una mezcla 80:20 (peso:peso) de

PLGA:PTMC que (A) se mezclaron con disolvente, y (B) se mezclaron en fundido a 215 °C. Los vacíos fueron evidentes en la muestra mezclada con disolvente, pero no en la muestra mezclada en fundido, lo que es consistente con una fuerza de unión superior entre las fases de PTMC y PLGA en mezclas que se mezclaron en fundido. Las Figuras 11C y 11D ilustran micrografías electrónicas de transmisión de una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC que (C) se observó en sección transversal paralela al estiramiento y (D) en sección transversal perpendicular al estiramiento. La fuerza de unión entre fases superior en la muestra mezclada en fundido podría atribuirse, por ejemplo, a la formación de nuevos materiales (p. ej., copolímeros PTMC:PLGA) mediante reacciones de transesterificación, por ejemplo. Especialmente, no se esperaba que se produjeran fácilmente reacciones de transesterificación en muestras que se mezclaron con disolvente a temperaturas bajas.

ENSAYOS DE DEGRADACIÓN: Las muestras para los ensayos de degradación incluían PLGA pura (no estirada), PTMC puro (no estirado), mezclas PLGA:PTMC (82,5:17,5) no estiradas y mezclas PLGA:PTMC (82,5:17,5) estiradas uniaxialmente (estiramiento (%) = 100 %). Las muestras de disco se colocaron en solución de PBS (pH 7,4) y se incubaron a 37 °C varias veces. El medio de degradación se renovó según fue necesario para mantener el pH invariable. Todos los discos se pesaron inicialmente; se pesaron después de ensayarlos varias veces con eliminación del agua superficial absorbiendo con una toalla de papel; y se pesaron tras el secado en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas. Las muestras de mezclas no estiradas también se incubaron a 55 °C, 70 °C y 85 °C para estudios de envejecimiento acelerado.

La degradación de mezclas no estiradas a diversas temperaturas se mostró en la Figura 12. La Figura 12A es una representación gráfica del peso molecular normalizado al peso molecular inicial (eje y) para una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC en función del tiempo de degradación (días; eje x) a diversas temperaturas de ensayo. La Figura 12B es una representación gráfica de la masa normalizada a los valores iniciales (eje y) para una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC en función del tiempo de degradación (días; eje x) a diversas temperaturas de ensayo. Las temperaturas de ensayo fueron 37 °C (LGT37), 55 °C (LGT55), 70 °C (LGT70) y 85 °C (LGT85). La degradación a temperaturas superiores fue más rápida, como indicaron los cambios más rápidos en el M_n y la masa medidos.

La Figura 13A es una ilustración gráfica de una curva de degradación maestra construida cambiando los datos de degradación (p. ej., Figura 12A) obtenidos a diversas temperaturas. Con el fin de confirmar que este cambio de datos es físicamente significativo, se representó la inversa del logaritmo de los factores de cambio (a_T) en función de $1/(T - T_c)$ en la Figura 13B. La temperatura de referencia T_c fue 37 °C. La relación lineal indica que la degradación de la mezcla PLGA:PTMC sigue el principio de superposición tiempo-temperatura, que dice que los procesos cinéticos de polímeros a una temperatura superior durante un tiempo más corto son equivalentes a un comportamiento a una temperatura inferior durante un tiempo más largo, según la ecuación siguiente:

$$\ln(a_T) = \frac{-C_1(T - T_c)}{C_2 + (T - T_c)} \quad (1)$$

en donde C_1 y C_2 son parámetros específicos de los materiales y T_c es la temperatura de referencia (37 °C para el presente caso). La ecuación 1 puede reordenarse a la forma lineal siguiente:

$$\frac{1}{\ln(a_T)} = -\frac{1}{C_1} - \frac{-C_2}{C_1(T - T_c)} \quad (2)$$

El ajuste de datos dio $C_1 = 9,5$ y $C_2 = 35,1$. La curva maestra de la Figura 13A predice que llevaría un orden de magnitud de 1000 días para que la degradación se completara. La mezcla PLGA:PTMC estirada tuvo un comportamiento de degradación muy similar al de la mezcla no estirada. La Figura 14A es una representación gráfica del peso molecular normalizado al peso molecular inicial (eje y) para una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC estirada a 100 % en función del tiempo de degradación (días; eje x) a diversas temperaturas de ensayo. La Figura 14B es una representación gráfica de la masa normalizada a los valores iniciales (eje y) para una mezcla 82,5:17,5 (peso:peso) de PLGA:PTMC estirada a 100 % en función de tiempo de degradación (días; eje x) a diversas temperaturas de ensayo. Las temperaturas de ensayo fueron 37 °C (stLGT37), 55 °C (stLGT55), 70 °C (stLGT70) y 85 °C (stLGT85).

Los cambios de las propiedades mecánicas inducidos por la degradación de las mezclas PLGA:PTMC estiradas y no estiradas se ensayaron según la norma ASTM D1708. Las muestras se sacaron de los ensayos de degradación en diversos momentos temporales y se sometieron a ensayos de tracción a 37 °C en baño de agua (instalado en el MTS). La Figura 15 es una ilustración gráfica que muestra las propiedades mecánicas (ejes y) tras diversos tiempos de degradación (semanas; eje x) para una mezcla PLGA:PTMC no estirada (círculo) y una mezcla PLGA:PTMC estirada (cuadrado para la dirección paralela y triángulo para la dirección perpendicular). Los símbolos sólidos indican el módulo de tracción (libras por pulgada cuadrada, psi; eje y izquierdo) y los símbolos abiertos indican la deformación de rotura (%; eje y derecho). Inicialmente, el módulo de las muestras estiradas paralelo a la dirección de estiramiento fue superior al módulo ensayado perpendicular a la dirección de estiramiento y al módulo de las muestras no estiradas. A medida que avanzó la degradación, el módulo de las muestras no estiradas permaneció similar. El módulo de las muestras estiradas se redujo

rápidamente, aunque el peso molecular y la pérdida de masa de ambos tipos de muestras fueron muy similares (p. ej., Figuras 12 y 14). La deformación de rotura de todas las muestras no cambió sustancialmente en 5 meses.

- 5 También se aplicó una estrategia de endurecimiento y refuerzo combinados a una mezcla PLA:PCL (85:15, peso:peso) y a mezclas PLA:PTMC (85:15 y 80:20, peso:peso). La Figura 16 muestra el módulo (GPa; símbolos sólidos, eje y izquierdo) y la deformación de rotura (%; símbolos abiertos, eje y derecho) (A) paralelos a la dirección de estiramiento y (B) perpendiculares a la dirección de estiramiento, ambos en función del estiramiento (%). Los resultados fueron similares a los de las mezclas PLGA:PTMC.
- 10 La descripción detallada anterior y los ejemplos se han dado únicamente para mayor claridad de comprensión. No se deben entender limitaciones innecesarias a partir de los mismos. La invención no se limita a los detalles exactos mostrados y descritos, las variaciones obvias para un experto en la técnica se incluirán en la invención definida por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un dispositivo médico implantable, comprendiendo el método:
mezclar los componentes que comprenden un primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable en condiciones eficaces para formar una mezcla polimérica, comprendiendo la mezcla polimérica:
una primera fase que comprende el primer polímero biodegradable que tiene cadenas, en donde la primera fase es continua y tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 40 °C; y una segunda fase que comprende el segundo polímero biodegradable, en donde la segunda fase está separada en fase de la primera fase continua y tiene una temperatura de transición vítrea de 15 °C o inferior;
estirar la mezcla polimérica en condiciones eficaces para orientar las cadenas del primer polímero biodegradable a lo largo de un eje de estiramiento; y
formar un dispositivo médico a partir de la mezcla polimérica estirada;
en donde se cumple además uno de los siguientes:
 - (i) el módulo de la mezcla polimérica estirada paralelo al eje de estiramiento es al menos 100 % del módulo del primer polímero biodegradable; y en donde la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable;
 - o
 - (ii) el módulo de la mezcla polimérica estirada paralelo al eje de estiramiento es al menos 90 % del módulo del primer polímero biodegradable; en donde la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y en donde la mezcla polimérica comprende al menos 5 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica;
 - o
 - (iii) el módulo de la mezcla polimérica estirada paralelo al eje de estiramiento es al menos 80 % del módulo del primer polímero biodegradable; en donde la deformación de rotura de la mezcla polimérica estirada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable; y en donde la mezcla polimérica comprende al menos 20 % en peso de la segunda fase, con respecto al peso total de la mezcla polimérica.
2. Un método según la reivindicación 1 en donde el mezclado comprende uno o más de mezclado en fundido, mezclado con disolvente, mezclado de polvo seco, pulverización por cizalladura en estado sólido, y/o mezclado en dióxido de carbono supercrítico, y/o en donde el estiramiento comprende estiramiento en fundido y/o estiramiento en frío.
3. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde el estiramiento es simultáneo al mezclado o en donde el estiramiento es posterior al mezclado.
4. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que además comprende enfriamiento de la mezcla polimérica estirada.
5. Un dispositivo médico implantable que comprende una mezcla polimérica, el dispositivo médico implantable obtenible mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Un dispositivo o método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la primera fase tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 41 °C, de al menos 42 °C, de al menos 43 °C, de al menos 45 °C, de al menos 47 °C, de al menos 49 °C, de al menos 50 °C, de al menos 55 °C, o de al menos 60 °C.
7. Un dispositivo o método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la segunda fase tiene una temperatura de transición vítrea de 14 °C o inferior, de 13 °C o inferior, de 12 °C o inferior, de 11 °C o inferior, de 10 °C o inferior, de 5 °C o inferior, de 0 °C o inferior, de -5 °C o inferior, o de -10 °C o inferior.
8. Un dispositivo o método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la deformación de rotura de la mezcla polimérica paralela al eje de orientación es al menos 130 %, al menos 150 %, al menos 200 %, al menos 300 %, al menos 500 %, al menos 1000 % o al menos 2000 % de la deformación de rotura del primer polímero biodegradable.
9. Un dispositivo o método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el módulo de la mezcla polimérica paralela al eje de orientación es al menos 105 %, al menos 110 % o al menos 120 % del módulo del primer polímero biodegradable.
10. Un dispositivo médico implantable según la reivindicación 5, en donde el primer polímero biodegradable que tiene cadenas es un homopolímero o copolímero de polilactida que tiene cadenas; y la segunda fase comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), policaprolactona (PCL), polihidroxibutirato, y combinaciones de los mismos.

11. Un método de preparación de un dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, en donde el primer polímero biodegradable es un homopolímero o copolímero de polilactida, y en donde el segundo polímero biodegradable es un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), policaprolactona (PCL), polihidroxibutirato, y combinaciones de los mismos; en donde el método comprende
5 estirar en fundido la mezcla polimérica en condiciones eficaces para orientar las cadenas del homopolímero o copolímero de polilactida a lo largo de un eje de estiramiento;
 enfriar la mezcla polimérica estirada en fundido; y
 formar un dispositivo médico a partir de la mezcla polimérica enfriada;
10 en donde el módulo de la mezcla polimérica enfriada paralelo al eje de estiramiento es al menos 100 % del módulo del homopolímero o copolímero de polilactida; y
 en donde la deformación de rotura de la mezcla polimérica enfriada paralela al eje de estiramiento es al menos 120 % de la deformación de rotura del homopolímero o copolímero de polilactida.
12. Un dispositivo o método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 en donde el homopolímero o copolímero de polilactida se selecciona del grupo consistente en poli(L-lactida) (PLLA), poli(D,L-lactida) (PDLLA), poli(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLDLLA), poli(L-lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PDLGA), poli(lactida-co-caprolactona), poli(lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(lactida-co-hidroxibutirato), poli(lactida-co-dioxano), y combinaciones de los mismos.
13. Un método según la reivindicación 11 en donde el enfriamiento comprende enfriar a una velocidad de al menos 30 °C/segundo.
14. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6 a 9, y 11 a 13 en donde el mezclado comprende el mezclado en fundido en condiciones eficaces para un mezclado reactivo.
15. Un dispositivo o método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la segunda fase es una fase discreta.
16. Un dispositivo o método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la segunda fase está orientada a lo largo del eje de orientación o estiramiento.
17. Un dispositivo o método según la reivindicación 16, en donde la segunda fase orientada tiene una relación de aspecto de al menos 1,1.
18. Un dispositivo o método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la mezcla polimérica además comprende un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en un compatibilizador, un plastificante, un promotor de unión, y combinaciones de los mismos.
19. Un dispositivo o método según la reivindicación 18 en donde el compatibilizador es un copolímero.
20. Un dispositivo o método según la reivindicación 19, en donde el copolímero es un componente añadido.
21. Un dispositivo o método según la reivindicación 19, en donde el copolímero se genera *in situ*.

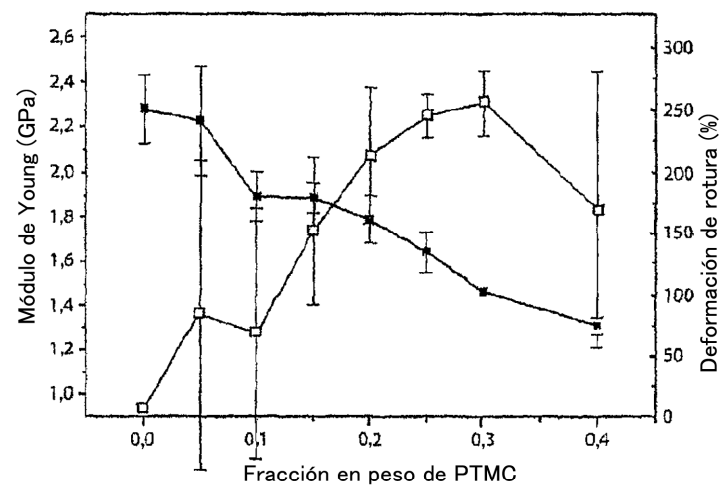
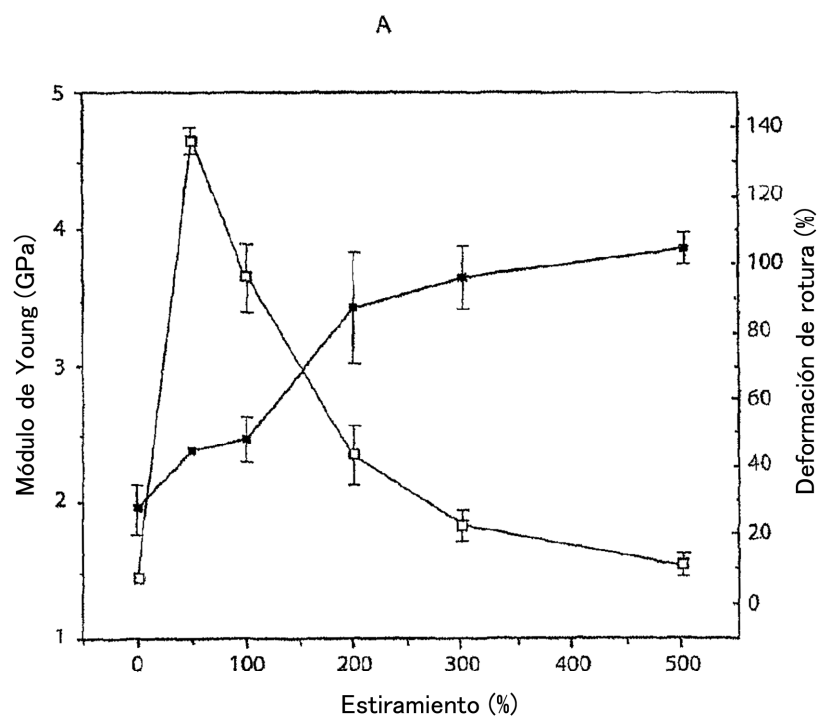


FIG. 1

**FIG. 2A**

B

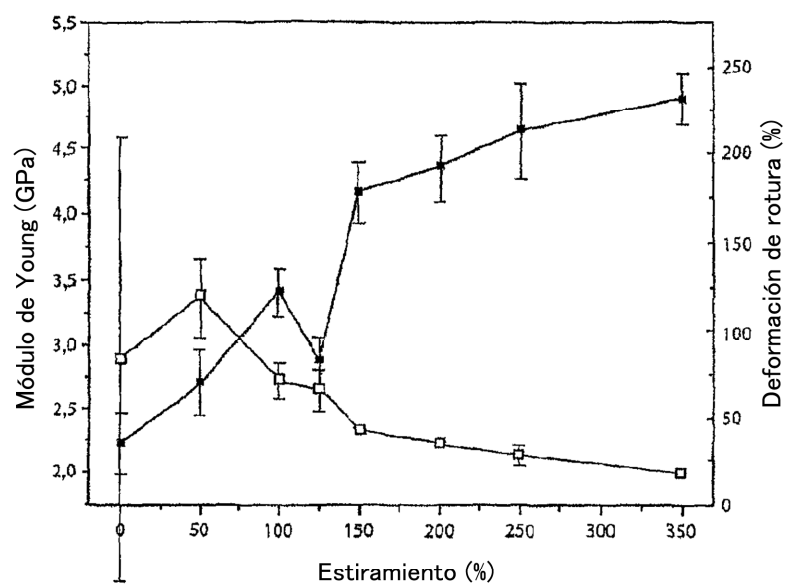


FIG. 2B

C

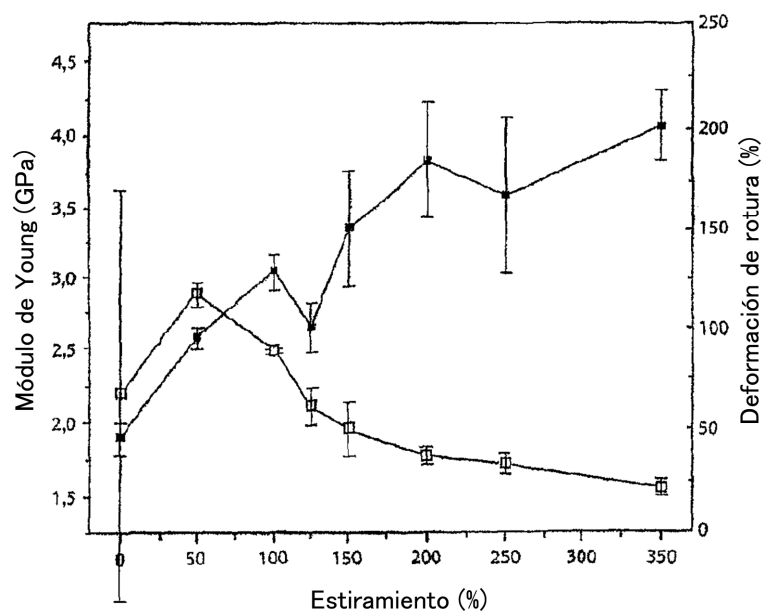


FIG. 2C

D

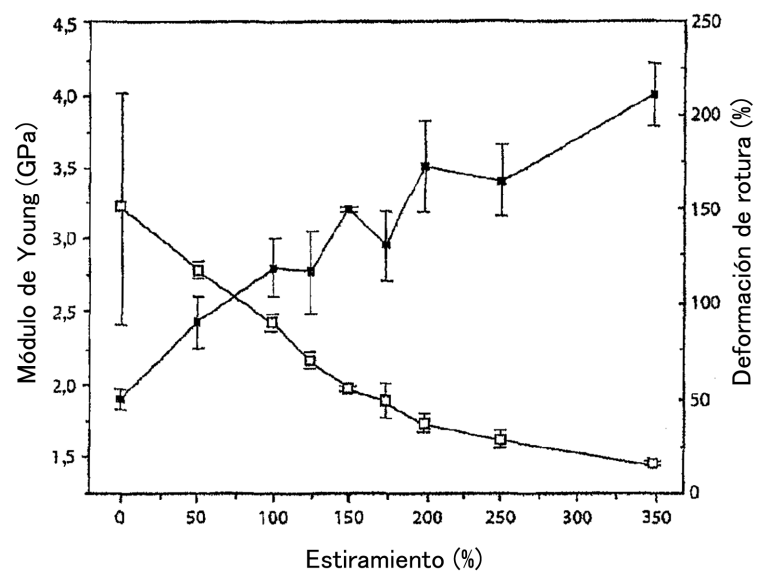


FIG. 2D

E

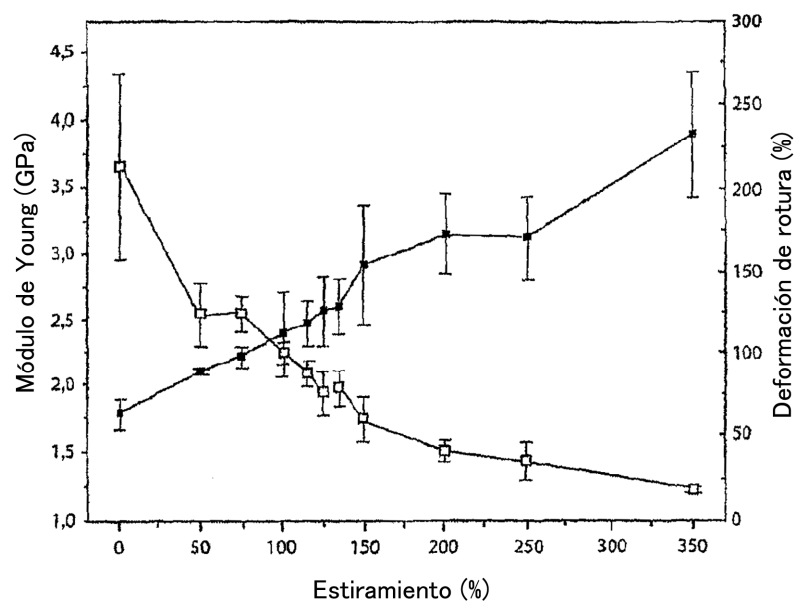
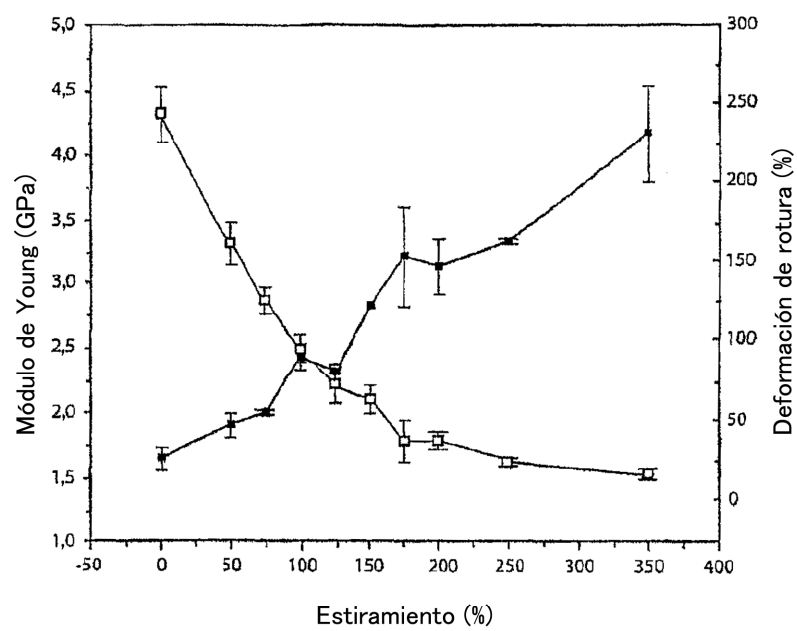


FIG. 2E

F

**FIG. 2F**

G

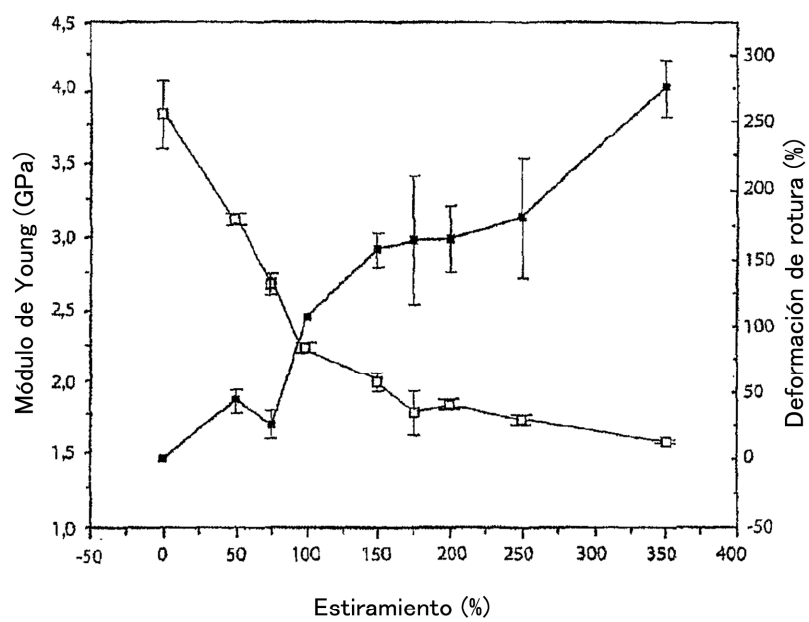


FIG. 2G

H

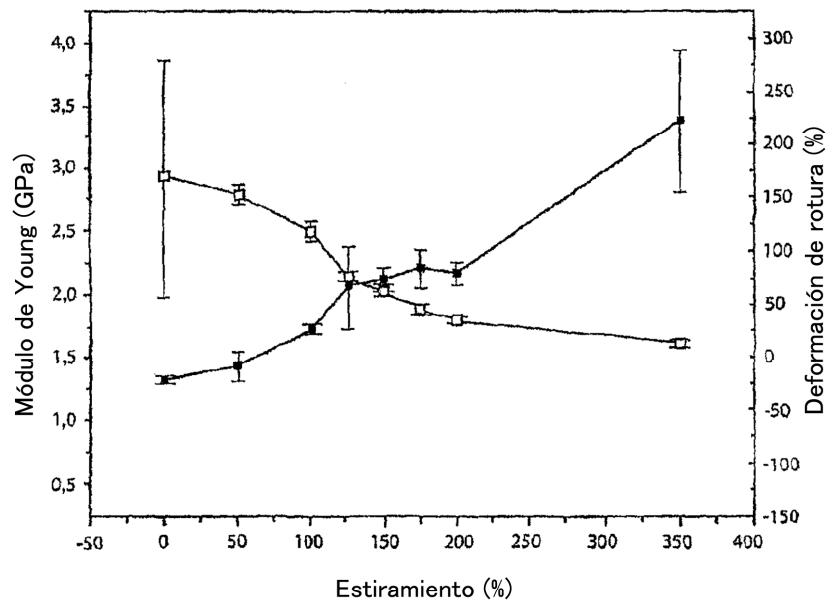


FIG. 2H

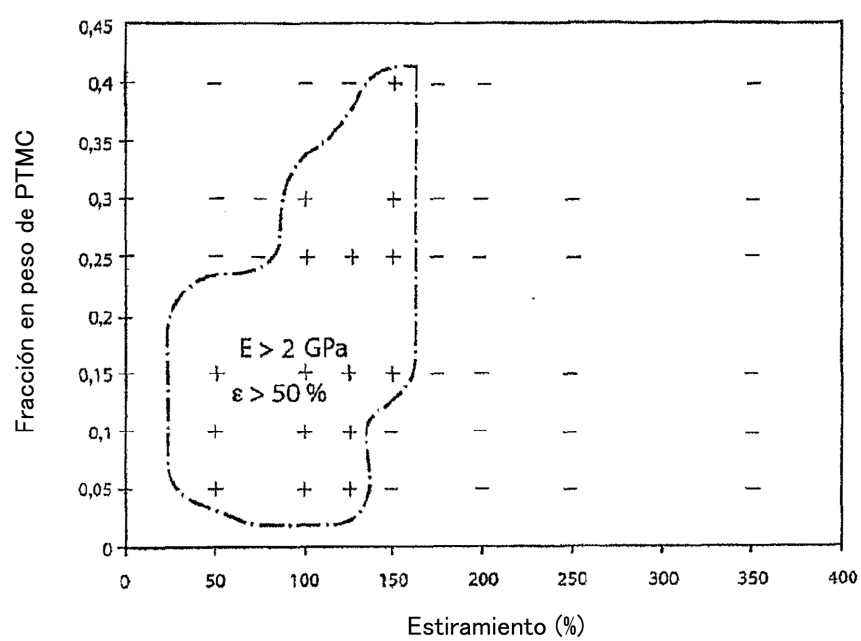
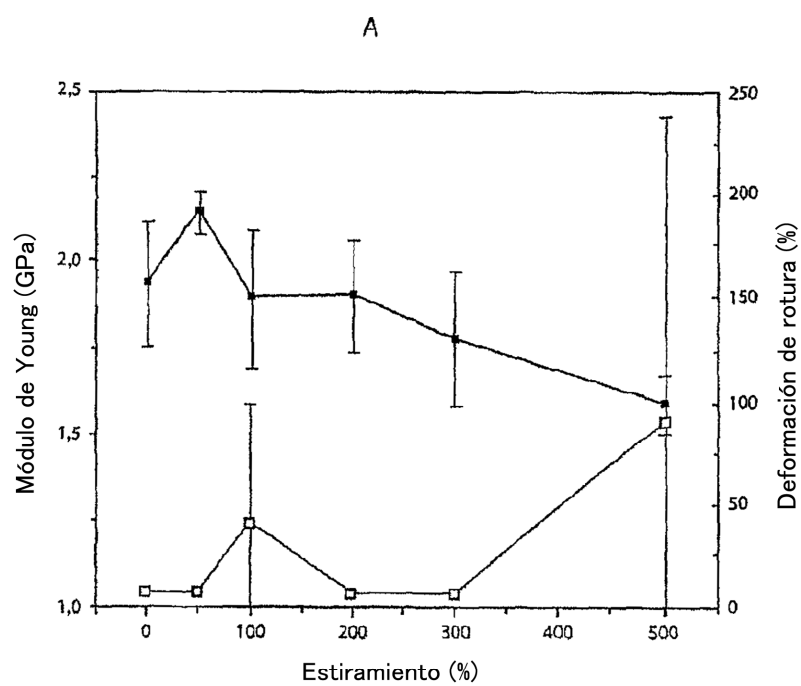


FIG. 3

**FIG. 4A**

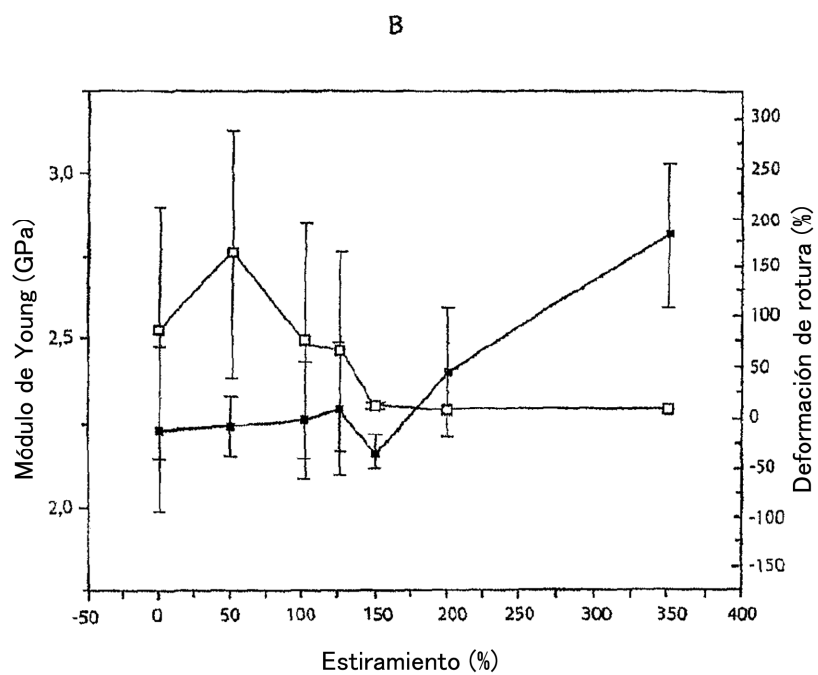


FIG. 4B

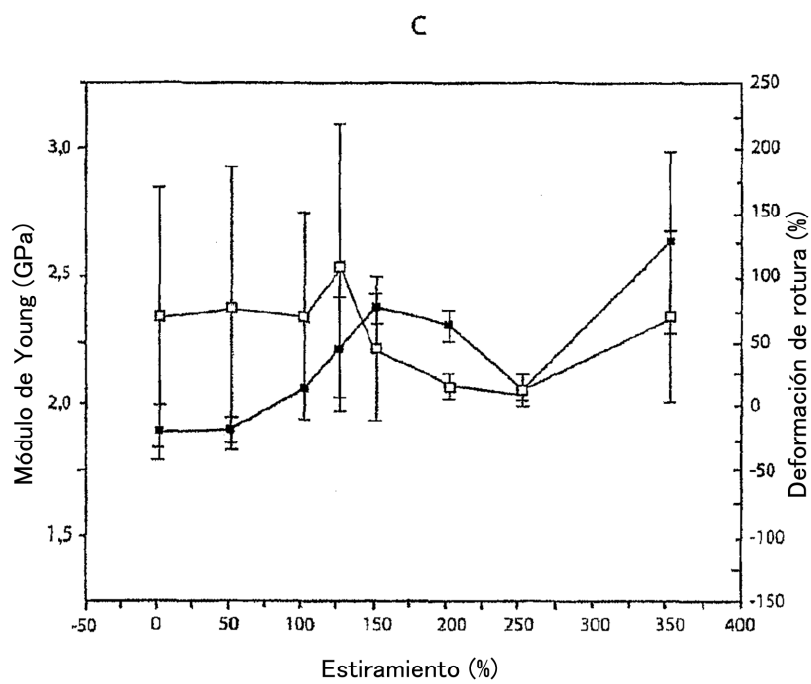


FIG. 4C

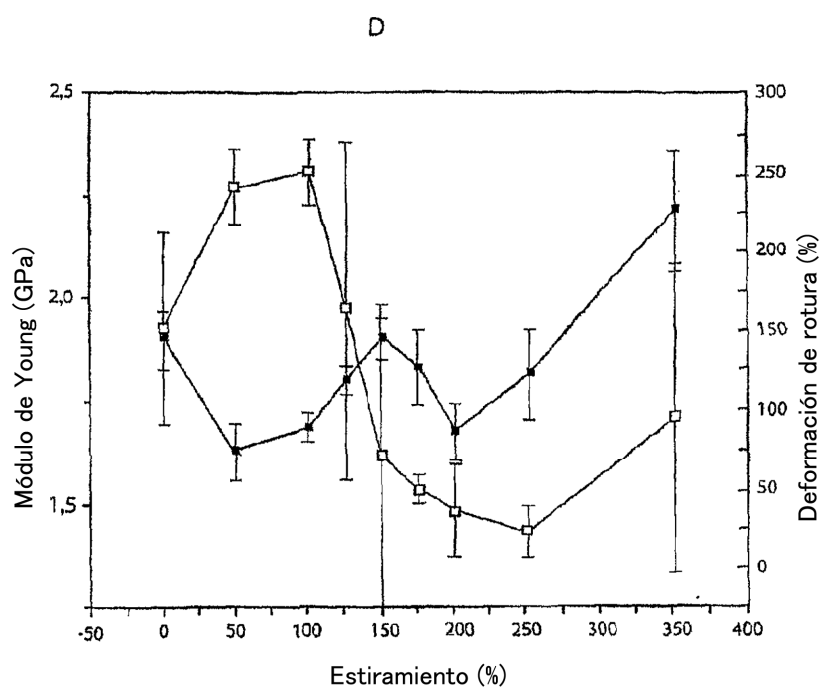


FIG. 4D

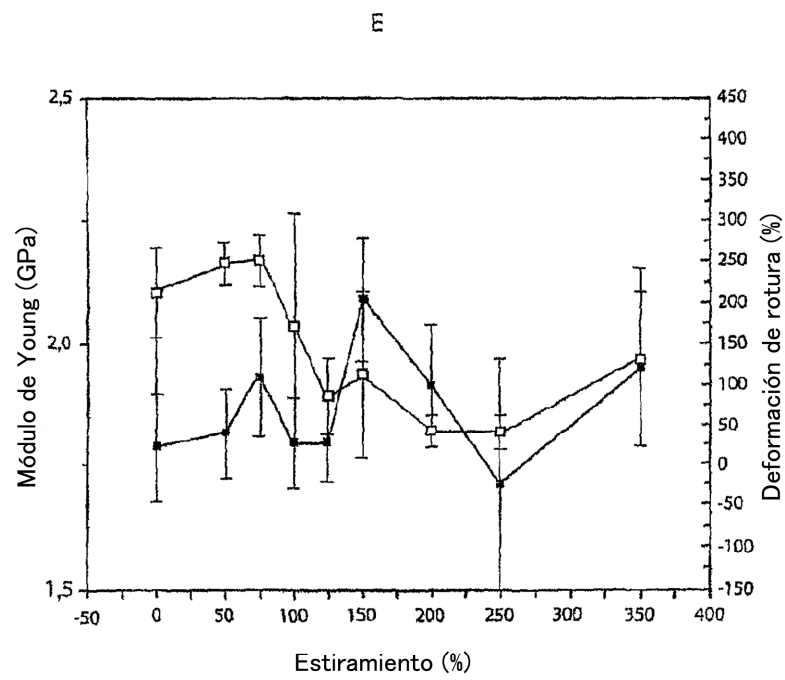


FIG. 4E

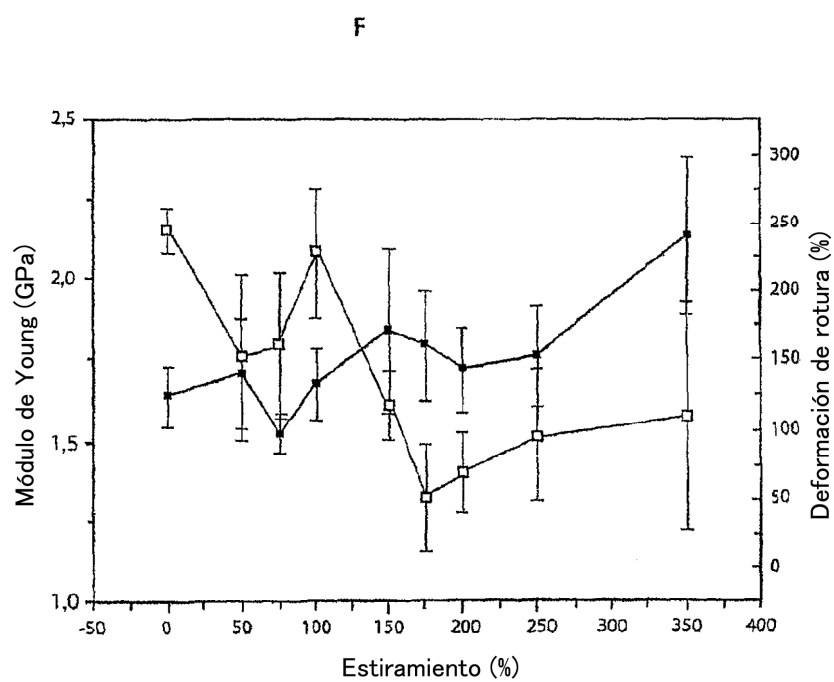
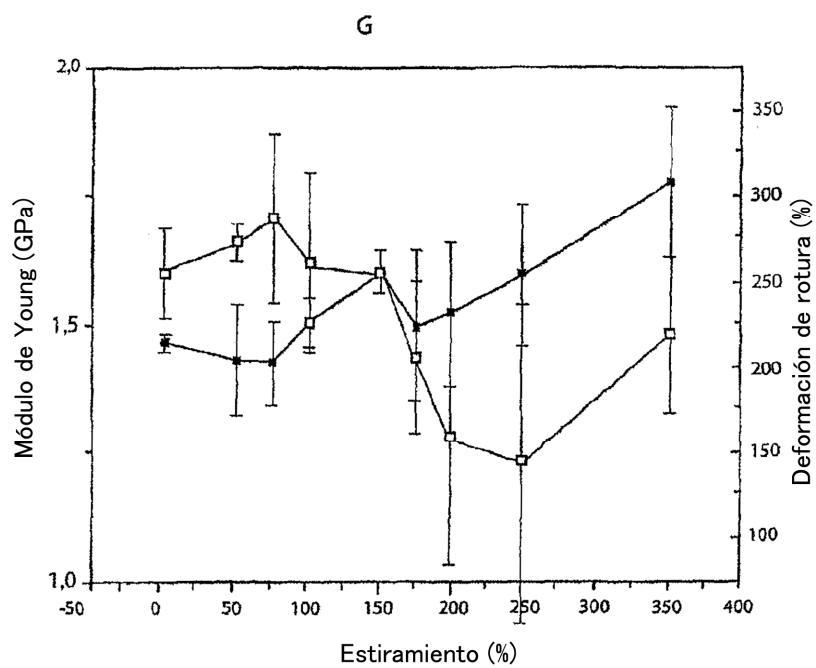
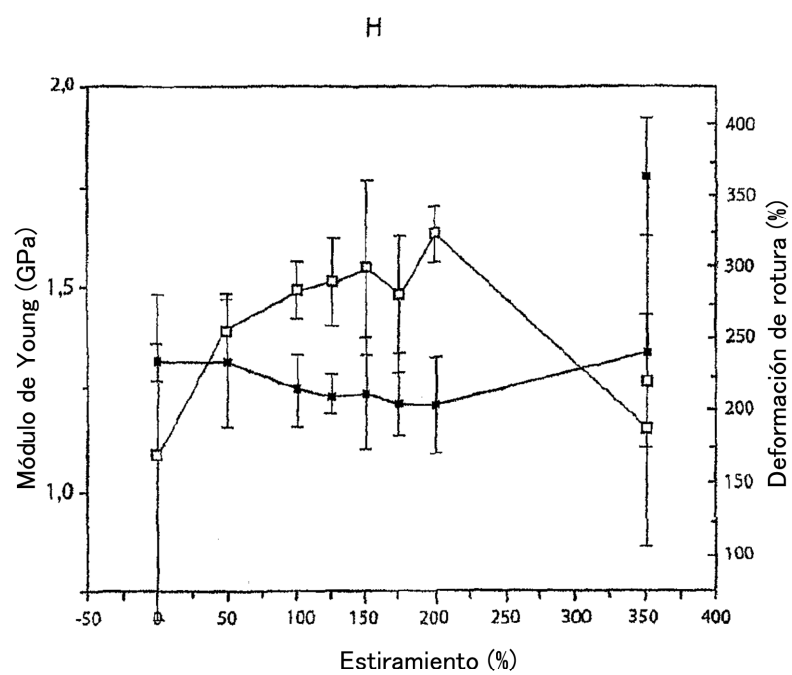


FIG. 4F

**FIG. 4G**

**FIG. 4H**

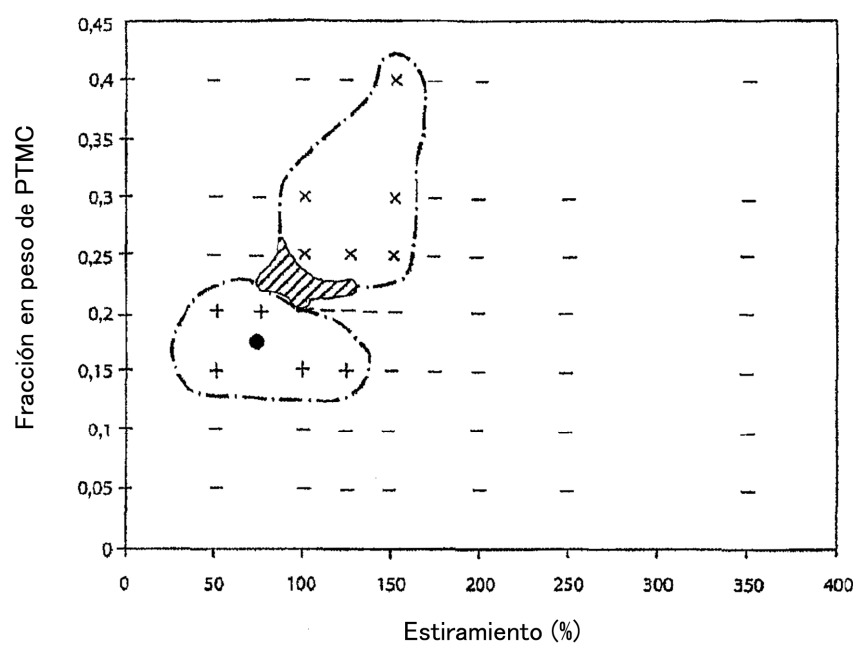


FIG. 5

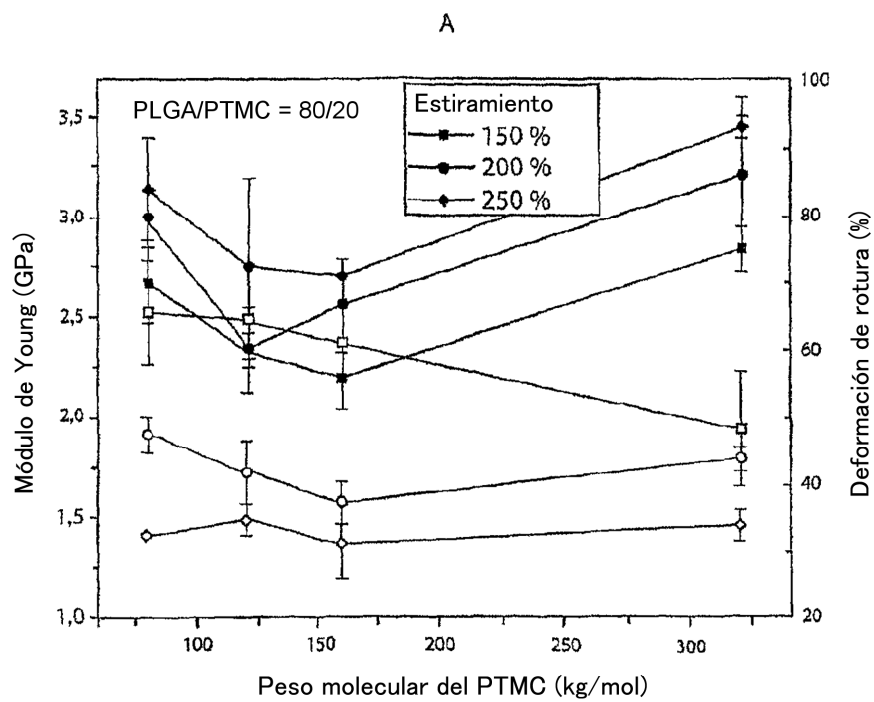


FIG. 6A

B

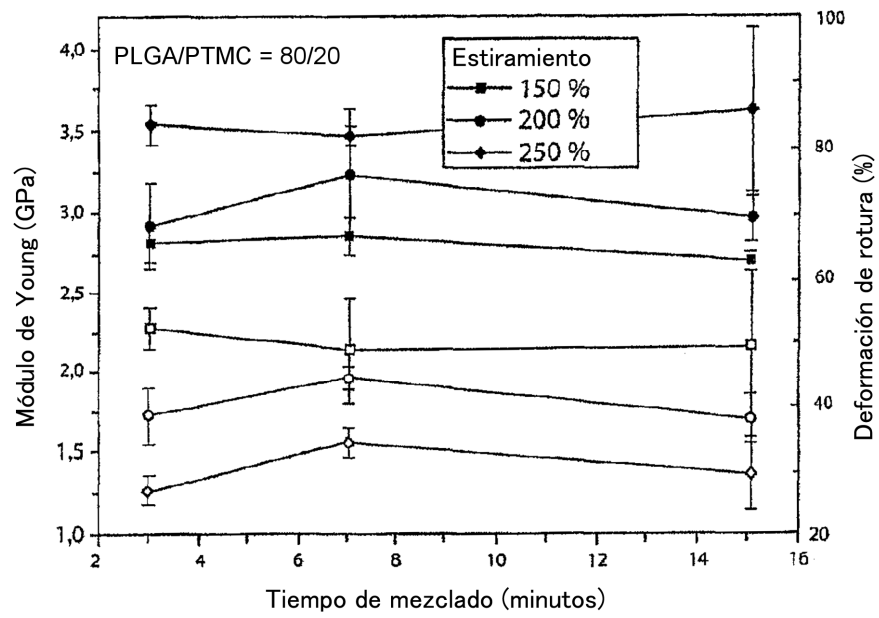


FIG. 6B

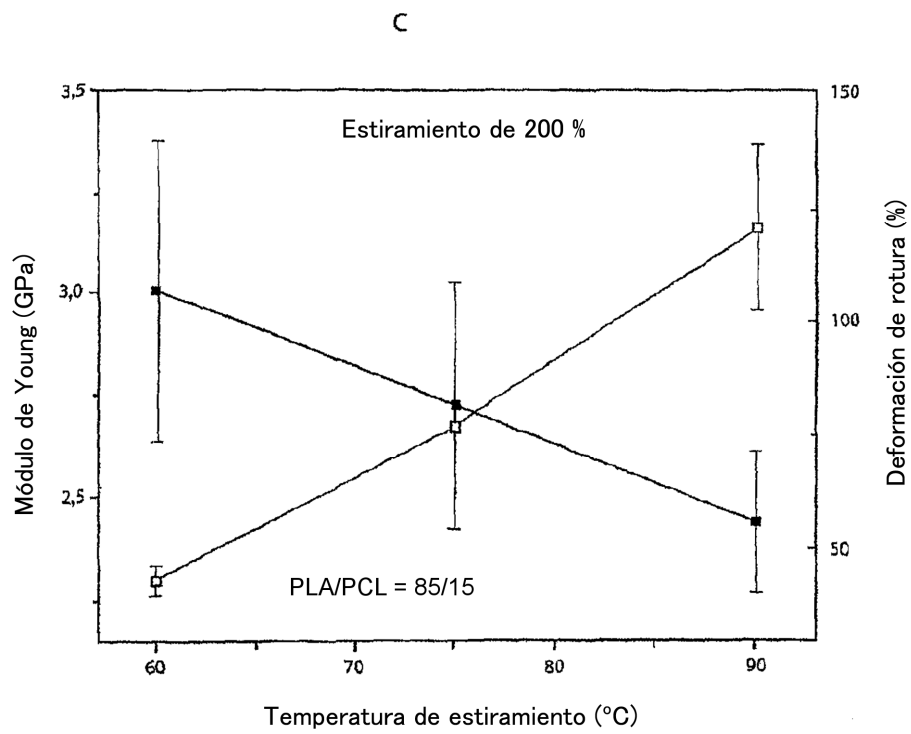


FIG. 6C

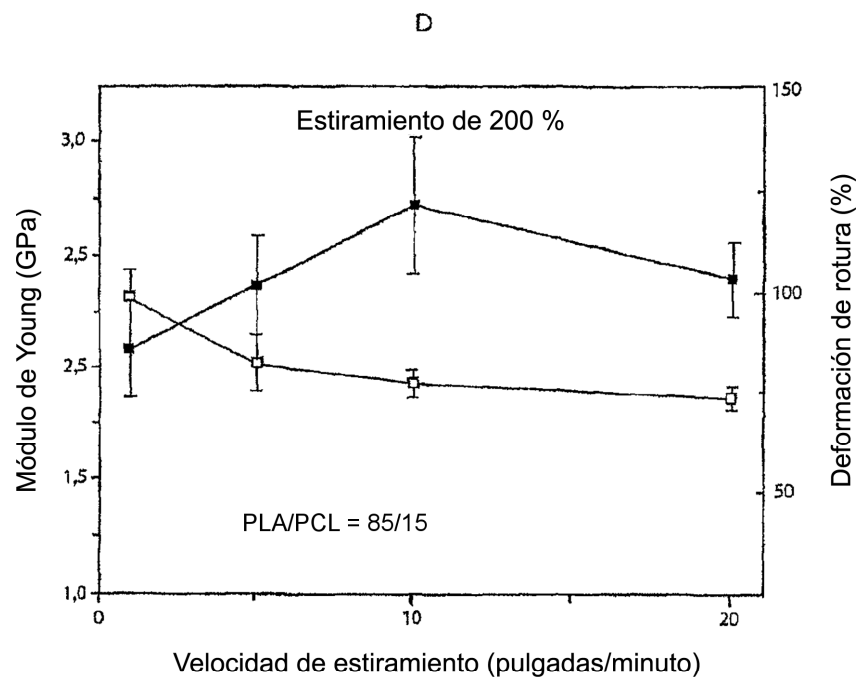


FIG. 6D

A

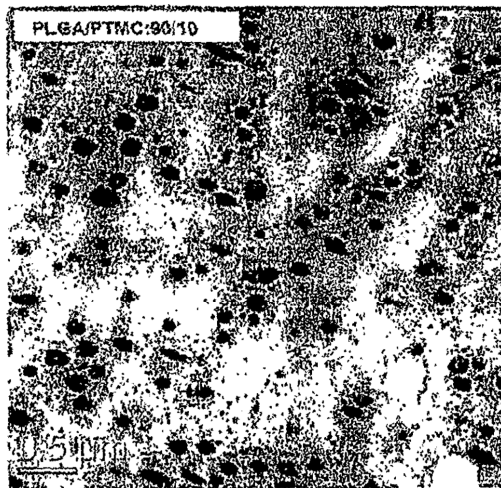


FIG. 7A

B

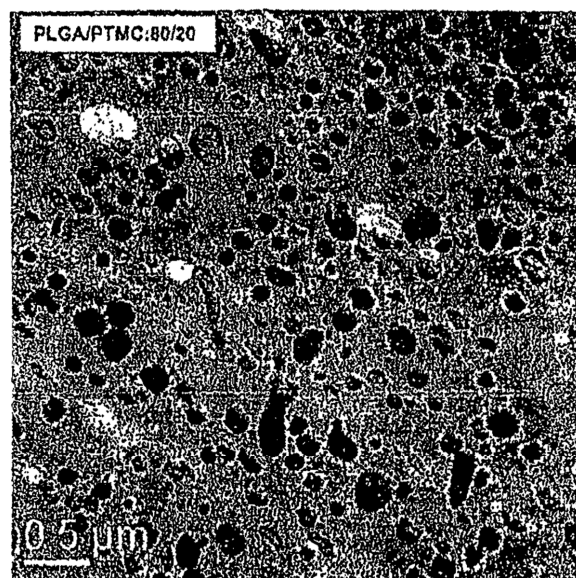


FIG. 7B

C

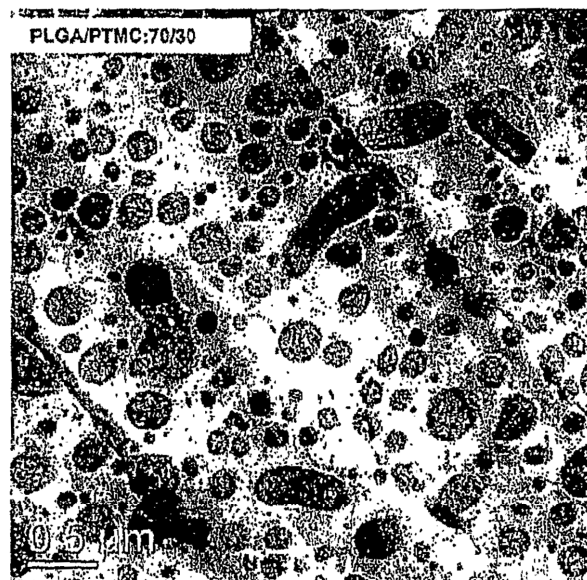


FIG. 7C

D

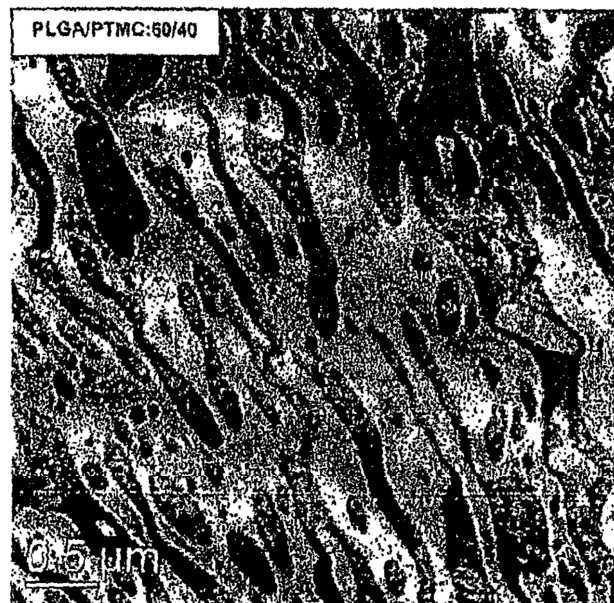


FIG. 7D

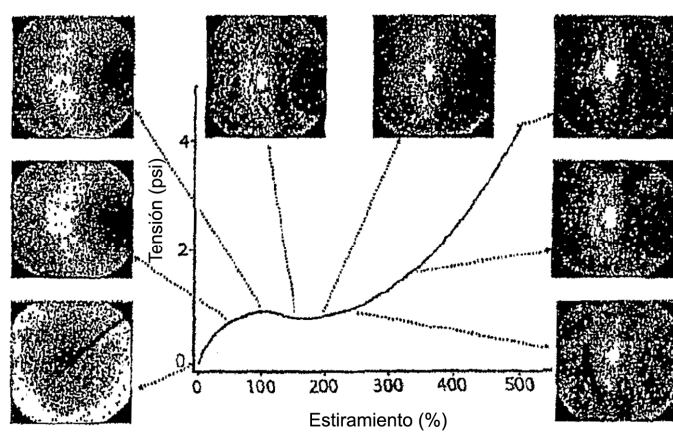


FIG. 8

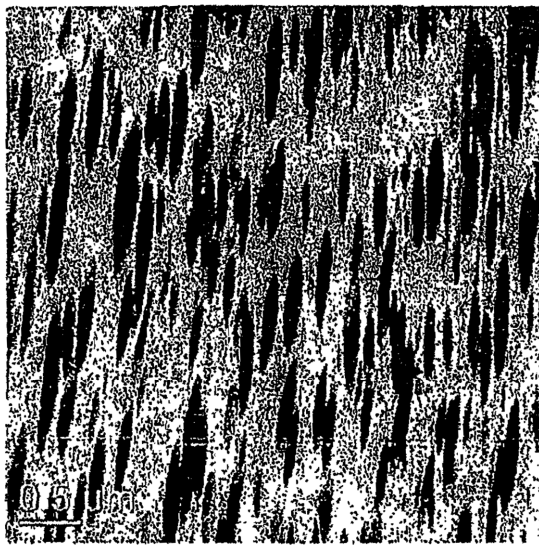


FIG. 9

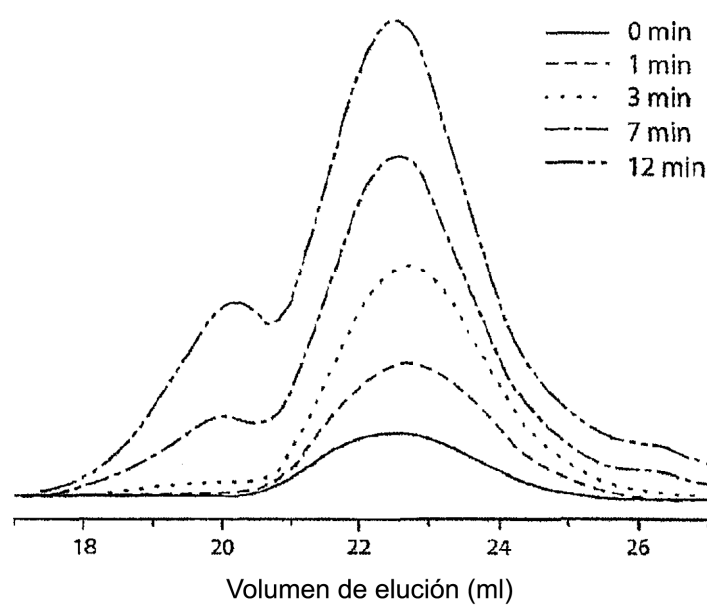


FIG. 10

A

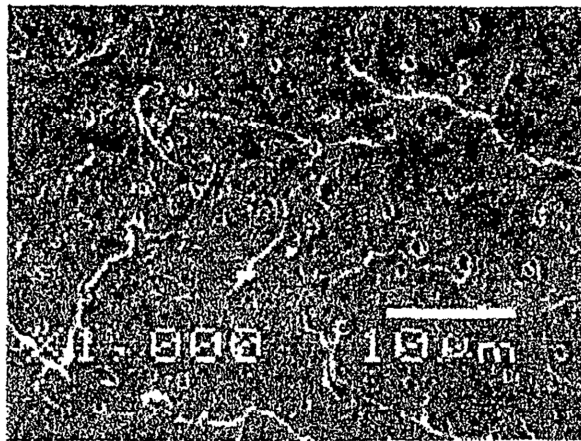


FIG. 11A

B

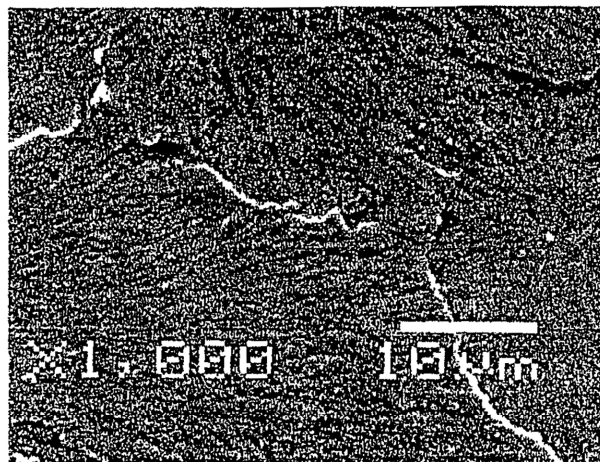


FIG. 11B

C

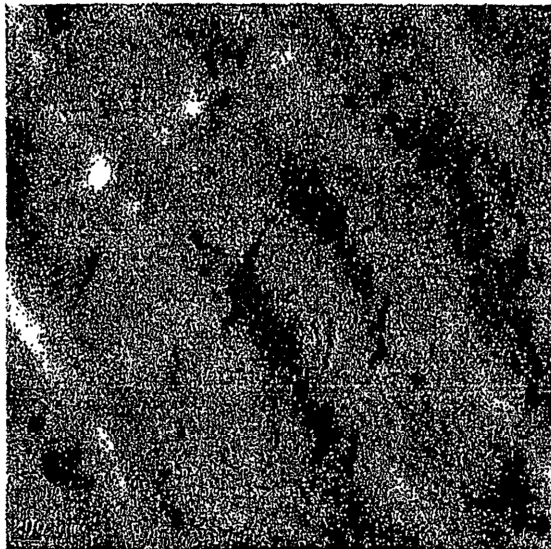


FIG. 11C

D

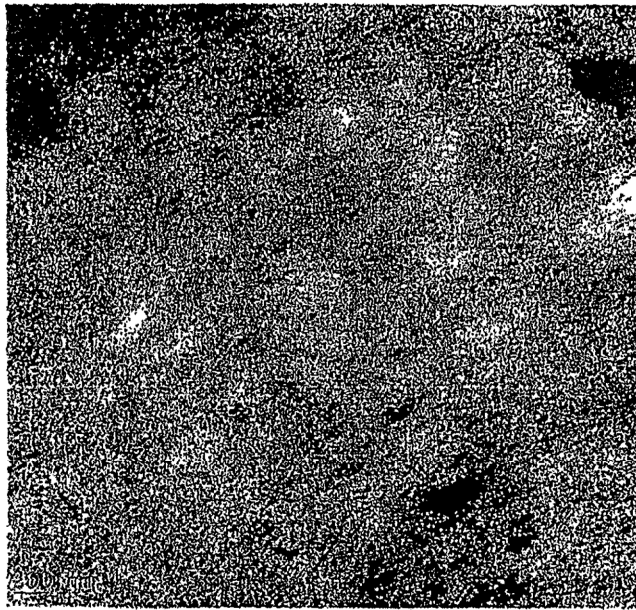


FIG. 11D

A

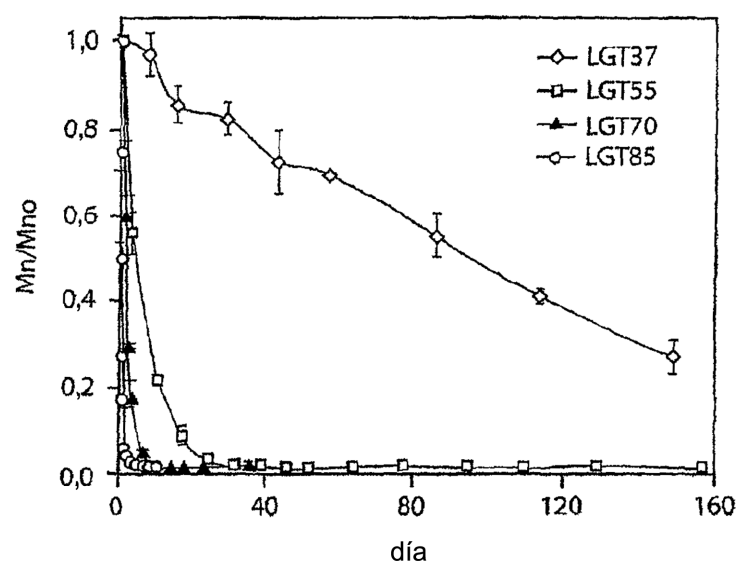
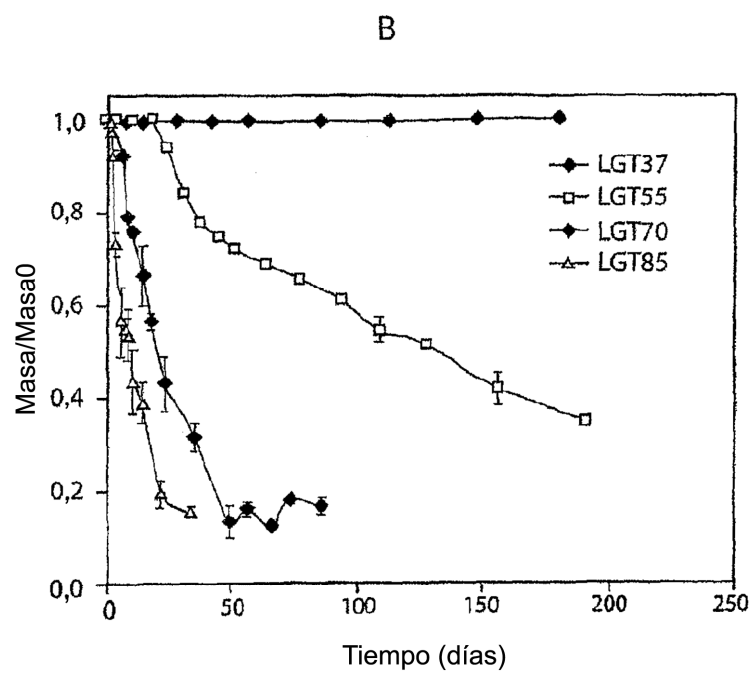


FIG. 12A

**FIG. 12B**

A

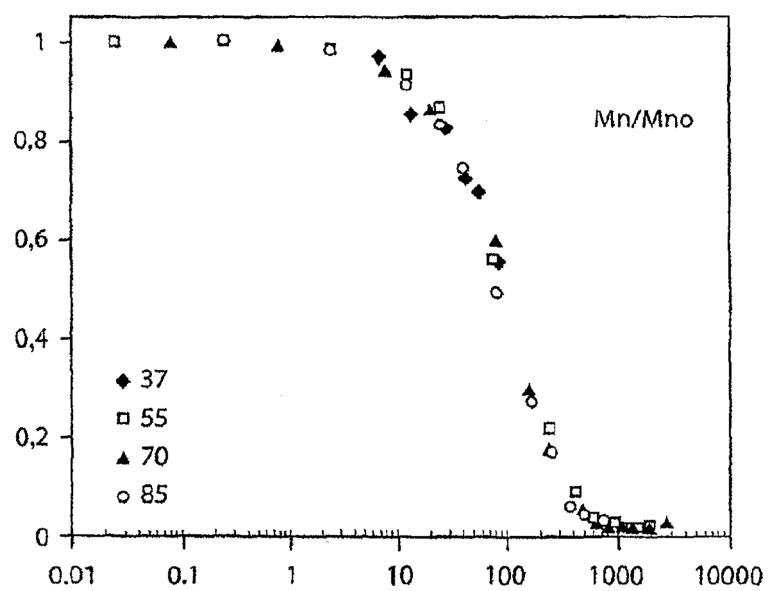


FIG. 13A

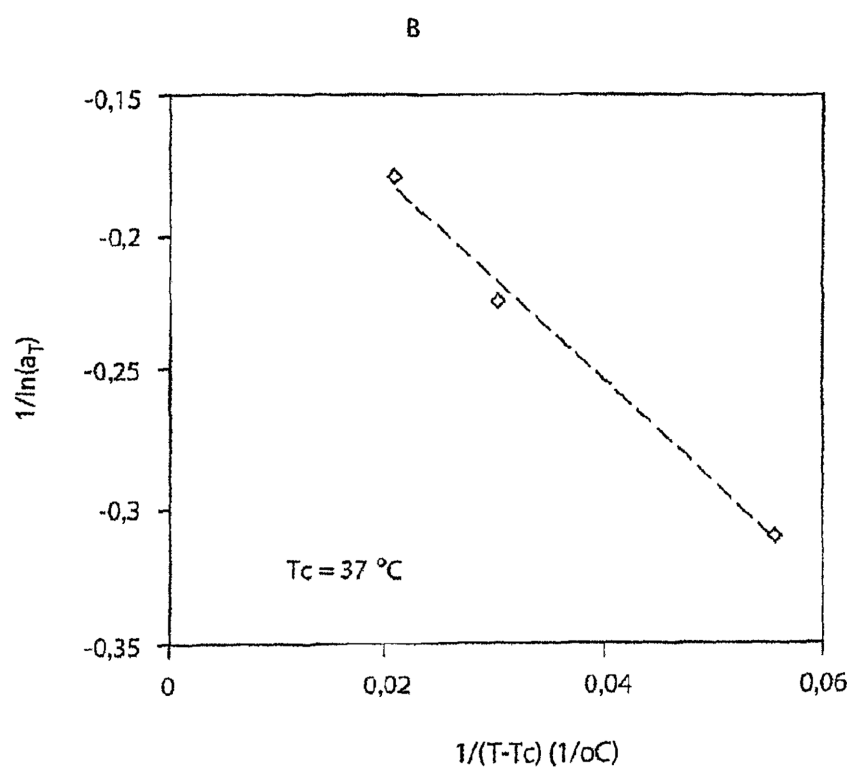


FIG. 13B

A

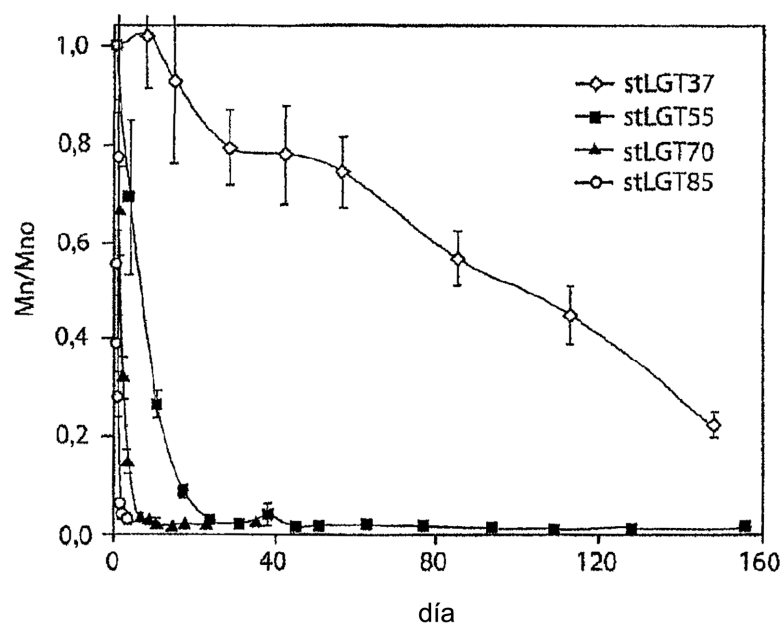
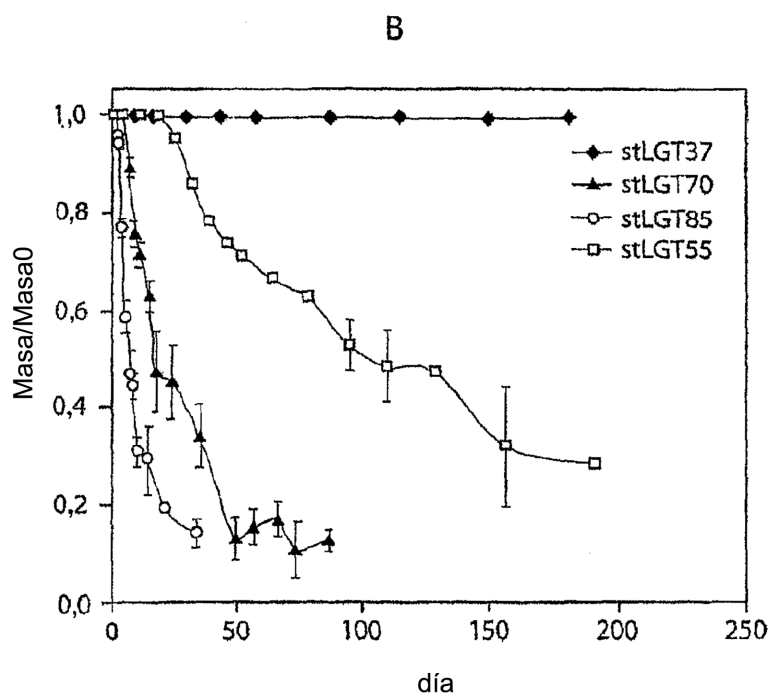


FIG. 14A

**FIG. 14B**

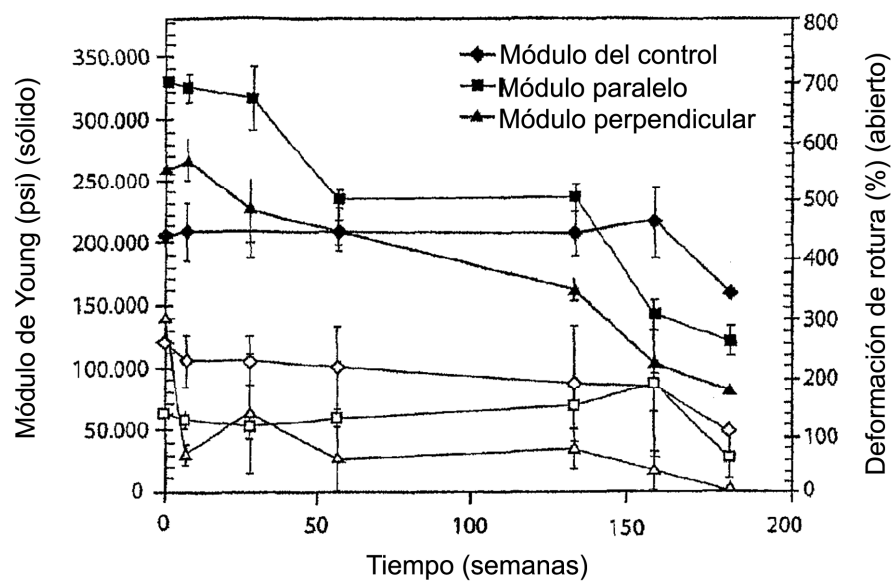


FIG. 15

A

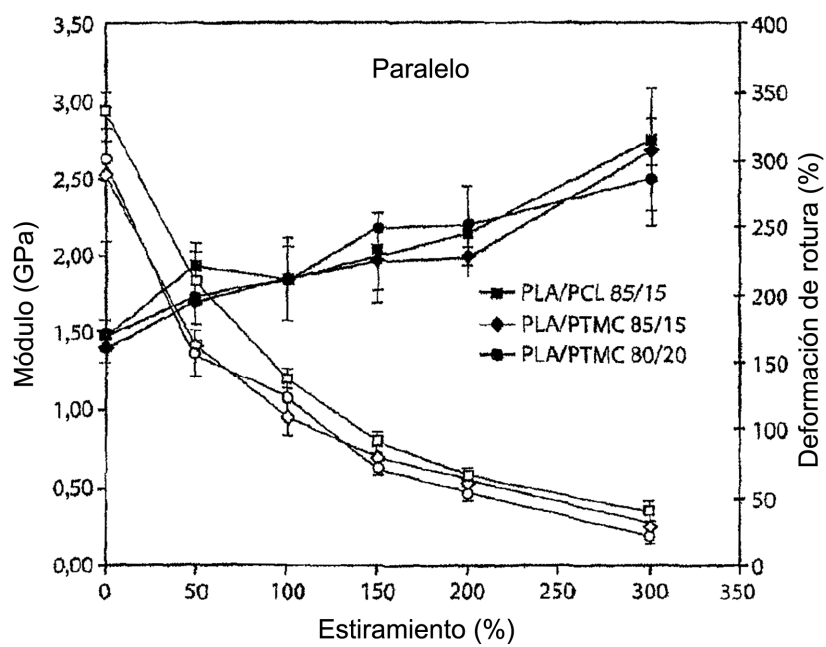


FIG. 16A

B

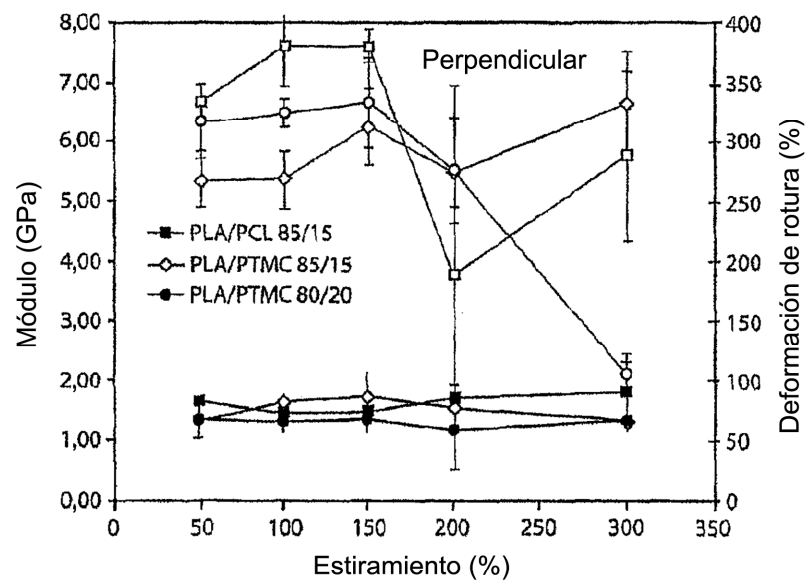


FIG. 16B