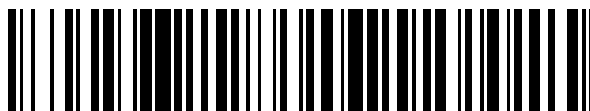


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 126**

51 Int. Cl.:

A61L 27/44 (2006.01)
A61L 27/46 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61L 31/12 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013 PCT/US2013/030177**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13176734**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 13714066 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2852417**

54 Título: **Composiciones biocerámicas reabsorbibles de poli-4-hidroxitbutirato y copolímeros**

30 Prioridad:

21.05.2012 US 201261649506 P
12.10.2012 US 201261713139 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CARTER, ANDREW, J.;
RIZK, SAID y
MARTIN, DAVID, P.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 734 126 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

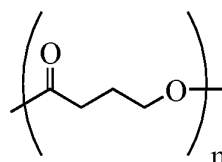
Composiciones biocerámicas reabsorbibles de poli-4-hidroxibutirato y copolímeros

5 **Referencia a solicitudes relacionadas****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere de forma general a dispositivos médicos que comprenden materiales biocerámicos reabsorbibles y poli-4-hidroxibutirato y copolímeros del mismo. Las composiciones se pueden usar en muchos tipos de aplicaciones de implantes que incluyen aplicaciones ortopédicas, craneomaxilofaciales y dentales, así como en cirugía oral, cirugía plástica y reconstructiva, cirugía y cirugía otorrinolaringológica y cirugía general.

15 **Antecedentes de la invención**

El poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros del mismo se pueden producir usando métodos de fermentación transgénica, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6 548 569 de Williams et al., y los produce comercialmente, por ejemplo, Tephra, Inc. (Lexington, MA). El poli-4-hidroxibutirato (P4HB, biomaterial TephraFLEX®) es un poliéster termoplástico fuerte y flexible que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente simple.



25 El polímero pertenece a una clase más grande de materiales denominados polihidroxialcanoatos (PHA) que son producidos por numerosos microorganismos (véase, por ejemplo, Steinbüchel A., *et al.* "Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids", *FEMS Microbial Lett.* 128: 219 - 228 (1995)). En la naturaleza, estos poliésteres se producen como gránulos de almacenamiento dentro de las células y sirven para regular el metabolismo energético. Los PHA son también de interés comercial debido a sus propiedades termoplásticas, su biodegradabilidad y su relativa facilidad de producción. En la actualidad se conocen varias vías biosintéticas para producir el P4HB tal como se muestra en la Figura 1.

30 Se ha intentado la síntesis química del P4HB, aunque ha sido imposible producir el polímero con el peso molecular suficientemente elevado que se requiere para la mayoría de las aplicaciones (véanse Hori *et al.*, *Polymer* 36:4703-4705 (1995); Houk *et al.*, *J. Org. Chem.*, 73 (7):2674-2678 (2008); y Moore T., *et al.*, *Biomaterials* 26:3771-3782 (2005)). De hecho, se ha calculado que es termodinámicamente imposible sintetizar químicamente un homopolímero de elevado peso molecular en condiciones normales (Moore *et al.*, *Biomaterials* 26:3771-3782 (2005)). Ejemplos de P4HB de elevado peso molecular y copolímeros del mismo con pesos moleculares promedios en peso en el intervalo de 50 000 a 1 000 000 Da son producidos por Tephra, Inc. de Cambridge, MA, usando métodos de fermentación transgénica.

40 Las patentes de Estados Unidos con n.ºs 6 623 748 y 7 244 442 describen métodos para preparar PAH con muy poca o ninguna endotoxina, que son adecuados para aplicaciones médicas. Las patentes de Estados Unidos con n.ºs 6 548 569, 6 838 493, 6 867 247, 7 268 205, 7 179 883, 7 943 683, WO 09/085823 de Ho *et al.*, y la solicitud WO 11/159784 de Cahil *et al.* describen el uso de PHA para fabricar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB que incluyen 4-hidroxibutirato copolimerizado con 3-hidroxibutirato o ácido glicólico se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º 20030211131 de Martin y Skraly, la patente de Estados Unidos con n.º 6 316 262 de Huisman *et al.*, y la patente de Estados Unidos con n.º 6 323 010 de Skraly *et al.* Se han divulgado métodos para controlar el peso molecular de polímeros PHA producidos mediante métodos biosintéticos en la patente de Estados Unidos con n.º 5 811 272 de Snell *et al.*

50 Se divulgan PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año en las patentes de Estados Unidos con n.ºs 6 548 569, 6 610 764, 6 828 357, 6 867 248, y 6 878 758 de Williams *et al.* y la solicitud WO 99/32536 de Martin *et al.* Se han revisado aplicaciones del P4HB en Williams, S.F., *et al.*, *Polyesters*, III, 4:91-127 (2002), y en Martin, D. *et al.* "Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial", *Biochem. Eng. J.* 16:97-105 (2003). También se han divulgado aplicaciones y dispositivos médicos del P4HB en la solicitud WO 00/56376 de Williams *et al.* Varias patentes que incluyen las patentes de Estados Unidos con n.ºs 6 555 123, 6 585 994, y 7 025 980 describen el uso de PHA en ingeniería y reparación de tejidos.

60 Las morbilidades asociadas al uso de implantes metálicos han estimulado el interés por el desarrollo de implantes cerámicos reabsorbibles que puedan proporcionar un soporte estructural para varias aplicaciones clínicas (incluyendo aplicaciones de soporte de carga y de no soporte de carga) y que proporcione osteointegración a lo

largo del tiempo. Se han desarrollado previamente composiciones biocerámicas reabsorbibles que contienen fosfato tricálcico (TCP), sulfato cálcico y otros materiales biocerámicos basados en sales de fosfato cálcico. Estas incluyen composiciones biocerámicas reabsorbibles derivadas de polímeros reabsorbibles de módulo elevado tales como el PLLA (ácido poli-L-láctico), el PDLLA (ácido poli-DL-láctico) y el PLGA (ácido poliláctico-co-glicólico) que contienen TCP a fin de mejorar la osteointegración del implante, y para ajustar la tasa de reabsorción del implante. Normalmente estos implantes están limitados a un 30 % en volumen o menos de TCP en la composición.

A fin de mejorar adicionalmente la osteointegración de implantes que contienen materiales biocerámicos reabsorbibles sería deseable identificar polímeros degradables que puedan contener materiales biocerámicos a mayores concentraciones. También sería deseable identificar implantes que contienen materiales biocerámicos que incorporen mayores concentraciones de materiales biocerámicos para proporcionar una serie de composiciones de modo que la tasa de reabsorción del implante se pueda adaptar a la curación de los tejidos. Además, sería deseable identificar polímeros degradables que puedan contener materiales biocerámicos que se reabsorban más rápido que el PLLA, que sean más tenaces y menos quebradizos, y que no se rompan para dar metabolitos altamente ácidos *in vivo* que puedan provocar respuestas inflamatorias.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones de materiales biocerámicos con P4HB con osteointegración mejorada, propiedades mecánicas mejoradas y perfiles de osteointegración controlados, que se puedan usar en aplicaciones médicas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar métodos para fabricar implantes biocompatibles derivados de materiales biocerámicos reabsorbibles con P4HB.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar dispositivos fabricados a partir de composiciones biocerámicas con P4HB.

Sumario de la invención

El alcance de la invención viene definido por las reivindicaciones.

Se han desarrollado composiciones para producir implantes que comprenden altas concentraciones de materiales biocerámicos reabsorbibles. Estas composiciones comprenden P4HB que contiene materiales biocerámicos. Una realización preferente comprende P4HB que contiene TCP.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama de vías que llevan a la biosíntesis del poli-4-hidroxitirato. Las enzimas de las vías son: 1. Succínico semialdehído deshidrogenasa, 2. 4-hidroxitirato deshidrogenasa, 3. diol oxidorreductasa, 4. aldehído deshidrogenasa, 5. coenzima A transferasa y 6. PHA sintetasa.

La Figura 2 es una vista en perspectiva de una tachuela hecha con el material de P4HB que contiene el material biocerámico del ejemplo 3.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "poli-4-hidroxitirato", tal como se usa generalmente en el presente documento, significa un homopolímero que comprende unidades de 4-hidroxitirato, producido mediante un proceso de fermentación transgénica, que tiene un peso molecular promedio en peso de entre 1000 y 800 000 Da. Se puede denominar en el presente documento P4HB o biomaterial TephafLEX® (fabricado por Tephaflex, Inc., Lexington, MA).

El término "agente bioactivo" se usa en el presente documento para referirse a agentes terapéuticos, profilácticos y/o diagnósticos. Un agente biológicamente activo es una sustancia usada, por ejemplo, para el tratamiento, prevención, diagnóstico, cura o alivio de una enfermedad o trastorno, una sustancia que influye en la estructura o función del cuerpo, o profármacos, que llegan a ser biológicamente activos o más activos después de situarlos en un entorno fisiológico predeterminado. Los agentes bioactivos incluyen sustancias biológicamente, fisiológicamente o farmacológicamente activas que actúan localmente o sistémicamente en el cuerpo humano o animal. Ejemplos de los mismos pueden incluir, si bien no se limitan a los mismos, fármacos de molécula pequeña, péptidos, proteínas, anticuerpos, azúcares, polisacáridos, nucleótidos, oligonucleótidos, ácido hialurónico y derivados del mismo, aptámeros, ARNip, ácidos nucleicos y combinaciones de los mismos. La expresión "agente bioactivo" incluye uno solo de tales agentes aunque también pretende incluir una pluralidad.

La expresión "material biocerámico" significa un material cerámico adecuado para su uso o sustitución en el cuerpo humano.

El término "biocompatible", tal como se usa generalmente en el presente documento, significa la respuesta biológica al material o dispositivo que es apropiado para la aplicación *in vivo* del dispositivo prevista. Cualquier metabolito de estos materiales también debe ser biocompatible.

- 5 El término "mezcla", tal como se usa generalmente en el presente documento, significa una combinación física de diferentes polímeros, a diferencia de un copolímero constituido por dos o más monómeros diferentes.

La expresión "material cerámico" significa un sólido inorgánico no metálico preparado por la acción del calor y posterior enfriamiento.

- 10 La expresión "peso molecular", tal como se usa generalmente en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw), no al peso molecular promedio en número (Mn), y se mide mediante GPC relativa al poliestireno.

- 15 El término "reabsorbible", tal como se usa generalmente en el presente documento, significa que el material se descompone en el cuerpo y finalmente es eliminado del cuerpo.

La expresión "material biocerámico reabsorbible" significa un material biocerámico que se usa para sustituir o reparar tejido dañado en el cuerpo y que es reabsorbido finalmente de modo que el huésped reemplaza el implante.

- 20 Ejemplos del mismo incluyen fosfato tricálcico (TCP), fosfato cálcico bifásico (BCP), hidroxilapatita, sulfato cálcico, carbonato cálcico, y otros materiales biocerámicos basados en sales de fosfato cálcico, incluyendo vidrios bioactivos compuestos por SiO₂, Na₂O, CaO y P₂O₅ en proporciones específicas.

25 I. Composiciones

Se han desarrollado métodos para producir composiciones biocerámicas que comprenden P4HB que contiene materiales biocerámicos reabsorbibles con una distribución de tamaños de entre 0,1 y 500 micrómetros a cargas de hasta un 72 % en peso y un 50 % en volumen. Estas composiciones biocerámicas se pueden procesar para producir implantes biocompatibles.

- 30

A. Polímero P4HB y copolímeros

Los procesos descritos en el presente documento se pueden usar normalmente con poli-4-hidroxibutirato (P4HB). El P4HB se puede obtener en Tepha, Inc. de Lexington, MA. El polímero puede comprender P4HB mezclado con otros polímeros absorbibles tales como homopolímeros o copolímeros de ácido glicólico, ácido láctico, *p*-dioxanona, carbonato de trimetileno, ϵ -caprolactona o copolímeros que contienen 4HB.

- 35

Los polímeros P4HB tienen un peso molecular promedio en peso que varía de 1000 a 800 000 Da.

- 40 En una realización preferente, el homopolímero P4HB de partida se combina con el material biocerámico mediante dosificación en la proporción deseada en una extrusora de un tornillo o de doble tornillo en la que se mezclan antes de su extrusión en gránulos. Estos gránulos se pueden usar después para producir dispositivos médicos mediante procedimientos existentes usados para polímeros termoplásticos tales como moldeo o extrusión.

45 B. Materiales biocerámicos reabsorbibles

Los materiales biocerámicos reabsorbibles que se pueden usar en los procedimientos descritos en el presente documento deben: (i) ser biocompatibles, (ii) ser reabsorbidos finalmente por el cuerpo, y (iii) permitir la sustitución o la reparación del tejido dañado en el cuerpo. Ejemplos de materiales biocerámicos reabsorbibles incluyen fosfato tricálcico (formas α y β del fosfato tricálcico (TCP) - con una composición nominal de Ca₃(PO₄)₂), fosfato cálcico bifásico (BCP), hidroxilapatita, sulfato cálcico, carbonato cálcico y otros materiales biocerámicos basados en sales de fosfato cálcico. Se pueden usar también vidrios bioactivos. Los vidrios bioactivos incluyen vidrios bioactivos compuestos por SiO₂, Na₂O, CaO y P₂O₅ en proporciones específicas. La selección del material biocerámico y del tamaño de partícula del material biocerámico dependerán en parte de la tasa de reabsorción deseada para el implante. En una realización preferente, el polímero P4HB contiene β -TCP, α -TCP o una combinación de los mismos con un tamaño de partícula nominal de 20 micrómetros. La presente invención se refiere a un dispositivo médico tal como es definido por las reivindicaciones que comprende una composición biocompatible que comprende hasta un 72 % en peso o un 50 % en volumen de la composición de un material biocerámico reabsorbible con una distribución de tamaños de entre 0,1 y 500 micrómetros.

- 50

Los polímeros P4HB se pueden combinar también con otros polímeros o materiales para mejorar las propiedades poliméricas y pueden contener materiales biocerámicos reabsorbibles. El polímero P4HB que contiene materiales biocerámicos puede contener también otros aditivos que incluyen agentes de contraste, marcadores radiopacos o sustancias radiactivas.

- 55

- 60

- 65

II. Métodos de fabricación de dispositivos de un polímero P4HB que contiene materiales biocerámicos reabsorbibles.

A. Combinación del polímero P4HB

5 Se pueden preparar composiciones de polímeros P4HB que contienen materiales biocerámicos reabsorbibles mediante combinación usando una extrusora de un tornillo o de doble tornillo. De forma alternativa, el polímero P4HB se puede disolver en un disolvente, el material biocerámico se dispersa después en la solución de disolvente y el disolvente se elimina mediante evaporación. Los disolventes preferentes incluyen acetona y disolventes clorados tales como cloruro de metileno y cloroformo.

10 Las formulaciones de P4HB comprenden hasta un 70 % en peso o un 50 % en volumen de la composición.

B. Procesamiento de la composición en dispositivos médicos

15 El polímero P4HB que contiene materiales biocerámicos reabsorbibles se puede procesar en estado fundido para producir dispositivos médicos. En una realización preferente, los dispositivos se pueden moldear o extruir por inyección.

20 Las composiciones de polímero P4HB que contiene materiales biocerámicos reabsorbibles tienen valores del módulo de elasticidad o de compresión mayores que para los polímeros solos. Una ventaja particular de usar el polímero P4HB es la capacidad para preparar composiciones con altos porcentajes de carga biocerámica que no son quebradizas. Al contrario que otros polímeros degradables tales como el PLLA, el poli-3-hidroxibutirato (P3HB, denominado también PHB) y el polihidroxibutirato-co-valerato (PHBV), que son materiales relativamente quebradizos, el polímero P4HB puede ayudar a endurecer la composición biocerámica resultante. Esto significa que, para la misma carga de material biocerámico, las composiciones preparadas con P4HB son menos quebradizas que las preparadas con PLLA, por ejemplo. La mejora de la tenacidad de un implante es particularmente importante para prevenir la rotura del implante durante el proceso de implante o antes de que finalice la curación.

30 Los implantes hechos de polímero P4HB que contiene materiales biocerámicos reabsorbibles tienen propiedades sustancialmente mejoradas para muchas aplicaciones médicas con respecto a las mismas composiciones hechas de termoplásticos degradables quebradizos.

35 Si se desea, a los implantes hechos de composiciones de polímero P4HB que contiene materiales biocerámicos reabsorbibles se les puede incorporar agentes bioactivos. Estos se pueden añadir durante el proceso de formulación, durante el procesado en piezas moldeadas o mediante revestimiento/impregnación de los implantes.

40 Los implantes hechos de composiciones de polímero P4HB que contienen hasta un 72 % en peso o un 50 % en volumen de materiales biocerámicos reabsorbibles se pueden usar en los siguientes dispositivos médicos: anclajes de sutura, tornillos, clavos, placas óseas, tornillos de interferencia, tachuelas, sistemas de fijación, remaches, grapas, soportes de ingeniería de tejidos, dispositivo reparador del manguito rotador, dispositivos de reparación meniscal, dispositivo de reparación/regeneración tisular guiada, dispositivo de reparación de cartílagos articulares, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de ligamentos, dispositivo de fijación para un implante, dispositivo de fijación para dispositivos de cirugía plástica (que incluyen dispositivos para la fijación de dispositivos de reconstrucción y cosmética facial y mamaria), dispositivo de fijación para una malla quirúrgica, dispositivo de reconstrucción facial, dispositivos de fusión espinal, dispositivo para el tratamiento de la osteoartritis, dispositivos de formación de imágenes, y sustituto de injerto óseo.

Los métodos de fabricación se demuestran con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

50 Ejemplo 1: Combinación de P4HB y β -TCP

Se combinó P4HB (Mw de 350 kDa) con β -TCP usando una extrusora de doble tornillo Leistritz con cargas de β -TCP en peso (% en peso) del 8,5 %, 38 % y 69 % (correspondientes a cargas en volumen (% en volumen) del 3,4 %, 19 %, y 45 %).

55 El β -TCP tenía un tamaño de partícula medio de 20 ± 5 micrómetros con un 98 % de las partículas que tenía un diámetro inferior a 75 micrómetros. Cumplía la norma ASTM F1088 con una pureza, medida mediante difracción de rayos X de > 99 %. La temperatura del cilindro de la extrusora aumentó de 100 °C en la zona de alimentación a 190 °C en el troquel. Los tornillos se hicieron girar a 135 r.p.m. Los filamentos extruidos se enfriaron en un baño de agua antes de ser granulados. El contenido de cenizas de las composiciones combinadas, que incluyen el P4HB puro, se muestra en la Tabla 1.

60

Tabla 1: Contenido de cenizas del P4HB combinado con β -TCP

β -TCP -Nominal % en peso	P4HB - Real		β -TCP - Real	
	% en peso	% en volumen	% en peso	% en volumen
0	100	100	0	0
10	91,5	96,6	8,5	3,4
40	62	81	38	19
72	31	55	69	45

Ejemplo 2: Moldeo por inyección del P4HB combinado con β -TCP

5 Se moldearon por inyección dos piezas de ensayo con forma de hueso de perro usando un dispositivo de moldeo por inyección Arburg modelo 221 a partir de las cuatro muestras que se dan en la Tabla 1 del Ejemplo 1 después de secar las muestras en un horno de vacío a temperatura ambiente durante 48 horas. La temperatura del cilindro aumentó de 170 °C en la zona de alimentación a 200 °C al final del cilindro. La temperatura del molde se mantuvo a 32 °C. Las muestras con forma de hueso de perro se ensayaron para cada composición a fin de determinar las propiedades de elasticidad, al menos por triplicado, usando una máquina de ensayo MTS con una velocidad del cabezal transversal de 5,08 cm/min (2 in/min).

15 Las propiedades de elasticidad para cada composición se muestran en la Tabla 2. En particular, el módulo de la composición combinada aumenta a medida que aumenta el porcentaje de β -TCP en la composición.

Tabla 2: Resultados de los ensayos de elasticidad para huesos de perro de P4HB que contiene β -TCP a diferentes concentraciones

PHA	en volumen %	en peso %	Módulo (psi)	Límite elástico (psi)	Alargamiento al límite elástico (%)	Tensión de rotura (psi)	Alargamiento a la rotura (%)
PHA extruído	0	0	48 600	3070	15	5200	230
PHA 4	3,4	8,5	54 000	3170	12	4800	190
PHA 20	19	38	81 900	3000	14	3300	92
PHA 50	45	69	193 500	2170	1		4

20 [en la Tabla 2, 1 psi se corresponde con 6894,7572931783 Pa]

Ejemplo 3: Moldeo por inyección de tornillos de interferencia de P4HB combinado con β -TCP

El P4HB se combinó con β -TCP para proporcionar una composición con un 53 % en peso de β -TCP.

25 La viscosidad intrínseca de la formulación antes del moldeo por inyección era de 1,79 dl/g. Se moldearon por inyección tornillos de interferencia con un diámetro de 7 mm y una longitud de 20 mm. Tras el moldeo por inyección de los tornillos la viscosidad intrínseca de la composición era esencialmente idéntica, lo que indicaba una pequeña reducción del peso molecular durante el proceso de moldeo por inyección. Para efectuar ensayos comparativos, se moldearon tornillos con el mismo diseño a partir de P4HB solo.

30 La resistencia a la torsión de los tornillos se determinó introduciendo el extremo del tornillo en una resina epoxi y midiendo el momento máximo conseguido por el destornillador antes de la rotura. Para el tornillo biocompuesto, el promedio de los tres tornillos ensayados dio un valor de 14,0 Ncm. Para el tornillo de P4HB, el promedio de los tres ensayos dio 7,3 Ncm. A efectos comparativos, se ensayó también un tornillo de biointerferencia de Arthrex compuesto por PLLA. Esto dio un momento de rotura promedio de 12,1 Ncm.

Ejemplo 4: Combinación de P4HB con carbonato cálcico (ejemplo comparativo que no forma parte de la invención)

40 Se usó una micromezcladora de doble tornillo DSM Xplore® de 15 cm³ para combinar P4HB con un 44 % en peso de carbonato cálcico a una temperatura de 220 °C. El carbonato cálcico tenía un tamaño de partícula nominal de 10 micrómetros.

45 La varilla de material extruído de la micromezcladora se recogió y el ensayo de elasticidad mostró que tenía un módulo de 130 MPa y un alargamiento a la rotura del 239 %, lo que demostraba que el material combinado era

dúctil.

Ejemplo 5: Tachuela para fijar una malla quirúrgica plástica

5 Se produjeron varillas del material compuesto del Ejemplo 3 al mismo tiempo que se realizó el moldeo por inyección de los tornillos de interferencia. Estas varillas se mecanizaron después usando un torno para producir tachuelas. El diseño y las dimensiones (en mm) de las tachuelas se muestran en la Figura 2.

10 Se hicieron agujeros en sustituto de hueso y hueso de vaca usando taladros y punzones y se demostró que la tachuela se podía usar para mantener una malla reabsorbible en su sitio. Se produjeron también tachuelas con este diseño a partir de material de PHA sin carga cerámica. Las tachuelas con este diseño son adecuadas para su uso en procedimientos de cirugía plástica tales como el levantamiento de las cejas para fijar la malla al cráneo.

Ejemplo 6: Análisis de la distribución del TCP en una mezcla P4HB/TCP y un dispositivo P4HB/TCP

15 La distribución del TCP en un gránulo de P4HB/TCP y en un clavo de P4HB/TCP se caracterizó mediante espectroscopía de energía dispersiva (EDS). Cada muestra de ensayo se introdujo en parafina y se cortó transversalmente usando un micrótopo. Para cada artículo se obtuvieron secciones transversales en dirección longitudinal y transversal. Los artículos de ensayo se analizaron mediante EDS para verificar la ausencia de material extraño y para cartografiar las localizaciones de las partículas de TCP en el medio polimérico. Se recogieron
20 microfotografías de la retrodispersión electrónica con una ampliación de 75X y 500X de cada uno de los artículos de ensayo a fin de examinar el patrón de distribución general de las partículas de TCP. Se encontró que las partículas de TCP de ambas muestras de ensayo estaban distribuidas uniformemente a lo largo del medio polimérico.

25 **Ejemplo 7: Evaluación de la reacción tisular local a clavos de P4HB/TCP en un modelo de defecto tibial en conejos y de la conservación de la resistencia a la cizalla y la pérdida de peso molecular en un bolsillo subcutáneo**

30 El fin de este estudio era ensayar la respuesta local en un hueso a un clavo de P4HB/TCP implantado y, adicionalmente, la conservación de la resistencia y la pérdida de peso molecular de clavos de P4HB/TCP implantados subcutáneamente. Los artículos de ensayo eran clavos de P4HB/TCP de 2 x 70 mm. Para la implantación de hueso, se usaron como controles clavos reabsorbibles Orthosorb® (poli-*p*-dioxanona (PDS)) que medían 2 x 40 mm.

35 Se crearon en la tibia dos defectos bilaterales con un taladro y se introdujo en ellos el artículo de ensayo (n = 10) en un lado y un artículo de control (n = 10) en el otro. Los artículos de ensayo y de control eran implantes cilíndricos de aproximadamente 2 mm de diámetro y 6 mm de longitud. Además, cada animal tenía dos varillas, de aproximadamente 2 x 35 mm, del material de ensayo implantadas en bolsillos subcutáneos separados sobre la espalda dorsal que se recuperaron en una necropsia.

40 En la necropsia, después de un periodo de vida de 4 semanas, los sitios del defecto tibial se extrajeron, se colocaron en formalina y se procesaron para un análisis histopatológico convencional. De cada implante se preparó una sección, cada una de las cuales se tiñó con hematoxilina/eosina (H&E). Cada sitio fue analizado por un patólogo para determinar la reacción tisular local y cualquier signo de desarrollo y crecimiento óseo. El artículo de ensayo implantado subcutáneamente se evaluó macroscópicamente para determinar la formación de cápsulas y otros
45 signos de irritación y después se ensayó para determinar la conservación del peso molecular mediante GPC con respecto al poliestireno y la resistencia a la cizalla.

50 Los clavos de P4HB/TCP en el modelo de taladrado tibial en conejos para evaluar la reacción tisular local a los implantes óseos a las 4 semanas se encontró que no eran irritantes cuando en comparación con el artículo de control. Se encontró que los clavos de P4HB/TCP implantados subcutáneamente habían conservado un 92 % de su resistencia a la cizalla y un 87 % de su peso molecular promedio en peso original después de 4 semanas *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que comprende una composición biocompatible que comprende un homopolímero poli-4-hidroxibutirato (P4HB) producido mediante un proceso de fermentación transgénica, que tiene un peso molecular promedio en peso de entre 1000 y 800 000 Da, y hasta un 72 % en peso o un 50 % en volumen de la composición de un material biocerámico reabsorbible que tiene una distribución de tamaños de entre 0,1 y 500 micrómetros, y que tiene un módulo de elasticidad de $> 0,34$ GPa ($> 50\ 000$ psi), seleccionándose el dispositivo entre el grupo que consiste en un anclaje de sutura, tornillo, clavo, placa ósea, tornillo de interferencia, tachuela, sistema de fijación, remaches, grapas, soporte de ingeniería de tejidos, dispositivo reparador del manguito rotador, dispositivo de reparación meniscal, dispositivo de reparación /regeneración tisular guiada, dispositivo de reparación de cartílagos articulares, dispositivo de reparación de tendones, dispositivo de reparación de ligamentos, dispositivo de fijación para un implante, dispositivo de fijación para dispositivos de cirugía plástica, que incluyen dispositivos de reconstrucción y cosmética facial y mamaria, dispositivo de fijación para una malla quirúrgica, dispositivo de reconstrucción facial, dispositivo de fusión espinal, dispositivo para el tratamiento de la osteoartritis, dispositivo de obtención de imágenes y sustituto de injerto óseo.
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material biocerámico es un α -fosfato tricálcico (TCP), β -TCP, una combinación de α -TCP y β -TCP, sulfato cálcico, carbonato cálcico o un material biocerámico basado en sales de fosfato cálcico.
3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende una mezcla de uno o más polímeros con el homopolímero P4HB.
4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los polímeros son reabsorbibles y, opcionalmente, en donde uno o más polímeros se derivan de monómeros de ácido glicólico, glicólida, ácido láctico, lactida, p -dioxanona, carbonato de trimetileno o ϵ -caprolactona.
5. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, dispositivo que se forma mediante moldeo por inyección de la composición, extrusión de la composición o mediante mecanizado de una forma moldeada de la composición.
6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dispositivo de fijación es adecuado para su uso en la fijación de una malla quirúrgica al hueso o para el levantamiento de cejas.
7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo adicionalmente el dispositivo un agente bioactivo, un agente de contraste, un marcador radiopaco y/o una sustancia radiactiva.
8. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agente bioactivo es un fármaco de molécula pequeña, un péptido, una proteína, un anticuerpo, un azúcar, un polisacárido, un nucleótido, un oligonucleótido, ácido hialurónico o derivados del mismo, un aptámero, ARNip o un ácido nucleico.
9. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, dispositivo que se forma mediante extrusión de la composición o mediante mecanizado de una forma extruída de la composición.
10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición biocompatible se obtiene mediante combinación de P4HB con carbonato cálcico a una temperatura de $220\ ^\circ\text{C}$.
11. Un método para preparar el dispositivo biocompatible de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende: (a) proporcionar polvo o gránulos del homopolímero poli-4-hidroxibutirato y el material biocerámico, calentar hasta una temperatura de fusión en el intervalo de 150 a $300\ ^\circ\text{C}$, extruir la composición fundida y formar el dispositivo; (b) moldear por inyección, a una temperatura de fusión en el intervalo de 150 a $300\ ^\circ\text{C}$, el homopolímero P4HB y el material biocerámico y formar el dispositivo; (c) mezclar en un disolvente el homopolímero P4HB con el material biocerámico y formar el dispositivo; o (d) mecanizar una varilla moldeada de la composición para producir el diseño de dispositivo requerido.

Vías biosintéticas que llevan al P4HB

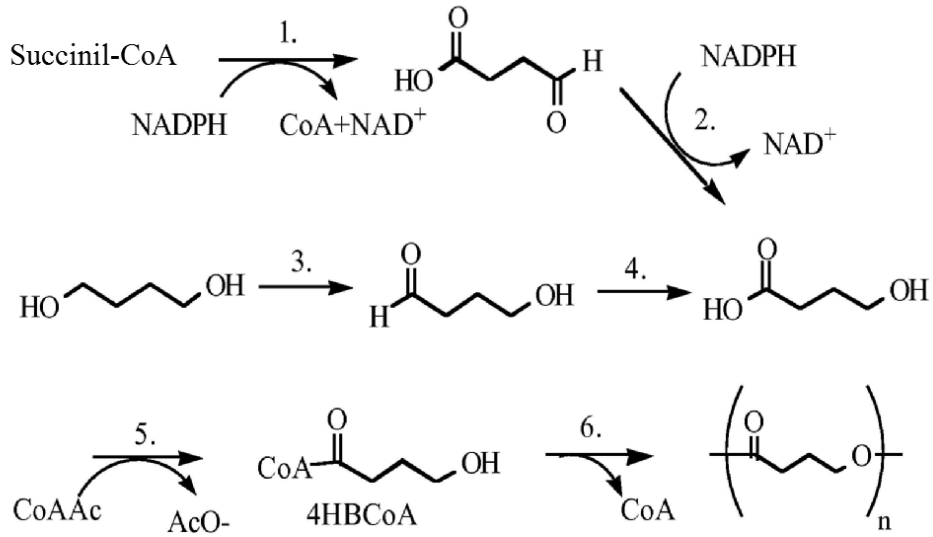


FIG. 1

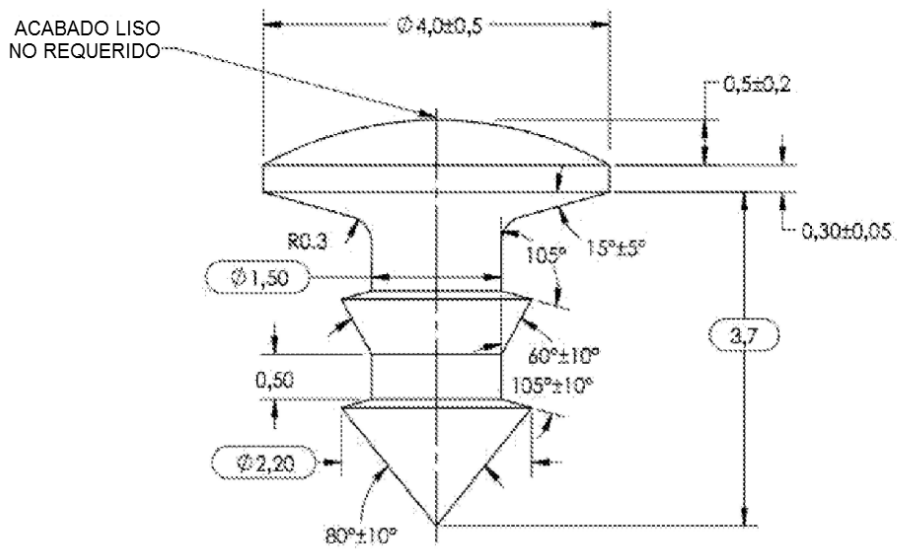


FIG. 2