

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 803**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/18** (2006.01)  
**A61L 29/06** (2006.01)  
**A61L 31/06** (2006.01)  
**A61L 15/26** (2006.01)  
**A61L 27/48** (2006.01)  
**A61L 27/12** (2006.01)  
**A61L 31/12** (2006.01)  
**A61L 29/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2014** E 17189272 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020** EP 3305338

54 Título: **Implantes médicos de poli-4-hidroxibutirato termoformados**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.02.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BERNASCONI, MATTHEW;**  
**CONNELLY, DENNIS W.;**  
**RIZK, SAID;**  
**MARTIN, DAVID P. y**  
**WILLIAMS, SIMON F.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 805 803 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**

Implantes médicos de poli-4-hidroxitirato termoformados

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente al termoformado de poli-4-hidroxitirato, las composiciones utilizadas para producir estos termoformas y los procesos utilizados para producir estas termoformas, así como su uso en muchos tipos de aplicaciones de implantes, incluyendo tratamiento de heridas, cirugía general incluyendo reparaciones de hernias y dispositivos antiadherentes, ingeniería de tejidos, cirugía plástica y reconstructiva, administración de medicamentos, reconstrucción del piso pélvico, reparación de nervios, cirugía ortopédica, colocación de stent, cirugía periodontal, cirugía oral y cirugía vascular y cardiovascular.

**Antecedentes de la invención**

El termoformado es un proceso de fabricación en el que una lámina de plástico se calienta a una temperatura de conformado flexible, se conforma en una forma específica en un molde y se recorta para crear un producto utilizable. La lámina, o "película" cuando se refiere a calibres más delgados y ciertos tipos de materiales, se calienta en un horno a una temperatura lo suficientemente alta como para que pueda estirarse en un molde o enfriarse hasta obtener una forma acabada. En su forma más simple, se puede usar una pequeña máquina de mesa o de laboratorio para calentar secciones pequeñas de plástico y estirarlas sobre un molde usando vacío. Este método se usa a menudo para partes de muestras y prototipos. En aplicaciones complejas y de gran volumen, se utilizan máquinas de producción muy grandes para calentar y formar la lámina de plástico y recortar las piezas formadas a partir de la lámina en un proceso continuo de alta velocidad y puede producir muchos miles de piezas terminadas por hora, dependiendo del tamaño de la máquina y el molde y el tamaño de las piezas que se forman.

El termoformado difiere del moldeo por inyección, el moldeo por soplado, el moldeo rotacional y otras formas de procesamiento de plásticos. El termoformado de calibre fino se usa principalmente en la fabricación de vasos desechables, recipientes, tapas, bandejas, blísteres, envases de tipo estuche y otros productos para la industria alimentaria, médica y minorista en general. El termoformado de calibre grueso se usa para fabricar piezas tan diversas como paneles de puertas y salpicaderos de vehículos, revestimientos de refrigeradores, cajas de vehículos industriales y plataformas de plástico.

En el método más frecuente de termoformado continuo de gran volumen de productos de calibre fino, la lámina de plástico se alimenta desde un rodillo o desde un extrusor a un conjunto de cadenas de indexación que incorporan pasadores o espigas que perforan la lámina y la transportan a un horno para calentar a temperatura de conformado. La lámina calentada se indexa a continuación en una estación de conformado donde un molde de acoplamiento y una caja de presión se cierran sobre la lámina, después se aplica vacío para eliminar el aire atrapado y para extraer el material dentro o sobre el molde junto con aire presurizado para conformar el plástico en la forma detallada del molde. Después de un ciclo de forma corta, se activa una ráfaga de presión de aire inverso desde el lado del vacío del molde a medida que se abre la herramienta de conformado, comúnmente denominada como expulsión de aire, para romper el vacío y ayudar a las partes conformadas a salir del molde. También se puede utilizar una placa separadora en el molde cuando se abre para la eyección de partes más detalladas o de aquellas con áreas rebajadas de extracción negativa. La lámina que contiene las piezas formadas se indexa en una estación de recorte en la misma máquina, donde un troquel corta las partes de la banda de la lámina restante, o indexa en una prensa de recorte separada donde se recortan las piezas formadas. La lámina continua que queda después de recortar las piezas formadas se enrolla generalmente en un carrete de recogida o se alimenta a un granulador en línea para reciclar.

Cada polímero tiene diferentes propiedades. No todos los polímeros son adecuados para termoformado. Se prefieren polímeros amorfos, las temperaturas de fusión son críticas y las propiedades físicas tienen un impacto significativo sobre los productos resultantes. Los materiales más frecuentes que se utilizan son los termoplásticos como el polipropileno.

Existe una necesidad de polímeros biodegradables, fuertes y flexibles que puedan procesarse mediante termoformado. El documento WO 2007/092417 de Rizk describe composiciones de ácido poliláctico ("PLA") endurecidas con P4HB que tienen propiedades deseables para el termoformado, pero el PLA es relativamente inflexible. El documento WO 2011/071666 de Wei divulga métodos para preparar composiciones termoformables de PHA y PLA mediante reticulación, que incluyen P4HB reticulado con PLA. El documento WO 2009/137730 de Uradnisheck divulga composiciones de PHA para termoformado, que incluyen PHA que contienen monómeros de 4-hidroxitirato, métodos para termoformar PHA con temperaturas de transición vítrea de aproximadamente 55 °C y puntos de fusión de aproximadamente 155 °C, y métodos para tratar térmicamente artículos terminados a 105 °C, o métodos para tratar térmicamente el polímero de bajo punto de fusión P4HB y termoformas de P4HB. La patente US-5.834.582 de Sinclair divulga composiciones de materiales degradables y modificadores no tóxicos que pueden termoformarse. La patente EP 1136510 de Datta y Siegmann divulga una lista muy larga de polímeros bioabsorbibles, que incluyen un polímero de hidroxitirato (el nombre común del poli-3-hidroxitirato), que pueden termoformarse.

El documento US 6.828.357 desvela dispositivos médicos que comprenden un polihidroxicanoato, preferentemente poli-4-hidroxitirato. Los dispositivos pueden estar hechos de P4HB mediante diversas técnicas de procesamiento tales como procesamiento en estado fundido o moldeado por compresión. El P4HB puede estar orientado de forma uniaxial. Los polihidroxicanoatos pueden usarse también para revestir otros dispositivos y materiales, por ejemplo, un andamio celular. El revestimiento puede llevarse a cabo por ejemplo por técnicas en estado fundido o laminación.

El P4HB tiene propiedades completamente diferentes comparado con el P3HB ("PHB"), el PLA y los copolímeros de los mismos. Por ejemplo, el PHB tiene un punto de fusión de 180 °C frente a un punto de fusión de aproximadamente 60 °C del P4HB. Los polímeros también tienen temperaturas de transición vítrea y propiedades mecánicas sustancialmente diferentes. El P4HB tiene una temperatura de transición vítrea de -55 °C. El PHB es un polímero relativamente duro y quebradizo con una extensión a la rotura de solo un pequeño porcentaje, mientras que el P4HB es un polímero extensible fuerte con una extensión a la rotura de aproximadamente 1.000 %. El P4HB tiene usos muy diferentes al P3HB, y de los copolímeros de P4HB con polímeros tales como PLA y P3HB, así como en cuanto a los requisitos de procesamiento significativamente diferentes.

Por lo tanto, actualmente no existe ninguna divulgación sobre cómo se puede termoformar el P4HB, las propiedades de las películas o láminas de P4HB necesarias para el termoformado, las viscosidades intrínsecas de P4HB que pueden procesarse mediante termoformado, la pérdida de viscosidad intrínseca al termoformado del P4HB, las condiciones necesarias para el termoformado de P4HB, las propiedades de las termoformas de P4HB, tales como la resistencia a la tracción, la resistencia al estallido, el alargamiento hasta la rotura, la resistencia a la flexión y el módulo de tracción, producidas por termoformado, o los beneficios del termoformado de P4HB. Tampoco se divulga el uso de termoformado del P4HB para producir laminados con propiedades deseables.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un implante médico que comprende una termoforma conformada de homopolímero de poli-4-hidroxitirato que es obtenible mediante un proceso que comprende calentar una película o lámina de poli-4-hidroxitirato a una temperatura de 51,9 °C a 150 °C y estirar la película o lámina sobre un molde mediante medios neumáticos o mecánicos o combinaciones de los mismos para fabricar la termoforma conformada, en el que la película o lámina de poli-4-hidroxitirato está orientada en una o más direcciones durante el termoformado y en el que el homopolímero de poli-4-hidroxitirato tiene una temperatura de transición vítrea entre -45 °C y -65 °C.

Es todavía un objetivo adicional de la invención proporcionar termoformas laminadas con películas y láminas de P4HB y métodos para producir tales laminados.

### 35 **Sumario de la invención**

El alcance de esta invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los productos termoformados de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia.

Se han desarrollado métodos para producir termoformas que incluyen el P4HB. Estas termoformas se producen a partir de películas y láminas que incluyen P4HB, en las que la viscosidad intrínseca del P4HB es inferior a 3,5 dl/g, pero superior a 0,35 dl/g, y las termoformas se producen a una temperatura igual o superior al punto de reblandecimiento del P4HB, y más preferiblemente a una temperatura más alta que el punto de fusión del P4HB. Una realización preferida incluye una termoforma de P4HB en la que una película o una lámina, que incluyen un polímero de P4HB, se termoforman a una temperatura entre su punto de fusión y 150 °C. En una realización particularmente preferida, la termoforma es un laminado hecho de una película de P4HB y una malla de P4HB.

### 50 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra la estructura química del poli-4-hidroxitirato.

### **Descripción detallada de la invención**

#### 55 **Definiciones**

"Agente bioactivo" se usa en la presente memoria para referirse a agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico, tales como agentes que promueven la cicatrización y la regeneración del tejido del hospedador y agentes terapéuticos que previenen, inhiben o eliminan una enfermedad o trastorno.

"Biocerámico" significa un compuesto cerámico adecuado para uso o sustitución en el cuerpo humano.

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

"Mezcla" como se usa generalmente en la presente memoria significa una combinación física de diferentes polímeros, a diferencia de un copolímero formado por dos o más monómeros diferentes.

5 La "resistencia al estallido" tal como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se determina de acuerdo con la norma ASTM D6797-02 (Método de ensayo normalizado para la resistencia al estallido de tejidos con prueba de estallido por bola con frecuencia de extensión constante (CRE)) en condiciones ambientales usando un aparato de estallido por bola con una abertura circular de 1,6 cm y una sonda semicircular de 1 cm de diámetro.

10 "Cerámico" significa un sólido inorgánico no metálico preparado mediante la acción del calor y el posterior enfriamiento.

"Copolímeros de poli-4-hidroxibutirato" como se usa generalmente en la presente memoria significa cualquier polímero que incluye 4-hidroxibutirato con una o más unidades de ácido hidroxiácido diferentes.

15 "Implante" como se usa generalmente en la presente memoria incluye dispositivos médicos que se utilizan *in vivo* así como aquellos que entran en contacto con la superficie del cuerpo o se insertan en cualquier orificio del cuerpo.

20 "Peso molecular" como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere al peso molecular promedio en peso (Pm), no al peso molecular promedio en número (Mn), y se mide mediante GPC con relación al poliestireno.

25 "Poli-4-hidroxibutirato" como se usa generalmente en la presente memoria significa un homopolímero que incluye unidades de 4-hidroxibutirato. Se puede hacer referencia en la presente memoria como biomaterial de P4HB o TephaFLEX® (fabricado por Tepha, Inc., Lexington, MA).

30 "Reabsorbible", como se usa generalmente en la presente memoria, significa que el material se descompone en el cuerpo y finalmente se elimina del cuerpo. Los términos "reabsorbible", "degradable", "erosionable" y "absorbible" se utilizan indistintamente en la bibliografía de este campo, con o sin el prefijo "bio". En la presente memoria, estos términos se usarán indistintamente para describir el material descompuesto y gradualmente absorbido o eliminado por el cuerpo, independientemente de si la degradación se debe principalmente a la hidrólisis o está mediada por procesos metabólicos.

35 "Punto de reblandecimiento", como se usa en la presente memoria, significa el punto de reblandecimiento de Vicat determinado según el método de ensayo ASTM D1525-09. El punto de reblandecimiento se mide como la temperatura a la que se penetra un polímero hasta una profundidad de 1 mm con una aguja con un extremo plano con una sección transversal circular o cuadrada de 1 mm<sup>2</sup> bajo una carga de 9,81 N.

40 "Termoformado", como se usa en la presente memoria, se refiere a un método para preparar un artículo con forma, formado a partir de una lámina, película o construcción similar termoplástica. En el termoformado, la lámina, la película o una construcción similar se calienta, se estira sobre un molde o sustancia y se mantiene en su lugar hasta que se solidifica. El termoformado incluye formación de vacío, formación de presión, formación de doble lámina, drapeado, soplado libre, doblez de lámina simple, etc.

## 45 I. Composición

Se han desarrollado métodos para preparar termoformas a partir de láminas y películas que incluyen P4HB a temperaturas de o por encima del punto de reblandecimiento del P4HB, y más preferiblemente a la temperatura de o por encima de la temperatura de fusión del P4HB. Estas termoformas se pueden usar como implantes biocompatibles o se pueden convertir en implantes biocompatibles mediante un procesamiento posterior.

### 50 A. Homopolímero de P4HB

55 El poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y sus copolímeros se pueden producir usando métodos de fermentación transgénica, véanse, por ejemplo, los documentos de patente US-6.548.569, Williams et al., y son producidos comercialmente, por ejemplo, por Tepha, Inc. (Lexington, MA). El poli-4-hidroxibutirato (P4HB, TephaFLEX® biomaterial) es un poliéster termoplástico fuerte y flexible que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente simple como se muestra en la Figura 1.

60 El polímero pertenece a una clase más amplia de materiales llamados 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. También son de interés comercial debido a sus propiedades termoplásticas, biodegradabilidad y relativa facilidad de producción.

65 Se ha intentado la síntesis química de P4HB, pero ha sido imposible producir el polímero con un peso molecular suficientemente alto que es el necesario para la mayoría de las aplicaciones, incluido el procesamiento de fusión

(véase Hori, Y., et al., Polymer 36:4703-4705 (1995); Houk, K.N., et al., J. Org. Chem., 2008, 73 (7), 2674-2678 y Moore, T., et al., Biomaterials 26:3771-3782 (2005)). De hecho, se ha calculado que es termodinámicamente imposible sintetizar químicamente un homopolímero de alto peso molecular en condiciones normales (Moore, T., et al., Biomaterials 26: 3771-3782 (2005)). La síntesis química de P4HB produce oligómeros oleosos de cadena corta que carecen de las propiedades termoplásticas deseables de los polímeros de P4HB de alto peso molecular producidos por métodos biosintéticos.

Las patentes US-6.245.537, US-6.623.748, US-7.244.442 y US-8.231.889 describen métodos para fabricar PHA con poca o ninguna endotoxina, que son adecuados para aplicaciones médicas. Las patentes US-6.548.569, US-6.838.493, US-6.867.247, US-7.268.205, US-7.179.883, US-7.268.205, US-7.553.923, US-7.618.448 y US-7.641.825 y WO 2012/064526 describen el uso de PHA para fabricar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB que incluyen 4-hidroxitirato copolimerizado con 3-hidroxitirato o ácido glicólico (patente US-8.039.237 de Martin and Skraly, patente US-6.316.262 de Huisman et al., y la patente US-6.323.010 de Skraly et al.). Los métodos para controlar el peso molecular de los polímeros de PHA han sido divulgados en la patente US-5.811.272 de Snell et al.

Los PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año son divulgados por la patente US-6.548.569, US-6.610.764, US-6.828.357, US-6.867.248 y US-6.878.758 de Williams et al. y el documento WO 99/32536 de Martin et al. Las aplicaciones de P4HB han sido revisadas en Williams, S.F., et al., Polyesters, III, 4: 91-127 (2002)), y por Martin, D. et al. Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial, Biochem. Eng. J. 16:97-105 (2003). Los dispositivos médicos y las aplicaciones de P4HB también han sido divulgados en el documento WO 00/56376 de Williams et al. Varias patentes incluyendo las patentes US-6.555.123, US-6.585.994 y US-7.025.980 describen el uso de PHA en la reparación e ingeniería de tejidos. Las patentes US-8.034.270, US-8.016.883, US-8.287.909, WO 2011/119742 y WO 2011/159784 divulgan fibras, telas no tejidas y textiles fabricados mediante extrusión por fusión de P4HB.

Los procesos descritos en la presente memoria se usan con poli-4-hidroxitirato (P4HB). El homopolímero de P4HB se puede obtener de Tepha, Inc. de Lexington, MA, EE. UU. El homopolímero de P4HB puede tener un peso molecular medio ponderado,  $P_m$ , dentro del intervalo de 50 kDa a 1.200 kDa (por GPC con respecto al poliestireno) y más preferiblemente de 100 kDa a 1000 kDa e incluso más preferiblemente de 100 kDa a 600 kDa.

En un método preferido, el P4HB puede convertirse en gránulos antes de fabricar una película o una lámina adecuada para termoformado.

El polímero de P4HB también se puede usar en forma de polvo o granular.

En una realización particularmente preferida, los pellets o gránulos de polímero de P4HB que se usan para preparar la película o la lámina para termoformado tienen viscosidades intrínsecas que varían de 0,35 a 3,5 dl/g. La viscosidad intrínseca del polímero de P4HB puede determinarse usando un aparato de HPLC Agilent serie 1100 equipado con un sistema detector triple Agilent (Agilent 390-LC Multi Detector Suite). El detector triple está equipado con un detector de dispersión de luz láser (LS), un detector de índice de refracción (RI) y un detector de viscosidad (Vis). Se pueden preparar muestras de polímero a 1 mg/ml en cloroformo, y se inyectan 100  $\mu$ l de las soluciones en una columna Polymer Labs, PLgel (5 micrómetros, C mixta, 300 x 7,5 mm) y se eluye a 1 ml/min. Los valores de viscosidad intrínseca se pueden determinar utilizando el software Cirrus™ GPC/Multi Detector.

## **B. Incorporación de aditivos en P4HB y mezclas de los mismos**

Ciertos aditivos pueden incorporarse en el homopolímero de P4HB y las mezclas de P4HB antes de convertir estas composiciones en películas o láminas. Preferiblemente, estos aditivos se incorporan durante el proceso de combinación para producir los gránulos para su extrusión en películas y láminas. En otra realización, estos aditivos se pueden incorporar usando un proceso basado en solución, por ejemplo, la película o la lámina se puede moldear a partir de soluciones que incluyen P4HB y aditivos. En una realización preferida, los aditivos son biocompatibles, y aún más preferiblemente, los aditivos son tanto biocompatibles como reabsorbibles.

En una realización, los aditivos pueden ser agentes nucleante y/o plastificantes. Estos aditivos se pueden añadir en cantidad suficiente para producir el resultado deseado. En general, estos aditivos se pueden agregar en cantidades de hasta 20 % en peso. Se pueden incorporar agentes nucleante para aumentar la velocidad de cristalización del homopolímero de P4HB o la mezcla de P4HB. Tales agentes se pueden usar para mejorar las propiedades mecánicas de las películas, láminas y termoformas resultantes, y para reducir los tiempos de ciclo. Los agentes nucleantes preferidos incluyen, pero sin limitarse a, sales de ácidos orgánicos tales como citrato de calcio, polímeros u oligómeros de polímeros y copolímeros de PHA, polímeros de alto punto de fusión tales como PGA, talco, mica micronizada, carbonato de calcio, cloruro de amonio y aminoácidos aromáticos tales como tirosina y fenilalanina. Los plastificantes que pueden incorporarse incluyen, pero sin limitarse a, maleato de di-n-butilo, laureto de metilo, fumarato de dibutilo, maleato de di(2-etilhexilo) (dioctilo), parafina, dodecanol, aceite de oliva, aceite de soja, politetrametilenglicoles, oleato de metilo, oleato de n-propilo, oleato de tetrahidrofurfurilo, aceite de linaza epoxidado, epoxilato de 2-etilhexilo, triacetato de glicerol, linoleato de metilo, fumarato de dibutilo, ricinoleato de metilo y acetilo, citrato de acetil tri(n-butilo), citrato de acetil trietilo, tri(n-butil)citrato, citrato de trietilo, bis(2-hidroxietil)dimerato, ricinoleato de butilo, tri(acetil

ricinoleato) de glicerilo, ricinoleato de metilo, ricinoleato de n-butil-acetilo, propilenglicol ricinoleato, dietil-succinato, adipato de diisobutilo, azelato de dimetilo, di(n-hexil)azelato, fosfato de tri-butilo y mezclas de los mismos. Los plastificantes particularmente preferidos son ésteres de citrato.

- 5 En otra realización preferida, los aditivos son agentes de contraste, marcadores radiopacos o sustancias radiactivas. Estos aditivos también se pueden incorporar al homopolímero de P4HB y a la mezcla de P4HB antes de preparar las láminas o películas para termoformado o después del termoformado.

- 10 En otra realización preferida más, los aditivos son compuestos cerámicos, más preferiblemente biocerámicos y aún más preferiblemente compuestos biocerámicos reabsorbibles. Los ejemplos de compuestos biocerámicos reabsorbibles que pueden incorporarse en las mezclas con P4HB incluyen fosfato tricálcico (formas  $\alpha$  y  $\beta$  de fosfato tricálcico (TCP) - con una composición nominal de  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), fosfato de calcio bifásico (BCP), hidroxilapatita, sulfato de calcio, carbonato de calcio y otros compuestos biocerámicos a base de sal de fosfato de calcio. También se pueden usar cristales bioactivos. Los cristales bioactivos incluyen cristales bioactivos compuestos de  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$  y  $\text{P}_2\text{O}_5$  en proporciones específicas. En una realización preferida, las mezclas de P4HB comprenden compuestos biocerámicos reabsorbibles con una distribución de tamaños que varía desde nanopartículas hasta micropartículas. En una realización preferida, los compuestos cerámicos tienen tamaños de partícula de menos de 100 micrómetros. En una realización particularmente preferida, las mezclas de P4HB incluyen  $\beta$ -TCP,  $\alpha$ -TCP o una combinación de las mismas.

20

### C. Incorporación de agentes bioactivos en el polímero de P4HB y mezclas de los mismos

- Si se desea, el homopolímero de P4HB y las mezclas de P4HB usado para hacer las termoformas puede incorporar agentes bioactivos. Estos agentes pueden añadirse durante el proceso de formulación, durante la granulación, o pueden añadirse posteriormente a las películas, láminas o termoformas.

25

- En una realización, los agentes bioactivos, el polímero de P4HB o la mezcla de P4HB, pueden disolverse en un disolvente o sistema de disolvente con el fin de dispersar el agente bioactivo en el polímero o la mezcla de P4HB y el disolvente puede eliminarse posteriormente por evaporación. Los disolventes preferidos incluyen cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona, dimetilformamida y 1,4-dioxano.

30

- Los ejemplos de agentes bioactivos que se pueden incorporar en el polímero de P4HB incluyen, pero no se limitan a, sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan localmente o sistémicamente en el cuerpo. Los agentes bioactivos incluyen sustancias biológicas, fisiológicas o farmacológicamente activas que actúan localmente o sistémicamente en el cuerpo humano o animal. Los ejemplos pueden incluir, pero no están limitados a, fármacos de moléculas pequeñas, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, moléculas que promueven la migración celular, moléculas que promueven o retardan la división celular, moléculas que promueven o retardan la proliferación y diferenciación celular, moléculas que estimulan la modificación fenotípica de las células, moléculas que promueven o retardan la angiogénesis, moléculas que promueven o retardan la vascularización, moléculas que promueven o retardan la disposición de la matriz extracelular, ligandos señalizadores, plasma rico en plaquetas, péptidos, proteínas, glicoproteínas, anestésicos, hormonas, anticuerpos, factores de crecimiento, fibronectina, laminina, vitronectina, integrinas, antibióticos, esteroides, hidroxilapatita, partículas de plata, vitaminas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, quitosano y sus derivados, alginato y sus derivados, colágeno, azúcares, polisacáridos, nucleótidos, oligonucleótidos, lípidos, lipoproteínas, ácido hialurónico y sus derivados, material de aloinjerto, material de xeno injerto, compuestos cerámicos, moléculas de ácido nucleico, moléculas antisentido, aptámeros, ARNip, ácidos nucleicos y combinaciones de los mismos.

35

40

45

## II. Métodos de preparación de películas y láminas que incluyen P4HB

- 50 El polímero de P4HB se puede convertir en lámina o película mediante cualquier método adecuado, que incluye extrusión, colada con disolvente, moldeo por inyección y moldeo por compresión. En un método preferido, la lámina o película que incluye P4HB se extrude bien directamente a partir de un polvo o forma granular, o incluso más preferiblemente a partir de gránulos que incluyen P4HB.

- 55 En un método particularmente preferido, el polvo, los gránulos o los pellets que incluyen P4HB se secan antes de la extrusión en estado fundido con el fin de limitar la pérdida de viscosidad intrínseca del polímero durante la formación de la película y la lámina. El grado específico de secado necesario depende de la pérdida de viscosidad intrínseca que puede tolerarse para una aplicación particular. En una realización, el polímero a extrudir en estado fundido se seca de manera que el contenido de humedad del polímero no sea mayor de 0,5 % en peso medido gravimétricamente, y más preferiblemente no más de 0,05 % en peso. El polímero puede secarse *in vacuo*. En un método particularmente preferido, el polímero se seca en una cámara de vacío a un vacío de al menos 10 mbar, más preferiblemente de al menos 0,8 mbar, hasta un contenido de humedad de menos de 0,03 % en peso. Las temperaturas elevadas por debajo del punto de fusión de los gránulos de polímero también se pueden usar en el proceso de secado. En otra alternativa, el polímero se puede secar por extracción en un disolvente y volver a precipitar, o mediante el uso de desecantes. El contenido de humedad de las muestras que incluyen P4HB, se puede determinar utilizando un VaporPro Moisture Analyzer de Arizona Instruments o un instrumento similar, como se indica a continuación. Las muestras deben

60

65

transferirse a los viales de prueba en un ambiente de baja humedad (HR <5 %) para minimizar la captación de la humedad ambiental. Las muestras (1 g) se pueden calentar a 120 °C bajo una purga de nitrógeno seco. El contenido de humedad del gas de purga se determina mediante el Vapor Pro y se informa como un % del peso de la muestra.

- 5 La extrusión por fusión se puede usar para preparar películas de P4HB, adecuadas para termoformado, usando temperaturas de barril y matriz en T de 80 a 250 °C, y más preferiblemente de 100 a 220 °C. En una realización preferida, la película fundida de P4HB que sale de la matriz en T se enfría vaciándola sobre uno o más rodillos de colada cilíndricos rotatorios con una temperatura superficial de 5 a 100 °C, y más preferiblemente de 5 a 20 °C. La película solidificada puede ser enrollada en una etapa de retracción para recoger la película. Con este proceso se pueden producir películas y láminas de P4HB con diferentes espesores mediante el ajuste del espacio de la rendija de la matriz en T y alterando el caudal del polímero y la velocidad del rodillo de colada.

- 15 Las películas de P4HB adecuadas para termoformado también se pueden preparar por extrusión usando un método de inflado en el que se usa una matriz circular de moldeo por inflado en lugar de una matriz en T para extrudir una película cilíndrica. Después de salir de la matriz circular, la película cilíndrica fundida se enfría mediante soplado con aire frío soplado desde la parte central de la matriz circular. Una vez que el polímero se ha solidificado, la película se puede recoger utilizando una máquina de bobinado. Las películas y las láminas de P4HB de diferentes espesores pueden producirse cambiando el espacio de la rendija de la matriz de inflado, así como alterando el caudal del polímero, la presión del aire de refrigeración, la temperatura del aire y la velocidad de retracción.

- 20 Además de las películas y láminas de P4HB de extrusión y soplado en estado fundido, también se pueden preparar películas y láminas adecuadas para termoformado mediante moldeo por compresión. En una realización, las composiciones que incluyen P4HB pueden comprimirse en películas y láminas usando una prensa hidráulica Carver. En una realización preferida, las composiciones que incluyen polvo, gránulos o pellets de P4HB se pueden prensar en películas y láminas calentando las placas de la prensa a 115 °C, y comprimiendo la composición de P4HB entre dos láminas de mylar usando separadores metálicos. Después de presionar, la película o la lámina se extrae de la prensa, se deja enfriar y se solidifica, y se retira del material de soporte Mylar. El espesor de los espacios metálicos puede ajustarse para producir películas y láminas del grosor deseado.

- 30 Las películas y láminas que incluyen P4HB, adecuadas para termoformado, también se pueden preparar por colada de disolvente. En una realización preferida, se puede preparar una solución de P4HB disolviendo el polímero de P4HB en un disolvente a una concentración de 10-15 % p/vol, o a una concentración tal que la solución de P4HB tenga una viscosidad de 400 a 7.400 mPa·s (400 a 7.400 cP). Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, cloroformo y cloruro de metileno. La solución de polímero se bombea a través de una matriz de ranura a una banda móvil tal como, por ejemplo, una lámina de aluminio. La distancia recorrida por la banda móvil antes de ser recogida en un rodillo de retracción se ajusta para asegurar la evaporación del disolvente, y se pueden usar una o más zonas de secado al aire, preferiblemente con temperaturas elevadas, para acelerar la evaporación del disolvente. En una realización, la matriz de ranura tiene un ancho de 150 mm y un espacio de matriz de 400 µm, y la velocidad de la banda es de 0,5 m/min, recorriendo la banda 5 m antes de que la película se recoja en un rodillo final. La velocidad de la bomba, el espacio y ancho de la matriz, la concentración del polímero y la velocidad de la banda pueden variarse para producir películas de P4HB y láminas del espesor y anchuras deseados.

- 45 Las películas y láminas de P4HB pueden estar orientadas. Los métodos adecuados para orientar las películas y láminas de P4HB incluyen el estiramiento y/o estiramiento del rodillo con un bastidor tensor. En una realización preferida, las películas y láminas se estiran a una temperatura entre la temperatura ambiente y 150 °C, más preferiblemente entre 40 y 80 °C, y con una relación de estiramiento de 0,25 a 15. Las películas y láminas se pueden estirar monoaxialmente para formar películas y láminas orientadas monoaxialmente, estirar consecutivamente en direcciones biaxiales para formar películas y láminas orientadas biaxialmente, o estirarse simultáneamente biaxialmente para formar películas y láminas orientadas en el plano.

- 50 En una realización preferida, las películas y las láminas orientadas que incluyen P4HB se pueden termoformar para minimizar o eliminar la contracción durante el termoformado. Las películas que incluyen P4HB pueden termoestabilizarse restringiendo las películas en las dimensiones estiradas deseadas y calentando a una temperatura de menos de 60 °C, y más preferiblemente de 35 a 45 °C.

- 55 En otra realización, las películas o láminas que incluyen P4HB pueden ser porosas o fibriladas. Estas películas o láminas se pueden fabricar mediante perforación mecánica o por láser, punzonado o cualquier método similar para crear poros en la película o la lámina.

- 60 Además de películas y láminas termoformadas fabricadas a partir de mezclas de P4HB, las termoformas también pueden estar hechas de materiales multicapa y coextruidos que incluyen P4HB en una o más capas o como un componente coextruido. En una realización preferida, estos materiales multicapa y coextruidos incluyen otros materiales biocompatibles, preferiblemente materiales absorbibles, y pueden incluir aditivos y agentes bioactivos descritos anteriormente. En una realización particularmente preferida, las películas y láminas que incluyen P4HB pueden termoformarse con fibras, mallas, textiles no tejidos, textiles tejidos, trenzas, tubos, películas o formas moldeadas. En una realización aún más preferida, las películas y láminas que incluyen P4HB pueden termoformarse

con mallas tricotadas monofilamento.

### III. Termoformado de homopolímero de P4HB y mezclas del mismo

5 La patente US-8.227.060, Obuchi et al., divulga el termoformado de polímeros de ácido láctico degradables y enseña el termoformado de estos polímeros a temperaturas entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión de estos polímeros. La patente EP 1.136.510, Datta y Siegmann, también divulga el termoformado de polímeros de ácido láctico degradables, y enseña que el termoformado a altas temperaturas dará como resultado que la película o la lámina se comben por su propio peso, así como la pérdida de propiedades mecánicas. Contrariamente a estas enseñanzas, se ha descubierto que las películas y láminas que incluyen P4HB se pueden termoformar a temperaturas entre el punto de fusión del P4HB y 150 °C. Más preferiblemente, las películas y láminas que incluyen P4HB se termoforman a temperaturas de aproximadamente 60 °C (la temperatura de fusión del P4HB) y 110 °C. No se observa combado de la lámina o películas que incluyen P4HB a estas temperaturas, y también se puede lograr una buena retención de las propiedades mecánicas.

15 Las termoformas se pueden fabricar usando varias técnicas de termoformado. Las películas y láminas que incluyen P4HB, o láminas multicapa, se pueden calentar, por ejemplo, en un horno (desde la parte superior, inferior o en ambos lados como en el calentamiento en sándwich), y luego moldearse, o estas dos etapas pueden automatizarse y realizarse secuencialmente. En una realización preferida, las películas o láminas precortadas que incluyen P4HB se cargan en un marco de sujeción, se mueven a una cámara de calentamiento y luego se moldean. En otra alternativa, las películas y láminas se pueden termoformar en un proceso continuo alimentando un rollo de película o de lámina, que incluye una película o una lámina de alimentación directamente desde una línea de extrusión o de moldeo, a una configuración automática de calentamiento/formado.

25 El método para calentar las películas, láminas o láminas multicapa puede seleccionarse basándose en la técnica específica de termoformado seleccionada, sin embargo, los métodos particularmente preferidos para calentar la película son mediante calentamiento por radiación (por ejemplo, con un calentador cerámico) o poniendo el artículo a termoformar directamente en contacto con una placa de metal calentada o similar. El tiempo de calentamiento dependerá del método de calentamiento seleccionado, sin embargo, se requiere un período de tiempo necesario para calentar la película, lámina o láminas multicapa a al menos la temperatura de ablandamiento del P4HB y más preferiblemente la temperatura de fusión del P4HB antes de la formación. En una realización, el tiempo de calentamiento cuando se usa calentamiento por radiación en el proceso de termoformado está en el intervalo de 1 segundo a 10 minutos, y más preferiblemente de 1 segundo a 1 minuto. En otra realización, el tiempo de calentamiento cuando se usa una placa metálica en el proceso de termoformado es de 1 segundo a 5 minutos, y más preferiblemente de 1 segundo a 1 minuto, cuando la temperatura de la placa metálica está en el intervalo de 60 °C a 200 °C. De acuerdo con la presente invención, las películas y láminas de P4HB se precalientan a 51,9 °C a 150 °C antes del termoformado, e incluso más preferiblemente de 60 °C a 110 °C.

40 El polímero de P4HB y mezclas de los mismos pueden termoformarse con cualquier técnica de termoformado, que incluye: termoformado directo en vacío, termoformado directo con presión, termoformado de relieve profundo, termoformado de relieve profundo con burbuja de aire, termoformado drapeado, termoformado con ayuda de macho, termoformado con estirado inverso con ayuda de macho, termoformado por deslizamiento de aire, termoformado por deslizamiento de aire con ayuda de macho y termoformado de matriz adaptada. En una realización, las películas y láminas que incluyen P4HB se termoforman usando formación de vacío, formación de presión de vacío, formación de presión de placa caliente o formación de presión al poner la película o la lámina en contacto con un molde preestablecido a una temperatura específica. En otra realización, las películas y láminas que incluyen P4HB se precalientan previamente y después se ponen en contacto con un molde preestablecido a una temperatura específica, y se forman al vacío, bajo presión o bajo vacío y a presión, opcionalmente con ayuda de macho. De acuerdo con la presente invención, las películas y láminas de P4HB se precalientan de 51,9 °C a 150 °C, más preferiblemente de 60 °C a 110 °C, y luego se ponen en contacto con un molde preestablecido a una temperatura de 35 °C a 150 °C, y más preferiblemente de 35 °C a 120 °C. Cuando se utiliza la ayuda de macho en el proceso de termoformado, el macho también se puede calentar a una temperatura preestablecida, preferiblemente de 35 °C a 150 °C, y más preferiblemente de 50 °C a 110 °C. En una realización adicional, las películas y láminas que incluyen P4HB se pueden estirar o inflar previamente antes del moldeo.

55 El tiempo de ciclo del proceso de termoformado está controlado por las tasas de calentamiento y enfriamiento que dependen de: la temperatura de los calentadores, el medio de enfriamiento, la temperatura inicial de la lámina, el coeficiente de transferencia de calor efectivo, el espesor de la lámina y las propiedades térmicas del material de la película o de la lámina que incluye P4HB. El tiempo de enfriamiento después del moldeo es preferiblemente tan corto como sea posible, sin embargo, debe ser de duración suficiente para permitir que el producto termoformado que incluye P4HB se solidifique adecuadamente para que el producto pueda retirarse del molde sin comprometer su integridad. En una realización, el tiempo de enfriamiento después del moldeo es inferior a 15 minutos, más preferiblemente inferior a 10 minutos, y más preferiblemente inferior a 5 minutos. En una realización particularmente preferida, la película y las láminas que incluyen P4HB incluyen además nucleante para aumentar la velocidad de cristalización y solidificación del producto termoformado.



- En un procedimiento típico para la película de termoformado que incluye P4HB, se carga una película con un espesor que varía de 0,0005 mm a 5,0 mm en un marco de sujeción. La película se calienta a al menos 51,9 °C, más preferiblemente por encima de 60 °C, y aún más preferiblemente hasta 110 °C, usando calor radiante durante hasta 10 minutos, pero más preferiblemente menos de 6 minutos. La película calentada que incluye P4HB se coloca después sobre el molde deseado y se tira o empuja a su lugar por medio de un vacío o mediante el uso de una presión aplicada. En otra alternativa, la película se estira mediante la ayuda de un macho para preformar parcialmente el producto antes de que se complete la formación usando vacío y/o presión. La termoforma se deja enfriar y solidificar antes de ser expulsada o removida del molde.
- Las termoformas que incluyen P4HB se pueden recocer posteriormente a temperaturas preferiblemente superiores a la ambiental y por debajo de 60 °C, y más preferiblemente de 45-55 °C. En una realización preferida, las termoformas se calientan en un baño de agua.
- En otra realización, las capas adicionales de película o de lámina que incluyen P4HB pueden termoformarse con un material compuesto fabricado por laminación por termoformado usando una lámina o película que incluye P4HB para producir un producto de múltiples capas.

#### IV. Implantes médicos de termoformas que incluyen P4HB

- Los implantes hechos de termoformas de polímero de P4HB tienen propiedades sustancialmente mejoradas para muchas aplicaciones médicas en relación con las mismas composiciones hechas de termoplásticos degradables frágiles. En particular, estos implantes tienen una tenacidad mejorada que evita la rotura del implante durante la implantación o antes de la finalización de la cicatrización. El termoformado de composiciones que incluyen P4HB también permite la preparación de implantes altamente orientados de P4HB, lo que es particularmente ventajoso cuando la orientación es necesaria en más de una dirección del implante.

- Los implantes hechos de termoformas que incluyen polímero de P4HB y las mezclas que incluyen P4HB, se pueden usar para la reparación, regeneración y sustitución de tejidos blandos y duros. Los implantes hechos de termoformas de polímero de P4HB se pueden usar en los siguientes dispositivos médicos, sin limitarse a, dispositivo de curación de heridas, vendas, parches, apósitos para heridas, apósitos para quemaduras, apósitos para úlceras, sustitutos de piel, hemostáticos, dispositivo para reconstrucción traqueal, dispositivos para conservación de órganos, compresas, sustituto dural, parche dural, conducto nervioso, dispositivo de regeneración o reparación de nervios, dispositivo de reparación de hernia, malla de hernia, tapón herniario, dispositivo para herida temporal o soporte de tejido, andamio para ingeniería de tejidos, dispositivo de regeneración/reparación de tejido guiada, mallas laminadas tricotadas, tejidas y no tejidas, dispositivos de fijación para mallas, membrana antiadherente, barrera de adhesión, membrana de separación de tejidos, membrana de retención, catéter, eslinga, dispositivo para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo de suspensión uretral, dispositivo para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dispositivo para el tratamiento del reflujo vesicoureteral, dispositivo de reparación de la vejiga, dispositivo de reparación del músculo del esfínter, dispositivo de carga o llenado, andamio para médula ósea, clip, abrazadera, tornillo, pasador, pasador de seguridad, clavo, tubo, clavo para cavidad medular, placa ósea, tornillo de interferencia, tachuela, flecha, sujetador, remache, grapa, dispositivo de fijación para un implante, sustituto del injerto óseo, relleno de cavidades óseas, anclaje de sutura, anclaje óseo, dispositivo de reparación de ligamento, dispositivo de aumento de ligamento, injerto de ligamento, dispositivo de reparación de ligamento cruzado anterior, dispositivo de reparación de tendón, injerto de tendón, dispositivo de aumento de tendón, dispositivo de reparación de manguito rotador, dispositivo de reparación de menisco, dispositivo de regeneración de menisco, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, dispositivo de fusión vertebral, disco vertebral, jaula, dispositivo para el tratamiento de la artrosis, viscosuplemento, stent, incluidos los stents coronarios, cardiovasculares, periféricos, uretrales, uretrales, urológicos, gastroenterológicos, nasales, oculares o neurológicos y recubrimientos de stent, injerto de stent, parche cardiovascular, balón de catéter, dispositivo de cierre vascular, dispositivo de reparación del defecto del tabique intracardiaco, que incluye, pero no se limita a, dispositivos de reparación de un defecto del tabique auricular y dispositivos de cierre de PFO (foramen oval permeable), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, válvula venosa, válvula cardíaca, injerto vascular, dispositivo de regeneración miocárdica, malla periodontal, membrana de regeneración tisular guiada para tejido periodontal, implante de células oculares, dispositivo de diagnóstico por imagen, implante coclear, dispositivo de embolización, dispositivo de anastomosis, dispositivo de sembrado celular, dispositivo de encapsulación celular, dispositivo de liberación controlada, dispositivo de administración de fármacos, dispositivo de cirugía plástica, dispositivo de elevación mamaria, dispositivo de mastopexia, dispositivo de reconstrucción mamaria, dispositivo de aumento mamario (incluidos dispositivos para uso con implantes mamaros), dispositivo de reducción mamaria (incluidos dispositivos para extirpación, remodelación y reorientación del tejido mamarario), dispositivos para la reconstrucción mamaria después de la mastectomía con o sin implantes mamaros, dispositivo de reconstrucción facial, dispositivo para elevación de la frente, dispositivo para elevación de las cejas, dispositivo para elevación de los párpados, dispositivo de estiramiento facial, dispositivo de ritidectomía, dispositivo de elevación con hilos tensores (para levantar y soportar las áreas hundidas de la cara, frente y cuello), dispositivo de rinoplastia, dispositivo para aumento malar, dispositivo de otoplastia, dispositivo de estiramiento de cuello, dispositivo de mentoplastia, dispositivo de reparación cosmética y dispositivo para la revisión de cicatrices faciales.

Los implantes se pueden fabricar directamente en el proceso de moldeo, o se puede producir material de termoformado que se puede mecanizar, cortar, taladrar o convertir de otro modo en el dispositivo deseado. En una realización particularmente preferida, se fabrican termoformas altamente orientadas de P4HB y se usan directamente como implantes o después del mecanizado en implantes. Por ejemplo, los implantes que se pueden mecanizar a partir de material termoformado que incluye P4HB, incluyen, pero no se limitan a, dispositivos ortopédicos (como pasadores, varillas, clavos, anclajes, jaulas, discos vertebrales, tornillos y placas para la fijación de tejidos blandos y duros); estructuras de ingeniería de tejidos (como andamios para el crecimiento, aumento y reparación *in vivo* e *in vitro* de tejidos) y dispositivos quirúrgicos (como grapas, flechas, compresas, abrazaderas, ganchos, botones, broches, válvulas y clips).

En una realización preferida, los implantes laminados hechos de películas que incluyen P4HB y fibras, mallas, textiles no tejidos, textiles tejidos, trenzas, tubos, películas o formas moldeadas se pueden preparar mediante termoformado. Las películas que incluyen P4HB pueden laminarse con fibras, mallas, textiles no tejidos, textiles tejidos, trenzas, tubos, películas o formas moldeadas utilizando vacío, presión de aire o moldes para forzar la película calentada que incluye P4HB junto con estos otros componentes. En una realización particularmente preferida, la laminación por termoformado se usa para preparar un laminado de una película de P4HB y una malla de P4HB monofilamento tricotada. Se puede conseguir una adhesión sorprendentemente buena entre los componentes laminados cuando la temperatura de termoformado está por encima de la temperatura de fusión del P4HB, preferiblemente a temperaturas superiores a 75 °C, y más preferiblemente a temperaturas superiores a 90 °C. Además, estos laminados pueden prepararse sin pérdida significativa de la resistencia mecánica de las fibras orientadas de P4HB en la malla, lo que es inesperado ya que la exposición de las fibras en la malla de P4HB a temperaturas elevadas provoca relajación y pérdida de las propiedades de tracción.

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

#### Ejemplo 1: Termoformado del homopolímero de P4HB

Se fijó en un armazón una lámina de poli-4-hidroxitirato con un espesor de 2,25 mm. El armazón que incluye la lámina de P4HB se colocó en un horno de circulación de aire y la lámina de P4HB se calentó a 75 °C durante 6 minutos. La lámina de P4HB reblandecida fijada en el armazón se colocó luego sobre un molde para huesos de perro con barra de tracción tipo V ASTM D-638, y se estiró utilizando una bomba de vacío a 200 Pa. El vacío se aplicó durante 4 segundos y la lámina termoformada de P4HB se dejó enfriar y solidificar. Una vez que la lámina termoformada se había enfriado y solidificado, la termoforma se retiró del armazón y se recortaron los bordes. El grosor del P4HB termoformado fue de 1,56 mm. Las propiedades de tracción del P4HB termoformado se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Propiedades de tracción de la termoforma de P4HB preparada en el Ejemplo 1						
Anchura	Espesor	Carga a la rotura	Resistencia a la tracción	Elongación a la rotura	Módulo	
mm	mm	N	MPa	%	MPa	
3,08	1,56	193,0	40,2	946,2	73,8	

#### Ejemplo 2: Laminación por termoformado de una malla de monofilamento de P4HB

Se prepararon estructuras compuestas que incluyen una malla de punto por urdimbre de monofilamento de poli-4-hidroxitirato (tamaño de poro 0,258 mm<sup>2</sup>) laminadas a una película de poli-4-hidroxitirato usando una máquina de termoformado de American Plastics Machinery, número de modelo CRF/Recip equipada con una caja de vacío de 16,19 cm x 21,27 cm con los ajustes que se muestran en la Tabla 2. En cada caso, la malla de P4HB (Pm 356 kDa) se colocó dentro de la caja de vacío en una bandeja/placa perforada y la caja de vacío se elevó y se colocó de tal manera que la película calentada se forzó en la malla mediante el vacío. La película no orientada (Pm 414 kDa) tenía un espesor de 35 µm y se calentó a una temperatura de 100 ± 5 °C.

La adhesión entre la película y la malla era muy fuerte, de modo que no era posible despegar la película de la malla sin dañar la malla y rasgar la película. No hubo cambios aparentes en el peso molecular medio ponderado de la película o malla durante el proceso de laminación.

TABLA 2

Condiciones para la laminación de la malla de P4HB con película de P4HB											
Muestra	Parámetros de tiempo							Temperaturas			
	T0	T1	T2	T3	T4	T11	T12	Z10	Z11	Z14	Z15
P4HB	335	100	5000	100	2000	10000	300	1200	1200	1200	1200

T0: duración del tiempo de calentamiento, T1: tiempo de retardo de la platina (reposo), T2: retardo de enfriamiento de la pieza, T3: tiempo de retardo de vacío, T4: duración del vacío, T11: tiempo de enfriamiento, T12: tiempo de retardo de encendido del ventilador. (Números: 1000 = 10 s).

Se determinaron el espesor, la densidad del área y la resistencia al estallido de la malla mediante bola antes y después del termoformado con la película de P4HB y los resultados se muestran en la Tabla 3. Cabe destacar que no hubo cambio aparente en el espesor medido de la malla laminada porque la película delgada se había estirado y atraído hacia los poros de la malla. Además, no hubo una pérdida significativa en las propiedades mecánicas de la malla (por ejemplo, resistencia al estallido con bola) debido a la exposición de la malla al calor de la película. Esto es particularmente sorprendente ya que cuando la malla se expone a temperaturas elevadas de más de 65 °C, la malla puede relajarse y contraerse dando como resultado la pérdida de resistencia mecánica.

TABLA 3

Propiedades del laminado de termoformado de P4HB frente a la malla preparada en el Ejemplo 2			
Material	Espesor	Densidad de área	Fuerza de estallido con bola (carga máxima)
	mm	g/m <sup>2</sup>	Kgf
Malla de P4HB	0,61	147,2	25,8
Laminado de malla de P4HB	0,61	193,9	24,3

El laminado de malla se sometió adicionalmente a un ciclo de pseudoesterilización exponiendo las muestras a una temperatura de 47 °C y una humedad relativa del 70 % durante 16 horas. Estas condiciones no tuvieron ningún efecto perjudicial sobre las propiedades dimensionales del laminado de malla.

### Ejemplo 3: Determinación del punto de reblandecimiento de Vicat del P4HB

El punto de reblandecimiento de Vicat de una muestra de poli-4-hidroxitirato se determinó de acuerdo con el método de ensayo ASTM D1525-09 y se determinó que era de 51,9 °C.

### Ejemplo 4: Laminación por termoformado de una malla monofilamento de P4HB sin bandeja perforada

Se laminaron estructuras compuestas que incluyen una malla de punto por urdimbre de monofilamento de poli-4-hidroxitirato (tamaño de poro 0,258 mm<sup>2</sup>) a una película de poli-4-hidroxitirato usando una máquina de termoformado American Plastics Machinery, número de modelo CRF/Recip equipada con una caja de vacío de 16,19 cm x 21,27 cm con los ajustes que se muestran en la Tabla 2. En cada caso, la malla de P4HB (Pm 356 kDa) se colocó dentro de la caja de vacío en una placa sólida ligeramente más pequeña que la malla que dejaba un pequeño espacio perimetral entre la caja y la placa. Cuando la caja de vacío se elevó y se colocó en su lugar, la película calentada selló los bordes de la caja de vacío y se extrajo por vacío desde el espacio perimetral a la malla. La película no orientada (Pm 414 kDa) tenía un espesor de 35 μm y se calentó a una temperatura de 100 ± 5 °C.

La adhesión entre la película y la malla era muy fuerte, de modo que no era posible despegar la película de la malla sin dañar la malla y rasgar la película. No hubo cambios aparentes en el peso molecular medio ponderado de la película o malla durante el proceso de laminación.

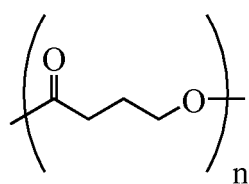
Se determinaron el espesor, la densidad del área y la resistencia al estallido de la malla con bola antes y después del termoformado con la película de P4HB, y los resultados se muestran en la Tabla 3. Cabe destacar que no hubo ningún cambio aparente en el espesor medido de la malla laminada porque la película delgada se había estirado y atraído hacia los poros de la malla. Además, no hubo una pérdida significativa en las propiedades mecánicas de la malla (por ejemplo, resistencia al estallido con bola) debido a la exposición de la malla al calor de la película.

El laminado de malla se sometió adicionalmente a un ciclo de pseudoesterilización exponiendo las muestras a una temperatura de 47 °C y una humedad relativa del 70 % durante 16 horas. Estas condiciones no tuvieron ningún efecto perjudicial sobre las propiedades dimensionales del laminado de la malla.

## REIVINDICACIONES

1. Un implante médico que comprende una termoforma conformada de homopolímero de poli-4-hidroxibutirato que es obtenible mediante un proceso que comprende calentar una película o una lámina de poli-4-hidroxibutirato a una temperatura de 51,9 °C a 150 °C y estirar la película o la lámina sobre un molde mediante medios neumáticos o mecánicos o combinaciones de los mismos para fabricar la termoforma conformada, en donde la película o la lámina de poli-4-hidroxibutirato está orientada en una o más direcciones durante el termoformado y en donde el homopolímero de poli-4-hidroxibutirato tiene una temperatura de transición vítrea de entre -45 °C y -65 °C.
2. El implante médico de la reivindicación 1 que es obtenible mediante un proceso como se define por la reivindicación 1, en donde el proceso se caracteriza además por calentar la película o la lámina de poli-4-hidroxibutirato hasta al menos su punto de fusión y moldear la película o la lámina por medios neumáticos o mecánicos o combinaciones de los mismos con el fin de fabricar la termoforma, en donde el punto de fusión del poli-4-hidroxibutirato es de aproximadamente 60 °C.
3. El implante médico de la reivindicación 1, en el que la cristalinidad del homopolímero de poli-4-hidroxibutirato es al menos el 10 % y tiene un peso molecular promedio en peso con relación al poliestireno de al menos 20.000 Da, en donde la película o la lámina de poli-4-hidroxibutirato se usan para fabricar una termoforma que tenga un alargamiento a la rotura de al menos el 10 %, una resistencia a la tracción de al menos 20 MPa y un módulo de tracción de menos de 2 GPa.
4. El implante médico de la reivindicación 1, en el que el poli-4-hidroxibutirato es producido por un microorganismo o un proceso enzimático.
5. El implante médico de la reivindicación 1, en el que el espesor de la película o de la lámina está entre 0,0005 mm y 5 mm.
6. El implante médico de la reivindicación 1, en el que el peso molecular promedio en peso del homopolímero disminuye menos del 25 % después del termoformado.
7. El implante médico de la reivindicación 1 que es obtenible por un proceso como se define por la reivindicación 1, en donde el proceso comprende además restringir la película o la lámina de poli-4-hidroxibutirato en al menos una dirección antes del termoformado.
8. El implante médico de la reivindicación 7 que es obtenible por un proceso como se define por la reivindicación 7, en donde el proceso comprende además termoestabilizar la película o la lámina de poli-4-hidroxibutirato, opcionalmente en el que la etapa de termoestabilizado implica restringir la película o la lámina en las dimensiones estiradas deseadas y calentar a una temperatura de menos de 60 °C.
9. El implante médico de la reivindicación 1 que es obtenible por un proceso como se define por la reivindicación 1, en donde el proceso **se caracteriza además por que** la película o la lámina de poli-4-hidroxibutirato que se usa en el proceso:
- (i) se termoforma a una temperatura de entre 60 °C y 150 °C;
  - (ii) no se orienta, se orienta uniaxialmente o biaxialmente;
  - (iii) se forma por extrusión, moldeo por compresión o fundición; o
  - (iv) se calienta hasta al menos su punto de fusión, siendo el punto de fusión del poli-4-hidroxibutirato de aproximadamente 60 °C.
10. El implante médico de la reivindicación 1, que es obtenible por un proceso como se define por la reivindicación 1, en donde el proceso **se caracteriza además por que** comprende incorporar en la lámina o en la película, un aditivo seleccionado del grupo que consiste en un agente nucleante, plastificante, cerámico, bioactivo, agente de contraste, marcador radiopaco y/o sustancia radioactiva.
11. El implante médico de la reivindicación 1 que es obtenible por un proceso como se define por la reivindicación 1, en donde el proceso **se caracteriza además por que** comprende unir una película o una lámina de una sola capa de poli-4-hidroxibutirato a otra estructura mediante un proceso de laminación por termoformado para formar un material compuesto.
12. El implante médico de la reivindicación 11 que es obtenible por un proceso como se define por la reivindicación 11, en donde el proceso **se caracteriza además por que** comprende termoformar sobre el material compuesto una capa adicional de película o de lámina que comprende P4HB.
13. El implante médico de la reivindicación 11 que es obtenible por un proceso como se define por la reivindicación 11, en donde la estructura es una fibra, una malla, un textil no tejido, un textil tejido, una trenza, un tubo, una película o una forma moldeada, opcionalmente en el que la estructura también está hecha de poli-4-hidroxibutirato.

- 5 14. El implante médico de la reivindicación 1 que es obtenible por un proceso como se define por la reivindicación 1, en donde el proceso se **caracteriza además por que** comprende unir una película o una lámina de una sola capa de poli-4-hidroxibutirato a una malla de poli-4-hidroxibutirato mediante un proceso de laminado termoformado para formar un material compuesto.
- 10 15. El implante médico de la reivindicación 14, en el que el laminado termoformado comprende una malla tricotada de poli-4-hidroxibutirato monofilamento, opcionalmente teniendo el laminado termoformado una resistencia al estallido superior a 10 kgf.
- 15 16. El implante médico de las reivindicaciones 1-15 que es obtenible por un proceso como se define por cualquiera de las reivindicaciones 1-15 que se **caracteriza por que** comprende además incorporar la termoforma en un implante seleccionado del grupo que consiste en parches, dispositivo de curación de heridas, vendas, apósitos para heridas, apósitos para quemaduras, apósitos para úlceras, sustitutos de piel, hemostáticos, dispositivo para reconstrucción traqueal, dispositivos para conservación de órganos, compresas, sustituto dural, parche dural, conducto nervioso, dispositivo de regeneración o reparación de nervios, dispositivo de reparación de hernia, malla de hernia, tapón herniario, dispositivo para herida temporal o soporte de tejido, andamio para ingeniería de tejidos, dispositivo de regeneración/reparación de tejido guiada, mallas laminadas tricotadas, tejidas y no tejidas, dispositivos de fijación para mallas, membrana antiadherente, barrera de adhesión, membrana de separación de tejidos, membrana de retención, catéter, eslinga, dispositivo para la reconstrucción del suelo pélvico, dispositivo de suspensión uretral, dispositivo para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dispositivo para el tratamiento del reflujo vesicoureteral, dispositivo de reparación de la vejiga, dispositivo de reparación del músculo del esfínter, dispositivo de carga o llenado, andamio para médula ósea, clip, abrazadera, tornillo, pasador, pasador de seguridad, clavo, tubo, clavo para cavidad medular, placa ósea, tornillo de interferencia, tachuela, flecha, sujetador, remache, grapa, dispositivo de fijación para un implante, sustituto del injerto óseo, relleno de cavidades óseas, anclaje de sutura, anclaje óseo, dispositivo de reparación de ligamento, dispositivo de aumento de ligamento, injerto de ligamento, dispositivo de reparación de ligamento cruzado anterior, dispositivo de reparación de tendón, injerto de tendón, dispositivo de aumento de tendón, dispositivo de reparación de manguito rotador, dispositivo de reparación de menisco, dispositivo de regeneración de menisco, dispositivo de reparación de cartílago articular, dispositivo de reparación osteocondral, dispositivo de fusión vertebral, disco vertebral, jaula, dispositivo para el tratamiento de la artrosis, viscosuplemento, stent, seleccionado del grupo que consiste en stents coronarios, cardiovasculares, periféricos, ureterales, uretrales, urológicos, gastroenterológicos, nasales, oculares y neurológicos y recubrimientos de stent, injerto de stent, parche cardiovascular, balón de catéter, dispositivo de cierre vascular, dispositivos de reparación del defecto del tabique intracardíaco, dispositivos de reparación de un defecto del tabique auricular, dispositivos de cierre de PFO (foramen oval permeable), dispositivo de cierre del apéndice auricular izquierdo (LAA), parche pericárdico, válvula venosa, válvula cardíaca, injerto vascular, dispositivo de regeneración miocárdica, malla periodontal, membrana de regeneración tisular guiada para tejido periodontal, implante de células oculares, dispositivo de diagnóstico por imagen, implante coclear, dispositivo de embolización, dispositivo de anastomosis, dispositivo de sembrado celular, dispositivo de encapsulación celular, dispositivo de liberación controlada, dispositivo de administración de fármacos, dispositivo de cirugía plástica, dispositivo de elevación mamaria, dispositivo de mastopexia, dispositivo de reconstrucción mamaria, dispositivo de aumento mamario, dispositivos para uso con implantes mamarios, dispositivo de reducción mamaria, dispositivos para extirpación, remodelación y reorientación del tejido mamario, dispositivos para la reconstrucción mamaria después de la mastectomía con o sin implantes mamarios, dispositivo de reconstrucción facial, dispositivo para elevación de la frente, dispositivo para elevación de las cejas, dispositivo para elevación de los párpados, dispositivo de estiramiento facial, dispositivo de ritidectomía, dispositivo de elevación con hilos tensores para levantar y soportar las áreas hundidas de cara, frente y cuello, dispositivo de rinoplastia, dispositivo para aumento malar, dispositivo de otoplastia, dispositivo de estiramiento de cuello, dispositivo de mentoplastia, dispositivo de reparación cosmética y dispositivo para la revisión de cicatrices faciales.



**FIG. 1**