

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 935 295**

51 Int. Cl.:

**B29C 48/09** (2009.01)  
**B29C 48/88** (2009.01)  
**B29C 55/24** (2006.01)  
**A61M 25/10** (2013.01)  
**C08L 67/04** (2006.01)  
**B29B 13/06** (2006.01)  
**A61L 29/16** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2018 PCT/US2018/033420**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2018 WO18217574**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2018 E 18729290 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2022 EP 3630445**

54 Título: **Formación continua de tubos de poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros**

30 Prioridad:

**25.05.2017 US 201762511069 P**

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

**03.03.2023**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GANATRA, AMIT y  
RIZK, SAID**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 935 295 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

Formación continua de tubos de poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a procesos para la extrusión continua de tubos que comprenden poli-4-hidroxibutirato y sus copolímeros, los tubos formados por estos métodos y el uso de los tubos como implantes.

## 10 Antecedentes de la invención

La industria médica utiliza actualmente tubos de pequeño diámetro para una amplia gama de aplicaciones. Las aplicaciones incluyen catéteres, tal como catéteres urinarios y vasculares, líneas intravenosas, tubos de diálisis, fundas para endoprótesis autoexpandibles, lúmenes de inflado para globos, lúmenes de succión para dispositivos de atelectomía y lúmenes para cables de conducción de catéteres.

15 También se utilizan tubos de pequeño diámetro para fabricar endoprótesis y, en particular, se han preparado y mecanizado tubos reabsorbibles para formar endoprótesis reabsorbibles. Un ejemplo es la endoprótesis cardiovascular bioabsorbible Absorb™ fabricada por Abbott. Esta endoprótesis está hecha de ácido poliláctico (PLA), sin embargo, se degrada muy lentamente *in vivo*, requiriendo hasta 3 años para degradarse completamente. El PLA también es un polímero muy rígido con un alto módulo que limita su idoneidad para muchas aplicaciones.

20 Se han divulgado métodos para producir tubos reabsorbibles hechos de PLA. La solicitud de patente US 20140100649 de Gada et al. divulga un método para fabricar un tubo de PLLA (poli(L-láctido)) de baja cristalinidad adecuado para su uso en aplicaciones de dispositivos médicos. El método divulga la necesidad de expandir radialmente el tubo de PLLA a una temperatura de 60 °C a 100 °C, que es un intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del polímero (de aproximadamente 180 °C). Estas condiciones produjeron tubos de PLLA con mayor resistencia radial y una cristalinidad entre un 20% y aproximadamente un 50%.

30 Sin embargo, los tubos reabsorbibles fabricados con PLLA tienen una aplicación médica limitada debido a la tasa de degradación muy lenta del polímero y también porque el PLLA tiene un módulo muy alto, lo que significa que los tubos de PLLA son muy rígidos. Por lo tanto, sería deseable fabricar tubos reabsorbibles a partir de un polímero reabsorbible más flexible y de degradación más rápida. Dichos tubos podrían usarse, por ejemplo, para fabricar endoprótesis para uso en aplicaciones periféricas y urológicas.

35 El poli-4-hidroxibutirato (polímero P4HB de Tepha™) es un polímero biosintético reabsorbible que se degrada más rápido que el PLLA y es mucho más flexible que el PLLA. La solicitud de patente US 2007/0182041 de Rizk et al. divulga el uso de P4HB para endurecer PLLA con el fin de fabricar tubos con una dureza mejorada y una menor rigidez. El endurecimiento de PLLA con P4HB disminuyó el módulo de Young del PLLA de 6,86 GPa a 1,68-2,96 GPa para las mezclas, sin embargo, el PLLA endurecido todavía era relativamente rígido y solo tenía valores de elongación hasta la rotura del 16,7 al 24,3 % en comparación con el 4 % para PLLA. En comparación, la elongación hasta la rotura del P4HB es del 1000 % y el módulo de Young del P4HB es de 70 MPa.

40 El documento WO 2008/013699 se titula "Artículo que comprende ácido poli(hidroxialcanoico)" y se publicó el 31 de enero de 2008.

El documento US 2012/271396 se titula "Endoprótesis biodegradables y métodos para su fabricación" y se publicó el 25 de octubre de 2012.

50 El documento US 6.214.283 se titula "Método para tratar una sección de plástico extrudido e instalación de extrusión para el mismo" y se publicó el 10 de abril de 2001.

El documento US 3.456.044 se titula "Orientación biaxial" y se publicó el 15 de julio de 1969.

55 El documento WO 2014/045068 se titula "Método para producir un tubo para usar en la formación de una endoprótesis y dicho tubo" y se publicó el 27 de marzo de 2014.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de desarrollar tubos reabsorbibles que tengan una flexibilidad mejorada (módulo más bajo), una mayor elongación hasta la rotura y una degradación más rápida.

60 Es un objetivo de la presente invención proporcionar procesos para fabricar tubos reabsorbibles a partir de P4HB que se degraden más rápidamente que los tubos de PLA, que tengan valores más altos de elongación hasta la rotura y sean más flexibles con valores de módulo de tracción más bajos que los tubos de PLA.

65 Otro objeto es proporcionar tubos de P4HB reabsorbibles flexibles que puedan procesarse adicionalmente opcionalmente para su uso en implantes médicos.

## Sumario de la invención

Se han descubierto métodos que hacen posible la extrusión continua de tubos de P4HB y sus copolímeros. Estos métodos permiten que se produzcan tubos de P4HB y sus copolímeros sin deformación radial de los tubos a pesar de la lenta cristalización del polímero y los copolímeros. Por lo tanto, el método puede producir tubos de P4HB y sus copolímeros con diámetros exteriores e interiores estrechamente definidos que se requieren para aplicaciones médicas. Estos tubos se producen por expansión radial a temperaturas por encima de la temperatura de fusión del P4HB y sus copolímeros, y utilizando bajas temperaturas de enfriamiento del tubo y tiempos prolongados de enfriamiento. En comparación con los tubos reabsorbibles existentes hechos, por ejemplo, de poli-L-láctido, los tubos hechos de P4HB y sus copolímeros son más flexibles con un módulo de tracción más bajo, pueden tener valores más altos de elongación hasta la rotura y se degradan más rápido *in vivo*.

## Descripción detallada de la invención

Se han desarrollado métodos para producir tubos reabsorbibles para uso en implantes médicos. Los tubos son flexibles con valores de módulo de tensión bajos, pueden tener valores altos de elongación hasta la rotura y degradarse *in vivo* más rápido que los tubos hechos de PLLA. Los tubos pueden procesarse adicionalmente para su uso como dispositivos médicos. Por ejemplo, los tubos pueden cortarse para formar endoprótesis. Los métodos descritos en el presente documento permiten producir tubos de P4HB sin deformación radial. La deformación radial da como resultado variaciones en los diámetros interno y externo del tubo, lo que a su vez causa problemas con las tasas de flujo a través del tubo, por ejemplo, tasas de flujo inconsistentes. La deformación radial presenta un problema si se usaran tubos tan deformados como endoprótesis, ya que podrían no alojarse correctamente en la pared del vaso si los diámetros variaran.

Los tubos reabsorbibles están hechos de P4HB o copolímero del mismo. Los tubos hechos de P4HB y sus copolímeros tienen propiedades muy diferentes a las de los tubos hechos de PLLA. Por lo tanto, los métodos que se han utilizado para producir tubos de PLLA, por ejemplo, por Gada et al. como se describe en la solicitud de patente US 20140100649, no son adecuados para crear tubos hechos de P4HB y sus copolímeros. Esto se debe a que hay una serie de diferencias significativas en las propiedades entre el PLLA y el P4HB. En primer lugar, el PLLA tiene una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de 60-65 °C, mientras que el P4HB tiene una temperatura de transición vítrea de -51 °C. Como resultado, el PLLA es un vidrio a temperatura ambiente mientras que el P4HB se encuentra en un estado gomoso a temperatura ambiente. Esto requiere condiciones de procesamiento diferentes para el P4HB y el PLLA. En segundo lugar, el PLLA cristaliza a medida que se enfría mucho más rápido que el P4HB. La diferencia en las tasas de cristalización hace que sea particularmente difícil producir tubos de P4HB sin ninguna deformación radial. En tercer lugar, existe una gran diferencia en la temperatura de fusión del PLLA y del P4HB. El PLLA se funde a unos 180 °C mientras que el P4HB se funde a unos 61 °C. El método de Gada en la solicitud de patente US 20140100649 describe la expansión radial de los tubos de PLLA a una temperatura por debajo de la temperatura de fusión del PLLA. Sin embargo, para preparar tubos de P4HB, es necesario expandir los tubos de P4HB por encima de la temperatura de fusión del P4HB.

Los métodos descritos en el presente documento se basan en el descubrimiento de que el P4HB se puede extrudir continuamente en tubos sin ninguna deformación radial, siempre que los tubos se expandan radialmente por encima de la temperatura de fusión del polímero, se enfríen a bajas temperaturas y se mantengan a bajas temperaturas durante un período prolongado.

## I. Definiciones

"Agente bioactivo" se usa en el presente documento para referirse a agentes terapéuticos, profilácticos y/o de diagnóstico. Estos incluyen sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo. Un agente biológicamente activo es una sustancia utilizada, por ejemplo, para el tratamiento, la prevención, el diagnóstico, la cura o la mitigación de uno o más síntomas o características de una enfermedad o trastorno, una sustancia que afecta a la estructura o función del cuerpo, o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haber sido colocados en un entorno fisiológico predeterminado. Los agentes bioactivos incluyen sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo humano o animal. Ejemplos pueden incluir, pero no están limitados a, fármacos de molécula pequeña, péptidos, proteínas, azúcares, polisacáridos, nucleótidos, oligonucleótidos y moléculas de ácido nucleico tales como aptámeros, siARN, miARN y combinaciones de los mismos.

"Biocompatible", como se usa generalmente en el presente documento, significa que la respuesta biológica al material o dispositivo es adecuada para la aplicación prevista del dispositivo *in vivo*. Los metabolitos de estos materiales también deben ser biocompatibles.

"Mezcla", como se usa generalmente en el presente documento, significa una combinación física de diferentes polímeros, en contraposición a un copolímero compuesto por dos o más monómeros diferentes.

"Copolímeros de poli-4-hidroxibutirato", como se usa generalmente en el presente documento, significa cualquier polímero que comprende 4-hidroxibutirato con una o más unidades de ácido hidroxialcanoico diferentes.

"Elongación" o "extensibilidad" de un material significa la cantidad de aumento de longitud que resulta, por ejemplo, de la tensión para romper una muestra. Se expresa generalmente como un porcentaje de la longitud original. (Enciclopedia y diccionario de plásticos de Rosato, Prensa Univ. de Oxford, 1993).

"Carga en el límite elástico" como se usa en el presente documento se mide en el punto en que el material comienza a deformarse plásticamente, mientras que la "Carga" como se usa en el presente documento se mide en el punto en que el material se rompe.

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

"Polihidroxialcanoatos" o "PHA" son poliésteres lineales producidos por fermentación bacteriana. Dependiendo del microorganismo y de las condiciones de cultivo, se generan homo o copoliésteres con diferentes ácidos hidroxialcanoicos.

"Poli-4-hidroxibutirato", como se usa en el presente documento, significa un homopolímero que comprende unidades de 4-hidroxibutirato. Puede denominarse en el presente documento polímero P4HB™ de Tephra o como biomaterial TephraFLEX® (fabricado por Tephra, Inc., Lexington, MA). Polihidroxibutirato como se usa generalmente en la literatura se refiere al poli-3-hidroxibutirato polimérico natural.

"Reabsorbible", como se usa generalmente en el presente documento, significa que el material se descompone en el cuerpo y finalmente se elimina del cuerpo. Los términos "reabsorbible", "degradable", "erosionable" y "absorbible" se usan de manera algo intercambiable en la literatura en el campo, con o sin el prefijo "bio". En el presente documento, estos términos se usarán indistintamente para describir el material descompuesto y absorbido o eliminado gradualmente por el cuerpo dentro de cinco años, ya sea que la degradación se deba principalmente a la hidrólisis o sea mediada por procesos metabólicos.

"Módulo de tracción" es la relación entre la tensión y la deformación de un material dado dentro de su límite proporcional.

"Tubo" se define como un cilindro largo y hueco con un diámetro exterior de 1 pulgada (2,54 cm) o menos que es flexible.

## II. Composiciones

Se han desarrollado métodos para producir tubos a partir de P4HB y sus copolímeros sin deformación radial. Los tubos son más flexibles, con valores de módulo de tracción más bajos que los tubos de PLLA, y tienen valores de elongación a la rotura más altos que los tubos de PLLA. Los tubos también se degradan *in vivo* más rápido que los tubos de PLLA. Los tubos pueden usarse opcionalmente como dispositivos implantables después de un procesamiento adicional.

### A. Polímeros

Los métodos descritos en el presente documento se pueden usar normalmente para producir tubos a partir de poli-4-hidroxibutirato (polímero P4HB™ de Tephra) o un copolímero del mismo. Los copolímeros incluyen 4-hidroxibutirato con 3-hidroxibutirato y 4-hidroxibutirato con monómero de ácido glicólico o monómero de ácido láctico. El P4HB y sus copolímeros se pueden obtener de Tephra, Inc. de Lexington, MA. Los polímeros de PHA preferidos tienen un peso molecular promedio en peso (Mw) de 50.000 a 1.200.000, preferiblemente de 100.000 a 1.000.000 y más preferiblemente de 100.000 a 600.000 basado en cromatografía de permeación en gel (GPC) en relación con patrones de poliestireno.

Los polihidroxialcanoatos (PHA) son producidos por numerosos microorganismos (véase, por ejemplo, Steinbuchel A., et al. Diversity of Bacterial Polyhydroxyalkanoic Acids, FEMS Microbiol. 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 y a su relativa facilidad de producción.

El P4HB y sus copolímeros se pueden producir utilizando métodos de fermentación transgénica, véase, por ejemplo, la patente US 6.548.569 de Williams et al., y se producen comercialmente, por ejemplo, por Tephra, Inc. (Lexington, MA). El P4HB no se produce de forma natural. El P4HB es un poliéster termoplástico fuerte y flexible que, a pesar de su ruta biosintética, tiene una estructura relativamente simple. Se ha intentado la síntesis química de P4HB, pero ha sido imposible producir el polímero con un peso molecular suficientemente alto que es necesario para la mayoría de

las aplicaciones, incluyendo el procesamiento por 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)). En cambio, 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.

Cabe señalar que la literatura comúnmente se refiere a otro polihidroxialcanoato, poli-3-hidroxitirato (P3HB), simplemente como polihidroxitirato (PHB) (véase la Sección 2 de Moore, T., et al., *Biomaterials* 26:3771-3782 (2005)). El PHB tiene propiedades completamente diferentes al P4HB. Es estructural y funcionalmente diferente al P4HB. Por ejemplo, el PHB tiene un punto de fusión de 180 °C frente a un punto de fusión de aproximadamente 61 °C para el P4HB. Los polímeros también tienen temperaturas de transición vítrea y propiedades mecánicas sustancialmente diferentes. Por ejemplo, el PHB es un polímero quebradizo relativamente duro 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 alrededor del 1000 %. Se requieren condiciones sustancialmente diferentes para procesar estos dos polímeros, y los productos resultantes tienen propiedades sustancialmente diferentes.

Las patentes US 6,245,537, 6,623,748, 7,244,442, y 8,231,889 describen métodos para fabricar PHA con poca o ninguna endotoxina, que son adecuados para aplicaciones médicas. Las patentes US 6.548.569, 6.838.493, 6.867.247, 7.268.205, 7.179.883, 7.268.205, 7.553.923, 7.618.448 y 7.641.825 y WO 2012/064526 describen el uso de PHA para fabricar dispositivos médicos. Los copolímeros de P4HB incluyen 4-hidroxitirato copolimerizado con 3-hidroxitirato o ácido glicólico (patente US 8.039.237 de Martin y Skraly, patente US 6.316.262 de Huisman et al., y patente US 6.323.010 de Skraly et al.). Los métodos para controlar el peso molecular de los polímeros de PHA han sido descritos por la patente US 5.811.272 de Snell et al.

PHA con degradación controlada y degradación *in vivo* de menos de un año se divulgan por las patentes US 6.548.569, 6.610.764, 6.828.357, 6.867.248, y 6.878.758 de Williams et al. y 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), Martín, D. et al. *Medical Applications of Poly-4-hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial*, *Biochem. Eng. J.* 16:97-105 (2003), y Williams, S. et al. *Poly-4-hydroxybutyrate (P4HB): a new generation of resorbable medical devices for tissue repair and regeneration*, *Biomed. Tech. (Berl)* ISSN (en línea) 1862-278X, ISSN (Imprimir) 0013-5585, DOI: 10.1515/bmt-2013-0009, 2013. Los dispositivos médicos y las aplicaciones de P4HB también han sido divulgados por el documento WO 00/56376 de Williams et al. Varias patentes incluyendo las patentes US 6.555.123, 6.585.994, y 7.025.980 de Williams y Martin describen el uso de PHA en la reparación e ingeniería de tejidos. El documento WO 2007/092417 de Rizk et al. divulga composiciones de PLA endurecido con P4HB adecuadas para aplicaciones médicas.

El documento WO 04/101002 de Martin, et al., las patentes US 8.034.270 de Martin et al., 8.016.883 de Coleman et al., y 8.287.909 de Martin et al., el documento WO 2011/119742 de Martin et al., el documento WO 06/015276 de Rizk, y el documento WO 2011/159784 de Cahil et al. divulgan fibras, telas no tejidas y textiles fabricados por extrusión en estado fundido de P4HB.

#### B. Aditivos

Ciertos aditivos pueden incorporarse en P4HB, copolímeros y mezclas de los mismos antes de convertir estas composiciones en tubos. Preferiblemente, estos aditivos se incorporan durante el proceso de composición para producir gránulos que posteriormente se pueden procesar en tubos. En otra realización, los aditivos se pueden incorporar utilizando un proceso basado en una solución. En una realización preferida, los aditivos son biocompatibles, e incluso más preferiblemente los aditivos son tanto biocompatibles como reabsorbibles.

En una realización, los aditivos pueden ser agentes nucleantes y/o plastificantes. Estos aditivos se pueden añadir en cantidad suficiente para producir el resultado deseado. En general, estos aditivos se pueden añadir en cantidades de hasta el 20 % en peso. Pueden incorporarse agentes de nucleación para aumentar la velocidad de cristalización del homopolímero, copolímero o mezcla de P4HB. Dichos agentes pueden usarse para mejorar las propiedades mecánicas de los tubos y para reducir los tiempos de producción. Los agentes de nucleación preferidos incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos tales como citrato de calcio, polímeros u oligómeros de polímeros y copolímeros de PHA, talco, mica micronizada, carbonato de calcio, cloruro de amonio y aminoácidos aromáticos tales como tirosina y fenilalanina.

Los plastificantes que se pueden incorporar a las composiciones incluyen, entre otros, maleato de di-n-butilo, laureato 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, epoxitalato de 2-etilhexilo, triacetato de glicerol, linoleato de metilo, fumarato de dibutilo, ricinoleato de metilacetilo, citrato de acetiltri(n-butilo), citrato de acetiltri(n-butilo), citrato de tri(n-butilo), citrato de tri(n-butilo), dimerato de bis(2-hidroxietilo), ricinoleato de butilo, tri(acetil ricinoleato de glicerilo), ricinoleato de metilo, rincinoleato de n-butilacetilo, ricinoleato de propilenglicol, succinato de dietilo, adipato de diisobutilo, dimetil azelato, di(n-hexil) azelato, fosfato de tributilo y mezclas de los mismos. Los plastificantes particularmente preferidos son los ésteres de citrato.

En otra realización preferida, los aditivos son agentes de contraste, marcadores radiopacos, colorantes, marcadores médicos y sustancias radiactivas. Estos aditivos también se pueden incorporar al P4HB o al copolímero del mismo antes de preparar los tubos o después de prepararlos.

5

#### C. Agentes bioactivos

Si se desea, el P4HB y los copolímeros del mismo utilizados para fabricar los tubos pueden incorporar agentes bioactivos. Estos agentes bioactivos se pueden agregar durante el proceso de formulación, durante la granulación o la mezcla, o se pueden agregar posteriormente a los tubos.

10

En una realización, los agentes bioactivos y el P4HB o copolímero del mismo pueden disolverse en un solvente o sistema solvente para dispersar el agente bioactivo en P4HB o copolímero del mismo, y luego el solvente puede eliminarse por evaporación. Los solventes preferidos incluyen cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona, dimetilformamida y 1,4-dioxano. La composición de P4HB o copolímero de la misma con el agente bioactivo puede extrudirse para formar un tubo.

15

Los ejemplos de agentes bioactivos que se pueden incorporar al polímero de P4HB o copolímero del mismo incluyen, entre otros, fármacos de molécula pequeña, 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 de señalización, plasma rico en plaquetas, anestésicos, antimicrobianos, antibióticos, agentes de diagnóstico, agentes terapéuticos, hormonas, anticuerpos, factores de crecimiento, matriz extracelular o sus componentes (fibronectina, laminina, vitronectina), integrinas, antibióticos, antimicrobianos, esteroides, hidroxiapatita, partículas de plata, vitaminas, anti no esteroideos -medicamentos inflamatorios, quitosano y derivados del mismo, alginato y derivados del mismo, colágeno, ácido hialurónico y derivados del mismo, material de aloinjerto, material de xenoinjerto y cerámica. Los materiales representativos incluyen proteínas, péptidos, azúcares, polisacáridos, nucleótidos, oligonucleótidos, lípidos, lipoproteínas, moléculas de ácido nucleico tales como moléculas antisentido, aptámeros, siRNA y combinaciones de los mismos.

20

25

30

#### D. Propiedades de los tubos

En una realización, el diámetro interior del tubo puede ser de 0,5 mm a 9,5 mm y el diámetro exterior del tubo puede ser de 1 mm a 10 mm. Los tubos producidos por los métodos descritos en el presente documento son más flexibles que los tubos de PLLA y tienen valores de módulo de tracción de 60 a 700 MPa y tienen resistencias a la tracción superiores a 50 MPa, pero inferiores a 2GPa. Preferiblemente, el tubo tiene valores de módulo de tracción de 60 a 400 MPa, más preferiblemente entre 60 y 300 MPa y aún más preferiblemente entre 65 y 250 MPa. Los tubos producidos por los métodos descritos en el presente documento pueden tener valores muy altos de elongación a la rotura. En una realización, los tubos tienen una elongación a la rotura del 30 % al 1000 %, más preferentemente del 50 % al 500 %, e incluso más preferentemente, entre el 100 % y el 300 %. En otra realización, la resistencia a la tracción de los tubos es de 50 MPa a 2 GPa, y más preferiblemente de 50 MPa a 800 MPa.

40

#### III. Tubos de P4HB y sus copolímeros y métodos de fabricación

Los métodos descritos en el presente documento se basan en el descubrimiento de que los tubos de P4HB y sus copolímeros se pueden producir usando un proceso continuo, sin deformación radial de los tubos a pesar de la lenta cristalización del polímero o copolímeros. Los métodos generalmente incluyen las siguientes etapas: (i) secar gránulos del polímero de P4HB o copolímero del mismo de modo que el contenido de humedad del polímero o copolímero sea inferior a 300 ppm de agua, (ii) introducir los gránulos en una extrusora adecuada equipada con una bomba dosificadora y una matriz de tipo espiral en línea, calentar y fundir el polímero o copolímero utilizando un perfil de temperatura de 60 a 270 °C, (iii) expandir radialmente el tubo a una temperatura por encima de la temperatura de fusión del polímero o copolímero inyectando aire o gas en el diámetro interior del tubo extrudido para definir el diámetro interior del tubo, (iv) permitir que el tubo extrudido salga de la matriz hacia un baño de enfriamiento rápido a través de un espacio de aire, (v) sacar el tubo extrudido de la extrusora sin distorsión de la geometría tubular, (vi) permitir que al tubo un período prolongado para cristalizar en el baño de enfriamiento rápido, y (vii) cortar el tubo a la longitud deseada.

50

55

#### A. Extrusión de tubos

Para extrudir con éxito tubos de P4HB y sus copolímeros sin pérdida sustancial de peso molecular, es necesario secar la resina antes de la extrusión. En una realización preferida, la resina para extrusión debe secarse para que tenga un contenido de agua de menos de 300 ppm. El polímero o copolímero se puede secar, por ejemplo, utilizando un sistema de bomba de vacío de palas rotativas. Además de secar la resina antes de la extrusión, es deseable proteger la resina de la absorción de agua cuando se carga en la tolva de alimentación de la extrusora. Esto se puede lograr utilizando,

65

por ejemplo, una purga con nitrógeno seco. En una realización, se pueden extrudir tubos adecuados introduciendo la resina en un cilindro de extrusión con zonas de calentamiento establecidas entre 60 °C y 270 °C. Por ejemplo, se puede utilizar una extrusora con 8 zonas de calentamiento con temperaturas establecidas en 80 °C, 140 °C, 190 °C, 205 °C, 210 °C, 220 °C, 235 °C y 150 °C. En una realización preferida, la extrusora está equipada con una bomba dosificadora. Preferiblemente, la presión del troquel está entre 600 y 1800 psi (4,14 MPa y 12,41 MPa), y la velocidad del tornillo es preferiblemente de 1 a 5 rpm. En otra realización preferida, la extrusora está equipada con una matriz en espiral en línea, preferiblemente con un conjunto de centrado de pared ajustable. En una realización particularmente preferida, la dimensión interna del tubo se controla cuidadosamente mediante la inyección de aire o gas a baja presión, preferiblemente con una presión de 2 a 4 pulgadas de agua (498-995 Pa de agua), en el diámetro interior del tubo extrudido. En otra realización particularmente preferida, la expansión radial del tubo se realiza a una temperatura por encima de la temperatura de fusión del polímero o copolímero. Preferiblemente, los tubos se expanden a una temperatura entre la temperatura de fusión del polímero o copolímero y 270 °C. En el caso de P4HB, los tubos se expanden radialmente a una temperatura entre 62°C y 270°C, más preferiblemente, a una temperatura entre 80°C y 235°C.

En un método particularmente preferido, el P4HB o el copolímero del mismo se extrude a una temperatura entre 80 °C y 235 °C con una presión de matriz de 600 a 1800 psi (4,14 MPa y 12,41 MPa) y una velocidad del tornillo de 1-5 rpm, y los tubos se forman utilizando una presión de aire de 2 a 4 pulgadas de agua (498-995 Pa de agua) a una temperatura de expansión de 62 °C a 270 °C.

#### B. Recogida de tubos aguas abajo

Después de salir de la matriz, el tubo extrudido se retira de la extrusora y, en una realización preferida, pasa a través de un espacio de aire antes de entrar en un baño de enfriamiento rápido. El espacio de aire es preferiblemente de 2 a 1000 mm, pero más preferiblemente de 10 a 20 mm (medido entre la matriz y la entrada del tubo en el medio de enfriamiento rápido). El tubo extrudido se enfría preferentemente en agua fría. En una realización particularmente preferida, la temperatura del agua fría es de 1 a 25 °C, preferentemente de 4 °C a 15 °C, más preferentemente de 4 °C a 10 °C, e incluso más preferentemente de 4 °C a 6 °C. En una realización preferida, el tubo se enfría durante 2 a 12 minutos, preferiblemente de 5 a 12 minutos, e incluso más preferiblemente de 6 a 12 minutos a medida que se desplaza a través del baño de enfriamiento rápido. En un método especialmente preferido, los tubos extrudidos que salen de la matriz pasan a través de un espacio de aire de 10 a 20 mm y se enfrían a una temperatura de 4 a 6 °C durante 7 a 12 minutos. Un baño de enfriamiento rápido adecuado es preferiblemente de 2 a 24 pies (0,61 a 7,3 metros), y más preferiblemente de 20 a 24 pies (6 a 7,3 metros) de longitud cuando el tubo se recoge a 2-3 pies por minuto (0,61 a 0,91 metros por minuto). Una velocidad preferida de recogida de tubos es de 0,3 a 1,52 metros por minuto (1-5 pies por minuto). En una realización preferida, el baño de enfriamiento está equipado con presas, diafragmas y vertederos para mantener el flujo del agua de refrigeración en el baño lo más constante posible. Esto ayuda a evitar cualquier alteración de la forma del tubo extrudido cuando entra en el agua y también cuando pasa por el baño. El tubo extrudido se estira a través del baño mediante un extractor de correa y se puede cortar a las longitudes deseadas utilizando, por ejemplo, una serie de cuchillos voladores. El espesor de la pared del tubo extrudido puede controlarse, por ejemplo, usando sensores ultrasónicos que crean ecos desde las superficies exterior e interior del tubo.

#### C. Métodos de recubrimiento de los tubos

En una realización, los tubos pueden recubrirse con otras sustancias, tal como aditivos, agentes bioactivos y polímeros, incluyendo tintes, marcadores médicos, agentes terapéuticos, agentes de diagnóstico, agentes de contraste, marcadores radiopacos, sustancias radiactivas, antimicrobianos, antibióticos, ácido hialurónico, o derivados de los mismos, colágeno e hidroxiapatita. Estas sustancias se pueden aplicar a los tubos por cualquier medio adecuado que incluye, por ejemplo, revestimiento con solución de disolvente, revestimiento por pulverización, extrusión de revestimiento en polvo, revestimiento de látex, tratamiento con plasma, reticulación, unión covalente y revestimiento por inmersión. Si es necesario, se pueden añadir primero capas de imprimación a los tubos para mejorar la adhesión de las sustancias. También se puede aplicar una capa superior, por ejemplo, de un polímero, al tubo para modificar el perfil de liberación de un agente bioactivo o para cambiar las propiedades de la superficie del tubo. En una realización preferida, los agentes bioactivos se añaden al tubo utilizando soluciones de polímero de un vehículo para el agente bioactivo. Un vehículo preferido es P4HB y sus copolímeros.

#### D. Métodos de preparación de implantes a partir de los tubos

Los tubos extrudidos descritos en el presente documento se pueden usar sin más modificaciones como dispositivos médicos, tal como tubos de catéter, líneas intravenosas, tubos de diálisis, fundas para endoprótesis autoexpandibles, lúmenes de inflado para balones, lúmenes de succión para dispositivos de aterectomía y lúmenes para guía de catéter de alambre.

Alternativamente, los tubos pueden procesarse adicionalmente para fabricar dispositivos médicos. En una realización, los tubos pueden usarse para preparar endoprótesis. La endoprótesis se puede cortar del tubo usando un diseño de endoprótesis predefinido. El tubo se corta preferentemente con láser, y más preferentemente con láser de CO<sub>2</sub>, láser

Excimer o láser de femtosegundo.

En otra realización, los tubos pueden mecanizarse adicionalmente para fabricar dispositivos médicos o componentes de dispositivos médicos.

5

#### E. Esterilización

Los tubos, o los implantes fabricados a partir de los tubos, pueden esterilizarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo óxido de etileno, radiación gamma e irradiación con haz de electrones. Un método particularmente preferido de esterilización es el uso de óxido de etileno frío.

10

#### IV. Métodos de uso de los tubos y los implantes

En una realización preferida, los implantes (incluyendo tubos y dispositivos derivados de los tubos) se colocan utilizando técnicas mínimamente invasivas. Por ejemplo, los implantes pueden administrarse utilizando un catéter con globo para insertar el implante en la posición deseada. Si se desea, los implantes también pueden incorporar uno o más marcadores médicos para ayudar al cirujano en la correcta colocación y orientación del implante. Un experto en la materia apreciará que los tubos y los dispositivos derivados de los tubos también pueden administrarse utilizando técnicas quirúrgicas más tradicionales, incluyendo la cirugía abierta.

15

20

La presente invención se entenderá mejor con referencia al siguiente ejemplo no limitativo.

#### Ejemplo 1: Extrusión por fusión de P4HB para producir un tubo de P4HB

Poli-4-hidroxibutirato (polímero de P4HB de Tepha, Mw 575 kD) se molió, peletizó y se secó a menos de 300 ppm de humedad al vacío. Se extruyó por fusión un tubo de P4HB de un solo lumen utilizando una extrusora de un solo tornillo American Kuhne de 3/4" (24:1 L:D, compresión 3:1) equipada con una bomba dosificadora tipo Zenith (0,16 cc/rev) y un troquel de tipo espiral en línea con conjunto de centrado de pared ajustable. Las 8 zonas de calentamiento de la extrusora se ajustaron a 80 °C, 170 °C, 230 °C, 235 °C, 230 °C, 230 °C, 200 °C y 150 °C (boquilla). Se inyectó aire a baja presión de 2 - 4 pulgadas de agua (498 - 995 Pa de agua) en el diámetro interior del tubo extrudido para definir la dimensión del diámetro interior y ayudar a enfriar el producto. El tubo fundido se enfrió pasándolo a través de dos canales de enfriamiento rápido con agua en línea de 20 a 24 pies (6,1 a 7,3 metros), dejando un espacio de aire de 10 a 20 mm entre la matriz y el primer baño de enfriamiento rápido. El tubo fundido se guió hacia cada canal de enfriamiento rápido a través de un iris y una serie de represas de desbordamiento. El agua que fluía a través del iris proporcionaba apoyo además de enfriamiento. Se instalaron limpiadores de aire al final de cada canal para eliminar las gotas de agua de la superficie del tubo antes del procesamiento adicional. La velocidad de la línea de extrusión estaba gobernada por un extractor de correa que retiraba el tubo de la matriz de extrusión sin distorsionar la geometría tubular emergente. La velocidad de recogida fue de 2,45 pies por minuto (0,75 metros por minuto). Un dispositivo de corte que emplea una serie de cuchillas cortó el tubo a la longitud deseada. El espesor de la pared del tubo se midió con una serie de cuatro sensores ultrasónicos igualmente espaciados y montados en el marco del primer canal de agua. Se colocó un segundo dispositivo de medición del diámetro exterior usando un láser óptico XY al final del segundo canal de agua para confirmar el diámetro del producto final.

25

30

35

40

45

El diámetro exterior del tubo P4HB era de 0,102" (2,59 mm) y el diámetro interior del tubo de P4HB era de 0,070" (1,78 mm). La resistencia a la tracción del tubo fue de 21,01 kgf, y la elongación a la rotura fue del 293 %.

#### Ejemplo 2: Tubo de P4HB con diámetro exterior de 1,7 mm producido por extrusión por fusión

Se produjo un tubo de P4HB con un diámetro exterior de 1,7 mm, un diámetro interior de 1,35 mm y un espesor de pared de 0,175 mm usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 usando un polímero de P4HB con un Mw de 575 kD. Las zonas de calentamiento de la extrusora se establecieron entre 80 °C y 235 °C, el espacio de aire se estableció en 10-20 mm y se inyectó aire a baja presión de 2 a 4 pulgadas de agua (498 -995 Pa de agua) en el diámetro interior del tubo. Se usó un canal de 20 a 24 pies (6,1 a 7,3 metros) para templar el tubo. Se probó el tubo y se encontró que tenía las siguientes propiedades: carga de 7,03 kgf (68,9 N), carga de fluencia de 4,1 kgf (40,2 N), elongación hasta la rotura de 1100 % ± 200 % y módulo de tensión de 231,3 MPa (23,6 kgf/mm<sup>2</sup>).

50

55

#### Ejemplo 3: Tubo de P4HB con diámetro exterior de 2,7 mm producido por extrusión por fusión

Se produjo un tubo de P4HB con un diámetro exterior de 2,7 mm, un diámetro interior de 2,2 mm y un espesor de pared de 0,25 mm utilizando el procedimiento del Ejemplo 2. El tubo se probó y se encontró que tenía las siguientes propiedades: carga de 9,2 kgf (90,2 N) y un módulo de tracción de 68 MPa.

60

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un proceso para la formación continua de un tubo de polímero de poli-4-hidroxibutirato o copolímero del mismo con un diámetro interior y exterior, comprendiendo el proceso:
- (i) extrudir polímero termoplástico de poli-4-hidroxibutirato fundido o copolímero del mismo a través de un pasaje anular formado entre una matriz y un mandril,
  - (ii) expandir radialmente el tubo fundido en la matriz de una extrusora a una temperatura por encima de la temperatura de fusión del polímero o copolímero,
  - 10 (iii) enfriar el tubo de polímero extrudido,
  - (iv) sacar el tubo así formado de la extrusora y
  - (v) recoger el tubo, en el que el módulo de tracción del tubo es de 60 a 700 MPa.
- 15 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el polímero se enfría en un baño de agua fría.
3. El proceso de la reivindicación 2, en el que existe un espacio de aire entre la salida de la matriz y la superficie del baño de agua de 2-1000 mm, más preferiblemente de 10-20 mm.
- 20 4. El proceso de la reivindicación 2, en el que la temperatura del baño de agua fría es de 1 a 25 °C, preferentemente de 4 a 15 °C, y más preferentemente de 4 a 10 °C.
5. El proceso de la reivindicación 4, en el que el tubo se enfría en el baño de agua durante 2 minutos, preferiblemente 5 minutos, e incluso más preferiblemente de 6 a 12 minutos.
- 25 6. El proceso de la reivindicación 1, en el que el polímero o copolímero fundido se calienta a temperaturas de 80 °C a 270 °C.
7. El proceso de la reivindicación 1, en el que el tubo se expande radialmente de 62 °C a 270 °C.
- 30 8. El proceso de la reivindicación 1, en el que el diámetro exterior es de 1 mm a 10 mm y el diámetro interior es de 0,5 mm a 9,5 mm.
9. El proceso de la reivindicación 8, en el que los diámetros interior y exterior medios del tubo varían menos de  $\pm 0,003''$  ( $\pm 0,08$  mm).
- 35 10. El proceso de la reivindicación 1, en el que el polímero o copolímero comprende además uno o más de los siguientes: nucleante, plastificante, colorante y cerámico.
- 40 11. Un dispositivo implantable que comprende un tubo obtenible a partir del proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un tubo producido por el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el tubo tiene una resistencia a la tracción superior a 50 MPa, pero inferior a 2 GPa y en el que el módulo de tracción del tubo es de 60 a 700 MPa.
- 45 13. Un tubo producido por el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el tubo tiene una elongación hasta la rotura del 30 % al 1100 %.
- 50 14. El tubo de la reivindicación 12 o 13, que comprende además uno o más de los siguientes: marcador médico, agente terapéutico, agente de diagnóstico, agente bioactivo, antimicrobiano, antibiótico, agente profiláctico, agente de contraste, marcador radiopaco, sustancia radiactiva, ácido hialurónico o derivado del mismo, colágeno e hidroxiapatita.