

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
14 de diciembre de 2017 (14.12.2017) **WIPO | PCT**

(10) Número de publicación internacional
WO 2017/212102 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:
A61L 27/48 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2017/070416

(22) Fecha de presentación internacional:
07 de junio de 2017 (07.06.2017)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201630773 08 de junio de 2016 (08.06.2016) ES

(71) Solicitante: **UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA** [ES/ES]; Centro de Transferencia de Tecnología, Edificio Nexus 3º, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia (ES).

(72) Inventores: **GIMÉNEZ TORRES, Enrique**; Centro de Transferencia de Tecnología-CTT, Edificio Nexus 3º, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia (ES). **SONSECA OLALLA, Águeda**; Centro de Transferencia de Tecnología-CTT, Edificio Nexus 3º, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia (ES).

CTT, Edificio Nexus 3º, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia (ES). **SAHUQUILLO NAVARRO, Óscar**; Centro de Transferencia de Tecnología-CTT, Edificio Nexus 3º, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia (ES). **CÁRCEL GONZÁLEZ, Alfonso Cristóbal**; Centro de Transferencia de Tecnología-CTT, Edificio Nexus 3º, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia (ES).

(74) Mandatario: **EBRI SAMBEAT, Ana** et al.; Edificio Géminis, AV. Cortes Valencianes 39, 46015 Valencia (ES).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: NON-WOVEN BIOELASTOMER COMPOSITE

(54) Título: COMPUESTO NO TEJIDO BIOELASTÓMERO

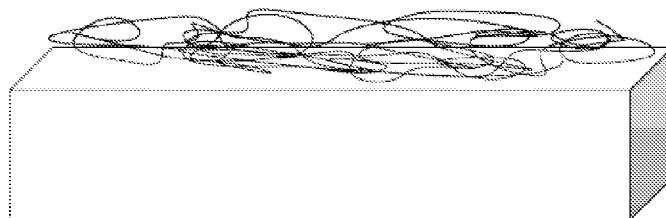


FIG 1

(57) Abstract: The invention relates to a non-woven anisotropic bioelastomer composite formed by an elastomer matrix based on a cross-linked polyester of the poly(polyol sebacate) family and a reinforcement of non-woven biodegradable nanofibres obtained by electrospinning. The nanofibres can be partially embedded in the bioelastomer matrix, remaining exposed on one of the faces of the composite. The composites display improved properties and can be used in tissue engineering, such as hernia treatment and functional dressings, or in stent production. Moreover, the degradation process is delayed and the composites change shape at an activation temperature of 40-44°C. In a preferred embodiment, the matrix is produced with poly(mannitol sebacate) and the nanofibres are made from polylactic acid. The composites described are suitable for stent production, hernia repair and for controlled drug release.

(57) Resumen: Se describe un compuesto no tejido bioelastomérico anisotrópico formado por una matriz elastomérica basada en un poliéster entrecruzado de la familia de los poli (poliol sebacato) y refuerzo de nanofibras biodegradables no tejidas obtenidas por electrohilado. Las nanofibras pueden estar embebidas parcialmente en la matriz bioelastomérica quedando expuestas en una de las caras del compuesto. Los compuestos muestran unas propiedades mejoradas y son de utilidad en la ingeniería de tejidos, tales como el tratamiento de hernias y vendajes funcionales, o en la fabricación de endoprótesis.. Asimismo, se retrasa el proceso de degradación y tienen una temperatura de activación del cambio de forma entre 40-44°C En un modo preferente la matriz está fabricada con poli (manitol sebacato) y las nanofibras son de ácido poliláctico. Los compuestos descritos son adecuados para la fabricación de endoprótesis, reparación de hernias y para la liberación controlada de fármacos.



(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

Título de la invención

Compuesto no tejido bioelastómero.

Campo técnico de la invención

La presente invención está relacionada con el campo de los materiales y
5 productos para biomedicina. La invención describe un tejido flexible y
bioabsorbible que puede ser utilizado como prótesis implantable en la
estabilización de fracturas de hueso, en la reparación de hernias y deficiencias en
tejido blando y dermal, así como en *stents* expandibles.

La presente invención describe un tejido elastómero anisótropo formado una
10 matriz elastómera basada en un poliéster entrecruzado de la familia de los poli
(poliol sebacato)-PPS, que incorpora como refuerzo nanofibras biodegradables
obtenidas por electrohilado, estando las nanofibras embebidas al menos en la
cara exterior de la matriz elastomérica.

El compuesto descrito presenta unas propiedades mecánicas mejoradas, y una
15 biodegradación más lenta, ambas características de gran interés en nuevas
aplicaciones en ingeniería de tejidos.

Antecedentes de la invención

En los últimos años se han desarrollado numerosas aplicaciones en el campo de
la bioingeniería basadas en el uso polímeros biodegradables. Dado que estos
20 compuestos deben implantarse en el cuerpo humano, que es un medio
mecánicamente dinámico, los implantes deben mantener y recuperar las
deformaciones prefijadas sin generar un deterioro mecánico en el tejido
circundante.

Muchas estructuras naturales utilizadas en el tratamiento de hernias están
25 formadas por colágeno, sin embargo las mallas de colágeno son mecánicamente
débiles por lo que resulta difícil proteger de manera eficiente la zona de tejido
afectado. Además, la cinética de degradación del colágeno resulta demasiado
rápida y las propiedades mecánicas de la malla pueden deteriorarse ante de que
se haya alcanzado la regeneración de la zona afectada.

Los poli (poliol sebacatos) representan una familia de elastómeros de poliéster entrecruzados biocompatibles y biodegradables desarrollados para la ingeniería de tejidos.

Los polioles utilizados han sido glicerina, manitol, xilitol, sorbitol. Dependiendo del poliol seleccionado se obtiene un amplio espectro de propiedades mecánicas: desde hidrogeles a elastómeros tenaces.

Los poli (poliol sebacatos) pertenecen al grupo de los polímeros con memoria de forma. Estos productos tienen la característica de memorizar una forma permanente y pueden ser manipulados hasta fijar una forma temporal mediante la aplicación de una deformación y más tarde recuperar su forma original mediante la aplicación de un estímulo, tal como temperatura, luz, campo eléctrico, campo magnético o pH. Además la temperatura de activación debe ser ligeramente mayor a la temperatura corporal, dentro del rango de 39°C-45°C.

Por otra parte, el electrohilado o *electrospinning* es un método simple y efectivo para la generación de fibras no tejidas ultrafinas, con un diámetro de 50- 500 nm. El proceso de electrohilado se basa en la aplicación de un campo electrostático entre dos polos opuestos, correspondientes a un capilar o sistema de inyección de una solución de un polímero de un disolvente orgánico y una placa metálica conectada a tierra que actúa de colector. El tamaño y la morfología de las nanofibras obtenidas dependen de parámetros tales como viscosidad de la solución, potencial eléctrico, flujo de la solución y distancia entre el capilar y el colector. La obtención de nanofibras poliméricas mediante electrohilado se ha logrado con una gran variedad de polímeros tales como el ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico, polihidroxialcanoatos, quitosan, gelatina, acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Estas nanofibras han sido empleadas en la regeneración y reparación de tejidos, productos sanitarios y liberación controlada de fármacos.

Sin embargo, la configuración de las nanofibras condiciona las propiedades mecánicas de los compuestos. De esta manera, las nanofibras pueden conformar una estructura isotrópica, anisótropa, en capas, en sándwich, estructuras continuas, estructuras discontinuas, embebidas, con cargas biodegradables, con cargas no biodegradables, una estructura tejida o no tejida, etc.

En el artículo reportado “Tri-layered elastomeric scaffolds for engineering heart valve leaflets”. Masoumo Nafiseh, Biomaterials 35 (2014) se describe una estructura en capas tipo sándwich compuesta por fibras de policaprolactona y poli(glicerol-sebacato)-PCL/PGS obtenidas por electrospinning, y que son depositadas sobre una estructura sólida de PGS.

En la patente US 20100331980 A1 “Aligned scaffolding system for skeletal muscle regeneration” se describe la obtención de nanofibras de PCL/colágeno altamente orientadas mediante la técnica de electrospinning empleando un colector giratorio capaz de girar a velocidades elevadas.

El estado de la técnica muestra diferentes composiciones a base de poli (poliol sebacatos) y aplicaciones biomédicas de los mismos.

Ranjana et al., Progress in polymer science Vol 37, 8 (2012) y los documentos citados describen la utilización y manipulación de poli (glicerol sebacato) PGS- en diferentes aplicaciones biomédicas.

Punyavee Kerativitayanan and Akhilesh K Gaharwar (2014) describen la utilización de PGS en la fabricación de una estructura discontinua en la que se embeben nano partículas no biodegradables de silicatos y posteriormente se realiza un proceso de curado a 130°C.

Martin Frydrych and Biqiong Chen. J Mater B, 1, 6650 (2013) describen la fabricación de una matriz porosa de PGS y PLLA, que mejora la estabilidad de la estructura. Este documento detalla que la pérdida de peso en los ensayos de degradación realizados es del 40% en presencia de lipasa y del 9% en ausencia de lipasa a los 31 días.

Akhilesh K. ,Gaharwar et al. Biomater. Sci., 3, 46-58 (2015) describen la obtención de estructuras de PGS-nanotubos de carbono y por tanto generan una estructura discontinua y con nanotubos de carbono no biodegradable.

WO2014100718 describe la obtención de una estructura completamente porosa para su aplicación en andamios basada en la deposición de un recubrimiento de fibras de PGS y PGLA electrohiladas sobre un soporte de PGS.

El documento más cercano a la invención, Tri-layered elastomeric scaffolds for

engineering heart valve leaflets. Masoumo Nafiseh, Biomaterials 35 (2014) describe la utilización de poli (glicerol sebacato)-PGS- en la fabricación de estructuras en tres capas, tipo sándwich, que se asemejan a válvulas cardíacas. Se parte de una estructura de PGS que se obtiene por un proceso de moldeado y
 5 curado a 160°C y sobre esta estructura se depositan mediante electrohilado microfibras de poliprolactona (PCL) y PGS.

Sin embargo, el rango de propiedades mecánicas (resistencia mecánica –UTS- y módulo elástico –E-) es bastante limitado.

Los poli (poliol sebacatos) descritos en el estado de la técnica son
 10 bioelastómeros con elevada flexibilidad, aunque sus propiedades resistentes son mediocres. En particular presentan un módulo elástico (E) cercano a 280 KPa y una resistencia mecánica UTS< 4 MPa. Este hecho restringe el uso de estos productos a ciertas aplicaciones de ingeniería de tejidos blandos, dado que la mayoría de los tejidos vivos presentan propiedades mecánicas algo mayores:

15

Tejido	Módulo elástico E	Resistencia mecánica UTS
Piel	0.7- 16 MPa	0.3 MPa
Cartilago	4.5-24 MPa	4.5-24 MPa
Válvulas corazón	15-21 MPa	
Tendones	250 MPa-1.5GPa	54 MPa

Objeto de la invención

El problema resuelto por la invención es encontrar un tejido sintético
 20 biodegradable con resistencia mecánica y rigidez mecánica, a la vez que capacidad de alargamiento ajustables a distintos tipos de tejidos vivos tanto blandos como tenaces. En particular, se pretende conseguir un material con un elevado módulo elástico, elevado alargamiento a la rotura y elevada tenacidad.

En particular, el problema resuelto por la invención es encontrar un material con
 25 un módulo de elasticidad de al menos 140-380 MPa, una tenacidad de al menos

156-427 MJ/m, un alargamiento a la rotura de al menos 32- 37%, una resistencia al menos 7,3-14 MPa y/o una temperatura de activación entre 40°-44°C.

La solución encontrada por los inventores es un compuesto no tejido elastomérico anisotrópico formado por la combinación de una matriz elastómera basada en un biopoliéster perteneciente a la familia de los poli (poliol sebacato) y de mallas (soportes) de nanofibras biodegradables obtenidas por electrohilado, en donde las nanofibras están embebidas total o parcialmente en la matriz elastomérica. El tejido descrito no es tipo sándwich.

La incorporación de las nanofibras embebidas permite obtener un material anisótropo con una alta resistencia y flexibilidad.

Otro problema resuelto por la invención, es retardar la velocidad de degradación de los poli (poliol sebacatos)-PPS. La incorporación de mallas de nanofibras embebidas en la matriz de poli (poliol sebacatos), parcialmente o completamente, permite retardar la degradación al menos 240 días sin que las características mecánicas del material se vean comprometidas.

Finalmente, embeber parcialmente o completamente las nanofibras permite adaptar las propiedades del compuesto a la aplicación final. De esta forma, cuando las nanofibras quedan expuestas superficialmente en una de las caras del compuesto, la porosidad que dejan entre las nanofibras contribuye a mejorar la regeneración celular en la zona del tejido dañada, y por ello estos compuestos descritos son adecuados para la reparación de hernias y tejido blando. Cuando las fibras están embebidas completamente, los compuestos son adecuados para la fabricación de endoprótesis y estabilización de fracturas.

Los compuestos descritos son adecuados para la fabricación de endoprótesis, vendajes o para la liberación controlada de fármacos.

Descripción de la figuras

La figura 1 muestra mallas de nanofibras parcialmente embebidas en la matriz elastomérica en donde las nanofibras quedan expuestas en la superficie de una de las caras.

La figura 2 muestra nanofibras completamente embebidas en la matriz elastomérica.

La figura 3 muestra una fractura estabilizada con una cinta basada en el composite objeto de la invención.

- 5 La figuras 4A y 4B muestran la reparación endovascular de un aneurisma.

La figura 5 muestra una fotografía del compuesto biodegradable en forma tubular expandida.

La figura 6 muestra una microfotografía de los compuestos biodegradables.

- 10 La figura 7 muestra las curvas tensión-deformación obtenidas para los componentes puros de poli(manitol-sebacato)-PMS- y nanofibras de PLA y composites de PMS/PLA reforzados con diferentes concentraciones de mallas de nanofibras de PLA.

- 15 La figura 8 muestra la velocidad de biodegradación para poli (manitol sebacato)PMS puro y para nanofibras de PLA y composites de PMS/PLA reforzados con diferentes concentraciones de nanofibras de PLA.

Descripción detallada de la invención

- 20 La invención comprende un compuesto funcional formado por mallas no tejidas de nanofibras biodegradables infiltradas, parcialmente o completamente, en una matriz bioelastomérica de un poli (poliol sebacato), según se muestra en las figuras 1 y 2.

Los espesores de las mallas de nanofibras descritas en la invención están comprendidos entre 50-100 micras.

- 25 La figura 1 muestra que las fibras embebidas parcialmente quedan expuestas al exterior produciendo una superficie porosa, lo que permite interaccionar con el tejido vivo. De esta manera, cuando las nanofibras están embebidas parcialmente son de utilidad en la reparación de hernias y tejidos blandos. La cara exterior donde se encuentran las nanofibras se sitúa en contacto con la zona del tejido o pared abdominal para favorecer, a través de los poros, la infiltración y regeneración del tejido fibroso. Por otra parte, la cara opuesta no porosa del

compuesto se sitúa en la zona intraperitoneal, en contacto con las vísceras, evitando la generación de adhesiones intestinales.

La figura 2 muestra nanofibras completamente embebidas en la matriz bioelastomérica, cuyas propiedades son adecuadas para la estabilización de fracturas y endoprótesis o *stents*.

Los polioles utilizados son glicerina, xilitol, sorbitol y, en un modo preferente, manitol.

Las nanofibras están fabricadas de un material seleccionado entre polímeros biodegradables consistente en: colágeno, policaprolactona, ácido poliglicólico, polihidroxialcanoatos, chitosan, gelatina, acetato de celulosa o acetato de polivinilo.

En un modo preferente las nanofibras están fabricadas con ácido poliláctico (PLA) mediante *electrospinning* o electrohilado. Los espesores de las mallas de nanofibras están comprendidos entre 50- 100 micras. El contenido de nanofibras, en un modo preferente, está comprendido entre 10%-15%(peso/peso).

La inclusión de nanofibras embebidas en el elastómero mejora el comportamiento mecánico del compuesto, frente a la combinación de dichos materiales en estructuras tipo sándwich, debido a una mayor eficiencia en la transferencia de carga a través de las nanofibras poliméricas de refuerzo.

A modo de ejemplo, la siguiente tabla ilustra cómo varían las propiedades mecánicas para el bioelástomero puro sintetizado con distinta proporción entre monómeros (manitol: ácido sebácico), en concreto (1:1)(1:2). Se puede observar, como a medida que se incrementa el contenido del monómero del ácido sebácico, la resistencia mecánica y rigidez en el bioelastómero aumentan.

25

Muestra	Módulo	Resistencia	Alargamiento	Tenacidad
	Elasticidad	Máxima	a la rotura	(MJ/m ³)
	(MPa)	(MPa)	(%)	

1:1 PMS	7.2 $\pm$ 3.3	4.5 $\pm$ 0.6	35.8 $\pm$ 7.0	81.8 $\pm$ 6.3
1:2 PMS	69.8 $\pm$ 0.3	13.3 $\pm$ 1.6	55.1 $\pm$ 4.9	482.0 $\pm$ 13.3

Los valores de resistencia de las estructuras tipo sándwich no superan los 0.5 MPa, mientras que estructuras que incorporan mallas no tejidas de nanofibras como refuerzo la resistencia alcanza los 14 MPa. Además, el incremento de
 5 resistencia mecánica o rigidez no lleva asociado una caída brusca del alargamiento o deformación, lo que se pudiera traducir en un material más frágil, sino que el comportamiento de la estructura embebida con nanofibras mantiene una elevada flexibilidad.

Los resultados obtenidos con una matriz de poli (manitol sebacato) PMS y con
 10 diferentes cantidades de nanofibras (NF) de ácido poliláctico -PLA-fueron:

Muestra	Módulo elasticidad (MPa)	Resistencia (MPa)	Alargamiento a la rotura (%)	Tenacidad MJ/m ³
PMS(1:1)	7.2	4.5	35.8	81.8
NF-PLA	125	3.7	48.5	196.4
PMS 4% NF-PLA	30.8	4.1	45.7	105.4
PMS 10% NF-PLA	142.7	7.3	32.2	156.8
PMS15% NF-PLA	380.3	14.0	37.0	427.0

A medida que incrementa el contenido de nanofibras se logra un aumento de la

tenacidad. De este modo, se consigue que el material resista los esfuerzos requeridos, a la vez que mantiene su capacidad de deformación plástica sin la aparición de fisuras o grietas que rompan el material de manera frágil.

Se observa que la matriz de PMS presenta un alargamiento del 35% mientras
5 que la matriz embebida con nanofibras mantiene casi el mismo valor (37%) pero además la rigidez (módulo elástico) puede incrementarse de forma notable a medida que se incrementa el contenido de nanofibras, ajustándose a la respuesta elástica de diferentes tejidos vivos tenaces.

Las nanofibras conforman una estructura continua que imita el comportamiento
10 de los tejidos humanos con características anisotrópicas.

Las matrices bioelastoméricas de poli (poliol sebacato) degradan a gran velocidad decreciendo sus propiedades mecánicas bruscamente, por tanto no son adecuados para reparar fracturas o hernias que requieran un elevado tiempo de recuperación.

15 La inclusión de nanofibras poliméricas biodegradables en las matrices de poli (poliol sebacato) permite mantener y ajustar la rigidez del material, expresada mediante el módulo de elasticidad, durante periodos largos, por encima incluso de 150 días.

La velocidad de degradación para el poli (manitol sebacato) -PMS- puro alcanza
20 una pérdida de masa del 50% a los 210 días. Con la incorporación del refuerzo de nanofibras de ácido poliláctico -PLA- se consigue reducir el proceso de degradación en el composite, siendo a modo de ejemplo, el valor inferior al 20% de pérdida de masa después de 240 días de exposición para una muestra con un 10% de nanofibras de PLA (2 mallas) , tal y como se muestra en la figura 8.

25 Las nanofibras además de modificar las propiedades mecánicas de la matriz, permiten controlar la porosidad. Los compuestos descritos en la invención se pueden utilizar en la regeneración dérmica como vendajes funcionales. La incorporación de nanofibras (parcialmente embebidas) con control sobre la porosidad permite además la liberación controlada de fármacos y facilita la
30 regeneración del tejido dañado, mientras que la naturaleza elastomérica de los poli (poliol sebacato) permite la fijación y contacto sobre el área dañada.

Los compuestos descritos pueden conformarse en forma de cintas o bandas entre 3-10 cm con un espesor entre 0.5 -1.5 mm para ser utilizados en la estabilización de fracturas, como se ilustra en la figura 3.

Debido a su flexibilidad, la cinta se introduce en el cuerpo a través de una
5 pequeña incisión y se enrolla alrededor de la zona del hueso fracturada sin dañarlo. La naturaleza del composite permite alcanzar valores de resistencia mecánica superiores a 15-20 MPa sin que el material sufra rotura y manteniendo una elevada flexibilidad para garantizar el enrollamiento sobre la zona fracturada.

Los compuestos descritos en la invención son de utilidad para la fabricación de
10 *stents* o endoprótesis, empleados en la reparación endovascular de un aneurisma, debido a sus propiedades de memoria de forma activada térmicamente. De este modo, se consigue adquirir una forma temporal compacta que facilita una cirugía poco invasiva en el cuerpo humano, y posteriormente, una temperatura de activación ligeramente superior a la temperatura corporal
15 promueve el cambio a la forma definitiva, incrementándose la tensión sobre la zona afectada y favoreciendo el aumento de la sección útil. Como se muestra en la figura 4, el aneurisma se puede tratar mediante la inclusión de los compuestos descritos en su forma final expandida, alcanzada al superar la temperatura de activación del cambio, y que en este caso corresponde a valores ligeramente
20 superiores a la temperatura corporal, y debido a la mayor resistencia mecánica impuesta por las nanofibras se generan tensiones que permiten ampliar la zona obstruida. La figura 5 muestra una fotografía del compuesto biodegradable en forma tubular expandida adecuado para la reparación de aneurismas.

Mediante la selección de los poli (poliol sebacato) y el porcentaje de nanofibras
25 se obtienen temperaturas de activación ligeramente por encima de la temperatura corporal 40-45°C.

Material	T ^a (°C)
PMS	30° C
PMS /5% nanofibras PLA	36° C

PMS/ 10% nanofibras PLA	40° C
PMS/ 15% nanofibras PLA	44° C

Asimismo, la presencia de nanofibras permite mejorar el ratio de fijación de la forma temporal (Rf) y el ratio de recuperación de la forma permanente (Rr) a temperaturas de interés biomédico.

- 5 La incorporación de un pequeño porcentaje de nanofibras biodegradables embebidas en la matriz elastomérica permite incrementar las propiedades resistentes, y se logra alcanzar una tasa de recuperación de la forma permanente por encima del 95% cuando se aplica el estímulo de cambio.

La fabricación de las matrices bioelastoméricas con nanofibras total o
10 parcialmente embebidas comprende:

- La obtención de nanofibras a partir de un biopolímero,
- La impregnación de las nanofibras con un pre-polímero parcialmente curado de un poli (poliol sebacato) mediante vacío,
- Conformado bajo presión y curado final del sistema mediante
15 tratamiento térmico o radiación UV.

La impregnación de las nanofibras con el pre-polímero se realiza a través de un proceso de proyección según se detalla en US8003205.

En un modo preferente, el ácido poliláctico (PLA) se disuelve en un disolvente orgánico, preferente dimetilformamida (DMF) a 80°C en una concentración entre
20 5-30% (peso/peso) y en modo preferente entre 10-21% (peso/peso). Las nanofibras se fabrican mediante *electrospinning* o electrohilado aplicando un flujo de 0.8 mL/h, con una distancia entre capilar y colector de 17 cm y un voltaje de 18KV. Los espesores típicos de las mallas obtenidas oscilaron entre 50- 100 micras. La figura 6A muestra una microfotografía de la malla de nanofibras
25 obtenidas con diámetros de 150-280 nm.

Las nanofibras se impregnan con pre-polímero parcialmente curado de poli (manitol sebacato) mediante proyección y vacío. El proceso de curado es

completado mediante tratamiento térmico a 150°C durante 2 días y conformado final bajo presión durante 10 minutos.

El contenido de nanofibras varía entre el 4% y 35% (peso/peso) respecto al contenido de poli(poliol sebacato).

- 5 **En un modo preferente**, los composites comprenden poli(manitol sebacato) y el contenido en nanofibras de ácido poliláctico es de al menos el 10% (peso/peso) y, más preferentemente, del 15% (peso/peso).

En un modo más preferente, el proceso de entrecruzamiento se realiza mediante el curado con radiación UV, a través de la incorporación de grupos
10 funcionales, como por ejemplo acrilato, en la estructura polimérica durante la síntesis del pre-polímero de PMS.

De este modo, el bioelastómero parcialmente curado puede ser introducido en el interior del cuerpo humano, a través de cirugía poco invasiva, y posteriormente completado el proceso de entrecruzamiento mediante radiación UV, lo que le
15 confiere las propiedades finales del material. Por el contrario, el bioelastómero que precisa de curado térmico no permite esta opción, y debe ser curado previamente a su implantación en el cuerpo humano, dado que la exposición a temperaturas mayores de la temperatura corporal provocaría el daño y muerte de las células vivas que componen el tejido situado alrededor del elastómero
20 implantado.

En la figura 6B se muestra una imagen micrográfica de una superficie crio fracturada del composite curado, en el que se aprecia la alta adhesión y buena infiltración de las nanofibras con la matriz polimérica de PMS.

En la figura 7 se muestran las curvas tensión-deformación obtenidas para los
25 componentes puros de poli (manitol-sebacato)-PMS y nanofibras de PLA, así como los biocomposites de PMS/PLA reforzados con diferente porcentaje de refuerzo de nanofibras de PLA. Las fibras poliméricas de PLA presentan un comportamiento plástico con una resistencia a la rotura y rigidez mayor que la matriz de PMS. A medida que se va incrementando el porcentaje de nanofibras,
30 se obtiene un incremento notable en la resistencia y rigidez del composite, sin afectar a la pérdida de alargamiento, si se compara con la matriz de PMS pura.

De este modo, se observa un incremento en la tenacidad del composite con la adición de un porcentaje de nanofibras por encima del 10% (figura 7).

Los estudios de biodegradación se realizaron con muestras planas con una sección de 20 mm * 20 mm. La figura 8 muestra la cinética de degradación para
5 polímeros puros de PMS, nanofibras de PLA y biocomposites de PMS/PLA con
diferente porcentajes de nanofibras. Un mayor grado de entrecruzamiento
permite ralentizar el proceso de biodegradación. Este hecho es de vital
importancia en aplicaciones biomédicas tales como la reparación de hernias,
regeneración dérmica, estabilización de fracturas y colocación de *stents*. A través
10 de la incorporación del refuerzo de nanofibras de PLA se consigue reducir el
proceso de degradación en el composite, siendo este valor menor al 20% de
pérdida de masa después de 240 días de exposición para una muestra con al
menos 10%(peso/peso) de nanofibras.

Reivindicaciones

- 5 1. Compuesto no tejido bioelastomérico anisotrópico formado por:
- una matriz elastomérica basada en un poliéster entrecruzado de la familia de los poli (poliol sebacato) y
 - un refuerzo de nanofibras no tejidas biodegradables con un espesor de al menos 50-100 micras obtenidas por electrohilado,
- 10 caracterizado porque las nanofibras están embebidas parcialmente quedando expuestas en una de las caras del compuesto.
2. Compuesto no tejido bioelastomérico anisotrópico según la reivindicación 1 caracterizado porque las nanofibras están embebidas completamente en la matriz bioelastomérica.
- 15 3. Compuesto según las reivindicaciones 1-2 caracterizado porque la matriz elastomérica está fabricada con poli (manitol sebacato).
4. Compuesto según las reivindicaciones 1-3 caracterizado porque las nanofibras son de ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGL), polihidroxialcanoatos, chitosan, gelatina, colágeno, acetato de
- 20 celulosa o acetato de polivinilo.
5. Compuesto según la reivindicación 4 caracterizado porque la matriz biodegradable está fabricada en poli (manitol sebacato), las nanofibras son de ácido poliláctico y porque contienen al menos un 10% (peso/peso) de nanofibras.
6. Compuesto según la reivindicación 5 caracterizado porque tiene un
- 25 módulo de elasticidad mayor de 350 MPa.
7. Compuesto según las reivindicaciones 5-6 caracterizado porque tiene una tenacidad mayor de 400 MJ/m.ç

8. Compuesto según las reivindicaciones 5-6 caracterizado porque la temperatura de activación está comprendida entre 40-44°C.
9. Un procedimiento para la fabricación de los compuestos según las reivindicaciones anteriores que comprende:
- 5 - la obtención de nanofibras a partir de un biopolímero,
 - la impregnación de las nanofibras con un pre- polímero parcialmente curado de un poli (poliol sebacato) mediante vacío,
 - conformado bajo presión y curado final del sistema mediante radiación UV a través de la incorporación de grupos reactivos en la síntesis de la matriz
- 10 bioelastomérica
10. Endoprótesis fabricadas con los compuestos de las reivindicaciones 1-8.
11. Prótesis fabricadas con los compuestos de las reivindicaciones 1-8.
12. Un método para aumentar la tenacidad de las matrices bioelastoméricas, sin que se produzca la rotura en el tejido caracterizado porque en la matriz se
- 15 infiltran nanofibras de un material biodegradable obtenido por electrohilado.
13. Un método para aumentar la tenacidad de las matrices bioelastoméricas caracterizado porque las nanofibras son de ácido poliláctico.
14. Un método para obtener matrices de poli (polimanitol sebacato) con una temperatura de activación entre 40°-44°C caracterizado porque en la matriz
- 20 polimérica se embeben nanofibras de ácido poliláctico en una concentración del 10-15%(peso/peso).
- 15.Fármaco encapsulado en los compuestos según las reivindicaciones 1-8.
16. Prótesis fabricada con los compuestos según las reivindicaciones 1-8 adecuada para el tratamiento de hernias y regeneración de tejido blando.

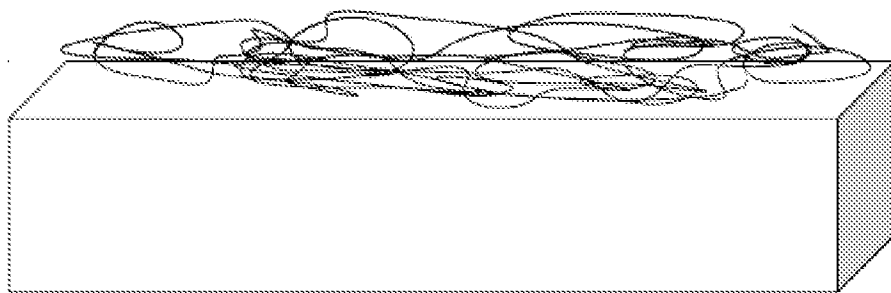


FIG 1

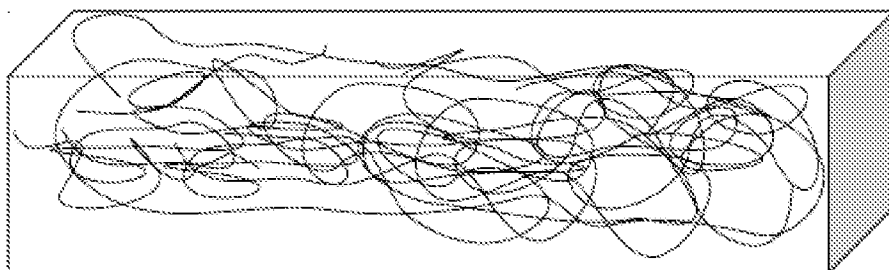


FIG 2



FIG 3



FIG 4A

FIG 4B

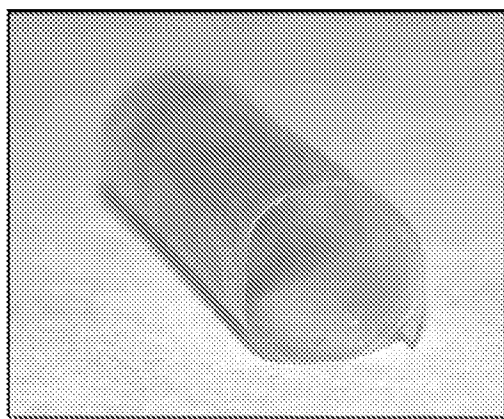
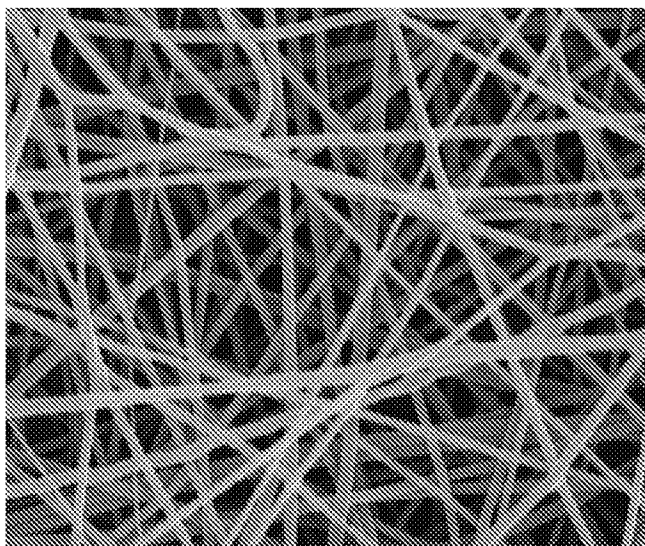
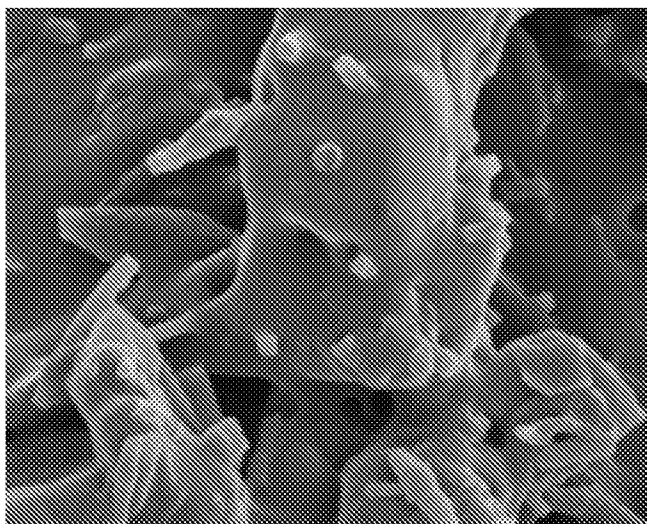


FIG 5



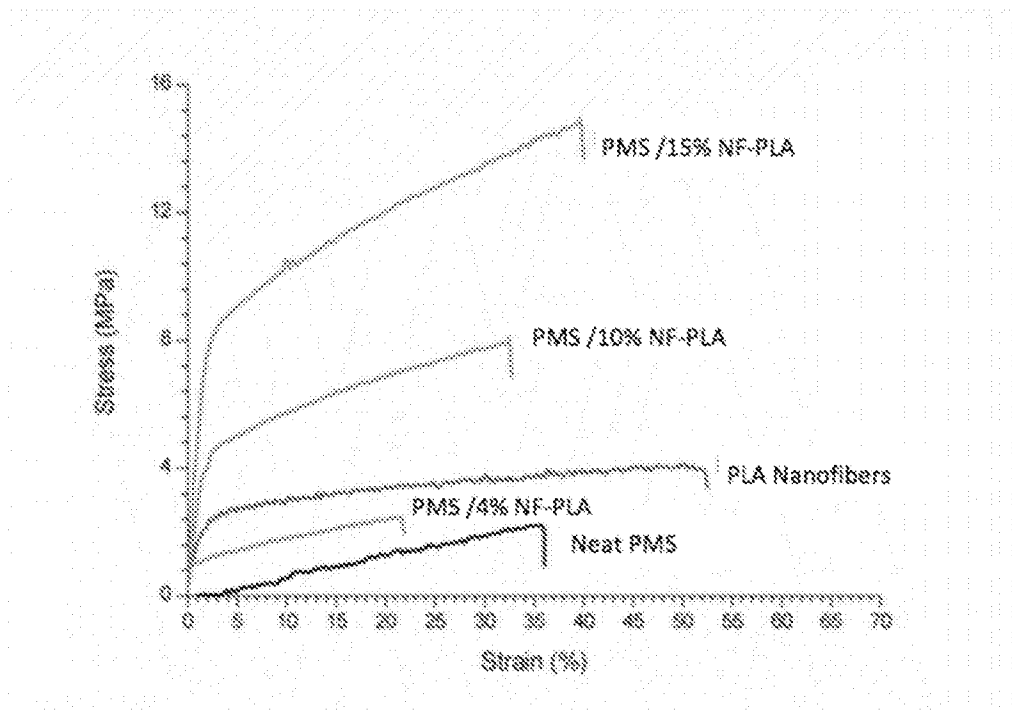
10 μ

FIG 6A



10 μ

FIG 6B

**FIG 7**

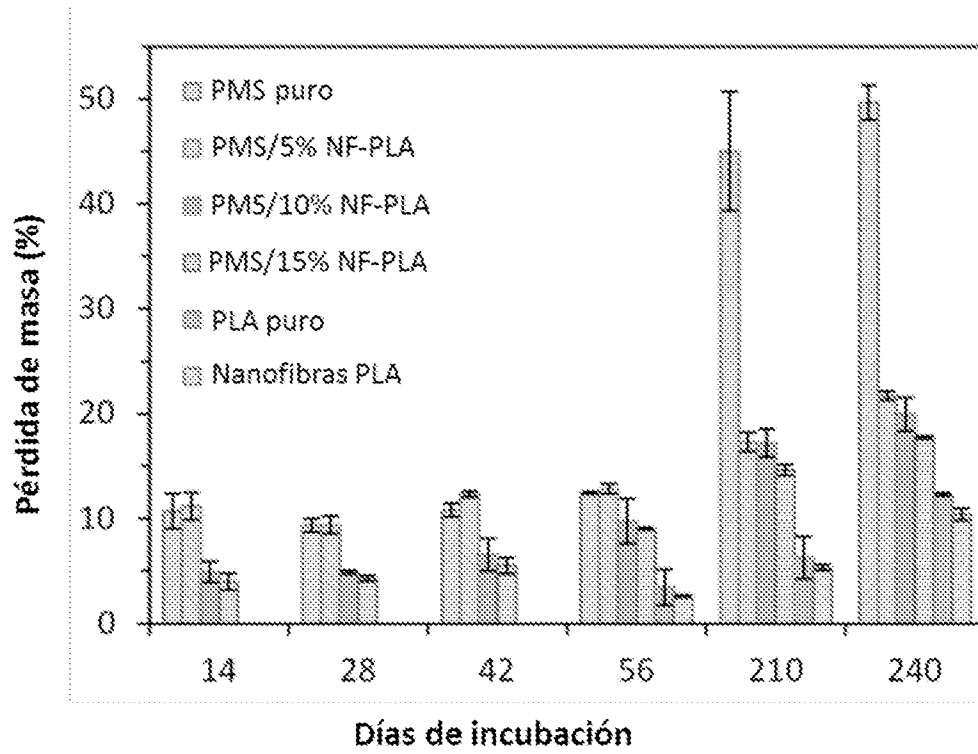


FIG 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L27/48 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SONSECA OLALLA, A. DEVELOPMENT OF SHAPE-MEMORY COMPOSITES BASED ON A BIODEGRADABLE POLYESTER ELASTOMER. . Universitat Politècnica of València. (July 2015), 28/07/2015 Retrieved from Internet <URL: https://riunet.upv.es/handle/10251/54129?show=full >, <DOI: doi:10.4995/Thesis/10251/54129.> Abstract; page 312 table 6.1; pages 350 – 351; 303-304, 318-319	1-16
A	EP 1963553 A2 (BOSTON SCIENT LTD) 03/09/2008, paragraphs 8-9, 11-12, 34-35, 58, 60, 63-64	1, 10-16
A	WO 2016020306 A1 (HOSPITAL SANT JOAN DE DEU ET AL.) 11/02/2016, pages 6-7; figure 1; page 13 lines 15-36; page 20 lines 20-36.	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03/08/2017

Date of mailing of the international search report
(21/08/2017)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
C. Rodríguez Tornos

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3498433

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070416

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOOST P. BRUGGEMAN. Biodegradable Poly (polyol sebacate) polymers. Biomaterials. 2008 December; 29(36): 4726–4735, 12/2008, <DOI: doi:10.1016/j.biomaterials.2008.08.037> abstract; pages 1-2; table 2	1-16
A	WO 2013144206 A1 (UNIV CATALUNYA POLITECNICA ET AL.) 03/10/2013, paragraphs 4-7. 15, 48, 54-55, 71, 99	1-16
A	US 2014024760 A1 (KWON IL KEUN ET AL.) 23/01/2014, paragraph 58	1
A	WO 2007024125 A1 (UNIV EWHA IND COLLABORATION ET AL.) 01/03/2007, the whole document.	1-16
A	WO 2008093341 A2 (TECHNION RES & DEV FOUNDATION ET AL.) 07/08/2008, the whole document.	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070416

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2016020306 A1	11.02.2016	US2017209615 A1 CN106794275 A KR20170044647 A EP3177329 A1	27.07.2017 31.05.2017 25.04.2017 14.06.2017
US2014024760 A1	23.01.2014	US9242024 B2 KR101186093B B1 WO2012134086 A2 WO2012134086 A3	26.01.2016 27.09.2012 04.10.2012 03.01.2013
WO2013144206 A1	03.10.2013	ES2601454T T3 EP3108881 A1 US2015072008 A1 US9561190 B2 CN104321051 A EP2644191 A1 EP2644191 B1	15.02.2017 28.12.2016 12.03.2015 07.02.2017 28.01.2015 02.10.2013 03.08.2016
WO2007024125 A1	01.03.2007	JP2009507530 A CN101272814 A US2008233162 A1 KR20070024092 A KR100875189B B1 EP1917048 A1 EP1917048 A4 CA2621206 A1 CA2621206 C	26.02.2009 24.09.2008 25.09.2008 02.03.2007 19.12.2008 07.05.2008 18.07.2012 01.03.2007 22.11.2011
EP1963553 A2	03.09.2008	JP2009523196 A JP4855481B B2 CA2634415 A1 WO2007117296 A2 WO2007117296 A3 US2007144124 A1 US8455088 B2	18.06.2009 18.01.2012 18.10.2007 18.10.2007 17.04.2008 28.06.2007 04.06.2013
WO2008093341 A2	07.08.2008	US2010172952 A1 US8911996 B2 IL200086 A EP2117616 A2	08.07.2010 16.12.2014 27.02.2014 18.11.2009

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2017/070416

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61L27/48 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	SONSECA OLALLA, A. DEVELOPMENT OF SHAPE-MEMORY COMPOSITES BASED ON A BIODEGRADABLE POLYESTER ELASTOMER. . Universitat Politècnica de València. (Julio 2015), 28/07/2015 Recuperado de Internet <URL: https://riunet.upv.es/handle/10251/54129?show=full>, <DOI: doi:10.4995/Thesis/10251/54129.> Resumen; página 312 tabla 6.1; páginas 350 – 351; 303-304, 318-319	1-16
A	EP 1963553 A2 (BOSTON SCIENT LTD) 03/09/2008, párrafos 8-9,11-12,34-35,58,60,63-64	1, 10-16
A	WO 2016020306 A1 (HOSPITAL SANT JOAN DE DEU ET AL.)11/02/2016, páginas 6-7; figura 1; página 13 líneas 15-36; página 20 líneas 20-36.	1-16

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
03/08/2017

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
21 de agosto de 2017 (21/08/2017)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
C. Rodríguez Tornos
Nº de teléfono 91 3498433

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2017/070416

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	JOOST P. BRUGGEMAN. Biodegradable Poly (polyol sebacate) polymers. Biomaterials. 2008 December ; 29(36): 4726–4735, 12/2008, <DOI: doi:10.1016/j.biomaterials.2008.08.037> resumen; páginas 1-2; tabla 2	1-16
A	WO 2013144206 A1 (UNIV CATALUNYA POLITECNICA ET AL.) 03/10/2013, párrafos 4-7. 15, 48, 54-55, 71, 99	1-16
A	US 2014024760 A1 (KWON IL KEUN ET AL.) 23/01/2014, párrafo 58	1
A	WO 2007024125 A1 (UNIV EWHA IND COLLABORATION ET AL.) 01/03/2007, Todo el documento.	1-16
A	WO 2008093341 A2 (TECHNION RES & DEV FOUNDATION ET AL.) 07/08/2008, Todo el documento.	1-16

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2017/070416

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2016020306 A1	11.02.2016	US2017209615 A1 CN106794275 A KR20170044647 A EP3177329 A1	27.07.2017 31.05.2017 25.04.2017 14.06.2017
US2014024760 A1	23.01.2014	US9242024 B2 KR101186093B B1 WO2012134086 A2 WO2012134086 A3	26.01.2016 27.09.2012 04.10.2012 03.01.2013
WO2013144206 A1	03.10.2013	ES2601454T T3 EP3108881 A1 US2015072008 A1 US9561190 B2 CN104321051 A EP2644191 A1 EP2644191 B1	15.02.2017 28.12.2016 12.03.2015 07.02.2017 28.01.2015 02.10.2013 03.08.2016
WO2007024125 A1	01.03.2007	JP2009507530 A CN101272814 A US2008233162 A1 KR20070024092 A KR100875189B B1 EP1917048 A1 EP1917048 A4 CA2621206 A1 CA2621206 C	26.02.2009 24.09.2008 25.09.2008 02.03.2007 19.12.2008 07.05.2008 18.07.2012 01.03.2007 22.11.2011
EP1963553 A2	03.09.2008	JP2009523196 A JP4855481B B2 CA2634415 A1 WO2007117296 A2 WO2007117296 A3 US2007144124 A1 US8455088 B2	18.06.2009 18.01.2012 18.10.2007 18.10.2007 17.04.2008 28.06.2007 04.06.2013
WO2008093341 A2	07.08.2008	US2010172952 A1 US8911996 B2 IL200086 A EP2117616 A2	08.07.2010 16.12.2014 27.02.2014 18.11.2009