

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 842**

51 Int. Cl.:

C08L 67/04 (2006.01)

A61B 17/064 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2011 E 11767340 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2619269**

54 Título: **Compuestos de polímeros bioabsorbibles, métodos de procesamiento, y dispositivos médicos de los mismos**

30 Prioridad:

22.09.2010 US 887995

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

07.09.2016

73 Titular/es:

**ETHICON, INC (100.0%)
U.S. Route 22
Somerville, NJ 08876, US**

72 Inventor/es:

**KELLY, BRIAN M.;
JAMIOLKOWSKI, DENNIS D. y
DEFELICE, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 581 842 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

Compuestos de polímeros bioabsorbibles, métodos de procesamiento, y dispositivos médicos de los mismos

CAMPO DE LA INVENCION

5 El campo de la técnica a la que hace referencia la presente invención es polímeros bioabsorbibles, en particular, mezclas de polímeros bioabsorbibles útiles para la fabricación de dispositivos médicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Polímeros bioabsorbibles y dispositivos médicos hechos de tales polímeros son conocidos en la técnica. polímeros bioabsorbibles convencionales incluyen ácido poliláctico, poli(*p*-dioxanona), ácido poliglicólico, copolímeros de lactida, glicólido, *p*-dioxanona, carbonato de trimetileno, ϵ -caprolactona, en varias combinaciones, etc. Los polímeros bioabsorbibles están diseñados para tener una química de tal manera que los polímeros se descomponen in vivo y se metabolizan o se descomponen de otra manera, por ejemplo por hidrólisis, y se excreta del cuerpo del paciente. Las ventajas de la utilización de dispositivos médicos implantables hechos de polímeros bioabsorbibles son numerosos e incluyen, por ejemplo, la eliminación de la necesidad de cirugías adicionales para eliminar un implante después de que sirva su función. Lo ideal sería que cuando se desea una "presencia temporal" del implante, se puede dar apoyo hasta que el tejido se cure.

20 Los polímeros bioabsorbibles utilizados para la fabricación de dispositivos médicos han sido en ocasiones mezclas poliméricas de polímeros y copolímeros absorbibles diseñados para proporcionar características específicas y propiedades para el dispositivo médico fabricado, incluyendo las tasas de bioabsorción, rompiendo la retención de la resistencia y estabilidad dimensional, etc.

25 Hay muchos procesos convencionales que se utilizan para la fabricación de dispositivos médicos a partir de polímeros bioabsorbibles y mezclas de polímeros. Los procesos incluyen el moldeo por inyección, colada con disolvente, extrusión, mecanizado, corte y varias combinaciones y equivalentes. Un método de fabricación particularmente útil y común es la formación térmica usando procesos de moldeo por inyección convencionales. Es conocido en esta técnica que los procesos de fabricación tales como el moldeo por inyección térmica puede resultar en piezas moldeadas que tienen propiedades inferiores, especialmente, por ejemplo, la estabilidad inaceptable dimensional, propiedades mecánicas, y la retención de las propiedades mecánicas después de la implantación con el tiempo. Hay un número de razones para la estabilidad dimensional disminuida. Estos incluyen la presencia de tensiones residuales inducidas durante el proceso de fabricación. Otra razón es que si al menos uno de los componentes poliméricos posee una temperatura demasiado bajo de transición de vidrio, especialmente si el componente polimérico no cristaliza fácilmente después del moldeo.

35 Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica para nuevas mezclas bioabsorbibles de polímero que se pueden utilizar en los procesos de moldeo por inyección térmica, y otros procesos convencionales, para la fabricación de dispositivos médicos bioabsorbibles que tienen retención de resistencia a la rotura superior, excelente bioabsorción, propiedades mecánicas superiores, tales como rigidez y resistencia, capacidad de fabricación, y estabilidad dimensional superior.

40 Se sabe que cuando se utilizan procesos de moldeo por inyección térmica que condiciones de proceso y elementos de diseño que reducen el estrés de cizallamiento durante el llenado de la cavidad típicamente ayudan a reducir el estrés inducido por el flujo residual. Del mismo modo, aquellas condiciones que promueven suficiente empaque y refrigeración de molde uniforme también tenderán a reducir las tensiones residuales inducidas térmicamente. A menudo es muy difícil, si no casi imposible, eliminar completamente el estrés residual en piezas moldeadas por inyección. Los enfoques que se han empleado incluyen: (1) el intento de cristalizar la pieza al mismo tiempo en el molde para aumentar la rigidez mecánica para resistir la distorsión; y, (2) el empleo de resinas que tienen una alta temperatura de transición vítrea (T_g).

45 Este último caso describe la situación en la que la movilidad de la cadena solo se alcanza a temperaturas mucho más altas, lo que protege la pieza a las temperaturas moderadas en las que se podría esperar la pieza pueda soportar durante esterilización de óxido de etileno (EO), transporte y almacenamiento. Materiales que poseen temperaturas de transición vítrea no poseen necesariamente otras características que son deseables, tales como la capacidad de absorción. Las tensiones residuales se cree que son la causa principal de la contracción y curvación de piezas. Las piezas pueden deformarse o distorsionarse dimensionalmente a la expulsión del molde durante el ciclo de moldeo por inyección, o tras la exposición a temperaturas elevadas, encontradas durante el almacenamiento normal o el envío del producto.

50 Ha habido intentos en la técnica anterior para resolver el problema de la falta de estabilidad dimensional en los dispositivos médicos formados térmicamente a partir de polímeros bioabsorbibles de mezcla en estado fundido. Smith, Patente de Estados Unidos N°. 4.646.741, describe una mezcla en estado fundido de un copolímero de lactida/glicólido y poli(*p*-dioxanona) utilizado para hacer clips quirúrgicos y grapas de dos piezas. Las mezclas de fusión de Smith proporcionan artículos moldeados que poseen estabilidad dimensional; Smith requiere que la

cantidad de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla es mayor que 25 porcentaje en peso y se aleja de cantidades más bajas. Las mezclas de polímeros de Smith tienen desventajas asociadas con su uso para la fabricación de dispositivos médicos, incluyendo: rigidez limitada o módulo de Young, retención más corta de las propiedades mecánicas después de la implantación, mayor sensibilidad a la humedad, limitando el tiempo de almacenamiento abierto permitido durante la fabricación, y, aunque es difícil de cuantificar, el tratamiento térmico más difícil.

El documento EP 0 707 044 se refiere a mezclas binarias y terciarias absorbibles, homopolímeros y copolímeros de poli(láctida), poli(glicólida), poli(ϵ -caprolactona), y poli(*p*-dioxanona).

Como se mencionó anteriormente, las tensiones residuales se cree que son la causa principal de la contracción y curvación de piezas. Se sabe que las tensiones de flujo inducido residual pueden tener un efecto sobre un dispositivo médico polimérico moldeado térmicamente. No sometido a esfuerzo, las moléculas de polímero de cadena larga tienden a ajustarse a un estado de bobina en forma aleatoria de equilibrio a temperaturas superiores a la temperatura de fusión (es decir, en un estado fundido). Durante el procesamiento térmico (por ejemplo, moldeo por inyección), las moléculas se orientan en la dirección del flujo, ya que el polímero es acortado y alargado. La solidificación se produce por lo general antes de que las moléculas de polímero se relajen totalmente a su estado de equilibrio y un grado de orientación molecular está bloqueado entonces dentro de la pieza moldeada. A este tipo de estado congelado, tensado se refiere a menudo como estrés residual inducido por flujo. Contracción anisótropa no uniforme y las propiedades mecánicas en las direcciones paralelas y perpendiculares a la dirección del flujo se introducen debido a la estructura molecular estirada.

El enfriamiento también puede dar lugar a tensiones residuales. Por ejemplo, la variación en la velocidad de enfriamiento de la pared del molde a su centro puede causar estrés residual térmicamente inducido. Además, el estrés residual inducido térmicamente asimétrico puede ocurrir si la velocidad de enfriamiento de las dos superficies está desequilibrada. Tal enfriamiento desequilibrado dará lugar a un patrón de compresión de tensión asimétrica a través de la pieza, causando un momento de flexión que tiende a causar deformaciones. En consecuencia, las piezas con espesor no uniforme o zonas mal enfriadas son propensas a la refrigeración desequilibrada, y por lo tanto a tensiones térmicas residuales. Para las piezas de complejidad moderada, la distribución de la tensión residual inducida térmicamente se complica aún más por el espesor no uniforme de la pared, el enfriamiento del molde, y restricciones de molde.

Cabe señalar que un método común, convencional de la esterilización es la exposición a gas óxido de etileno en un ciclo de proceso de esterilización. Dispositivos poliméricos absorbibles se esterilizan frecuentemente por exposición a gas de óxido de etileno (EO). EO puede actuar como un plastificante de copolímeros de lactida glicolida, y puede reducir la T_g ligeramente; esto puede dar lugar a una 'contracción' y/o 'deformación' de una pieza moldeada por inyección, especialmente cuando se exponga a temperaturas superiores a la T_g . Esto añade desafíos de procesamiento y manejo adicionales cuando se utilicen materiales poliméricos glicolida de lactida para dispositivos médicos absorbibles. Hay que señalar que el proceso de esterilización EO no sólo expone la pieza de gas EO, también expone la pieza a temperaturas elevadas. Esto por lo general requiere un tratamiento a temperaturas ligeramente elevadas. Al poder actuar EQ como un plastificante de poliésteres sintéticos absorbibles, los problemas de contracción y alabeo y la inestabilidad dimensional en general se agravan a menudo.

Hay una serie de métodos de procesamiento utilizados convencionalmente para reducir o eliminar tensiones de cizallamiento durante el procesamiento. Las condiciones del proceso y elementos de diseño que reducen el estrés de cizallamiento durante el llenado de la cavidad ayudarán a reducir el estrés inducido por el flujo residual. Piezas poliméricas a menudo son tratadas térmicamente (recocido térmicamente) para alterar sus características de rendimiento. La razón para el proceso de tratamiento térmico es la de madurar el desarrollo morfológico, por ejemplo cristalización y/o relajación de la tensión. Si se hace correctamente, la pieza resultante puede presentar una mejor estabilidad dimensional y puede exhibir mejor resistencia mecánica.

Piezas moldeadas por inyección expulsadas de la máquina de moldeo por inyección que no estén ya distorsionadas, se pueden enfriar / inactivar a temperatura ambiente y pueden parecer dimensionalmente adecuadas. Las tensiones, sin embargo, por lo general están todavía presentes y pueden impulsar la distorsión en cualquier momento que las cadenas del polímero se les permita movilizar. Como se describió anteriormente, esto puede suceder con un aumento de temperatura o exposición a un plastificante tal como gas EO. Con el fin de superar esta fuerza motriz potencial de distorsión dimensional, se han adoptado una serie de estrategias; estos incluyen recocido (térmico).

Si la pieza puede ser limitada dimensionalmente, el recocido térmico puede ser empleado hacia dos objetivos: uno es para tratar de reducir la cantidad de la orientación molecular en las cadenas de polímero, también conocidos como la reducción del estrés; y, la otra es para aumentar la cristalinidad en la pieza para aumentar la rigidez mecánica para resistir la distorsión.

Con algunos polímeros que cristalizan fácilmente, uno puede ser capaz de cristalizar la pieza mientras que todavía está en el molde, pero esta es una situación inusual. Aquí la cavidad del molde no sólo actúa para definir la forma de la pieza, que puede actuar para restringir la forma de la pieza durante el proceso de cristalización. Con polímeros difíciles de cristalizar, el tiempo de ciclo se vuelve prohibitivamente largo, y el proceso de moldeo por inyección es un

procedimiento práctico. Así, se necesita que la pieza se expulse del molde antes que el desarrollo de polímero morfológico completo tenga lugar.

Piezas moldeadas inyectadas de polímeros preparados a partir de semi cristalino pueden a menudo ser recocidas por el tratamiento térmico para aumentar el nivel de cristalinidad y completar su desarrollo morfológico de polímero. A menudo, las piezas deben ser físicamente limitadas para evitar la distorsión que se intenta evitar. Una vez cristalizado, la pieza ha aumentado la rigidez mecánica para resistir la distorsión si se expone a condiciones que normalmente se distorsionan. Proporcionar restricción física adecuada es a menudo difícil, ya que es a menudo trabajo intensivo y económicamente agotador.

El recocido de la pieza expulsada sin necesidad de restricción física es privilegiado; sin embargo, lo que suele ocurrir es que la pieza distorsiona durante el proceso de recocido hace que la pieza sea inaceptable para muchas necesidades.

Se conoce en la industria el recocido de piezas para reducir las tensiones moldeadas por relajación térmica. El tiempo y la temperatura necesarios para aliviar el estrés varía, pero a menudo debe hacerse por debajo de la T_g para evitar la distorsión. Incluso en ese caso, los resultados pueden variar en gran medida. Es más difícil reducir los niveles de estrés, sin causar distorsión en las resinas de mayor peso molecular. Podría ser relativamente fácil de reducir las tensiones en el moldeado por la relajación térmica de bajo peso molecular, de alto flujo, poliésteres, en comparación con mayores poliésteres de peso molecular.

En cuanto al peso molecular de la mezcla de polímeros, mayor peso molecular desarrolla generalmente mayores niveles de estrés y requiere tiempos más largos/temperaturas más elevadas para la relajación de tensiones. Aunque este es el caso, el peso molecular más alto es a menudo necesario para alcanzar altas propiedades mecánicas y el rendimiento biológico. Esta situación se presenta a menudo un problema para el fabricante del dispositivo.

Con el fin de impartir más cristalinidad para aumentar la rigidez mecánica para resistir mejor la distorsión, o para reducir la orientación molecular con el fin de bajar el impulso de la distorsión, las piezas idealmente serían procesadas por tratamiento térmico (recocido) a una temperatura que no provoca la distorsión. Por desgracia, debido a la naturaleza de los poliésteres sintéticos absorbibles comúnmente empleados, este tratamiento a menudo tiene que estar por encima de su temperatura de transición de cristal donde la distorsión es casi imposible de evitar.

Consideremos, por ejemplo, dispositivos copoliméricos de polilactida homopolimérica o poli(lactida-coglicolida). Las cadenas de polímero estresadas de estas piezas moldeadas por inyección tienden a relajarse y volver a su estado natural ("bobinas de tres dimensiones al azar") cuando se calienta a o por encima de sus temperaturas de transición vítrea. Esto se observa como deformación, contracción o deformación dimensional general. Es una práctica general en la industria cuando se produce piezas moldeadas a base de polilactida, no para recocer ellos a causa de esta deformación potencial. Estas piezas de polilactida moldeadas son de muy baja cristalinidad, si no directamente amorfas o no cristalinas, y entonces tienden a deformarse si se expone a temperaturas en o por encima de sus temperaturas de transición vítrea respectivas. Sería ventajoso ser capaz de hibridar tales piezas para inducir cristalinidad para que puedan desarrollar la alta rigidez para permanecer dimensionalmente estables bajo condiciones normalmente encontradas durante la esterilización EO, envío y almacenamiento.

Hay aplicaciones médicas que requieren que el dispositivo médico muestre suficiente resistencia de columna, como en el caso de una grapa implantable o una tachuela. Claramente, para un dispositivo que tiene un requisito de este tipo con un área de sección transversal más pequeña, el polímero del que se formó debe ser inherentemente rígido si la pegajosidad es de funcionar correctamente para la aplicación prevista.

Para conseguir una mayor rigidez en una mezcla fundida de un copolímero de lactida/glicólido y poli(*p*-dioxanona), es necesario minimizar la cantidad de poli(*p*-dioxanona). Contrariamente a lo que enseña Smith, se ha encontrado que la estabilidad dimensional se puede conseguir en piezas moldeadas a partir de una mezcla de un copolímero rico en lactida y poli(*p*-dioxanona), en la que los niveles de poli(*p*-dioxanona) son inferiores a 25 porcentaje en peso. La adición del poli(*p*-dioxanona), incluso a estos niveles bajos, aumenta la capacidad para lograr la estabilidad dimensional en la pieza final.

A pesar de que se conozcan tales mezclas de polímeros, hay una necesidad continua en la técnica para los materiales poliméricos absorbibles novedosos que proporcionan un dispositivo médico con características mejoradas incluyendo rigidez, fuerza retenida in vivo (in situ), estabilidad dimensional, capacidad de absorción in vivo, y de fabricación, además de una necesidad de dispositivos médicos nuevos hechos de tales materiales poliméricos, y nuevos métodos de fabricación de dispositivos médicos a partir de tales materiales poliméricos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas mezclas de polímeros bioabsorbibles que pueden ser utilizadas en procesos de fabricación para producir nuevos dispositivos médicos absorbibles y componentes de dispositivos médicos por procesos fundidos, tales como moldeo por inyección, y por otros procedimientos, en el que

los dispositivos o componentes tienen propiedades mecánicas superiores (tales como alta rigidez y resistencia de columna), la retención de resistencia de rotura superior, las tasas de bioabsorción aceptables, y la estabilidad dimensional superior.

5 En consecuencia, se da a conocer una nueva composición de mezcla de polímero bioabsorbible. La mezcla de polímeros tiene un primer polímero bioabsorbible y un segundo polímero bioabsorbible. El primer polímero contiene 76 porcentaje en peso a 92 porcentaje en peso de la mezcla de un polímero rico en lactida que contiene 100 mol por ciento a 70 mol por ciento de lactida polimerizada y 0 mol por ciento a 30 mol por ciento de glicolida polimerizada. El segundo polímero es poli(*p*-dioxanona). El porcentaje máximo en peso de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla es 24 porcentaje en peso y el porcentaje en peso mínimo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla depende de la cantidad molar de lactida polimerizada en el polímero rico en lactida, y se calcula por la expresión:

$$\text{Porcentaje en peso poli}(p\text{-dioxanona}) = (215.6212/\text{Mol porcentaje polimerizado lactida})^{2.7027}$$

15 La mezcla de polímeros proporciona estabilidad dimensional a un artículo manufacturado.

Otro aspecto de la presente invención es una composición de mezcla de polímero bioabsorbible procesado térmicamente. La mezcla de polímeros tiene un primer polímero bioabsorbible y un segundo polímero bioabsorbible. El primer polímero contiene 76 porcentaje en peso a 92 porcentaje en peso de la mezcla de un polímero rico en lactida que contiene 100 mol por ciento a 70 mol por ciento de lactida polimerizada y 0 mol por ciento a 30 mol por ciento de glicolida polimerizada. El segundo polímero es poli(*p*-dioxanona). El porcentaje en peso máximo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla es 24 porcentaje en peso y el porcentaje en peso mínimo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla depende de la cantidad molar de lactida polimerizada en el polímero rico en lactida y se calcula por la expresión:

$$\text{Porcentaje en peso poli}(p\text{-dioxanona}) = (215.6212/\text{Mol porcentaje polimerizado lactida})^{2.7027}$$

La mezcla de polímeros procesada térmicamente proporciona estabilidad dimensional a un artículo manufacturado. Sin embargo, otro aspecto de la presente invención es un nuevo dispositivo médico bioabsorbible. El dispositivo médico tiene una estructura. El dispositivo médico comprende una mezcla de polímero bioabsorbible de un primer polímero bioabsorbible y un segundo polímero bioabsorbible. El primer polímero contiene 76 porcentaje de peso de 92 porcentaje en peso de la mezcla de un polímero rico en lactida que contiene 100 mol por ciento a 70 mol por ciento de lactida polimerizada y 0 mol por ciento a 30 mol por ciento de glicolida polimerizada. El segundo polímero es poli(*p*-dioxanona). El porcentaje en peso máximo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla es 24 porcentaje en peso y el porcentaje en peso mínimo de 25 poli(*p*-dioxanona) en la mezcla depende de la cantidad molar de lactida polimerizada en el polímero rico en lactida y se calcula la expresión:

$$\text{Porcentaje en peso poli}(p\text{-dioxanona}) = (215.6212/\text{Mol porcentaje polimerizado lactida})^{2.7027}$$

La mezcla de polímeros proporciona estabilidad dimensional al dispositivo médico.

Todavía otro aspecto de la presente invención es un método de la fabricación de un dispositivo médico. El método incluye etapas de procesamiento de mezcla de polímero bioabsorbible. La mezcla de polímeros tiene un primer polímero bioabsorbible y un segundo polímero bioabsorbible. El primer polímero contiene 76 porcentaje en peso a 92 porcentaje en peso de la mezcla de un polímero rico en lactida que contiene 100 mol por ciento a 70 mol por ciento de lactida polimerizada y 0 mol por ciento a 30 mol por ciento en glicolida polimerizada. El segundo polímero es poli(*p*-dioxanona). El porcentaje en peso máximo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla es 24 porcentaje en peso y el porcentaje en peso mínimo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla depende de la cantidad molar de lactida polimerizada en polímero rico en lactida y se calcula por la expresión:

$$\text{Porcentaje en peso poli}(p\text{-dioxanona}) = (215.6212/\text{Mol porcentaje polimerizado lactida})^{2.7027}$$

Un dispositivo médico bioabsorbible está formado a partir de la mezcla de polímeros. La mezcla de polímeros proporciona estabilidad dimensional al dispositivo médico formado.

Otros aspectos de la presente invención incluyen el dispositivo médico se ha descrito anteriormente y el método, en el que la mezcla de polímeros es térmicamente procesado.

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción y los dibujos adjuntos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 FIG. 1 es una fotomicrografía SEM de estructuras recogidas poli(*p*-dioxanona) de los artículos moldeados por inyección de la mezcla de polímeros de 20 porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona) y 80 porcentaje en peso de poli(lactida-co-glicólido), en el que la poli(lactida-co-lactida) es 85 mol por ciento de lactida polimerizada y 15 mol por ciento de glicólida polimerizada.

10 FIG. 2 es un dibujo de un elemento básico implantable o con un punto que demuestra la presente invención, y muestra un dispositivo con una pequeña área de la sección transversal.

FIG. 3 es un dibujo del dispositivo de la FIG. 2 que muestra las dimensiones críticas de dicho dispositivo.

15 FIG. 4 es un gráfico que muestra los efectos de cambios en la composición del dispositivo de inyección moldeada, como relacionado con retención de rotura de resistencia o de BSR, después de someterse a pruebas in vitro.

FIG. 5 es un gráfico de mol por ciento de lactida polimerizada en el componente de copolímero lactida/glicólida frente a porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona); la zona delimitada por las curvas contiene las composiciones de nuevo polímero de la presente invención.

20 FIG. 6a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8C (es decir, antes de la hibridación) a base de la composición de polímero del EJEMPLO 6C que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que presenta deformaciones inaceptables después del recocido.

25 FIG. 6b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9C (similar a la tachuela de la FIG. 6a, pero después del recocido) a base de composición de polímero del EJEMPLO 6C que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que presenta alabeo inaceptable después del recocido.

30 FIG. 7a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8D (es decir, antes de la hibridación) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6D que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben estabilidad superior dimensional y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

35 FIG. 7b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9D (similar a la pegajosidad de la FIG. 7a, pero después del recocido) hecha a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6D que proporciona tachuelas moldeadas por inyección que exhiben una estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

40 FIG. 8a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8N (es decir, antes de la hibridación) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6N que proporcionan tachuelas moldeadas por inyección que exhiben estabilidad superior dimensional y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

45 FIG. 8b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9N (similar a la pegajosidad de la FIG. 8A, pero después del recocido) hecha a partir de la composición de polímero de EJEMPLO 6N que proporcionan artículos moldeados por inyección que presentan una estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

FIG. 9a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8S (es decir, antes de la hibridación) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6S que proporcionaron tachuelas moldeadas por inyección que exhiben deformaciones inaceptables después del recocido.

50 FIG. 9b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9S (similar a la pegajosidad de la FIG. 9a, pero después del recocido) hecha a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6S, que proporcionan tachuelas moldeadas por inyección que exhiben deformación inaceptable después del recocido.

55 FIG. 10a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8T (es decir, antes de la hibridación) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6T que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

60 FIG. 10b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9T (similar a la pegajosidad de la FIG. 10A, pero después del recocido) a base de la composición de polímero del EJEMPLO 6T que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de pandeo después del recocido.

65 FIG. 11a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8X (es decir, antes de la hibridación) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6X que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

FIG. 11b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9X (similar a la pegajosidad de la FIG. 11A, pero después del recocido) a base de la composición de polímero del Ejemplo 6X que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

5

FIG. 12 es un dibujo de un artículo de prueba de pesas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10 Las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención están hechas de polímeros de poliéster y copolímeros bioabsorbibles. Preferiblemente, uno de los componentes de la mezcla es o bien poli(L-)-lactida), o un copolímero rico en lactida lactida/glicolida. Otro componente de la mezcla es el polímero bioabsorbible poli(*p*-dioxanona).

15 El poli(L-)-lactida), o un copolímero rico en lactida lactida/glicolida serán fabricados de una manera convencional. Un método de fabricación preferido es el siguiente: los monómeros de lactona se cargan junto con un iniciador de alcohol, un catalizador adecuado, y el colorante, si se desea, en un reactor de tanque de agitación. Después de purgar para eliminar el oxígeno, bajo una atmósfera de nitrógeno, los reactivos se calentaron con agitación para llevar a cabo una polimerización con apertura de anillo. Después de un tiempo adecuado la resina formada se descarga y se transforma en el tamaño adecuado. Las partículas de resina se someten a un proceso de devolitalization y se almacenan posteriormente bajo vacío. El porcentaje en moles de lactida polimerizada y glicólido polimerizado en el polímero rico en lactida útiles en las nuevas mezclas de la presente invención puede variarse para proporcionar las características deseadas. Típicamente, el porcentaje en moles de lactida polimerizada en el polímero rico en lactida será de aproximadamente 70 por ciento a aproximadamente 100 por ciento, más típicamente de aproximadamente 80 por ciento a alrededor de 90 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente 83 por

20 ciento a aproximadamente 87 por ciento. Cuando la lactida polimerizada en el polímero rico en lactida es del 100 por ciento, el polímero es polilactida; poli(L-)-lactida) se prefiere para algunas aplicaciones quirúrgicas. Típicamente, el porcentaje en moles de glicolida polimerizada en polímero rico en lactida será de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 30 por ciento, más típicamente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 20 por

25 ciento, y preferiblemente de aproximadamente 13 por ciento a aproximadamente 17 por ciento.

30 El homopolímero poli(L-)-lactida), o un copolímero rico en lactida lactida/glicólido se caracteriza por análisis químico. Estas características incluyen, pero no se limitan a, un intervalo de viscosidad inherente de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 2,25 dL/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 ° C y a una concentración de 0,1 g / dL. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un rango de peso molecular promedio en peso de

35 aproximadamente 35.000 a 120.000

25 Daltons. Es de entenderse que las resinas de mayor peso molecular se pueden emplear siempre que el equipo de procesamiento utilizado para formar la mezcla, y para formar el dispositivo médico, es capaz de manejar las viscosidades de fusión inherentes a estos pesos moleculares más altos y puede ser deseable para ciertas aplicaciones . Por ejemplo, en algunas aplicaciones, una resina con una viscosidad inherente de 2,5

40

30 dl / g puede ser necesaria para producir los productos sanitarios que requieren ciertas características, tales como una mayor resistencia. Calorimetría diferencial de barrido mostró un intervalo de temperatura de transición vítrea de 20 a 65°C y una transición de fusión de aproximadamente 120 a 180°C. Un análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina de copolímero es un copolímero aleatorio de L(-)-lactida y glicolida. El análisis de difracción de rayos X mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente 20 a 45 por ciento.

45

Es de entenderse que el componente de mezcla de polilactida homopolímero, o un componente de mezcla de copolímero rico en lactida de lactida/glicolida rico se pueden basar en el monómero de lactida de configuración LL, es decir, L(-)-lactida. Sin embargo, otros isómeros estéreoquímicos pueden ser sustituidos, siempre que en el dispositivo final, el componente polímero a base de lactida exhiba suficiente cristalinidad para proporcionar estabilidad dimensional. Por lo tanto, el homopolímero poli-(D(+)- lactida) en función de la configuración de DD puede utilizarse en lugar de poli(L(-)-lactida). Un componente de copolímero de lactida/glicolida podría estar basado enteramente en el isómero DD, o tienen mezclas de los isómeros DD y el isómero LL, siempre que el requisito de cristalinidad en el dispositivo final se cumpla. *Meso*-lactida, el isómero DL también podría ser utilizado en pequeñas proporciones, de nuevo, siempre que se cumpla el requisito de cristalinidad en el dispositivo final.

50

55

El polímero poli(*p*-dioxanona) útil en las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención se fabrica de una manera convencional. Un método preferido de fabricación de tales polímeros es el siguiente: el monómero de lactona es cargado junto con un iniciador de alcohol, un catalizador adecuado, y el colorante, si se desea, en un reactor de tanque de agitación. El colorante debe ser aceptable para uso clínico; estos incluyen D&C Violet No. 2 y D&C Blue No. 6. Después de purgar para eliminar el oxígeno, los reactivos se calientan bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación para llevar a cabo una polimerización de apertura de anillo. Después de un tiempo adecuado, la resina formada se descarga en un envase adecuado, y se polimeriza adicionalmente en condiciones conocidas como polimerización en "estado sólido". Un método alternativo puede incluir polimerización en la masa fundida. Después de quw este período de reacción se complete, la resina de polímero está dimensionada

60

65

adecuadamente. Las partículas de resina son sometidas a un proceso de devolitalization para eliminar monómero no reaccionado y se almacenan posteriormente al vacío. Los polímeros de polidioxanona útiles en las mezclas de la presente invención tendrán una viscosidad inherente de al menos aproximadamente 0,80 dL/g, medida a 25°C y a una concentración de 0,1 g/dL. Los polímeros de polidioxanona particularmente útiles en las mezclas de la presente invención tendrán las siguientes características:

Estas características incluyen, pero no están limitados a: un rango de viscosidad inherente de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 2,30 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25°C y a una concentración de 0,1 g/dL. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un rango promedio de peso molecular de aproximadamente 35.000 a 120.000 Daltons. Es de entenderse que las resinas de mayor peso molecular se pueden emplear siempre que el equipo de procesamiento utilizado para formar la mezcla, y para formar el dispositivo médico, es capaz de manejar las viscosidades de fusión inherentes a estos pesos moleculares más altos y puede ser deseable para ciertas aplicaciones. Por ejemplo, en algunas aplicaciones, una resina con una viscosidad inherente de 2,5 dl/g puede ser necesaria para producir dispositivos médicos que requieren ciertas características, tales como una mayor resistencia. Calorimetría diferencial de barrido mostró un intervalo de temperatura de transición vítrea 15-8°C y una transición de fusión de aproximadamente 100-107°C. Un análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina es un homopolímero de poli(*p*-dioxanona), con una composición de aproximadamente 98 por ciento polimerizado *p*-dioxanona, y aproximadamente 0-2 por ciento de monómero *p*-dioxanona, tal como se mide sobre una base molar. El análisis de difracción de rayos X típicamente mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente 25 a 40 por ciento, aunque se han observado niveles de 55 por ciento o superior.

Las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención tienen mejor estabilidad dimensional típicamente contendrá un primer polímero bioabsorbible y un segundo polímero bioabsorbible, el primer polímero que contiene aproximadamente 76 porcentaje en peso a aproximadamente 92 porcentaje en peso de un polímero rico en lactida que contiene aproximadamente 25 100 mol por ciento, a sobre 70 por ciento en moles de lactida polimerizada y aproximadamente 0 moles por ciento a aproximadamente 30 por ciento en moles de glicolida polimerizada, y el segundo polímero que contiene poli(*p*-dioxanona), en el que el porcentaje en peso máximo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla es de aproximadamente 24 y el mínimo porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla depende de la cantidad molar de lactida polimerizada en el polímero rico en lactida y se calcula por la expresión:

$$\text{Porcentaje en peso poli}(p\text{-dioxanona}) = (215.6212/\text{Mol porcentaje polimerizado lactida})^{2.7027}$$

Debe quedar claro que las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención son típicamente una mezcla de un copolímero rico en lactida de lactida/glicolida o un homopolímero de polilactida, y poli(*p*-dioxanona). Por ejemplo, el copolímero de lactida/glicolida puede ser poli(L-)-lactida-co-glicólido que tiene una composición de 85 por ciento en moles de lactida polimerizada y 15 por ciento en moles de glicolida polimerizada. El porcentaje en peso máximo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla es de aproximadamente 24 y se puede calcular el porcentaje en peso mínimo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla dependiendo de la cantidad molar de lactida polimerizada en el copolímero de lactida/glicolida, usando la ecuación anterior. Así, para el caso de un copolímero de lactida/glicolida 85/15 (base mol) de:

$$\text{Porcentaje mínimo en peso poli}(p\text{-dioxanona}) = (215.6212/\text{Mol porcentaje polimerizado lactida})^{2.7027} = (215.6212/85)^{2.7027} = 12,4 \text{ Porcentaje en peso poli}(p\text{-dioxanona})$$

Así, para las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención que emplean un copolímero de lactida/glicolida 85/15 (mol base), el porcentaj en peso poli(*p*-dioxanona) oscilaría entre aproximadamente 12,4 y aproximadamente 24.

Las nuevas mezclas de polímero de de la presente invención contendran más típicamente aproximadamente 76 porcentaje en peso a aproximadamente 84 porcentaje en peso de polímero rico en lactida rica, y alrededor de 16 porcentaje en peso a aproximadamente 24 porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona), en el que el polímero rico en lactida contiene aproximadamente 80 mol por ciento a aproximadamente 90 mol por ciento de lactida polimerizada y de aproximadamente 10 mol por ciento a aproximadamente 20 mol por ciento de glicolida polimerizada,

Las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención preferiblemente contienen aproximadamente 78 porcentaje en peso a aproximadamente 82 porcentaje en peso del polímero rico en lactida, y aproximadamente 18 porcentaje en peso a aproximadamente 22 porcentaje en peso de la poli(*p*-dioxanona), en el que el polímero rico en lactida contiene aproximadamente 83 mol por ciento a aproximadamente 87 mol por ciento de lactida polimerizada y de aproximadamente 13 mol por ciento a aproximadamente 17 mol por ciento de glicolida polimerizada.

Las mezclas de la presente invención mostraron un nivel de cristalinidad de al menos aproximadamente 15 por ciento, típicamente mayor que aproximadamente 25 por ciento, y más preferiblemente 5, más de aproximadamente 35 por ciento, medida por difracción de rayos x.

Las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención pueden fabricarse a partir de los componentes individuales en una variedad de maneras convencionales utilizando equipo de procesamiento convencional.

- 5 Ejemplos de procesos de fabricación incluyen las reacciones químicas de la apertura del anillo y tipo policondensación, desvolatilización y resina de secado, mezclado en seco en una secadora, mezclado en solución, mezcla en estado fundido por extrusión, moldeo por inyección, recocido térmico, y los procesos de esterilización por óxido de etileno. Una alternativa que se seque la mezcla con la posterior mezcla en estado fundido de la mezcla podría incluir el uso de dos o más alimentadores, preferiblemente pérdida de alimentadores de peso, que suministran los componentes a ser mezclados a un extrusor; la extrusora puede ser de un solo tornillo o la variedad de doble tornillo. Alternativamente, múltiples extrusores pueden ser utilizados para alimentar masas fundidas de los componentes de la mezcla, tal como en la coextrusión.
- 10 Las mezclas de la presente invención pueden ser hechas por procesos térmicos. Ejemplos de procesos térmicos para producir las mezclas de polímeros de la presente invención se mezcla en estado fundido en un extrusor que puede incluir la mezcla de doble tornillo o extrusión de un solo tornillo, coextrusión, de doble husillo de mezcla con desvolatilización de vacío de tornillo con ventilación simultánea, secado al vacío de tambor con desvolatilización térmica, la eliminación de monómero por extracción con disolvente a temperatura elevada, y el recocido de resina.
- 15 Los componentes de polímero, así como mezclas de la presente invención pueden ser de un tamaño por medios convencionales tales como peletización, granulación, y molienda.
- 20 Una realización adicional de la presente invención alimentaría partículas de tamaño apropiado de los componentes de mezcla directamente a la tolva de la máquina de moldeo por inyección. La aplicación de esta técnica a otras metodologías de procesamiento sería obvio para un experto en la técnica, tales como, pero no limitado a, lámina o extrusión de fibras. La limitación de la historia térmica de los componentes de la mezcla de polímero es ventajosa porque evita la posibilidad de la degradación prematura. Otros métodos de procesamiento térmico pueden incluir un proceso seleccionado del grupo que consiste en moldeo por inyección, moldeo por compresión, moldeo por soplado, soplado de láminas, termoconformado, extrusión de lámina, extrusión de fibras, extrusión de láminas, extrusión de perfiles, extrusión no tejida soplada en estado fundido, coextrusión, extrusión de tubos, formación de espuma, rotomoldeo, calendario y extrusión. Como se señaló anteriormente, las partículas de tamaño apropiado de los componentes de la mezcla se pueden mezclar en la masa fundida usando estos medios de procesamiento térmicos.
- 25 Aunque no se desea atenerse a la teoría científica, se cree que el desarrollo morfológico en la pieza final está muy influenciado por el dispositivo de proceso, tales como moldeo por inyección de conformación. Así, la resina mezclada en estado fundido puede tener una morfología con una relación de aspecto muy baja para la fase menor, poli(β -dioxanona). Puede que no sea hasta que el proceso de formación de dispositivo de alta cizalladura (por ejemplo, moldeo por inyección), que la relación de aspecto alto de la fase menor se realiza.
- 30 Otros ejemplos de equipos de proceso de fabricación incluyen reactores químicos varían en tamaño desde dos galones a setenta y cinco galones de capacidad, secador proceso de desvolatilización que van de uno pie cúbico a veinte pies cúbicos, extrusoras de tornillo simple y doble de aproximadamente una pulgada a aproximadamente tres pulgadas de diámetro, y moldeo por inyección que varían de aproximadamente siete a alrededor de 40 toneladas de tamaño. Un método preferido en el equipo asociado para la fabricación de las mezclas de polímeros de la presente invención se puede encontrar en el EJEMPLO 1 a través del EJEMPLO 6.
- 35 Si se desea, las mezclas de polímeros de la presente invención puede contener otros componentes y agentes convencionales. Los otros componentes, aditivos o agentes estarán presentes para proporcionar efectos adicionales a las mezclas de polímeros y dispositivos médicos de la presente invención que incluye características antimicrobianas, liberación de fármacos controlada, la opacificación de radio, y osteointegración.
- 40 Tales otros componentes estarán presentes en una cantidad suficiente para proporcionar con eficacia para los efectos o características deseadas. Típicamente, la cantidad de los otros auxiliares será de alrededor de 0,1 porcentaje en peso a aproximadamente 20 porcentaje en peso, más típicamente de aproximadamente 1 porcentaje en peso a aproximadamente 10 porcentaje en peso y preferiblemente de aproximadamente 2 porcentaje en peso a aproximadamente 5 porcentaje en peso.
- 45 Ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen fenoles de fenoxi de policloro tales como 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol (también conocido como Triclosan).
- 50 Los ejemplos de agentes de opacificación de radio incluyen el sulfato de bario mientras ejemplos de agentes de osteointegración incluyen fosfato tricálcico.
- 55 La variedad de agentes terapéuticos que se pueden utilizar en las mezclas de polímeros de la presente invención es enorme. En general, los agentes terapéuticos generales que pueden administrarse a través de composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, sin limitación, antiinfecciosos, tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones de analgésicos; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; preventivos de adhesión; anticonvulsivantes; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones contra la migraña; anticonceptivos; antinauseosos; antineoplásicos; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos;
- 60
- 65

simpaticomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueantes de los canales de calcio y los bloqueadores beta como el pindolol y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores, incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; la tos y el resfriado, incluyendo descongestionantes; hormonas, tales como estradiol y otros esteroides, incluyendo corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas naturalmente derivadas o genéticamente diseñadas, polisacáridos, glicoproteínas, o lipoproteínas de; oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, quimioterapéuticos, hemostáticos, agentes disolventes de coágulos, agentes radiactivos y citostáticos. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces se pueden determinar por in vitro o en métodos in vivo. Para cada aditivo particular, las determinaciones individuales puede hacerse para determinar la dosificación óptima requerida. La determinación de niveles de dosificación eficaces para conseguir el resultado deseado estará dentro del ámbito de un experto en la técnica. La velocidad de liberación de los aditivos también se puede variar dentro del ámbito de un experto en la técnica para determinar un perfil ventajoso, dependiendo de las condiciones terapéuticas a tratar.

Vidrios o cerámicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a fosfatos tales como hidroxiapatita, apatitas substituidas, fosfato de tetracalcio, fosfato tricálcico alfa y beta, fosfato octacálcico, brushita, monetita, metafosfatos, pirofosfatos, vidrios de fosfato, carbonatos, sulfatos y óxidos de calcio y magnesio, y combinaciones de los mismos.

Los polímeros adecuados que pueden incluirse en las mezclas de polímero de la presente invención incluyen: polímeros adecuados biocompatibles y biodegradables que pueden ser polímeros sintéticos o naturales. Los polímeros adecuados sintéticos biocompatibles, biodegradables incluyen polímeros seleccionados del grupo que consta de poliésteres alifáticos, poli (aminoácidos), copoli (éter-ésteres), polialquilenos oxalatos, poliamidas, policarbonatos derivados de la tirosina, poli (iminocarbonatos), poliortoésteres, polioxaésteres, poliamidoesters, polioxaésteres que contienen grupos amino, poli (anhídridos), polifosfacenos, polidiglicolatos, y combinaciones de los mismos. Se ha de entender que la inclusión de polímeros adecuados adicionales depende de la obtención de la estabilidad dimensional en el dispositivo fabricado.

Para los fines de esta invención, los poliésteres alifáticos opcionales mencionados anteriormente incluyen, pero no se limitan a, homopolímeros y copolímeros de lactida (que incluyen ácido láctico, D, L y meso lactida), glicólido (incluyendo ácido glicólico), epsilon caprolactona, *p*-dioxanona (1,4-dioxano-2-ona), carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona), derivados de alquilo de carbonato de trimetileno, y mezclas de los mismos, polímeros naturales adecuados incluyen, pero no se limitan a colágeno, elastina, ácido hialurónico, laminina, gelatina, queratina, sulfato de condroitina y tejido descelularizado.

Aunque no se prefiere, los dispositivos médicos de la presente invención pueden contener polímeros no absorbibles, además de las mezclas de polímeros absorbibles de la presente invención. Ejemplos de tales dispositivos pueden incluir, pero no se limitan a mallas, suturas y grapas, donde las propiedades tanto de polímeros absorbibles como no absorbibles son ventajosos.

Polímeros no absorbibles adecuados incluyen, pero no se limitan a acrílicos; poliamida imida (PAI); poliariletercetonas (PEEK); policarbonatos; poliolefinas termoplásticas tales como polietileno (PE), polipropileno (PP), polimetilpenteno (PMP), y polibuteno-1 (PB-1); elastómeros de poliolefina (POE), tales como poliisobutileno (PIB), caucho etileno propileno (EPR); tereftalato de polibutileno (PBT); tereftalatos de polietileno (PET); poliamidas (PA) tales como nylon 6 y nylon 66; fluoruro de polivinilideno (PVDF); fluoruro de polivinilideno cohexafluoropropileno (PVDF/HFP); polimetilmetacrilato (PMMA) y combinaciones de los mismos y equivalentes.

Los dispositivos médicos bioabsorbibles de la presente invención que se hacen a partir de las mezclas de polímeros de la presente invención incluyen, pero no se limitan a dispositivos médicos convencionales, dispositivos médicos implantables, especialmente, incluyendo grapas, tachuelas, clips, suturas, dispositivos de fijación de tejido, dispositivos de fijación de malla, dispositivos de anastomosis de sutura, tejidos y anclajes de los huesos, tornillos para tejidos y huesos, placas óseas, prótesis, estructuras de apoyo, dispositivos de aumento de tejidos, dispositivos de ligadura de tejidos, parches, sustratos, mallas, andamios de ingeniería de tejidos, dispositivos de administración de fármacos y stents.

Un ejemplo de un dispositivo médico que puede ser moldeado a partir de las mezclas de polímeros de la presente invención es una tachuela de tejido 10 como se ve en la FIG. 2. La FIG. 2 es una elaboración de un alimento básico implantable o con un punto que demuestra la presente invención, y muestra un dispositivo con una pequeña área de la sección transversal. El material de este dispositivo debe ser inherentemente rígido si la tachuela va a funcionar correctamente para la aplicación prevista.

La tachuela 10 se ve que tiene dos miembros de pata 20 conectados por un elemento de conexión de la correa 30 en sus extremos proximales 22. Los extremos distales 26 se considera que tienen miembros de púa 50 que se extienden distalmente. miembros de púa tienen puntos de perforación del tejido distal 60 y púa proximal 70 que tiene los puntos 72. Con referencia a la FIG. 3, miembros de púa 50 se considera que tienen una longitud de 74, la dimensión Y. Los puntos 60 se observa que están separados por una distancia de 76, mostrada como dimensión X.

Tachuelas adecuadas que se pueden hacer a partir de las mezclas de polímeros de la presente invención también se dan a conocer y se describe en los números de serie de solicitud de patente de EE.UU. 12/464.143; 12/464.151; 12/464.165; y 12/464.177, que se incorporan por referencia.

5 La capacidad de los artículos moldeados por inyección para desarrollar un cierto nivel de cristalinidad antes de recocido permite que las piezas se sometan a un ciclo de recocido para cristalizar adicionalmente la poli fase de la mezcla (lactida eo glicolida) sin deformación indebida o contracción, es decir, manteniendo la integridad dimensional.

10 Piezas oldeadas por inyección de las mezclas de la presente invención pueden ventajosamente ser sometidas a un ciclo de recocido para madurar la morfología de polímero. A menudo, esto aumenta el nivel de cristalinidad en la pieza. Este proceso ayuda a asegurar que cuando la pieza está expuesta a temperaturas moderadamente elevadas, especialmente cuando se expone a óxido de etileno durante la esterilización, la estabilidad dimensional serán aceptable. A pesar de no querer que se ateniase a la teoría científica, se cree que directamente después del moldeo por inyección, en virtud de muchas condiciones de procesamiento, los artículos son casi completamente amorfos, pero cuando se almacenan a temperatura ambiente, la fase de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla comienza a cristalizar. Los materiales poliméricos sólo se cristalizan cuando se almacenan a temperaturas por encima de su temperatura de transición vítrea. La temperatura de transición vítrea de poli(*p*-dioxanona) es aproximadamente menos de 10°C, permitiendo que el poli(*p*-dioxanona) inicie la cristalización durante el almacenamiento a temperatura ambiente. En algunas condiciones de procesamiento, típicamente en períodos más largos de sujeción en el molde, el componente de poli(*p*-dioxanona) puede cristalizarse. Las piezas expulsadas a continuación poseen una pequeña cantidad de cristalinidad debido sustancialmente a esta fase.

25 La capacidad de la fase de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla para desarrollar un cierto nivel de cristalinidad antes de la hibridación permite la cristalización de la fase de poli(lactida-co-glicólido) sin excesiva distorsión del artículo moldeado. Esto se debe a la formación de una estructura organizada, semicristalina, molecular que aumenta la resistencia de la pieza a la distorsión a temperaturas elevadas. Por ejemplo, si un artículo amorfo, 100% de poli(lactida-co-glicólido) mencionado se recociera, es probable que la pieza se deformaría durante el proceso de recocido, habiendo incluso niveles moderados de estrés presentes. El poli(*p*-dioxanona) interdispersado, semicristalino en la mezcla mantiene la estabilidad dimensional de la pieza durante la exposición a las elevadas temperaturas necesarias para cristalizar el poli(lactida-co-glicólido) de fase de la mezcla. El resultado final es un artículo semicristalino moldeado por inyección, dimensionalmente estable.

35 Los dispositivos médicos de la presente invención pueden ser recocidas térmicamente a una temperatura de al menos 45 grados centígrados durante al menos un minuto. Más preferiblemente, los dispositivos médicos de la presente invención son recocidos térmicamente a una temperatura de alrededor de 60 grados centígrados durante alrededor de 8 horas, seguido de recocido a una temperatura de unos 70 grados centígrados durante alrededor de 4 horas, seguido de recocido a una temperatura de unos 80 grados centígrados durante alrededor de 4 horas.

40 El dispositivo médico de la presente invención exhibe un nivel de cristalinidad de al menos aproximadamente 15 por ciento, típicamente mayor que aproximadamente 25 por ciento, y más preferiblemente, mayor que aproximadamente 35 por ciento, medida por difracción de rayos x.

45 Para evitar que aumente la deformación durante el proceso de recocido, el artículo también puede ser limitado mecánicamente por el uso de un dispositivo de recocido. Especulativamente, puede ser posible recocer la pieza totalmente confinada, o restringida. Esto requeriría el equivalente de recocido en el molde. Esto, por supuesto, es a menudo económicamente no factible. Sin embargo, la limitación de un número limitado de dimensiones durante el recocido puede ser económicamente posible. Los artículos en el Ejemplo 8 fueron recocidos utilizando un aparato de recocido que apoyaba las piezas de una distorsión en el plano horizontal de la pieza. Aunque este aparato de recocido está destinado a ayudar en la resistencia de distorsión a temperaturas elevadas durante el recocido, no va a evitar que las piezas dimensionalmente inestables se deformen.

50 A medida que se disminuya el nivel de lactida de la porción de poli(lactida-co-glicólido) de la mezcla, la cristalización de la fase de poli(lactida-co-glicólido) se hace más difícil. En las mezclas usando un poli(lactida-co-glicólido) menos rico en lactida polimerizada, un mayor porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona) puede ser requerido para mantener la estabilidad dimensional del artículo moldeado. Tales copolímeros incluyen 70/30 de poli(lactida-co-glicólido).

60 Como se ha indicado anteriormente, cuanto mayor sea la cantidad de orientación molecular, o estrés, presente en el dispositivo médico formado, mayor será la fuerza impulsora para reducir el tamaño o la urdimbre; contracción y alabeo es generalmente visto como un fenómeno desventajoso.

En la formación de los dispositivos que utilizan medios de tratamiento que inducen al menos

65 un nivel moderado de orientación molecular, o el estrés, sería una ventaja mantener la estabilidad dimensional. Una de tales metodologías de fabricación que normalmente induce al menos un nivel moderado de estrés es el moldeo por inyección. Para que quede claro, cuando se fuerza una corriente de polímero fundido a través de una vía estrecha, y finalmente en una cavidad, por lo general uno se encuentra con altas tasas de cizallamiento y altos

niveles de estrés. Cuando esto suceda, las cadenas moleculares tienden a orientarse en la dirección del flujo, estableciendo así el sistema para la contracción o alabeo más tarde cuando se someta a temperaturas ligeramente elevadas por encima de la temperatura de transición vítrea, en particular durante la exposición a gas EO mientras que se esterilice.

5 Evidencia de un proceso de formación de alto cizallamiento es la presencia de altas tensiones residuales en la pieza; estos se pueden medir de una variedad de maneras. Una forma de hacerlo es mediante la visualización de una pieza a través de láminas polarizadas cruzadas. Otras formas de evaluación de las tensiones residuales utilizan técnicas de microscopía electrónica de barrido (SEM). La arquitectura de fase de las mezclas de polímeros sustancialmente inmiscibles de copolímeros de lactida/glicólido y poli(*p*-dioxanona) proporcionan evidencia adicional del nivel de estrés al que la mezcla se sometió a durante el procesamiento. En situaciones de alto cizallamiento, por lo general la fase menor es de carácter no esférico. La fase menor generalmente distorsiona a elipsoides alargados con tapas superiores a aproximadamente 3 a estructuras de tipo gusano que tengan valores de L/D 50 o más. Los dispositivos médicos de la presente invención típicamente tendrán relaciones de aspecto de la fase menor mayor que aproximadamente 3, más típicamente mayor de aproximadamente 5, y preferiblemente mayor de aproximadamente 20. Dependiendo del campo de cizallamiento, se podría prever secciones transversales circulares que no son más similares a cinta. Cuando la fase menor es de carácter sustancialmente esférico, se puede concluir que: (1) el nivel de cizallamiento al que el polímero fundido se sometió era bastante bajo o (2) las condiciones de procesamiento empleadas permitieron que la masa fundida de polímero se relajase, y los dominios alargados posteriores formados de nuevo para estructuras L/D mucho menores. En cualquier caso, se espera que el nivel de tensión residual fuese bajo. Una morfología de fase menor de esfera única puede entonces ser evidencia de baja tensión residual.

25 Los métodos para determinar la arquitectura de fase en las mezclas de polímeros inmiscibles incluyen microscopía de contraste de fase (microscopía de luz polarizada); microscopía electrónica de microscopía de fuerza atómica (AFM), incluyendo la exploración, la perforación y la microscopía electrónica de transmisión (SEM, STM, TEM). Otras técnicas incluyen potencialmente microscopía de alta resolución de óptica digital.

30 La preparación de muestra puede ser a través de la fractura criogénica o mediante técnicas de microtomo incluyendo microtomo criogénico. El grabado disolvente ha demostrado ser una metodología de preparación de muestras útiles en un número de sistemas.

35 Como será conocido por un experto normal en la técnica, al acceder a la morfología de la fase menor, es importante darse cuenta de que se tiene que hacer mediciones en la muestra desde diferentes perspectivas angulares. En concreto, en piezas que tienen características alargadas como podría encontrarse en el presente artículo de esta invención, un examen de la muestra solamente la sección transversal puede indicar incorrectamente que la fase menor es de carácter esférico. Sólo cuando se evaluó longitudinalmente será revelado que la fase menor es en realidad de carácter alargado con una alta relación de aspecto.

40 Los dispositivos médicos de la presente invención tendrán una viscosidad inherente de al menos aproximadamente 0,8 dL/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 grados centígrados en una concentración de 0,1 g/dL. Adicionalmente, la viscosidad inherente del polímero rico en lactida será al menos aproximadamente 0,8 dL/g y la viscosidad inherente de la poli(*p*-dioxanona) será al menos aproximadamente 0,8 dL/g, ambos medidos en hexafluoroisopropanol a 25 grados centígrados en una concentración de 0,1 g/dL.

45 Los dispositivos médicos de la presente invención se mantendrá de forma estable cuando se someta a inmersión en agua a una temperatura elevada. Preferiblemente permanecerán dimensionalmente estable cuando se someta a la inmersión en agua a 49 grados centígrados. Más preferiblemente, permanecerán dimensionalmente estable cuando se somete a inmersión en agua a 70 grados centígrados.

50 En una realización preferida de la invención (EJEMPLO 7), la pieza moldeada de inyección es visible en el campo quirúrgico porque la mezcla polimérica tiene un colorante violeta, o tinte, intercalados en todo. Este colorante, D&C Violet nº 2, se introduce a la mezcla como pieza del homopolímero de poli(*p*-dioxanona), que comprende desde aproximadamente 7 a aproximadamente 24 porcentaje en peso de la mezcla. Alternativamente, el colorante se puede introducir en la mezcla como pieza del polímero a base de lactida. En otra variación, el colorante se puede añadir en el momento los componentes poliméricos se mezclan juntos, como por ejemplo durante un proceso de mezcla en estado fundido o mezclado en seco. Será evidente para un experto en la técnica que los colorantes se pueden añadir a las composiciones de polímero de la presente invención en una variedad de maneras convencionales, además de los enfoques descritos anteriormente. Los colorantes pueden incluir D&C Violet No. 2 y D&C Blue No. 6, en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 porcentaje en peso a aproximadamente 0,3 porcentaje en peso de la mezcla polimérica o dispositivo médico. Para aplicaciones quirúrgicas en las que el color no es necesario ni deseable, homopolímero no teñido poli(*p*-dioxanona) se utiliza en la mezcla, de modo que el artículo quirúrgico no tiene color.

65 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y la práctica de la presente invención, aunque no se limitan a los mismos.

EJEMPLO 1**Síntesis de Poli(L(-)-lactida)**

En un reactor adecuado con camisa de acero inoxidable de aceite de 15 galones equipado con agitación, 25,0 kg de L(-)-lactida se añadió junto con 58,77 g de dodecanol y 4,38 mL de una solución de 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. El reactor se cerró y un ciclo de purga, junto con agitación a una velocidad de rotación de 12 rpm en una dirección hacia arriba, se inició. El reactor se evacuó a presiones de menos de 200mTorr seguido de la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió varias veces para asegurar una atmósfera seca.

Al final de la introducción final del nitrógeno, la presión se ajusta para que sea ligeramente superior a una atmósfera. El recipiente se calentó a una velocidad de 180°C por hora hasta que la temperatura del aceite alcanzó aproximadamente 130°C. El recipiente se mantuvo a 130°C hasta que el monómero se derrita por completo y la temperatura del lote alcanzó 110°C. En este punto, la rotación de agitación se cambia a la dirección hacia abajo. Cuando la temperatura del lote alcanzó 120°C, la velocidad del agitador se redujo a 7,5 RPM, y el recipiente se calentó usando una temperatura del aceite de aproximadamente 180°C, con una velocidad de calentamiento de aproximadamente 60°C por hora. Cuando la masa fundida alcanza 178°C, la temperatura de aceite se mantuvo a aproximadamente 180°C durante un período adicional de 3 horas.

Al final del periodo de reacción, la velocidad del agitador se redujo a 5 RPM, la temperatura del aceite se aumentó a 190°C, y el polímero se descargó desde el recipiente a recipiente apropiado para el recocido posterior. Los recipientes se introducen en un horno de recocido de nitrógeno a 80°C durante un período de aproximadamente 16 horas; durante este paso se mantuvo el flujo de nitrógeno en el horno para reducir la degradación debido a la humedad.

Una vez que se completó este ciclo de recocido, los contenedores de polímero se retiraron de la estufa y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. El polímero cristalizado se retira de los recipientes y se coloca en un congelador ajustado a aproximadamente 20°C durante un mínimo de 24 horas. El polímero se retiró del congelador y se coloca en un granulador de Cumberland equipado con un tamiz de tamaño para reducir los gránulos de polímero a aproximadamente 3/16 pulgadas de tamaño. Los gránulos se tamizaron después de quitar cualesquiera "finos" y se pesaron. El peso neto del polímero de suelo era de 18,08 kg, que después se colocó en un pie cúbico 3 Patterson - secadora Kelley.

La secadora se cerró y la presión se reduce a menos de 200 mTorr. Una vez que la presión estaba por debajo de 200 mTorr, la rotación de la secadora se activó a una velocidad de rotación de 5-10 RPM sin calor durante 10 horas. Después del período de 10 horas, la temperatura del aceite se fijó a 120°C a una velocidad de calentamiento de 120°C por 15 horas. La temperatura del aceite se mantuvo a aproximadamente 120°C durante un período de 32 horas. Al final de este periodo de calentamiento, el lote se dejó enfriar durante un período de 4 horas, mientras se mantiene la rotación y de vacío. El polímero se descargó de la secadora mediante la presurización del recipiente con nitrógeno, la apertura de la válvula de descarga, y permitiendo que los gránulos de polímero para descender a recipientes para almacenamiento a largo plazo.

Los recipientes de almacenamiento a largo plazo fueron herméticos y equipados con válvulas que permitan la evacuación para que la resina se almacene bajo vacío. La resina se caracterizó. Se exhibió una viscosidad inherente de 1,84 dL/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25°C y a una concentración de 0,10 g/dL. El análisis de cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 121.000 Daltons. Calorimetría diferencial de barrido reveló una temperatura de transición vítrea de 65°C y una transición de fusión a 182°C. Un análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era poli(L(-)-lactida) con un contenido de monómero residual de menos de 1,0 por ciento. El análisis de difracción de rayos X mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente el 64 por ciento.

EJEMPLO 2**Síntesis de 85/15 de poli(L(-)-lactida-co-glicólido)**

En un reactor adecuado con camisa de acero inoxidable de aceite de 15 galones equipado con agitación, se añadieron 43,778 kg de L(-)-lactida y 6,222 kg de glicólido junto con 121,07g de dodecanol y 9,02mL de una solución 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. El reactor se cerró y un ciclo de purga, junto con agitación a una velocidad de rotación de 12 rpm en una dirección hacia arriba, se inició. El reactor se evacuó a presiones de menos de 200mTorr seguidas por la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió varias veces para asegurar una atmósfera seca.

Al final de la introducción final del nitrógeno, la presión se ajustó para estar ligeramente por encima de una atmósfera. El recipiente se calentó a una velocidad de 180°C por hora hasta que la temperatura del aceite alcance aproximadamente 130°C. El recipiente se mantuvo a 130°C hasta que el monómero se derrita por completo y la

temperatura del lote alcanzó 110°C. En este punto, la rotación de agitación se cambia a la dirección hacia abajo. Cuando la temperatura del lote alcanzó 120°C, la velocidad del agitador se redujo a 7,5 RPM, y el recipiente se calentó utilizando una temperatura del aceite de aproximadamente 185°C, con una velocidad de calentamiento de aproximadamente 60°C por hora, hasta que la masa fundida alcanza 180°C. La temperatura de aceite se mantuvo a aproximadamente 185°C durante un periodo de 2,5 horas.

Al final del periodo de reacción, la velocidad del agitador se redujo a 5 rpm, la temperatura del aceite se aumentó a 190°C, y el polímero se descargó desde el recipiente a recipiente apropiado para el recocido posterior. Los recipientes se introducen en un recocido de nitrógeno horno a 105°C durante un periodo de aproximadamente 6 horas; durante este paso se mantuvo el flujo de nitrógeno en el horno para reducir la degradación debido a la humedad.

Una vez que este ciclo de recocido se complete, los contenedores de polímero se retiraron del horno y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. El polímero cristalizado se retira de los recipientes y se coloca en un congelador ajustado a aproximadamente 20°C durante un mínimo de 24 horas. El polímero se retiró del congelador y se colocaron en un granulador de Cumberland equipado con un tamiz de tamaño para reducir los gránulos de polímero a aproximadamente 3/16 pulgadas de tamaño. Los gránulos se tamizaron después de quitar cualesquiera "finos" y después se pesaron. El peso neto del polímero de suelo era 39.46 kg, el cual se colocó en una secadora Patterson - Kelley de 3 pies cúbicos.

La secadora se cerró y la presión se reduce a menos de 200 mTorr. Una vez que la presión esté inferior a 200 mTorr, la rotación del vaso se activó a una velocidad de rotación de 8 15rpm y el lote se vació condicionado para un periodo de 10 horas. Después de que el acondicionamiento de vacío 10 horas, la temperatura del aceite se fijó a una temperatura de 120°C, durante un periodo de 32 horas. Al final de este periodo de calentamiento, el lote se dejó enfriar durante un periodo de al menos 4 horas, mientras se mantiene la rotación y alto vacío. El polímero se descargó de la secadora mediante la presurización del recipiente con nitrógeno, la apertura de la puerta deslizante y permitiendo que los gránulos de polímero a descender en recipientes para almacenamiento a largo plazo.

Los recipientes de almacenamiento a largo plazo fueron herméticos y equipados con válvulas que permitan la evacuación de modo que la resina se almacene bajo vacío. La resina se caracterizó. Se exhibió una viscosidad inherente de 1,64 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25°C y a una concentración de 0,10 g/dL. El análisis de cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 96.200 Daltons. Calorimetría diferencial de barrido reveló una temperatura de transición vítrea de 56°C y un punto de fusión de transición a 154°C. Un análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era un copolímero aleatorio de polimerizado L(-)-lactida y glicólido, con una composición de 83,1 por ciento polimerizado L(-)lactida, 15,2 por ciento de glicolida polimerizada, 1,6 por ciento de monómero de lactida y monómero de glicolida 0,1 por ciento, como medido sobre una base molar. El contenido total de monómero residual fue de aproximadamente 1,7 por ciento. El análisis de difracción de rayos X mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente 48 por ciento.

EJEMPLO 3

Síntesis de 75/25 de poli(L(-)-lactida-co-glicólido

En un reactor adecuado con camisa de acero inoxidable de aceite de 15 galones equipado con agitación, se añadieron 19,709 kg de L(-)-lactida y 5.291 kg de glicólido junto con 61,77g de dodecanol y 4.60mL de una solución 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. El reactor se cerró y un ciclo de purga, junto con agitación a una velocidad de rotación de 12 rpm en una dirección hacia arriba, se inició. El reactor se evacuó a presiones de menos de 200mTorr seguidas por la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió varias veces para asegurar una atmósfera seca.

Al final de la introducción final del nitrógeno, la presión se ajustó para estar ligeramente por encima de una atmósfera. El recipiente se calentó a una velocidad de 180°C por hora hasta que la temperatura del aceite alcanzó aproximadamente 130°C.

El recipiente se mantuvo a 130°C hasta que el monómero se derrita por completo y la temperatura del lote alcanzó 110°C. En este punto, la rotación de agitación se cambia a la dirección hacia abajo. Cuando la temperatura del lote alcanzó 120°C, la velocidad del agitador se redujo a 7,5 RPM, y el recipiente se calentó utilizando una temperatura del aceite de aproximadamente 185°C, con una velocidad de calentamiento de aproximadamente 60°C por hora. Una vez que la masa fundida alcanza 180°C, la temperatura de aceite se mantuvo a 185°C durante un periodo de 2,5 horas.

Al final del periodo de reacción, la velocidad del agitador se redujo a 5 rpm, la temperatura del aceite se aumentó a 190°C, y el polímero se descargó desde el recipiente a recipiente apropiado para el recocido posterior. Los recipientes se introducen en un recocido de nitrógeno horno a 105°C durante un periodo de aproximadamente 6 horas; durante este paso se mantuvo el flujo de nitrógeno en el horno para reducir la degradación debido a la humedad.

Una vez que se completó este ciclo de recocido, los contenedores eran de polímero retirado del horno y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El polímero cristalizado se retira de los recipientes y se coloca en un congelador ajustado a aproximadamente -20°C durante un mínimo de 24 horas. El polímero se retiró del congelador y se colocaron en un granulador de Cumberland equipado con una pantalla de tamaño para reducir los gránulos de polímero a aproximadamente 3/16 pulgadas de tamaño. Los gránulos se tamizaron después de quitar cualesquiera "finos" y después se pesaron. El peso neto del polímero de suelo era 17,89 kg, el cual después se coloca en una secadora Patterson Kelley de 3 pies cúbicos.

La secadora se cerró y la presión se redujo a menos del 200 mTorr. Una vez que la presión estaba por debajo de 200 mTorr, la rotación del vaso se activó cuando la velocidad de rotación del 5-15RPM y el polímero se acondicionó durante 16 horas al vacío sin calor. Se establece entonces la temperatura de la secadora a 60-65°C a una velocidad de calentamiento de 100°C por hora. La temperatura del aceite se mantuvo a 60-65°C durante un período de aproximadamente 9 horas. Al final de este período de calentamiento, el lote se dejó enfriar durante un período de al menos 4 horas, mientras se mantiene la rotación y alto vacío. El polímero se descargó de la secadora presurizando el recipiente con nitrógeno, la apertura de la puerta corredera, y permitiendo que los gránulos de polímero a descender en recipientes para el almacenamiento a largo plazo.

Los recipientes de almacenamiento a largo plazo fueron herméticos y equipados con válvulas que permiten la evacuación de manera que la resina se almacenó bajo vacío. La resina se caracterizó. Se exhibió una viscosidad inherente de 1,56 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25°C y a una concentración de 0,10 g/dL. El análisis de cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 102.000 Daltons. calorimetría diferencial de barrido reveló una temperatura de transición vítrea de 48°C y una transición de fusión a 132°C. Un análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era un copolímero aleatorio de polimerizado L(-)-lactida y glicólido, con una composición de 70,1 por ciento polimerizado L(-)-(lactida), 25,2 por ciento de glicolida polimerizada, 4,5 por ciento de lactida y 0,2 por ciento de glicolida, como se midió en una base molar. El contenido total de monómero residual era de menos de 5 por ciento. El análisis de difracción de rayos X mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente 26 por ciento.

EJEMPLO 4

Síntesis de poli(*p*-dioxanona)

En un reactor adecuado con camisa de acero inoxidable de aceite de 65 galones equipado con agitación, 164.211 kg de monómero *p*-dioxanona (PDO) se añadió junto con 509 gramos de dodecanol, 164 gramos de D&C Violeta nº 2 tinte, y 100 gramos de una solución 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. El reactor se cerró y un ciclo de purga, junto con agitación a una velocidad de rotación de 12 rpm en una dirección hacia arriba, se inició. El reactor se evacuó a presiones de menos de 500 mTorr seguido por la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió varias veces para asegurar una atmósfera seca.

Al final de la introducción final del nitrógeno, la presión se ajustó para ser ligeramente por encima de una atmósfera. El recipiente se calentó a una velocidad de 180°C por hora hasta que la temperatura del aceite alcanzó aproximadamente 100°C. El recipiente se mantuvo a 100°C hasta que la temperatura del lote alcanzó 50°C, en cuyo punto la rotación del agitador se cambia a la dirección hacia abajo. Cuando la temperatura del lote alcanzó 90°C, la temperatura del aceite que se restableció a 95°C. Se mantuvieron estas condiciones y se tomaron muestras del recipiente a ser medidas para la viscosidad Brookfield. Cuando la viscosidad de lote de polímero alcanza al menos 110 centipoises, el lote estaba listo para la descarga.

La velocidad del agitador se redujo a 5 RPM, y un filtro precalentado estaba unido a la abertura de descarga del recipiente. El polímero se descargó del recipiente en recipientes adecuados, bajo una purga de nitrógeno, cubierto, y se transfiere a un endurecimiento de nitrógeno horno a 80°C. Se inició una polimerización en estado sólido durante un período de aproximadamente 96 horas; Durante este paso en el flujo de nitrógeno, el horno se mantuvo a minimizar la degradación debido a la humedad.

Una vez que el ciclo de curado en estado sólido se complete, los contenedores de polímero se retiraron del horno y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El polímero cristalizado se retira de los recipientes, y se coloca en un congelador ajustado a aproximadamente 20°C durante un mínimo de 24 horas. El polímero se retiró del congelador y se molió en un granulador de Cumberland equipado con un tamiz de tamaño para reducir los gránulos de polímero a aproximadamente 3/16 pulgadas de tamaño. Los gránulos se tamizaron después de quitar cualesquier "finos" y después se coloca en una secadora Patterson Kelley de 20 pies cúbicos.

La secadora se cerró y la presión se redujo a menos de 2 mmHg. Una vez que la presión era inferior a 2 mmHg, la rotación de la secadora se activó a una velocidad de rotación de 6 RPM sin calor durante 10 horas. Después del período de 10 horas, la temperatura del aceite se fijó a 95°C a una velocidad de calentamiento de 120°C por hora. La temperatura del aceite se mantuvo a 95°C durante un período de 32 horas. Al final de este período de calentamiento, el lote se dejó enfriar durante un período de al menos 4 horas, mientras se mantiene la rotación y el

vacío. El polímero se descargó de la secadora presurizando el recipiente con nitrógeno, abriendo la válvula de descarga, y permitiendo que los gránulos de polímero que descienden a la recipientes para almacenamiento a largo plazo. Los recipientes de almacenamiento eran herméticos y equipados con válvulas que permite la evacuación de modo que la resina se almacenó bajo vacío.

La resina se caracterizó. Se exhibió una viscosidad inherente de 1,99 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25°C y a una concentración de 0,10 g/dl. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un promedio de peso de peso molecular de aproximadamente 85.000 Daltons. Calorimetría diferencial de barrido reveló una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 15°C y una fusión de transición a aproximadamente 105°C. Un análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era el homopolímero poli(*p*-dioxanona), con un contenido de monómero residual de menos de 2 por ciento. El análisis de difracción de rayos X mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente 40 por ciento. Para los polímeros con un peso molecular objetivo diferente, el iniciador (dodecanol) se puede ajustar para dirigirse a la IV. necesaria. Además, si la aplicación quirúrgica no requiere un artículo con color, la adición de colorante puede ser eliminada de los pasos del proceso, lo que produce un polímero que es "natural" o sin teñir.

EJEMPLO 5

Mezclado seco

Una vez que los polímeros de lactida/glicólido y poli(*p*-dioxanona) han sido producidos por los métodos descritos anteriormente, las cantidades apropiadas de estos componentes, en forma dividida (tierra) se combinaron en una mezcla seca. Estas mezclas secas se producen en una base en peso, dependiendo de la aplicación particular y necesidad quirúrgica. En el presente ejemplo, poli(*p*-dioxanona) a 20 porcentaje en peso y a un copolímero de lactida/glicolida en 80 porcentaje en peso, se aplicó mezclado seco.

En una secadora limpia Patterson Kelley de 3 pies cúbicos, 36,0 kg de gránulos de copolímero 85/15 lactida molar/glicolida del EJEMPLO 2 se pesaron y se añaden a la secadora. En la misma secadora de 3 pies cúbicos, 9,0 kg de poli(*p*-dioxanona) de gránulos polímero del ejemplo 4 se pesaron y se añaden a la secadora. La secadora se cerró y la presión del recipiente se redujo a menos de 200 mTorr. La rotación se inició a 7,5 RPM y se continuó durante un periodo mínimo de una hora. A continuación, la mezcla seca se descargó en contenedores de almacenamiento de vacío portátiles, y estos recipientes se colocaron bajo vacío, hasta que esté listo para el siguiente paso.

Para el propósito de esta invención, las mezclas de este tipo pueden ser producidas de una manera similar con diferentes composiciones. Otras composiciones de la invención que se hicieron se resumen en la Tabla I. Además, algunas mezclas de la técnica anterior, en concreto las mezclas Smith, se hicieron para comparación. Tres mezclas que se hacían para contener 30 porcentaje en peso poli(*p*-dioxanona) y 70 porcentaje en peso de un copolímero de lactida/glicolida que posee 80, 85 y 90 mol por ciento polimerizado L(-)-lactida, respectivamente. De nuevo, para algunas situaciones exigentes, estas mezclas que contienen más de aproximadamente 24 porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona) son demasiado blandos.

EJEMPLO 6

Mezclas de fusión

Una vez que las mezclas secas se han producido y se han acondicionado de vacío durante al menos tres días, la etapa de mezcla en estado fundido puede comenzar. La extrusora de doble tornillo ZSK-30 fue equipada con tornillos diseñados para mezcla en estado fundido utilizando dos puertos de vacío a efectos de volatilización de monómero residual. El diseño de tornillo contenía varios tipos diferentes de elementos, incluyendo el transporte, compresión, mezcla y elementos de sellado. La extrusora estaba equipada con una placa de matriz de tres agujeros, y un baño de agua enfriada con la temperatura del agua situada entre 40 y 70°F se colocó cerca de la salida de la extrusora. Un granulador capítulo y clasificador de gránulos se colocaron en el extremo del baño de agua. Las zonas de temperatura de la extrusora se calentaron a una temperatura de 160 a 180°C, y las trampas frías de vacío se establecieron a 20°C. Los gránulos de mezcla seca previamente acondicionada fueron retirados de vacío y se colocan en una tolva de alimentación de doble tornillo con purga de nitrógeno. Los tornillos de la extrusora se ajustaron a una velocidad de 175 - 225 RPM, y el alimentador se activó, lo que permite que la mezcla seca se introduzca en la extrusora.

La mezcla de masa fundida de polímero se dejó purgar a través de la extrusora hasta que la alimentación fue constante, momento en el que se aplicó el vacío los dos puertos de vacío. Las cadenas de extruido de mezcla de polímeros fueron alimentados a través del baño de agua y en el granulador capítulo. El granulador corta las hebras en gránulos de tamaño apropiado; se encontró que los gránulos con un diámetro de 1 mm y una longitud aproximada de 3 mm son suficientes. Los gránulos se incorporan después en el clasificador. El clasificador separa gránulos más grandes y más pequeños de tamaño deseado, por lo general un peso de aproximadamente 10-15 mg por gránulo. Este proceso continuó hasta que toda la mezcla seca de polímero se mezcla en estado fundido en la

extrusora, y se forma en gránulos sustancialmente uniforme. Se tomaron muestras durante todo el proceso de extrusión y se midieron para las características del polímero tales como la viscosidad inherente, el peso molecular y la composición. Una vez que se completó el proceso de mezcla de fusión, el polímero peletizado se colocó en bolsas de polietileno, se pesó, y se almacenó en un congelador por debajo de 20°C a la espera de desvolatilización de monómero residual.

La mezcla de masa fundida de polímero se colocó en una secadora de Patterson Kelley de 3 pies cúbicos, que se colocó bajo vacío. La secadora se cerró y la presión se reduce a menos de 200 mTorr. Una vez que la presión estaba por debajo de 200 mTorr, la rotación de la secadora se activó a una velocidad de rotación de 10 RPM sin calor durante 6 horas. Después del período de 6 horas, la temperatura del aceite se fijó a 85°C a una velocidad de calentamiento de 120°C por hora. La temperatura del aceite se mantuvo a 85°C durante un período de 12 horas. Al final de este periodo de calentamiento, el lote se dejó enfriar durante un período de al menos 4 horas, mientras se mantiene la rotación y de vacío. Los pellets mezcla fundida de polímero fueron dados de alta de la secadora presurizando el recipiente con nitrógeno, la apertura de la válvula de descarga, y permitiendo que los gránulos de polímero desciendan a recipientes para almacenamiento a largo plazo. Los recipientes de almacenamiento eran herméticos y equipados con válvulas que permitan la evacuación de modo que la resina era de almacenamiento en vacío. La resina se caracterizó.

La mezcla seca del EJEMPLO 5 fue mezclada en estado fundido por el proceso descrito anteriormente. La mezcla fundida resultante exhibió una viscosidad inherente de 1,70 dL/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25°C y a una concentración de 0,10 g/dL. El análisis de cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 88.000 Daltons. La calorimetría diferencial de barrido reveló dos temperaturas de transición vítrea de aproximadamente 15°C y 55°C, y dos temperaturas de transición de fusión a aproximadamente 105 y 150°C. análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era una mezcla de poli(*p*-dioxanona) y 85/15 (por ciento en moles) de copolímero de lactida/glicólido, con una composición de aproximadamente 64 por ciento de lactida polimerizada, 24 por ciento de poli(*p*-dioxanona), y 11 por ciento de glicolida polimerizada, tal como se mide sobre una base molar. El contenido total de monómero residual era de menos de 2 por ciento. El análisis de difracción de rayos X mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente el 40 por ciento.

Como se ha mencionado previamente en el EJEMPLO 5, las mezclas de diversas composiciones que comprenden poli(*p*-dioxanona), homopolímeros de polilactida y copolímeros ricos en lactida lactida/glicolida fueron producidos por el método descrito anteriormente. Para los fines de esta invención, los polímeros y mezclas de fusión descritos a continuación en la Tabla I fueron producidos usando estos métodos. El polímero de los EJEMPLOS 1 y las mezclas de fusión del EJEMPLO 6 se moldearon por inyección en los artículos quirúrgicos descritos en el EJEMPLO 7, y se analizaron por sus características físicas, biológicas y químicas.

Tabla I

Mezclas de fusión de poli(p-dioxanona) y un (co)polímero rico en lactida lactida/glicolida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

EJEMPLO	Composición de mezcla basada sobre porcentaje de peso Poli(p-dioxanona) / L/G copolímero	Porcentaje de peso Poli(p-dioxanona)	Lactida de por ciento de mol en copolímero L/G
6A	0% Poli(p-dioxanona) / 100% PLA	0,0	100,0
6B	5% Poli(p-dioxanona) /95% PLA	5,0	100,0
6 C	7.5% Poli(p-dioxanona) / 92.5% PLA	7,5	100,0
6D	9% Poli (p-dioxallone)/ 91% PLA	9,0	100,0
6H	9% Poli(p-dioxanona) /91% 90/10 PLA/PGA	9,0	90,0
6E	10% Poli(p-dioxanona) / 90%PLA	10,0	100,0
6L	10% Poli(p-dioxanona) / 90% 85/15 PLA/PGA	10,0	85,0
6J	12% Poli(p-dioxanona) / 88% 90/10 PLA/PGA	12,0	90,0
6P	13% Poli(p-dioxanona) /87% 80/20 PLA/PGA	13,0	80,0
6K	15% Poli(p-dioxanona) / 85% 90/10 PLA/PGA	15,0	90,0
6M	15% Poli(p-dioxanona) / 85% 85/15 PLA/PGA	15,0	85,0
6S	15% Poli(p-dioxanona) / 85% 75/25 PLA/PGA	15,0	75,0
6Q	17% poli(p-dioxanona) / 83% 80/20 PLA/PGA	17,0	80,0
6T	17.5% Poli(p-dioxanona) / 82.5% 75/25 PLA/PGA	17,5	75,0
6G	20% Poli(p-dioxanona) / 80% 95/5 PLA/PGA	20,0	95,0
6N	20% Poli(p-dioxanona) / 80% 85/15 PLA/PGA	20,0	85,0
6R	20% Poli(p-dioxanona) / 80% 80/20 PLA/PGA	20,0	80,0
6W	20% Poli(p-dioxanona) / 80% 75/25 PLA/PGA	20,0	75,0
6F	24% Poli(p-dioxanona) / 76% PLA	24,0	100,0
6X	24% Poli(p-dioxanona) / 76% 75/25 PLA/PGA	24,0	75,0

55

EJEMPLO 7

Descripción de artículo de prueba

60

El artículo elegido para la evaluación era un dispositivo laparoscópico de 5 mm de para la reparación de hernia; que era en forma de una grapa o correa con medios de sujeción de las piernas y los tejidos en el extremo de las patas. El dispositivo se ilustra en la FIG. 2. El artículo era geoméricamente complejo y se esterilizó mediante procesos de esterilización óxido de etileno convencionales después de someterse a un proceso de recocido. El dispositivo se utiliza para fijar malla protésica al tejido blando tanto en procedimientos laparoscópicos como abiertos.

65

EJEMPLO 8**Moldeado por Inyección**

- 5 El moldeado por inyección es un proceso bien conocido en la industria del plástico. Es diseñado para producir piezas de diferentes formas y tamaños fundiendo el plástico, mezclando y después inyectando la resina fundida en un molde de forma adecuada. Después, la resina se solidifica, la pieza es generalmente expulsada del molde y el proceso continuó.
- 10 Para los fines de esta invención, una máquina de moldeado por inyección convencional de 30 toneladas eléctricamente controlada se utilizó. El polímero del EJEMPLO 1 y las mezclas de polímeros del EJEMPLO 6 se procesaron de la siguiente manera general. Las mezclas de polímeros y polímeros fueron alimentados por gravedad desde una tolva, bajo purga de nitrógeno, en un cilindro calentado. El polímero se mueve hacia adelante en el cañón por el émbolo de tornillo en una cámara climatizada. A medida que el tornillo avanzó hacia adelante, las mezclas de polímeros y
- 15 polímero fundido se forzaron a través de una boquilla que se apoya contra un molde, permitiendo que las mezclas de polímeros y polímeros para entrar en una cavidad de molde especialmente diseñado, a través de una puerta y el sistema corredor. La mezcla se formó en la pieza en la cavidad del molde, y se dejó enfriar a una temperatura dada durante un periodo de tiempo. A continuación, se elimina del molde, o se expulsa, y separa de la puerta y corredor. El ciclo de moldeado de inyección consistía en toda la serie de eventos durante el proceso. Comenzó cuando el molde cerrado, y fue seguido por la inyección del polímero y mezclas de polímeros en la cavidad del molde. Una vez que se llena la cavidad, la presión de retención se mantuvo para compensar la contracción del material. A continuación, el émbolo de tornillo se volvió, colocándose el siguiente "disparo" en la pieza delantera del tornillo. El tornillo se retrajo a medida que el próximo "disparo" se preparó. La pieza se enfrió en el molde a temperatura suficiente, y el molde se abrió y la pieza fue expulsada. Los tiempos de cierre y de inyección duraron desde una fracción de
- 20 segundo a unos pocos segundos. Los tiempos de enfriamiento se basaron en una serie de factores, incluyendo el tamaño de pieza y la composición de material.

EJEMPLO 9**La pieza moldeada de recocido**

- Una vez que los artículos del Ejemplo 8 se moldearon por inyección, a continuación, se sometieron a un ciclo de recocido para madurar la morfología del polímero. Como se señaló anteriormente, esto a menudo incrementa el nivel de cristalinidad en la pieza. Los artículos en el Ejemplo 8 fueron recocidos utilizando un dispositivo de recocido que
- 35 apoya las piezas de una distorsión en el plano horizontal de la pieza. A pesar de que este accesorio de recocido está destinado a ayudar en la resistencia de distorsión a temperaturas elevadas durante el recocido, no va a evitar que las piezas dimensionalmente inestables se deformen.

- El ciclo de recocido utilizado para los artículos en el Ejemplo 8 se compone de tres etapas: 60°C durante 8 horas, 70°C durante 4 horas, y después 80°C durante 4 horas. El propósito de la etapa de 60°C es para cristalizar adicionalmente la fase de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla antes de alcanzar las temperaturas de cristalización para la poli(lactida-co-glicólido) de fase. El paso 70°C comienza a cristalizar la fase de poli(lactida-co-glicólido) antes de alcanzar el último paso en el ciclo. Por último, el paso 80°C cristaliza más la fase de poli(lactida-co-glicólido).

- 45 Cabe señalar que para un determinado dispositivo y dadas las condiciones de composición de recocido puede encontrarse que optimice ciertas características de rendimiento importantes. Estas condiciones ventajosas de hibridación pueden ser desarrolladas a través de la experimentación, el cambio de la temperatura de recocido y recocido de duración, y la medición de la respuesta.

EJEMPLO 10**Caracterización analítica de piezas moldeadas**

- En general, las piezas moldeadas se caracterizan por la composición química por resonancia magnética nuclear (NMR); para el peso molecular por viscosidad inherente en hexafluoroisopropanol a 0,1 g/dl a 25°C, y/o cromatografía de permeación en gel (GPC); para la morfología por difracción de rayos X, calorimetría de barrido diferencial (DSC), y ataque químico. El análisis fue realizado en piezas antes de recocido, después del recocido, y, a menudo después de esterilización EO.

- 60 Los niveles de cristalinidad de las porciones seleccionadas de los artículos moldeados por inyección de recocido se pueden encontrar en la siguiente tabla.

65

Tabla II

Niveles de cristalinidad de porciones seleccionadas de los artículos moldeados de inyección de recocido

Poli(<i>p</i>-dioxanona) Porcentaje de peso en la mezcla	Por ciento molar de contenido de glicólido en el copolímero de lactida/glicólido	Nivel de cristalinidad de por ciento medido por difracción de rayos X
20	10	45,0
20	10	45,9
20	12	46,4
20	15	38,4
20	15	39,9
20	15	38,2
20	15	42,6
20	20	38,9
30	15	36,3
30	20	45,6

EJEMPLO 11**Pruebas In Vitro; Propiedades Mecánicas**

Lotes seleccionados de los artículos moldeados por inyección de recocido EJEMPLO 9 se ensayaron para determinar sus propiedades mecánicas mediante una máquina de ensayo de tracción INSTRON, modelo 5544 equipado con una celda de carga apropiada. Los artículos se colocaron en un aparato diseñado para agarrar las piernas de púas en un extremo y la corona en el otro. La fuerza de rotura se registró como "Fuerza de rotura de día cero".

EJEMPLO 12**Pruebas in vitro; Pruebas BSR**

Lotes seleccionados de los artículos moldeados por inyección de recocido EJEMPLO 9 se colocaron en contenedores llenos de una cantidad adecuada de tampón de fosfato a pH 7,27. Los recipientes se incubaron a continuación a 37°C y un tamaño de muestra representativo, típicamente diez, fue recuperado periódicamente para la prueba mecánica. Los artículos incubados se ensayaron para determinar sus propiedades mecánicas utilizando una máquina de ensayo de tracción INSTRON de una manera similar al método de EJEMPLO 11. La fuerza de rotura se registró como "Resistencia a la rotura". Se calculó la relación de "Resistencia a la rotura" a "Resistencia a la rotura de día cero" se calculó y fue reportado como "Retención de resistencia a rotura" para cada período de tiempo. Los resultados del ensayo se presentan gráficamente en la FIG. 4. La FIG. 4 es un gráfico que muestra los efectos de cambios en la composición del dispositivo de moldeado por inyección, en relación con retención de resistencia a rotura o BSR, después de someterse a las pruebas in vitro.

EJEMPLO 13**Penetración**

Los artículos de ensayo del EJEMPLO 9N se ensayaron para determinar su capacidad para penetrar en el tejido corporal y colocar una malla quirúrgica. El uso de una máquina INSTRON, la fuerza necesaria para fijar una malla quirúrgica disponible comercialmente para vientres porcinos se midió. El ensayo de penetración utilizó accesorios superiores e inferiores de encargo. El accesorio superior era una horquilla de asientos para empujar la tachuela a través de la malla, mientras que la fijación de pie era una pinza para sostener el vientre porcino en su lugar.

Se encontró que los artículos de ensayo del EJEMPLO 9N funcionan adecuadamente. Es decir, que muestran una nitidez de punta adecuada, estabilidad dimensional, y tenía una adecuada rigidez y resistencia a la columna. Dependiendo de la necesidad funcional del artículo, esta rigidez se puede aumentar al disminuir el nivel de poli(*p*-dioxanona), tales como aplicaciones ortopédicas. Del mismo modo, la rigidez puede disminuirse aumentando el nivel de poli(*p*-dioxanona), tal como para aplicaciones de tejido blando.

EJEMPLO 14**5 Fuerza de sujeción**

La capacidad de mantener la malla quirúrgica al tejido corporal es una función importante, especialmente durante el periodo de cicatrización de la herida crítica. La malla quirúrgica pegada fue sometida a fuerzas mecánicas para determinar la fuerza requerida para desenganchar la malla del tejido; esta fuerza se llama "Fuerza de Sujeción". Más específicamente, malla quirúrgica fue colocada en el vientre porcino por la inserción de tres artículos del EJEMPLO 9N a lo largo de un lado de la malla. A continuación, la malla se sujeta con abrazaderas unidas a un medidor de forzado y se puso en una dirección de corte (paralelo al plano del tejido) hasta que la malla desacoplada del tejido. La fuerza máxima se registró como la "Fuerza de Sujeción". Los artículos del EJEMPLO 9N que generaron la celebración de valores de fuerza de alrededor de 10 a 11 libras. Dependiendo de la aplicación médica, el requisito de la fuerza de sujeción varía y la composición del artículo puede utilizarse, adaptándose para cumplir con ese requisito.

Datos de fuerza de sujeción para artículos hechos a partir de mezclas de diversos pesos moleculares de peso promedio en el porcentaje de peso de poli(*p*-dioxanona) / 80 porcentaje en peso 85/15 de composición poli(L-)-lactida-co-glicolida) se adquirió. Los datos se proporcionan en la Tabla III a continuación:

TABLA III**Datos de fuerza de sujeción de varios de pesos moleculares**

25

Peso Promedio Peso Molecular (Da)	Fuerza de Sujeción (lbs)
91.200	11,06
85.100	10,34
74.200	10,34
66.600	10,95
58.000	10,16
53.400	10,80

30

35

EJEMPLO 15**Estabilidad dimensional**

40

Los artículos no recocidos del EJEMPLO 8N fueron objeto de análisis de difracción de rayos X, y los niveles de cristalinidad que se muestran de aproximadamente 11 a 12 por ciento en general. La mayoría de la cristalinidad fue asignada por difracción de técnicas de difracción de rayos X a la fase de poli(*p*-dioxanona). Una vez recocido, las piezas moldeadas tenía estabilidad dimensional superior. Los artículos del EJEMPLO 9 exhibieron mayores niveles de cristalinidad que sus homólogos de EJEMPLO 8. De hecho, los artículos recocidos del EJEMPLO 9N también se analizaron por difracción de rayos X y mostró altos niveles de cristalinidad de aproximadamente 38 a 41 por ciento.

45

Los artículos moldeados del EJEMPLO 9 se ensayaron para determinar estabilidad de dimensiones. Las dimensiones de los artículos moldeados se midieron antes del recocido y después del recocido; adicionalmente se tomaron imágenes fotográficas. Aunque no se espera que tenga dimensiones que coincidan exactamente, está claro que niveles inaceptables de distorsión existen. En algunas aceleraciones, distorsión excesivas resultan en la funcionalidad disminuida.

50

Los artículos de prueba del EJEMPLO 9 son geoméricamente complejos y tienen un número de dimensiones críticas. Por ejemplo, si las piernas del artículo moldeado distorsionan en exceso, se reducirá la capacidad del dispositivo para penetrar y mantener el tejido. Asimismo, si las púas del artículo moldeado fueron para reducir de manera significativa, la funcionalidad se reduce debido a disminución de la capacidad para mantener el tejido. Cada diseño tiene sus propias dimensiones críticas. Se cree que el diseño del EJEMPLO 7 es representativo de un dispositivo exigente con respecto a la estabilidad dimensional; este se siente en pieza debido a la complejidad geométrica. Además, el tamaño de la pieza fina tenderá a aumentar la orientación molecular durante el moldeo por inyección que conduce a un aumento de fuerza de accionamiento para la distorsión de la pieza expulsada a temperaturas elevadas como se ve en el recocido y/o esterilización, y/o almacenamiento.

55

60

Las piezas fueron evaluadas y caracterizadas de una manera "pasa/no pasa". Disposición de los artículos moldeados se basa en los efectos de deformación brutos, de los cuales se considera un artículo de haber pasado si distorsión excesiva no es evidente. Del mismo modo, si una distorsión excesiva es evidente, se dice que ha fallado

65

la pieza. Intrínsecamente, todos los artículos moldeados por inyección tienen un cierto grado de tensión residual después del moldeo, así que las piezas que se muestran los niveles tolerables de distorsión se dice que han pasado la prueba de estabilidad dimensional.

5 Para los artículos del EJEMPLO 9, la distancia de punta a punta es una dimensión crítica; véase la FIG. 3. La FIG. 3 es un dibujo del dispositivo de la FIG. 2 que muestra las dimensiones críticas de dicho dispositivo. Estas dimensiones, si se ha cambiado por la falta de estabilidad dimensional, pueden conducir a un rendimiento malo y/o el fracaso del dispositivo. Una distancia de punta a punta de menos de 0,115 pulgadas para los artículos del EJEMPLO 9 se decía que eran aceptables, mientras que una distancia mayor que o igual a 0,115 pulgadas punta a punta se dice que es inaceptable y se denota como "modo de fallo uno" o "fm1". Del mismo modo, la longitud de los miembros de púa del EJEMPLO 9 también se consideraron dimensiones críticas. Una longitud de la lengüeta de menos de o igual a 0,136 pulgadas se considera inaceptable y denota como "modo de fallo 2" o "fm2".

15 Las imágenes y dimensiones fotográficas fueron capturadas utilizando un microscopio digital Keyence, modelo VHX-600, con una ampliación de 20X. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla IV.

Tabla IV

Resultados de estabilidad dimensional de moldeo por inyección a los artículos de los EJEMPLOS 8 y 9 hechos de (co)polímero rico en lactida de lactida/glicólico con poli(p-dioxanona)/mezclas de fusión del EJEMPLO 6

Dispositivo moldeado EJEMPLO N°.*	Antes de recocido FIG. N°.	Después de recocido FIG. N°.	Grado de estabilidad dimensional /Motivo por fallo**
8 y 9 A (0.100)			Fallo: fm1, fm2
8 y 9 B (5.100)			Fallo: fm1
8 y 9 C (7.5.100)	6a	6b	Fallo: fm1
8 y 9 D (9.100)	7a	7b	Aprobado
8 y 9 E (10.100)			Aprobado
8 y 9 F (24.100)			Aprobado
8 y 9 G (20.95)			Aprobado
8 y 9 H (9.90)			Fallo: fm1, fm2
8 y 9 J (12.90)			Aprobado
8 y 9K (15.90)			Aprobado
8 y 9 L (10.85)			Fallo: fm1
8 y 9 M (15.85)			Aprobado
8 y 9 N (20.85)	8a	8b	Aprobado
8 y 9P (13.80)			Fallo: fm2
8 y 9 Q(17.80)			Aprobado
8 y 9R (20.80)			Aprobado
8 y 9S(15.75)	9a	9b	Fallo: fm1
8 y 9T(17.5.75)	10a	10b	Aprobado
8 y 9 W (20.75)			Aprobado
8 y 9X(24.75)	11a	11b	Aprobado

* EJEMPLO 8 se refiere a los artículos moldeados antes de la hibridación, mientras que EJEMPLO 9 es después del recocido

** Claves para el modo de fallo:

fm1 = Aumento de distancia punta a punta;
 fm2 = Contracción de una o ambas lengüetas

5 FIG. 6a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8C (es decir, antes de la hibridación) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6C que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que presenta alabeo inaceptable, después del recocido. FIG. 6b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9C (similar a la pegajosidad de la FIG. 6a, pero después del recocido) hecha de

10 la composición de polímero del EJEMPLO 6C que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben deformaciones inaceptables después del recocido.

15 FIG. 7a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8D (es decir, antes del recocido) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6D que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido. FIG. 7b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9D (similar a la tachuela de la FIG. 7a, pero después del recocido) a base de la composición de polímero del EJEMPLO 6D que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que mostraron una estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

20 FIG. 8a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8N (es decir, antes del recocido) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6N que proporcionan tachuelas moldeadas por inyección que mostraron una estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido. FIG. 8b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9N (similar a la pegajosidad de la FIG. 8A, pero después del recocido) a base de la composición de polímero de Ejemplo 6N que proporcionan artículos moldeados por inyección que mostraron una estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

25 FIG. 9a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del Ejemplo 8S (es decir, antes del recocido) a base de la composición de polímero del EJEMPLO 6S que proporcionaron tachuelas moldeadas por inyección que exhiben deformaciones inaceptables después del recocido. FIG. 9b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9S (similar a la pegajosidad de la FIG. 9a, pero después del recocido) hecha de la composición de polímero del EJEMPLO 6S, que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben deformaciones inaceptables después del recocido.

30 FIG. 10a es una fotografía de toda pegajosidad moldeada por inyección del EJEMPLO 8T (es decir, antes del recocido) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6T que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que exhiben estabilidad superior dimensional y un nivel aceptable de deformación después del recocido. FIG. 10b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del Ejemplo 9T (similar a la pegajosidad de la FIG. 10a, pero después del recocido) a base de la composición de polímero del EJEMPLO 6T que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que mostraron una estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido.

35 FIG. 11a es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 8X (es decir, antes del recocido) a partir de la composición de polímero del EJEMPLO 6X que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que mostraron una estabilidad dimensional superior y un nivel aceptable de deformación después del recocido. FIG. 11b es una fotografía de una tachuela moldeada por inyección del EJEMPLO 9X (similar a la pegajosidad de la FIG. 11a, pero después del recocido) a base de la composición de polímero del EJEMPLO 6X que proporcionó tachuelas moldeadas por inyección que mostraron una estabilidad dimensional superior y un aceptable nivel de deformación después del recocido.

EJEMPLO 16

55 **Perfil de Absorción**

Los artículos de la presente invención son absorbibles en el tejido corporal. En general, cuanto mayor es la cantidad de glicólido en el copolímero de lactida rica en poli(lactida-co-glicólido), más rápido el artículo se absorberá. Además, cuanto mayor es la cantidad de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla de polímeros, más rápido el artículo se absorberá.

60 Artículos moldeados por inyección recocidos sustancialmente similares en diseño a FIG. 2 hecha de mezclas de polímeros de lactida rica en poli(lactida-co-glicólido) y poli(*p*-dioxanona) se ensayaron para el tiempo de hidrólisis a un pH de 7,27 y una temperatura de 70°C. Los datos de la Tabla V resume los resultados de esta prueba de hidrólisis acelerada.

Tabla V**Valores de hidrólisis acelerada**

Por ciento mol de lactida polimerizada en (co)polímero a base de lactida	Por ciento de poli(<i>p</i> -dioxanona) polímero en la mezcla	Tiempo para hidrólisis completa (horas)
90	20	360
85	30	260
80	20	220
80	30	200

EJEMPLO 17**Determinación de Morfología Blend**

Se realizó una determinación de la morfología del componente menor de los artículos moldeados por inyección de la mezcla de polímeros de 20 porcentaje en peso poli(*p*-dioxanona) y 80 porcentaje en peso de poli(lactida-co-glicólido), donde el poli(lactida-co-lactida) es 85 mol por ciento de lactida y 15 mol por ciento glicólido. La fotomicrografía se obtuvo de acuerdo con el siguiente procedimiento: un dispositivo moldeado de inyección fue cortado en 8 trozos pequeños para exponer todas las estructuras internas; los pequeños trozos se sumergieron en cloroformo (5 ml) durante la noche para disolver el componente de poli(lactida-co-glicólido) de la mezcla. La solución de cloroformo a continuación, se agitó para romper la estructura de fibroso enredado; la solución se hizo pasar después a través de un filtro de polipropileno con un tamaño de los poros de 0,3 μ m; a continuación, el filtro se enjuagó con cloroformo para eliminar cualquier posible copolímero de lactida/glicolida depositadas en el filtro; las estructuras poli(*p*-dioxanona) dejaron en la superficie del filtro y después fueron estudiados con SEM.

FIG. 1 es una microfotografía SEM de las estructuras de poli(*p*-dioxanona) recogidas de los artículos moldeados por inyección de la mezcla de polímeros de peso 20 porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona) y 80 porcentaje en peso de poli(lactida-co-glicólido), en el que la poli(lactida-co-lactida) es 85 mol por ciento de lactida y 15 mol por ciento de glicólido. La relación de aspecto de fase poli(*p*-dioxanona) está bien por encima de uno que indica un alto nivel de cizallamiento durante el proceso de fabricación que típicamente conduce a altos niveles de tensiones residuales aumentando la fuerza motriz de contracción posterior y alabeo.

EJEMPLO 18**Aplicabilidad de mezcla de la invención de dispositivos médicos**

Ha de entenderse que la mezcla de la presente invención puede utilizarse para fabricar dispositivos médicos que utilizan diversas técnicas de procesamiento en estado fundido. Como se muestra en algunos de los ejemplos anteriores, el moldeo por inyección es una de las técnicas que es aplicable. Se entiende, además, que una variedad de diseños se puede emplear la utilización de las mezclas de la invención.

Uno de tales dispositivos que fue producido estaba en la forma de una pesa de 0,35 pulgadas de largo con terminales similares a disco sustancialmente de 0,20 pulgadas en diámetro y 0,05 pulgadas de espesor. La conexión entre los dos discos tenía una sección transversal sustancialmente circular, 0,062 pulgadas de diámetro. FIG. 12 proporciona dibujos de ingeniería de este dispositivo de pesa. Este diseño fue moldeado por inyección usando un copolímero 90/10 de lactida/glicolida como un control y una mezcla de polímeros de la presente invención, específicamente una mezcla fundida de 20 porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona) y copolímero 80 porcentaje en peso 90/10 de lactida/glicólido. Los artículos, así producido, se recocieron térmicamente sin retención a 60, 70, y 80°C durante 8, 4 y 4 horas, respectivamente. Los dispositivos moldeados a partir del copolímero 90/10 lactida/glicólido mostraron contracción y la deformación sustancial después de este proceso de recocido. Los dispositivos moldeados a partir de la mezcla de la invención estaban sustancialmente libres de contracción y alabeo después del recocido.

Se espera que las mezclas de la presente invención fueran útiles en la fabricación, mediante moldeo por inyección, una muy amplia variedad de dispositivos, incluyendo, pero no limitándose a grapas, alfileres, tornillos, placas, clips, anclas, tejido, andamios de ingeniería, y dispositivos de cierre de heridas. Además también se espera que otros métodos de procesamiento puedan ser empleados para formar artículos útiles, usando las presentes mezclas de la invención. Estos procesos incluyen, pero no se limitan a, extrusión de fibras, extrusión de perfiles, extrusión de lámina, extrusión de tubos, y moldeo por soplado. Un experto en la técnica podría, por ejemplo, cortar o perforar formas específicas para fabricar dispositivos de hoja de stock formados a partir de metodologías de extrusión. Será

evidente para un experto en la técnica para seleccionar una metodología de formación apropiada.

5 **EJEMPLO 19**

Mezclado de fusión durante la fabricación del dispositivo médico

10 Como se mencionó anteriormente, un método alternativo de formación de la mezcla fundida de la presente invención fue agregar los componentes de la mezcla del tamaño adecuado directamente a la tolva de la máquina de moldeo por inyección. La mezcla en estado fundido ocurrió dentro de los confines del barril de la máquina de moldeo por inyección, que produce piezas aceptables como se describe en el EJEMPLO 7.

15 **EJEMPLO 20**

Calcular el porcentaje en peso mínimo de poli(p-dioxanona en la invención)

20 Como se ha indicado anteriormente, el nivel mínimo de poli(p-dioxanona) era dependiente de la cantidad molar de lactida polimerizada presente en el polímero a base de lactide presente en la mezcla y se calculó utilizando la ecuación que se encuentra debajo.

$$\text{Porcentaje en peso poli(p-dioxanona)} = \frac{215.6212}{\text{Mol porcentaje polimerizado lactida}}^{2.7027}$$

25 Por ejemplo, cuando la composición del copolímero de lactida-co-glicólido era 82/8 (sobre una base mol), el porcentaje en peso mínimo de poli(p-dioxanona) en la mezcla se calculó que era 10 por ciento y la cantidad máxima fue de aproximadamente 24. De igual manera, si la composición del copolímero de lactida coglicólido fue de 86/14 (sobre una base mol), el porcentaje en peso mínimo de poli(p-dioxanona) en la mezcla se calculó que era 12 por ciento y la cantidad máxima fue de aproximadamente 24. La Tabla VI contiene un gráfico del rango de poli(p-dioxanona), expresado en porcentaje de peso mínimo y máximo, en la mezcla de la presente invención.

35

40

45

50

55

60

65

Tabla VI**Composiciones de mezcla de invención de (co)polímero rico en lactida lactida/glicólido con poli(*p*-dioxanona)**

Porcentaje mol de lactida polimerizada (co)polímero a base de lactida	Porcentaje de peso mínimo poli(<i>p</i> -dioxanona) polímero en la mezcla	Porcentaje de peso máximo poli(<i>p</i> -dioxanona) polímero en la mezcla
100	8,0	Aproximadamente 24
99	8,2	Aproximadamente 24
98	8,4	Aproximadamente 24
97	8,7	Aproximadamente 24
96	8,9	Aproximadamente 24
95	9,2	Aproximadamente 24
94	9,4	Aproximadamente 24
93	9,7	Aproximadamente 24
92	10,0	Aproximadamente 24
91	10,3	Aproximadamente 24
90	10,6	Aproximadamente 24
89	10,9	Aproximadamente 24
88	11,3	Aproximadamente 24
87	11,6	Aproximadamente 24
86	12,0	Aproximadamente 24
85	12,4	Aproximadamente 24
84	12,8	Aproximadamente 24
83	13,2	Aproximadamente 24
82	13,6	Aproximadamente 24
81	14,1	Aproximadamente 24
80	14,6	Aproximadamente 24
79	15,1	Aproximadamente 24
78	15,6	Aproximadamente 24
77	16,2	Aproximadamente 24
76	16,7	Aproximadamente 24
75	17,4	Aproximadamente 24
74	18,0	Aproximadamente 24
73	18,7	Aproximadamente 24
72	19,4	Aproximadamente 24
71	20,1	Aproximadamente 24
70	20,9	Aproximadamente 24

FIG. 5 es un gráfico de por ciento en moles de lactida en componente de copolímero de lactida/glicolida frente a porcentaje en peso de poli(*p*-dioxanona); la zona delimitada por las curvas muestran las nuevas composiciones de polímero de la presente invención.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito con respecto a formas de realización detalladas de la misma, se comprenderá por los expertos en la técnica que diversos cambios en forma y detalle de la misma pueden realizarse sin apartarse del alcance de la invención reivindicada.

Reivindicaciones

1. Una mezcla de polímeros bioabsorbibles, que comprende:

- 5 un primer polímero bioabsorbible y un segundo polímero bioabsorbible, el primer polímero que comprende 76 por ciento en peso a 92 por ciento en peso de la mezcla de un polímero rico en lactida que comprende 100 mol por ciento a 70 mol por ciento de lactida polimerizada y 0 mol por ciento a 30 mol por ciento de glicolida polimerizada, y el segundo polímero que comprende poli(*p*-dioxanona), en el que el por ciento en peso máximo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla es 24 por ciento en peso y el por ciento en peso mínimo de poli(*p*-dioxanona) en la mezcla depende de la cantidad molar de lactida polimerizada en el polímero rico en lactida y se calcula por la expresión:

$$\text{Por ciento en peso poli}(p\text{-dioxanona}) = (215.6212/\text{Mol por ciento polimerizado lactida})^{2.7027}$$

- 15 y en el que la mezcla de polímeros proporciona estabilidad dimensional a un artículo manufacturado.

2. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en el que el polímero rico en lactida comprende 76 por ciento en peso a 84 por ciento en peso de la mezcla, y la poli(*p*-dioxanona) comprende 16 por ciento en peso a 24 por ciento en peso de la mezcla.

- 20 3. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el polímero rico en lactida comprende 80 mol por ciento a 90 mol por ciento de lactida polimerizada y desde 10 mol por ciento a 20 mol por ciento de glicolida polimerizada.

- 25 4. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el polímero rico en lactida comprende 76 por ciento en peso a 84 por ciento en peso de la mezcla, y la poli(*p*-dioxanona) comprende 16 por ciento de peso a 24 por ciento de peso de la mezcla y en el que el polímero rico en lactida comprende 80 mol por ciento a 90 mol por ciento de lactida polimerizada y de 10 mol por ciento a 20 mol por ciento de glicolida polimerizada.

- 30 5. La mezcla de polímeros de la reivindicación 2, en la que el polímero rico en lactida comprende 78 por ciento en peso a 82 por ciento en peso de la mezcla, y la poli(*p*-dioxanona) comprende 18 por ciento en peso a 22 por ciento en peso de la mezcla.

- 35 6. La mezcla de polímeros de la reivindicación 3, en la que el polímero rico en lactida comprende 83 mol por ciento a 87 mol por ciento de lactida polimerizada y de 13 mol por ciento a 17 mol por ciento de glicolida polimerizada.

- 40 7. La mezcla de polímeros de la reivindicación 4, en la que el polímero rico en lactida comprende 78 por ciento en peso a 82 por ciento en peso de la mezcla, y la poli(*p*-dioxanona) comprende 18 por ciento en peso a 22 por ciento en peso de la mezcla y, en el que el polímero rico en lactida comprende 83 mol por ciento a 87 mol por ciento de lactida polimerizada y desde 13 mol por ciento a 17 mol por ciento de glicolida polimerizada.

- 45 8. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, que tiene una viscosidad inherente de al menos 0,8 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 grados centígrados en una concentración de 0,1 g/dL.

- 50 9. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, en el que el primer polímero tiene una viscosidad inherente de al menos 0,8 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 grados centígrados en una concentración de 0,1 g/dL.

10. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, en la que el segundo polímero tiene una viscosidad inherente de al menos 0,8 dl/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25 grados centígrados a una concentración de 0,1 g/dl.

11. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, que tiene una cristalinidad de al menos 15 por ciento, medida por difracción de rayos X.

- 55 12. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente un agente antimicrobiano.

13. La mezcla de polímeros de la reivindicación 12, en el que el agente antimicrobiano es un fenol fenoxi de policloro

- 60 14. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente un biovidrio.

15. La mezcla de polímeros de la reivindicación 14, en el que el biovidrio se selecciona del grupo que consta de hidroxiapatita, fosfato tricálcico, carbonatos, sulfato, óxidos de calcio y magnesio.

- 65 16. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente un agente terapéutico.

17. La mezcla de polímeros de la reivindicación 16, en la que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en antibióticos, antivirales, preventivos de adhesión, anticonceptivos y analgésicos.
- 5 18. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, en el que el polímero de mezcla comprende además un polímero adicional.
19. La mezcla de polímeros de la reivindicación 18, donde el polímero adicional se selecciona del grupo que consiste de un polímero sintético absorbible, y un polímero absorbible natural.
- 10 20. La mezcla de polímeros de la reivindicación 18, en la que el polímero adicional es un polímero no absorbible.
21. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente un colorante.
- 15 22. La mezcla de polímeros de la reivindicación 21, en la que el colorante es seleccionado del grupo que consiste en D&C Violet No. 2 y D&C Blue No. 6, en una cantidad comprendida entre 0,01 por ciento en peso a 0,3 por ciento en peso de la mezcla polimérica.
- 20 23. La mezcla de polímeros de cualquier reivindicación precedente, en la que dicha mezcla es una mezcla procesada térmicamente.
24. Un dispositivo médico bioabsorbible que comprende una mezcla de polímero bioabsorbible de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.
- 25 25. El dispositivo médico de la reivindicación 24, donde el dispositivo se selecciona del grupo que consta de grapas, tachuelas, grapas, suturas, dispositivos de fijación de tejidos, dispositivos de fijación de la malla, dispositivos de anastomosis, sutura y anclajes de hueso, tornillos de tejido y hueso, prótesis, estructuras de soporte, dispositivos de aumento de tejidos, dispositivos de ligadura de tejido, parches, sustratos, mallas, andamios de ingeniería de tejidos, dispositivos de administración de fármacos, y stents.
- 30 26. El dispositivo médico de la reivindicación 24, en la que el dispositivo médico es una fijación del dispositivo de malla que se selecciona del grupo que consiste de tachuelas y grapas.
- 35 27. El dispositivo médico de la reivindicación 24, en la que el dispositivo se provee estéril.
28. El dispositivo médico de la reivindicación 24, en la que la relación de aspecto del segundo polímero es mayor que 3, preferiblemente mayor que 5, más preferiblemente mayor que 20.
- 40 29. El dispositivo médico de la reivindicación 24, en la que el dispositivo médico permanece dimensionalmente estable cuando se somete a inmersión en agua a una temperatura elevada, preferiblemente a una temperatura elevada de 49 grados centígrados, más preferiblemente a una temperatura elevada de 70 grados centígrados.
- 45 30. Un método de fabricación de un dispositivo médico bioabsorbible, que comprende la etapa de procesamiento de una mezcla de un primer polímero bioabsorbible y un segundo polímero bioabsorbible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.
31. El método de la reivindicación 30, en el que la mezcla es proporcionada por medios de procesamiento térmico.
- 50 32. El método de la reivindicación 31, en el que el procesamiento térmico significa que se selecciona del grupo que consiste en la polimerización, se funden eliminación de mezcla, y monómero residual por extracción con disolvente o desvolatilización.
- 55 33. El método de la reivindicación 32, en el que la mezcla en estado fundido se produce directamente en un proceso de seleccionado del grupo que consiste en moldeo por inyección, moldeo por compresión, moldeo por soplado, soplado de láminas, termoconformado, extrusión de lámina, extrusión de fibras, extrusión de láminas, perfil de extrusión, soplado de extrusión por fusión no tejido, coextrusión, extrusión de tubos, la formación de espuma, rotomoldeo, calendario y extrusión.
- 60 34. El método de la reivindicación 31, en el que el tratamiento comprende uno o más pasos de proceso seleccionados del grupo que consiste en la polimerización, granulación, molienda, el tamaño de partícula, mezcla en seco, mezcla en estado fundido, la mezcla de doble husillo, extrusión de tornillo único, coextrusión, mezcla de doble husillo con vacío de tornillo con ventilación simultánea de desvolatilización, eliminación de monómero residual por extracción con disolvente, el secado de tambor de vacío, desvolatilización, y el recocado de resina.
- 65 35. El método de la reivindicación 31, en el que el dispositivo está formado por un proceso seleccionado del grupo que consiste en moldeo por inyección, moldeo por compresión, moldeo por soplado, soplado de láminas,

termoconformado, extrusión de lámina, extrusión de fibras, extrusión de láminas, el perfil de extrusión, soplado de extrusión por fusión no tejido, coextrusión, extrusión de tubos, la formación de espuma, rotomoldeo, calendario y extrusión.

5 36. El método de la reivindicación 31, el cual comprende adicionalmente la etapa en la que el dispositivo es recocido térmicamente a una temperatura de al menos 45 grados centígrados durante al menos un minuto.

10 37. El método de la reivindicación 36, en el que el dispositivo es recocido térmicamente a una temperatura de alrededor de 60 grados centígrados durante alrededor de 8 horas, seguido de recocido a una temperatura de unos 70 grados centígrados durante alrededor de 4 horas, seguido de recocido 15 a una temperatura de alrededor de 80 grados centígrados durante alrededor de 4 horas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

1/6

FIG. 1

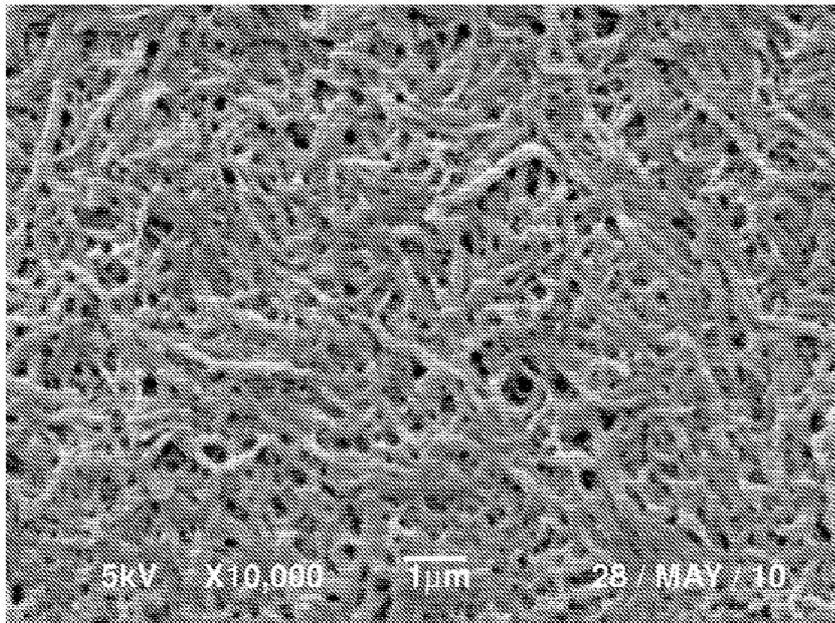


FIG. 2

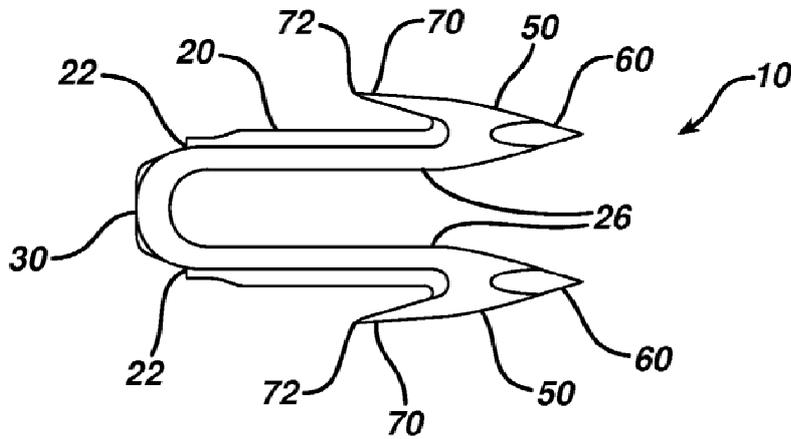


FIG. 3

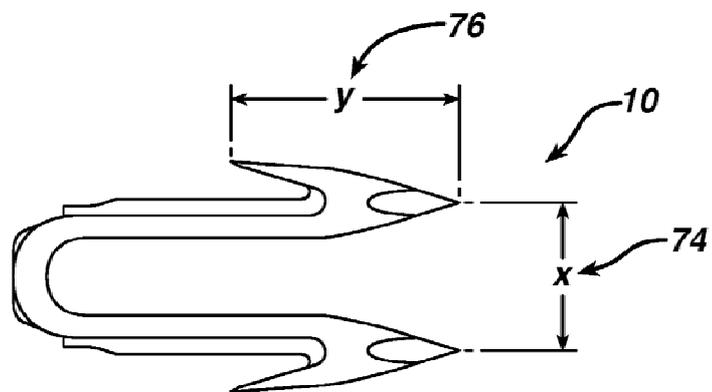


FIG. 4

BRS vs Tiempo

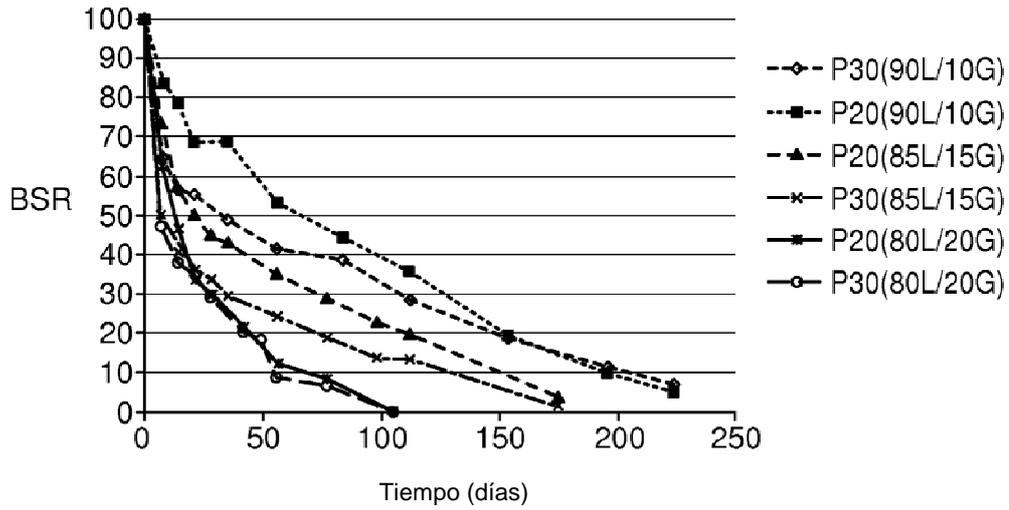


FIG. 5

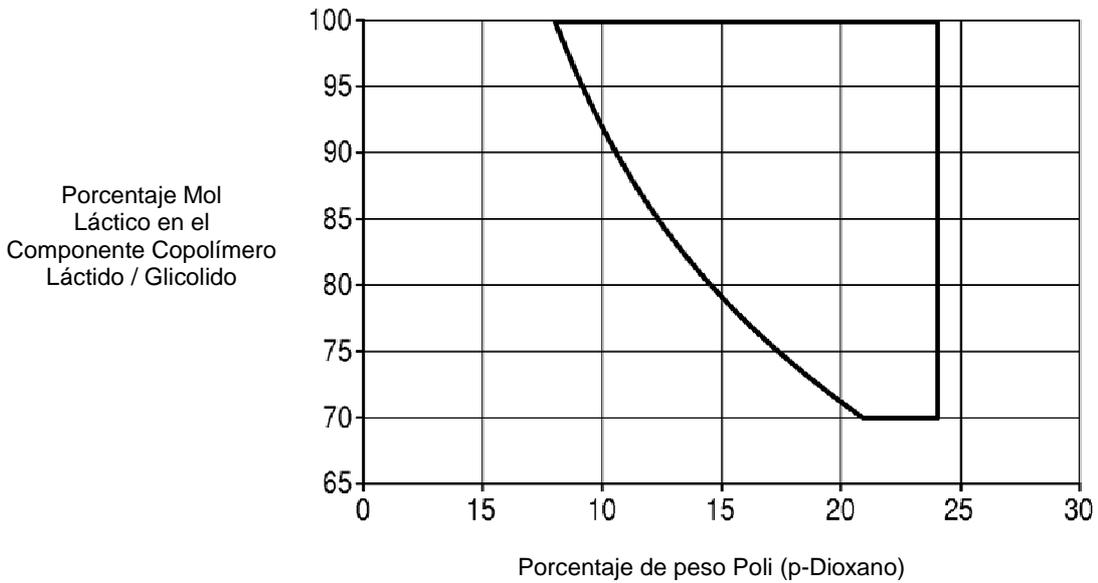


FIG. 6a

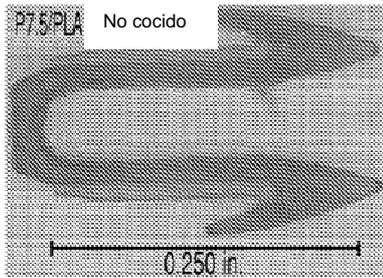


FIG. 6b

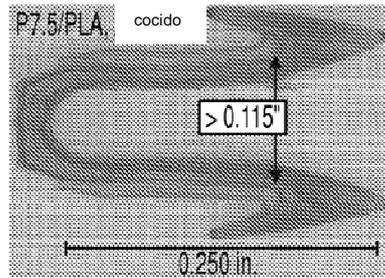


FIG. 7a

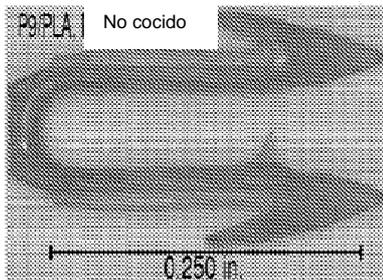


FIG. 7b

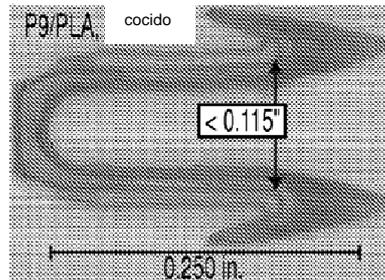


FIG. 8a

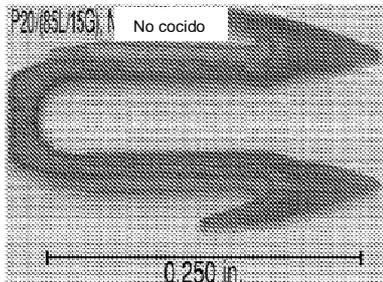


FIG. 8b

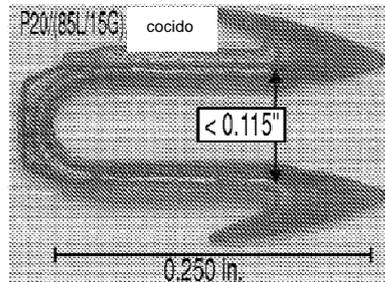


FIG. 9a

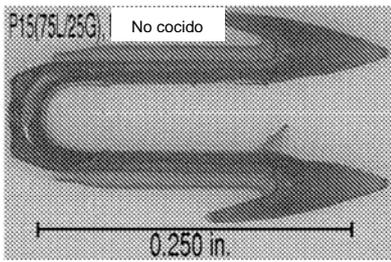


FIG. 9b

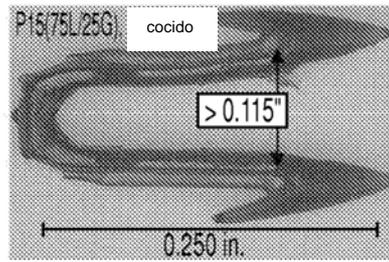


FIG. 10a

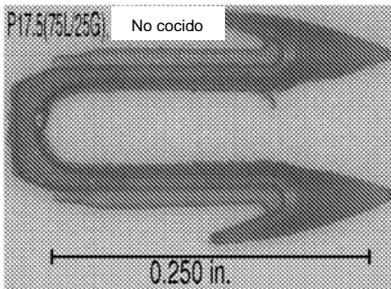


FIG. 10b

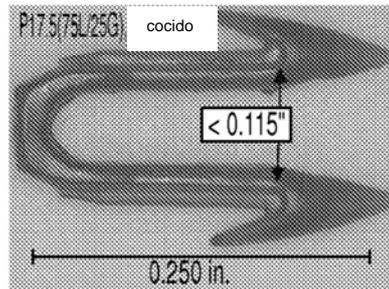


FIG. 11a

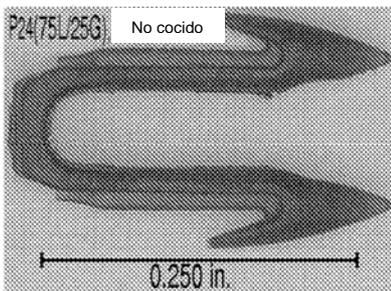
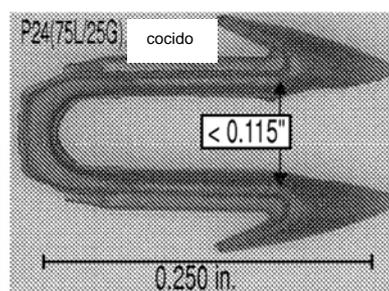


FIG. 11b



6/6

FIG. 12

