

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 792**

51 Int. Cl.:

**C08L 67/04** (2006.01)

**A61B 17/06** (2006.01)

**A61L 17/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2013 PCT/US2013/042132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13177236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 13727745 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2855583**

54 Título: **Composiciones de mezclas poliméricas absorbibles mecánicamente fuertes de tasas de absorción precisamente controlables, métodos de procesamiento, y productos de los mismos**

30 Prioridad:

**24.05.2012 US 201261651353 P**  
**15.03.2013 US 201313833690**

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

**20.07.2017**

73 Titular/es:

**ETHICON LLC (100.0%)**  
**Road 183, KM 8.3**  
**Hato Industrial Park, San Lorenzo , US**

72 Inventor/es:

**ERNETA, MODESTO;**  
**STEIGER, DANIEL y**  
**JAMIOLKOWSKI, DENNIS D.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 625 792 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

**Composiciones de mezclas poliméricas absorbibles mecánicamente fuertes de tasas de absorción precisamente controlables, métodos de procesamiento, y productos de los mismos**

5

### CAMPO DE LA INVENCIÓN

El campo de la técnica a la que se refiere esta invención es polímeros absorbibles, en particular mezclas de polímeros absorbibles útiles para la fabricación de dispositivos médicos, especialmente suturas, que poseen alta resistencia mecánica inicial y la pérdida controlada de propiedades mecánicas después de la implantación y/o tiempo de absorción controlada.-

10

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Polímeros absorbibles y dispositivos médicos hechos de tales polímeros son conocidos en la técnica. polímeros absorbibles convencionales incluyen ácido poliláctico, poli(p-dioxanona), ácido poliglicólico, copolímeros de lactida, glicolida, p-dioxanona, trimetileno carbonato, acaprolactona, en diversas combinaciones, etc. La química de polímeros absorbibles está diseñada de tal manera que la degradación de polímeros in vivo, por ejemplo por hidrólisis, y los subproductos metabolizan o excretan de otro modo del cuerpo del paciente. Las ventajas de la utilización de dispositivos médicos implantables hechos de polímeros absorbibles son numerosas e incluyen, por ejemplo, la eliminación de la necesidad de cirugías adicionales para remover un implante después de que cumpla con su función. En el caso de una función de cierre de la herida, cuando se desea una "presencia temporal" del implante, idealmente se puede proporcionar apoyo hasta que se cure el tejido.

15

20

Absorbible está destinado a ser un término genérico, que puede incluir también bioabsorbible reabsorbible, biorreabsorbible, degradable o biodegradable.

25

Los polímeros absorbibles usados convencionalmente para la fabricación de dispositivos médicos han sido en ocasiones mezclas poliméricas de polímeros y copolímeros absorbibles diseñados para proporcionar características y propiedades específicas al dispositivo médico fabricado, incluyendo tasas de absorción, retención de propiedad mecánica (por ejemplo, resistencia a la rotura) después de la implantación, y la estabilidad dimensional, etc.

30

Hay muchos procesos convencionales utilizados para la fabricación de dispositivos médicos a partir de polímeros absorbibles y mezclas de polímeros. Los procesos incluyen moldeo por inyección, moldeo con disolvente, extrusión, mecanizado, corte y varias combinaciones y equivalentes. Un método de fabricación particularmente útil y común es la formación térmica mediante el uso de procesos de moldeo por inyección convencional y procesos de extrusión.

35

La retención de propiedades mecánicas después de la implantación es a menudo una característica muy importante de un dispositivo médico absorbible. El dispositivo debe conservar la integridad mecánica hasta que el tejido se haya curado suficientemente. En algunos tejidos corporales, se produce la curación más lentamente, lo que requiere una retención prolongada de la integridad mecánica. Esto se asocia a menudo con tejido que tiene una mala vascularización. Asimismo existen otras situaciones en las que un paciente dado puede ser propenso a la mala cicatrización: por ejemplo, el paciente diabético. Sin embargo, hay muchas situaciones en las que ocurre la curación rápida, que requieren el uso de dispositivos médicos de rápida absorción tales como suturas; esto se asocia a menudo con excelente vascularización. Ejemplos de donde tales suturas de rápida absorción se pueden usar incluyen ciertas cirugías pediátricas, cirugía oral, la reparación del peritoneo después de una episiotomía y cierres para heridas superficiales.

40

45

50

Cuando se produce una rápida curación, el perfil de retención mecánica del dispositivo médico podría reflejar una pérdida más rápida en las propiedades. Concomitante con esto es la tasa de absorción (bioabsorción o resorción), es decir, el tiempo requerido para el dispositivo médico a desaparecer desde el sitio quirúrgico.

55

60

Un método que ha sido explotado para lograr la rápida pérdida de propiedades mecánicas es el uso de prehidrólisis y/o irradiación gamma. Por ejemplo Hinsch et al., en el documento EP 0 853 949 BI, describen un proceso para reducir el periodo de reabsorción del material de sutura hidrolizable reabsorbible quirúrgica, donde se incubaba el material de sutura quirúrgica en un tampón de hidrólisis, que tiene un índice de pH en el intervalo de 4 a 10, durante un período en el intervalo de 10 horas a 100 horas a una temperatura en el intervalo de 30°C a 65°C.

65

de la implantación es a menudo difícil por una variedad de razones. Estas razones incluyen la alta precisión requerida, y, el daño no deseado a otras propiedades importantes, tales como la decoloración.

Es bien conocido, sin embargo, que tales tratamientos de prehidrólisis y irradiación gamma pueden tener un efecto negativo sobre las propiedades mecánicas del dispositivo. En consecuencia, y por ejemplo, suturas que se llaman de rápida absorción son a menudo más bajas en resistencia inicial que sus contrapartes estándar de sutura absorbentes.

En ciertos procedimientos quirúrgicos, las propiedades mecánicas, en particular la resistencia a la tracción, del dispositivo de cierre de la herida son clínicamente muy importantes; en estos dispositivos de cierre de heridas, tales como suturas, se prefiere generalmente la alta resistencia. Trenzado de rápida absorción de sutura comercialmente disponible, comercializado por ETHICON, Inc., Somerville, NJ 08876, y conocido como sutura VICRYL RAPIDE™ (poliglactina 910) exhibe una resistencia a la tracción de aproximadamente 60 por ciento de la contraparte de absorción estándar, sutura recubierta VICRYL™ (poliglactina 910).

Hay una continua necesidad en la técnica para dispositivos médicos nuevos que pierden sus propiedades mecánicas rápidamente y se absorben rápidamente, pero que todavía proporcionan altas propiedades mecánicas iniciales que se acercan a las exhibidas por sus homólogos de absorción estándar.

Ha habido intentos de la técnica anterior para resolver el problema de la rápida absorción. Rose y Hardwick en el documento US 7.524.891 describen la adición de ciertos ácidos carboxílicos y sus derivados y anhídridos de poli(ácido láctico) para hacer mezclas homogéneas, que exhiben una absorción más rápida. Cabe señalar que limitan la cantidad del aditivo a 10 por ciento en peso. Describen claramente un sistema en el que el aditivo se mezcla y no es reactivo con poli(ácido láctico) con el fin de crear un derivado.

Ha habido intentos en la técnica anterior para abordar el problema de la mejora de la fuerza. Por ejemplo, Brown en la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2009/0274742 A1, titulada "Multimodal High Strength Devices and Composites", (en lo sucesivo, "742"), describe un dispositivo biodegradable multimodal implantable orientado que comprende una mezcla de un primer polímero componente que tiene un primer peso molecular junto con al menos un segundo componente polímero que tiene un peso molecular que es menor que el del primer componente, en el que los componentes de polímero dentro de la mezcla están en la orientación uniaxial, biaxial o triaxial. Brown habla de lograr propiedades mecánicas superiores en las mezclas de polilactida de alto peso molecular (por ejemplo, IV = 4,51 dL/g) con versiones de peso molecular mucho más bajas de este polímero (Mw = 5.040 Da, Mn = 3.827 Da), pero sólo muestra un aumento en módulo y ningún aumento en la tensión máxima. Además, Brown en '742 menciona una tasa más rápida de absorción en comparación con la polilactida de alto peso molecular cuando un aditivo se mezcla en una cantidad de no más de 10% en peso de los componentes poliméricos.

Una composición de polímero bioabsorbible bimodal se da a conocer en la Publicación de solicitud de patente US 2007/0149640 A1. La composición incluye una primera cantidad de un polímero bioabsorbible polimerizado de manera que tenga una primera distribución de peso molecular y una segunda cantidad de dicho polímero bioabsorbible polimerizado de manera que tengan una segunda distribución de peso molecular que tiene un peso molecular promedio en peso entre aproximadamente 20.000 a aproximadamente 50.000 Daltons. La relación de peso molecular promedio en peso de dicha primera distribución de peso molecular a dicha segunda distribución de peso molecular es al menos aproximadamente dos a uno, donde una mezcla sustancialmente homogénea de dicha primera y segunda cantidad de dicho polímero bioabsorbible se forma en una proporción de entre aproximadamente 50/50 a aproximadamente 95/5 por ciento en peso/peso. También se describen un dispositivo médico y un método de hacer un dispositivo médico.

En el documento US 2009/0118241 A1, se da a conocer una composición de polímero bioabsorbible bimodal. La composición incluye una primera cantidad de un polímero bioabsorbible polimerizado de manera que tenga una primera distribución de peso molecular y una segunda cantidad de dicho polímero bioabsorbible polimerizado con el fin de tener una segunda distribución de peso molecular que tiene un peso molecular promedio en peso entre aproximadamente 10.000 a aproximadamente 50.000 Daltons. La relación de peso molecular promedio en peso de dicha primera distribución de peso molecular a dicha segunda distribución de peso molecular es al menos aproximadamente de dos a uno, en el que una mezcla sustancialmente homogénea de dicha primera y segunda cantidad de dicho polímero bioabsorbible se forma en una proporción de entre aproximadamente 50/50 y aproximadamente 95/5 por ciento en peso/peso. También se describen un dispositivo médico, un método de hacer un dispositivo médico y un método de soplado en estado fundido de una mezcla de polímero semicristalino.

US. 2011/245172 A1 se refiere a una composición oligómero-polímero biocompatible para la formación *in situ* de implantes. WO 97/26869 A1 se refiere a microcápsulas biocompatibles y biodegradables libre de estallido, de liberación sostenida, compuestas de un núcleo de polipéptido u otro agente biológicamente activo encapsulado en una matriz de copolímero poli(lactida/glicolida) como una mezcla de (grupo final de carboxilo libre) sin tapar y formas de extremo taponado que varían en proporciones de 100/0 a 1/99.

A pesar de que se conocen tales mezclas de polímeros, hay una necesidad continua en esta técnica

para nuevos materiales poliméricos absorbibles que tienen tasas de absorción precisamente controlables, que proporcionan un dispositivo médico con características mejoradas incluyendo rigidez, fuerza retenida *in vivo (in situ)*, estabilidad dimensional, capacidad de absorción *in vivo*, y capacidad de fabricación; hay una necesidad particular de absorción acelerada y pérdida acelerada de propiedad mecánica después de la implantación mientras que todavía se exhibe altas propiedades mecánicas iniciales.

### **RESUMEN DE LA INVENCION**

Un objeto de la presente invención proporcionar nuevas mezclas de polímeros absorbibles que se pueden utilizar en los procesos de fabricación para producir dispositivos médicos absorbibles novedosos y componentes de dispositivos médicos por procesos de fusión, tales como extrusión o moldeo por inyección. Cuando el dispositivo médico es en la forma de una sutura, dicha sutura tiene propiedades mecánicas superiores (por ejemplo, de alta resistencia, de última hora) en el momento de la implantación, así como durante el período de cicatrización de la herida crítica, que es por ejemplo de aproximadamente 5 a 7 días después de la implantación, en comparación con una sutura convencional con composición comparable. Una vez dicho período crítico de curación de heridas ha pasado, dicha sutura exhibe una pérdida rápida pero controlada de propiedades mecánicas dentro de, por ejemplo, aproximadamente 14 días postimplante y una absorción rápida pero controlada dentro de, por ejemplo, aproximadamente 42 días después de la implantación.

En consecuencia, se da a conocer una nueva composición de mezcla de polímero absorbible de acuerdo con la reivindicación 1. La mezcla de polímeros es una mezcla de un primer componente de polímero absorbible y un segundo componente polimérico absorbible, en el que el primer componente polimérico tiene un peso molecular promedio en peso superior a la media de peso molecular del segundo componente polimérico, y en donde al menos uno de dichos componentes está taponado terminalmente al menos parcialmente por un grupo de ácido carboxílico.

El segundo componente polimérico que tiene un peso molecular medio de peso más bajo también puede caracterizarse como un oligómero o un componente oligomérico.

En un aspecto de la presente invención, la mezcla de polímero absorbible comprende un primer componente polimérico absorbible que comprende de aproximadamente 65 por ciento en peso a aproximadamente 97,5 por ciento en peso de un polímero de glicolida o un copolímero de lactida/glicolida que contiene aproximadamente 0 mol por ciento a aproximadamente 20 por ciento en moles de lactida polimerizada, y alrededor del 80 por ciento en moles a aproximadamente 100 por ciento en moles de glicolida polimerizada. El segundo componente polimérico absorbible es un polímero glicolido o un copolímero de lactida/glicolida que contiene aproximadamente 0 mo 1 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en moles de lactida polimerizada, y aproximadamente 80 moles por ciento a aproximadamente 100 por ciento en moles de glicolida polimerizada.

Otro aspecto de la presente invención es una composición de mezcla polimérica absorbible térmicamente procesada. La mezcla de polímeros tiene un primer componente de polímero absorbible y un segundo componente de polímero absorbible. En el que el primer componente polimérico tiene un peso molecular promedio en peso mayor que el peso molecular promedio en peso del segundo componente polimérico, y donde al menos uno de dichos componentes es al menos parcialmente taponado por un grupo de ácido carboxílico.

Otro aspecto más de la presente invención es un nuevo dispositivo médico absorbible de acuerdo con la reivindicación 21. El dispositivo médico comprende una mezcla de polímeros absorbibles de la reivindicación 1 que comprende un primer componente polimérico absorbible y un segundo componente polimérico absorbible. En el que el primer componente polimérico tiene un peso molecular promedio en peso mayor que el peso molecular promedio en peso del segundo componente polimérico, y en el que al menos uno de dichos componentes está al menos parcialmente taponado por un grupo de ácido carboxílico.

Aún otro aspecto de la presente invención es un nuevo dispositivo médico absorbible según la reivindicación 27. El dispositivo médico comprende una mezcla de polímero absorbible de la reivindicación 1 que comprende un primer componente de polímero absorbible y un segundo componente de polímero absorbible. En donde, el primer componente polimérico tiene un peso molecular promedio mayor que el peso molecular promedio en peso del segundo componente polimérico, y en donde al menos uno de dichos componentes es al menos parcialmente taponado en los extremos por un grupo de ácido carboxílico.

Aspectos adicionales de la presente invención incluyen el dispositivo médico descrito anteriormente y método, en el que la mezcla de polímero se procesa térmicamente. La mezcla puede hacerse por procesos y artículos térmicos se pueden hacer de la mezcla por procesos térmicos.

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**

FIGS. 1A - 1D ilustran varias construcciones de sutura trenzada.

5 FIG. 2 es una ilustración de una sutura de monofilamento junto a una aguja quirúrgica.

FIG. 3 es una ilustración de una tachuela quirúrgica moldeada.

10 FIG. 4 es un gráfico de resistencia a la rotura como una función del tiempo de implantación para una sutura de multifilamento poli(lactida-co-glicolido) de la técnica anterior de absorción normal, una sutura de multifilamento poli(lactida-co-glicolido) de la técnica anterior de absorción rápida, y una sutura de multifilamento poli(lactida-co-glicolido) de absorción rápida de la presente invención.

15 FIG. 5 es un gráfico del tiempo requerido en un tampón acuoso a un pH de 7,27 y 37 grado centígrado para una sutura de multifilamento poli(lactida-co-glicolida) para lograr una caída en resistencia a la rotura inicial de 50 por ciento, como una función del presente nivel de ácido.

20 FIG. 6 es un gráfico del tiempo requerido en un tampón acuoso a un pH de 7,27 y 37 grado centígrado para una sutura de multifilamento poli(lactida-co-glicolida) para lograr una caída en resistencia a la rotura inicial de 100 por ciento, como una función del nivel de ácido presente.

FIG. 7 es un gráfico de nivel de ácido máximo vs. el valor de IR<sub>2</sub>.

**DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

25 Debería estar claro para un experto en la técnica que el nivel de ácido podría expresarse por una variedad de métodos. Estos incluyen miliequivalentes por gramo (meq/gramo). Tenemos la intención de definir el concepto de un nivel de ácido a utilizar en el presente documento. Se determina el número de moles de grupos de ácido carboxílico unidos a las cadenas de la resina bajo consideración. Si la resina es una polilactona, se determina el número de moles de monómero de lactona incorporados en dicha resina. El nivel de ácido se define aquí como el número de moles de dichos grupos de ácido carboxílico unidos a las cadenas, divididos por el número de moles de dicho monómero de lactona incorporado en dicha resina. En el caso de resinas que contienen unidades de repetición poliméricas no formadas a partir de lactonas, se incluirá el número de moles de unidades de repetición.

35 Así, si se formó una resina que contiene 90 moles de glicolida polimerizada y 10 moles de lactida polimerizada, y tenía grupos terminales correspondientes a 1,7 moles de grupos de ácido carboxílico, se puede calcular que la resina tenía un nivel de ácido de 1,7 por ciento [ $100 \times 1,7 / (90 + 10) = 1,7$ ]. En otro ejemplo, si se formó una resina que contiene 81 moles de glicolida polimerizado, 9 moles de lactida polimerizada, y 10 moles de unidades de repetición de adipato de hexametileno, y tenía grupos terminales correspondientes a 2,0 moles de grupos de ácido carboxílico, se puede calcular que esta segunda resina tenía un nivel de ácido de 2,0 por ciento [ $100 \times 2,0 / (81 + 9 + 10) = 2,0$ ].

45 Para una sutura quirúrgica en base a una poliglicolida o un copolímero rico en glicolida, el nivel de ácido mínimo es 0,3 por ciento y el nivel de ácido máximo que se puede incorporar y todavía permiten altas propiedades mecánicas es dependiente del peso molecular del componente de la mezcla de peso molecular inferior. Cuando el componente de menor peso molecular se mezcla con un componente de la mezcla de mayor peso molecular que posee un peso molecular promedio en peso de 80.000 daltons, el máximo nivel de límite de ácido es de aproximadamente 12 por ciento cuando la relación de iniciador para el valor de componente de mezcla de peso molecular más bajo, IR<sub>2</sub>, es 10; cuando IR<sub>2</sub> es 20, el máximo límite de nivel de ácido es de aproximadamente 6 por ciento.

55 Hemos determinado que cuando el componente de menor peso molecular se mezcla con un componente de la mezcla de mayor peso molecular que posee un peso molecular promedio en peso de 80.000 daltons, el límite máximo nivel de ácido en función de la relación de iniciador para el valor de componente de la mezcla de peso molecular inferior, IR<sub>2</sub>, puede describirse mediante la siguiente expresión:

$$\text{Nivel de ácido máximo} = 110 \times \text{IR}_2^{-0,983} \quad (1)$$

60 Hemos determinado que cuando el componente de menor peso molecular se mezcla con un componente de la mezcla de mayor peso molecular que posee un peso molecular promedio de 120.000 daltons, el límite máximo nivel de ácido en función de la relación de iniciador para el valor de componente de la mezcla de peso molecular inferior, IR<sub>2</sub>, puede describirse por la siguiente expresión:

$$\text{Nivel de ácido máximo} = 140 \times \text{IR}_2^{-0,994} \quad (2)$$

65 La relación de iniciador, IR, se define como la relación de moles de iniciador dividido por el total de

moles de monómeros.  $IR_1$  se refiere a la relación de iniciador del primer componente de la mezcla e  $IR_2$  se refiere a la relación de iniciador del segundo componente de la mezcla.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, los valores  $IR_1$  pueden variar de aproximadamente 250 a aproximadamente 1200 y valores  $IR_2$  pueden variar de aproximadamente 8 a aproximadamente 100.

10 Así, la cantidad máxima de ácido que se puede incorporar en las nuevas mezclas de la presente invención es dependiente del valor  $IR_2$ , así como el peso molecular del componente de la mezcla de mayor peso molecular. Por eso, cuando el valor de  $IR_2$  es 10, el valor de ácido máximo es de aproximadamente 12 por ciento cuando el peso molecular promedio en peso del componente de alto peso molecular es de 80.000 daltons, es de aproximadamente 14 por ciento cuando el peso molecular promedio en peso del componente de alto peso molecular es de 120.000 daltons. Correspondientemente, cuando el valor de  $IR_2$  es 20, el valor de ácido máximo es de aproximadamente 6 por ciento cuando el peso molecular promedio en peso del componente de peso molecular alto es de 80.000 daltons, es de aproximadamente 7 por ciento cuando el peso del peso medio molecular del componente de alto peso molecular es de 120.000 daltons.

15 Con valores más bajos de  $IR_2$ , son posibles niveles de ácido superior más altos. Por ejemplo, los niveles de ácido máximos son de aproximadamente 20 por ciento cuando el primer componente polimérico tiene un peso promedio de peso molecular de 80.000 daltons, y donde el máximo nivel de ácido es de aproximadamente 26,5% cuando el primer componente polimérico tiene un peso promedio de peso molecular de 120.000 daltons.

20 Las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención están hechas de (co)polímeros y (co)oligómeros de poliéster absorbible. Preferiblemente, uno de los componentes de la mezcla es un copolímero glicolida/lactida. Otro componente de la mezcla es un co-oligómero de glicolida/lactida con un número sustancial de grupos terminales ácidos en la naturaleza.

25 El copolímero de glicolida/lactida será fabricado de una manera convencional. Un método de fabricación preferido es como sigue. Monómeros de lactona se cargan junto con un iniciador de alcohol, un catalizador adecuado, y el colorante, si se desea, en un reactor agitado de olla convencional. Después de purgar para eliminar el oxígeno, en una atmósfera de nitrógeno, los reactivos son curados con agitación para llevar a cabo una polimerización de apertura de anillo. Después de un tiempo adecuado la resina formada se descarga y se dimensiona apropiadamente. Las partículas de resina se someten a un proceso de desvolatilización y se almacenan posteriormente bajo vacío. El porcentaje en moles de glicolida polimerizada y lactida polimerizada en el copolímero rico en glicolidas útil en las nuevas mezclas de la presente invención puede variarse para proporcionar características deseadas. Típicamente, el porcentaje en moles de glicolida polimerizada en el polímero rico en glicolidas será de aproximadamente 80 por ciento a aproximadamente 100 por ciento, más típicamente de aproximadamente 85 por ciento a aproximadamente 95 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente 88 por ciento a aproximadamente 92 por ciento. Cuando la glicolida polimerizada en el polímero rico en glicolida es 100 por ciento, el polímero es poliglicolida; poliglicolida se prefiere para algunas aplicaciones quirúrgicas. Típicamente, el porcentaje en moles de lactida polimerizada en el copolímero rico en glicolidas será de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 20 por ciento, más típicamente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 15 por ciento, y preferiblemente alrededor de 8 por ciento a aproximadamente 12 por ciento.

30 Se ha encontrado que los polímeros de la presente invención se pueden preparar utilizando los catalizadores de base metálica, tales como catalizadores de estaño o catalizadores de titanio. Catalizadores de estaño incluyen octoato estannoso y cloruro estannoso. Hemos encontrado, además, que el nivel de catalizador está ventajosamente en el intervalo de aproximadamente 3 a 30 ppm, basado en el contenido de metal.

35 Las cantidades respectivas de los componentes poliméricos de mayor y menor peso molecular presentes en las nuevas mezclas de la presente invención serán suficientemente eficaces para proporcionar las características y propiedades deseadas. Las nuevas mezclas poliméricas absorbibles de la presente invención contendrán típicamente alrededor de 1,25 % en peso a aproximadamente 50 % en peso del componente de menor peso molecular, más típicamente de aproximadamente 12 % en peso a aproximadamente 22 % en peso. El componente de mayor peso molecular típicamente conformará el resto de las mezclas.

40 La Tabla 1 describe los parámetros y los rangos para las nuevas mezclas poliméricas de la presente invención. En toda esta solicitud,  $IV_1$  se refiere a la viscosidad inherente del componente de la mezcla 1,  $IV_2$  se refiere a la viscosidad inherente del componente de mezcla 2,  $IV_{BLEND}$  se refiere a la viscosidad inherente de la mezcla. Del mismo modo,  $M_{W1}$  se refiere al peso molecular de peso medio de componente de la mezcla 1,  $M_{W2}$  se refiere al peso molecular de peso medio de componente de mezcla 2,  $M_{WBLEND}$  se refiere al peso molecular de peso medio de la mezcla y  $M_{WFIBER}$  se refiere al peso molecular de peso medio de la fibra. Mediciones de viscosidad inherente se realizaron a una concentración de aproximadamente 0,1 g/dL a 25°C en hexafluoroisopropanol (HFIP).

65

**Tabla 1**

| Factor  | Dimensiones | Valor mínimo                       | Rango operativo preferido                                   | Valor máximo   |
|---|-------------|------------------------------------|---|--|
| IV <sub>1</sub>   | dL/g        | 0,9                                | 1,4 a 1,7 preferido: 1,45 a 1,55                            | 2,5  |
| IV <sub>2</sub>   |             | 0,1                                | 0,20 a 0,25 preferido: 0,22 a 0,23                          | 0,65   |
| IV <sub>MEZCLA</sub>  |             | 0,8                                | 1,1 a 1,4 observado más a menudo: 1,15-1,25                 | 2  |
| IV <sub>FIBRA</sub>   |             | 0,5                                | 0,90-1,05 observado más a menudo: 0,95-1,0                  | 1,8  |
| M <sub>w1</sub>   | Daltons     | 42.000                             | 75,000 a 100,000 seleccionado más a menudo: 80,000 a 90,000 | 175.000  |
| M <sub>w2</sub>   |             | 1.400                              | 4700 a 5200 Lo seleccionado más a menudo: 4800 a 5000       | 24.000   |
| M <sub>wMEZCLA</sub>  |             | 35.000                             | 55,000 a 75,000 observado más a menudo: 58,000 a 65,000     | 120.000  |
| M <sub>wFIBRA</sub>   |             | 18.000                             | 40,000 a 55,000 observado más a menudo: 42,000 a 46,000     | 100.000  |
| Niveles ácidos  | Por ciento  | 0,3                                | 1,2 a 2,2 más frecuentemente 1,7                            | 23, cuando se mezcla con M <sub>w</sub> de 80k Daltons <sup>(1)</sup>  |
|   |             |                                    |   | 28, cuando se mezcla con M <sub>w</sub> de 120k Daltons <sup>(1)</sup> |
| Por ciento de peso de componente de MW bajo   | Por ciento  | 1,25 (siendo IR <sub>2</sub> de 5) | 12 a 22 (usando un IR <sub>2</sub> de 20)                   | Aproximadamente 50 por ciento en peso <sup>(1)</sup>                   |
| (1) Niveles de ácido máximos dependen de la aplicación particular (sutura, etc.), el M <sub>w</sub> del componente de alto peso molecular, Y por el valor de IR <sub>2</sub><br>(2) Si bien IV <sub>FIBRA</sub> y M <sub>wFIBRA</sub> se enumeran en la TABLA 1, estos designadores se aplicarían a cualquier dispositivo médico a partir de las mezclas poliméricas según la invención, no sólo fibras |             |                                    |   |  |

En algunos casos, los artículos se pueden hacer directamente a partir de los componentes de la mezcla por procesos térmicos; ejemplo de esto incluye extrusión en fusión directa de una mezcla física de los componentes de mezcla o de moldeo por inyección directa de una mezcla física de componentes de la mezcla. Para ser claros, se introduce una mezcla física de los componentes de la mezcla a una tolva de alimentación del equipo de formación, extrusora, moldeador por inyección, etc.

Cuatro mezclas individuales de la presente invención fueron hechas y se convierten en fibras a través de extrusión de multifilamentos, y la orientación. Los hilos se procesaron adicionalmente en trenzas de tamaño 2/0.

Las cuatro mezclas se hicieron para tener un nivel de ácido de 1,7 por ciento, similar a lo que se describe en los Ejemplos. Las trenzas se recubrieron para proporcionar lubricidad y una cantidad correspondiente de agente antibacteriano triclosán; las trenzas recubiertas se esterilizaron mediante óxido de etileno (OE).

5 Mediciones de viscosidad inherente de las mezclas de polímeros y de las tenacidades de los hilos hechos de las mismas, así como los datos de peso molecular recogidos de cromatografía de permeación en gel (GPC) y mediciones IV realizadas en las trenzas correspondientes se resumen en las Tablas 10 a 12. A lo largo de esta solicitud,  $M_w$  se refiere al peso de peso molecular promedio,  $M_w$  se refiere al peso molecular promedio en número y  $M_z$  se refiere al peso molecular z-promedio.

10 Las muestras de GPC se disolvieron en hexafluoro-isopropanol (HFIP) a aproximadamente 2 mg/ml. Después de que se disolvió todo el sólido, cada solución se filtró mediante un disco de filtro 0:45  $\mu\text{m}$  en un vial de GPC para el análisis. El sistema de GPC/MALLS utilizado para el análisis comprendía una Waters 2695 HPLC, un Wyatt Optilab rEX Refractometer, y un Wyatt HELEOS II Multi-angle Laser Light Scattering Detector. Dos columnas 15 PL HFIPgel (9 $\mu\text{m}$ , 300 mm X 7,5 mm i.d.) de Polymer Laboratories se utilizaron para la separación. La temperatura de la columna se fijó en 40°C. HFIP con bromuro de litio 0.01M (LiBr) (0,2% v/v H<sub>2</sub>O) se utilizó como la fase móvil y se suministró a una tasa de flujo constante de 0,7 ml/min. El volumen de inyección era de 70  $\mu\text{l}$ . Tanto el software Empower (Waters) como Astra (Wyatt) se utilizaron para la operación del instrumento y análisis de datos.

20 Los datos de peso molecular como se recogió de mediciones GPC y de viscosidad inherentes para las trenzas anteriores después de la esterilización EO se muestran a continuación en la Tabla 12.

25 El homopolímero de poliglicolida o copolímero/lactida glicolida rico en glicolidas pueden caracterizarse por análisis químico. Estas características incluyen, pero no se limitan a un intervalo de viscosidad inherente de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2 dL/g, medida en hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25°C y a una concentración de 0,1 g/dl para la resina de la mezcla de polímeros según la invención. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un intervalo de peso molecular de peso promedio de aproximadamente 35.000 a 120.000 daltons. Es de entenderse que las resinas de mayor peso molecular se pueden emplear, siempre que el 30 equipo de procesamiento utilizado para formar la mezcla y para formar el dispositivo médico sean capaces de manejar las viscosidades de fusión inherentes a estos pesos moleculares más altos, y pueden ser deseables 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. Las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención tendrán típicamente una transición de fusión de aproximadamente 185 a 224°C, un intervalo de temperatura de transición vítrea de aproximadamente 35°C a 35 aproximadamente 45°C, y un nivel de cristalinidad de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 por ciento.

40 El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina de copolímero seco es un copolímero aleatorio de glicolida y lactida. Es de entenderse que diferentes isómeros de lactida se pueden utilizar, tal como L(-)-lactida o D(+)-lactida o *meso*-lactida.

45 Las características de las mezclas poliméricas de la presente invención serán suficientemente eficaces para proporcionar las propiedades físicas necesarias para permitir que los dispositivos quirúrgicos funcionen como se pretende, perdiendo sin embargo estas propiedades mecánicas a un ritmo mucho más rápido que los polímeros absorbibles sintéticos de composición similares.

50 A los efectos de esta aplicación, deseamos definir el término de limitación o de protección terminal. El taponado o protección terminal es la modificación química de los extremos de cadena de polímero. Estos términos también se refieren a la modificación química de los extremos de la cadena de polímeros de bajo peso molecular u oligómeros. A efectos de clarificación consideremos polimerización de apertura de anillo en la que se comienza con un iniciador y monómeros de lactona. Consideremos en primer lugar un iniciador de alcohol monofuncional, tal como 1-dodecanol. En este caso las cadenas de polímero resultantes tienen una funcionalidad de alquilo en un extremo y una funcionalidad alcohólica en el otro. Ahora se puede modificar químicamente la funcionalidad alcohólica en una 55 funcionalidad carboxílica. Esto puede realizarse convenientemente mediante la reacción del extremo de la cadena de alcohol con un anhídrido cíclico, tal como anhídrido diglicólico o anhídrido succínico. Para los fines de esta solicitud podemos describir este polímero para ser terminado en los extremos con una funcionalidad de ácido carboxílico.

60 Del mismo modo, se podría considerar el uso de un iniciador que contiene tanto una funcionalidad de ácido carboxílico como un grupo alcohol, tal como el ácido glicólico. En este caso las cadenas de polímero resultantes tienen una funcionalidad de ácido carboxílico en un extremo y una funcionalidad alcohólica en el otro. Uno puede ahora de nuevo modificar químicamente la funcionalidad alcohólica en una funcionalidad de ácido carboxílico. Para los fines de esta solicitud, podemos describir este polímero como taponado en los extremos con una funcionalidad de ácido carboxílico. Para ser claros, no consideramos que el polímero iniciado por ácido glicólico esté taponado terminalmente hasta que su extremo se convierta en un ácido carboxílico, por ejemplo, mediante 65 reacción adicional con un anhídrido cíclico.

Por último, se podría considerar el uso de un iniciador que contiene dos funcionalidades de alcohol, tal como glicol de dietileno. En este caso las cadenas de polímero resultantes tienen funcionalidades alcohólicas en ambos extremos. Ahora se puede modificar químicamente ambas funcionalidades alcohólicas en funcionalidades de ácido carboxílico. Para los fines de esta solicitud podemos describir los dos últimos polímeros como taponados terminalmente con una funcionalidad de ácido carboxílico.

Un experto en la técnica entenderá que el taponado puede lograrse de múltiples maneras. Éstas podrían incluir también, por ejemplo, oxidación directa de los extremos de cadena.

En una realización de la presente invención la mezcla de polímeros contiene un tinte convencional. El colorante debe ser uno aceptable para uso clínico; esto incluye, sin limitación, D&C Violet N° 2 y D&C Blue N° 6 y combinaciones similares de los mismos. Se debe observar que uno o más de los componentes de la mezcla pueden teñirse o el tinte se puede introducir durante la etapa de mezcla de composición. Además, en otra realización, un componente polimérico de la mezcla puede ser coloreado con un primer colorante a una concentración dada, y el segundo componente polimérico coloreado con el mismo u otro colorante en el mismo o en otra concentración.

Las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención pueden ser fabricadas a partir de los componentes individuales utilizando una variedad de procesos convencionales usando equipo de procesamiento convencional. Ejemplos de procesos de fabricación incluyen reacciones químicas del tipo de apertura de anillo y policondensación, desvolatilización y secado de resina, la mezcla en seco en una secadora de tambor, la solución de mezcla, extrusión de fusión, moldeo por inyección, recocido térmico, y los procesos de esterilización de óxido de etileno. Una alternativa al mezclado en seco con la subsiguiente mezcla en masa fundida de la mezcla puede incluir el uso de dos o más alimentadores convencionales, preferiblemente alimentadores de pérdida en peso, que suministran los componentes a ser mezclados a una extrusora; la extrusora puede ser del tipo de un solo tornillo o de doble tornillo.

Alternativamente, múltiples extrusores pueden ser utilizados para alimentar masas fundidas de los componentes de la mezcla, como en la coextrusión. Las nuevas mezclas de polímeros de la presente invención se pueden fabricar utilizando procesos térmicos convencionales. Ejemplos de procesos térmicos para producir las mezclas de polímeros de la presente invención incluyen mezcla en estado fundido en un extrusor, que puede incluir la mezcla de doble husillo o de extrusión de tornillo único, coextrusión, mezcla de doble husillo con desvolatilización vacía de tornillo ventilado simultáneo, secado en tambor de vacío con desvolatilización térmica, la eliminación de monómero mediante extracción con disolvente a temperatura elevada, y el recocido de resina.

Los componentes de polímero, así como mezclas de la presente invención pueden ser de un tamaño por medios convencionales tales como granulación y trituración.

Una realización adicional de la presente invención consistiría en suministrar partículas de tamaño apropiado de los componentes de la mezcla directamente a la tolva de la extrusora o la máquina de moldeo por inyección. Sería posible para un experto en la técnica aplicar esta técnica a otras metodologías de procesamiento, tales como, pero no limitado a, laminado o extrusión de la fibra. La limitación de la historia térmica de los componentes de la mezcla de polímero es ventajosa en que se evita la posibilidad de una degradación prematura. Métodos adicionales 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 en estado fundido, coextrusión, extrusión de tubo de material no tejido soplado, formación de espuma, rotomoldeo, calandrado, y extrusión. Como se ha señalado antes, partículas de tamaño apropiado de los componentes de la mezcla se pueden mezclar en la masa fundida usando estos medios de procesamiento térmico. En algunos casos, puede ser posible y deseable utilizar técnicas de procesamiento de solución, tales como hilado en solución, hilado de gel e hilatura electro.

Otros ejemplos de equipos de proceso de fabricación convencional que se pueden usar para la fabricación de las nuevas mezclas poliméricas de la presente invención pueden incluir mezcladores de tornillo único y de doble tornillo que operan sobre una base continua o amasadoras de tipo lote.

El equipo será suficientemente dimensionado para proporcionar efectivamente el tamaño del lote deseado. Ejemplos de tales equipos incluyen reactores químicos que varían en tamaño, por ejemplo, de capacidad de dos galones a setenta y cinco galones o más, secador de proceso de desgasificación que van, por ejemplo, de 28,3 litros a 566,3 litros (un pie cúbico a veinte pies cúbicos) o más, extrusoras individuales y de doble husillo que van, por ejemplo, de aproximadamente una pulgada a aproximadamente tres pulgadas de diámetro, y moldeo por inyección que van, por ejemplo, de alrededor de siete a aproximadamente 40 toneladas o más de tamaño. Un método preferido y el equipo asociado para la fabricación de las mezclas de polímeros de la presente invención pueden ser encontrados en los Ejemplos 7 a 9.

Si se desea, las mezclas de polímeros de la presente invención pueden contener otros componentes y agentes convencionales. Los otros componentes, aditivos o agentes estarán presentes para proporcionar

características deseadas adicionales a las mezclas de polímeros y dispositivos médicos de la presente invención, incluyendo características antimicrobianas, elución controlada de fármacos, la opacificación de la radio, y la mejora de la osteointegración.

5 Tales otros componentes estarán presentes en una cantidad suficiente para proporcionar de manera efectiva para los efectos o características deseadas. Típicamente, la cantidad de los otros adyuvantes será de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 20 por ciento en peso, más típicamente de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso y preferiblemente de aproximadamente 2 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso basado en el peso total de la mezcla.

10 La variedad de agentes terapéuticos que se pueden utilizar en las mezclas de polímeros de la presente invención es vasta. En general, los agentes terapéuticos que pueden administrarse a través de composiciones de la invención incluyen, sin limitación, anti-infectivos, tales como antibióticos y agentes antivirales.

15 Tales otros componentes estarán presentes en una cantidad suficiente para proporcionar de manera efectiva para los efectos o características deseadas. Típicamente, la cantidad de los otros adyuvantes será de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 20 por ciento en peso, más típicamente de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso y preferiblemente de aproximadamente 2 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso.

20 Ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen los fenoles de fenoxi de policloro tales como 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol (también conocido como Triclosán). Los ejemplos de agentes de radioopacificación incluyen sulfato de bario mientras que ejemplos de agentes de osteointegración incluyen fosfato tricálcico.

25 La variedad de agentes terapéuticos que se pueden utilizar en las mezclas de polímeros de la presente invención es vasta. En general, los agentes terapéuticos que se pueden administrar vía composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, sin limitación, antiinfecciosos, tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmintios; antiartríticos; agentes antiasmáticos; preventivos de adhesión; anticonvulsantes; antidepresivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigraña; anticonceptivos; antieméticos; antineoplásticos; fármacos antiparkinsonianos; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos, antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpatomiméticos; derivados de la xantina; preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueadores de canales de calcio y betabloqueantes tales como pindolol y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores, incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para tos y resfriado, incluyendo descongestionantes; hormonas, tales como estradiol y otros esteroides, incluyendo corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresivos; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas de origen natural o derivadas genéticamente, polisacáridos, glicoproteínas, o lipoproteínas; oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, colinérgicos, quimioterapéuticos, hemostáticos, agentes disolventes de coágulos, agentes radiactivos y citostáticos. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces se pueden determinar por métodos *in vitro* o *in vivo*. Para cada aditivo particular, pueden hacerse determinaciones individuales para determinar la dosificación óptima requerida. La determinación de niveles de dosificación eficaces para lograr 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.

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

35 Los nuevos dispositivos médicos absorbibles de la presente invención que se hacen a partir de las nuevas mezclas de polímeros absorbibles de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, dispositivos médicos convencionales, dispositivos especialmente fibrosos tales como suturas y mallas a base de monofilamentos, telas tejidas, telas no tejidas, tejidos de punto, haces fibrosos, cordones, y otros dispositivos médicos implantables, incluyendo grapas, tachuelas, grapas, dispositivos de fijación de tejido, los dispositivos de fijación de la malla, dispositivos anastomóticos, anclajes de sutura y anclajes óseos, tornillos de tejidos y huesos, placas óseas, prótesis, estructuras de soporte, dispositivos de aumento de tejidos, dispositivos de ligado de tejido, parches, sustratos, andamios de ingeniería de tejidos, materiales compuestos, injertos óseos, dispositivos de suministro de fármacos, endoprótesis, ceras óseas y rellenos óseos, combinaciones y equivalentes.

40 Haciendo referencia a las FIGS. 1A-D, ilustraciones de suturas quirúrgicas trenzadas convencionales que se pueden hacer a partir de las nuevas mezclas de polímeros absorbibles de la presente invención. Las suturas se hacen o se trenzan a partir de filamentos o hilos de multifilamento, y las suturas pueden tener una construcción de núcleo. Una ilustración de una sutura con monofilamento convencional que puede ser hecha a partir de las nuevas mezclas de polímeros absorbibles de la presente invención junto de una aguja quirúrgica convencional se ve

en la FIG 2. Una tachuela quirúrgica que puede ser moldeada a partir de las nuevas mezclas de polímeros absorbibles de la presente invención se ilustra en la FIG. 3.

5 Para fines de esta solicitud, deseamos utilizar el término sutura en el sentido de las suturas quirúrgicas, y más ampliamente dispositivos fibrosos, incluyendo los hilos de monofilamento y multifilamento utilizados en el campo médico. Estos incluyen, pero no se limitan a, fibras usadas para hacer mallas quirúrgicas; fibras usadas para hacer las telas quirúrgicas y cintas hechas por cualquiera de los conocidos métodos de procesamiento (de punto, tejido, no tejido, etc). Las suturas de la presente invención se pueden usar para una variedad de aplicaciones, incluyendo, pero no limitado a la herida de la fijación, cierre de la herida, aproximación de tejidos en general, y la fijación de implantes.

10 Suturas quirúrgicas modernas varían generalmente de tamaño 5 (sutura trenzada pesada para ortopedia) a Tamaño 11/0 (por ejemplo, una sutura de monofilamento fino para oftálmicos). El diámetro real de hilo para un tamaño dado de U.S.P. difiere dependiendo de la clase de material de sutura. Los diámetros de suturas en la clase de sutura sintética absorbible se enumeran en los Farmacopea de Estado Unidos (USP), así como en la Farmacopea Europea. El estándar USP es más comúnmente utilizado.

20 Se ha encontrado que las mezclas poliméricas de la presente invención se pueden usar para producir suturas quirúrgicas estériles que poseen resistencia a la rotura inicial importante, que a continuación poseen poca o ninguna resistencia mecánica después de 14 días después de la implantación, y se absorben en aproximadamente 42 días después de la implantación. Estas suturas inventivas de un tamaño dado (diámetro) poseen tanta resistencia a la rotura inicial, como una sutura de un tamaño más grande de absorción rápida, suturas disponibles actualmente estériles comerciales que pierden la mayoría de su resistencia a la rotura en 14 días después de la implantación y se absorben sustancialmente en aproximadamente 42 días.

25 Los componentes poliméricos de los dispositivos médicos de la presente invención tendrán una viscosidad inherente de al menos aproximadamente 0,5 dL/g, medida en hexafluoroisopropanol a 25°C a una concentración de 0,1 g/dL, siempre que el dispositivo médico esté totalmente soluble en este disolvente.

### 30 Moldeo de inyección

El moldeo por inyección es un proceso bien conocido en la industria del plástico. Está diseñado para producir piezas de diferentes formas y tamaños mediante la fusión del plástico, el mezclado y luego la inyección de la resina fundida en un molde de forma adecuada. Después de solidificarse la resina, la parte 5 es generalmente expulsada del molde y el proceso continúa.

35 Para los fines de esta invención, una máquina de moldeo por inyección controlada eléctricamente de 30 toneladas convencional se puede utilizar. Las mezclas de polímeros de la presente invención pueden procesarse de la siguiente manera general. Los polímeros y mezclas de polímeros pueden alimentarse por gravedad desde una tolva, bajo purga de nitrógeno, en un cilindro calentado. El polímero generalmente avanza en el cilindro por el émbolo de tornillos en una cámara climatizada. A medida que el tornillo avanza hacia delante, las mezclas de polímeros y de polímero fundido se impulsarán a través de una boquilla que se apoya contra un molde, permitiendo que el polímero y mezclas de polímeros entren en una cavidad de molde especialmente diseñada, a través de un sistema de puerta y de corredor. La mezcla se puede formar en la parte en la cavidad del molde, y después se deja enfriar a una temperatura dada durante un periodo de tiempo. Se retira a continuación del molde, o se expulsa, y se separa de la puerta y corredor.

40 Un aspecto adicional de las presentes mezclas poliméricas de la invención es la persistencia de peso molecular de peso medio en el procesamiento térmico. Una de las ventajas de no cambiar mucho el peso medio del peso molecular durante el procesamiento térmico, como la fusión de extrusión, es la habilitación de propiedades mecánicas más altas en los dispositivos fabricados producidos de esta manera. Hemos encontrado que en el caso de la producción de hilos de multifilamento, un peso molecular de peso medio mínimo de aproximadamente 35.000 daltons en los hilos es deseable. Si el peso molecular de peso medio de la mezcla polimérica cae demasiado durante el procesamiento térmico, sería difícil de lograr un peso molecular de peso medio mínimo en el dispositivo médico resultante, y por lo tanto, se permitiría que la parte poseera las propiedades mecánicas mínimas deseadas.

50 Un aspecto adicional de las presentes mezclas de polímeros absorbibles de la invención es la incorporación de un tercer componente polimérico, en el que tercer componente polimérico se selecciona de entre el grupo que consiste en polímeros no absorbibles, polímeros de absorción rápida y polímeros de absorción lenta.

60 Es de notar que las presentes mezclas poliméricas de la invención permiten la fabricación de dispositivos médicos de la invención que pueden comprender un agente antimicrobiano tal como triclosán. De particular interés son las suturas quirúrgicas tratadas con este agente antimicrobiano. Suturas estériles de absorción rápida comerciales disponibles en la actualidad que pierden la mayor parte de su resistencia a la rotura a los 14 días después de la implantación y se absorben sustancialmente en aproximadamente 42 días no se tratan con triclosan. Los intentos de producir una sutura que comprende triclosán están plagados de dificultades de procesamiento.

Mediante el uso de las mezclas de polímeros de la invención descritos en el presente documento, hemos sido capaces de producir suturas quirúrgicas estériles tratadas con triclosán que pierden la mayoría de su resistencia a la rotura a los 14 días post-implantación y se absorben sustancialmente en aproximadamente 42 días.

5 Otro aspecto de la presente invención es una sutura que tiene un tiempo de absorción de al menos 20% más corto que el tiempo de absorción de una sutura similares que consiste esencialmente en el primer componente polimérico. Aún otro aspecto es una sutura que tiene un tiempo de postimplantación requerido para alcanzar una resistencia mecánica cero al menos 30% más corto que el tiempo después de la implantación requerida para conseguir resistencia mecánica cero para una sutura similares que consiste esencialmente en el primer componente polimérico. Aún otro aspecto es una sutura que tiene una resistencia de preimplantación mayor que o igual a 75% de la resistencia de preimplantación de una sutura similares que consiste esencialmente en el primer componente polimérico.

15 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y la práctica de la presente invención, aunque no limitados a la misma.

### **Ejemplo 1**

#### **Síntesis de dodecanol destaponado iniciado en IR 800, 16 PPM de estaño, 90/10 Poli(L-)-lactida-co-glicolida**

20 En un reactor adecuado de camisa de aceite de acero inoxidable de 50 galones equipado con agitación, 24,66 kg de L(-)-lactida y 175.34 kg de glicolida se añadieron junto con 391,89g de dodecanol y 74.24g 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 13 RPM en una dirección hacia arriba, se inició. El reactor se evacuó a presiones de menos de 2 Torr, y se mantuvo a esta condición durante al menos 15 minutos, seguido por la introducción de gas nitrógeno. el ciclo de purga de nitrógeno vacío se repitió una vez más para asegurar una atmósfera seca.

30 Al término de la introducción final del nitrógeno, la presión se ajusta para que sea ligeramente superior a una atmósfera. La temperatura del aceite de calentamiento se elevó a 135°C. Cuando la temperatura del lote alcanzó 120°C, el agitador se detiene y se reinicia en la dirección descendente a 13 rpm.

El recipiente se calentó mediante control por ordenador a diversas velocidades, en función de la temperatura del lote y la diferencia de temperatura entre la camisa de aceite y por lotes,  $T_0 - T_B$ .

35 Para el intervalo de temperatura de lote a partir de la temperatura ambiente hasta 199°C, para  $T_0 - T_B$  igual o menor que 3°C, la velocidad de calentamiento era de 42°C por hora, y para  $T_0 - T_B$  mayor que 3°C, la velocidad de calentamiento era de 24°C por hora. Cuando la temperatura del lote alcanzó 170°C, la velocidad del agitador se redujo a 6 RPM. Cuando la masa fundida del lote alcanzó 200°C, la reacción continuó durante 100 minutos adicionales. La temperatura del aceite se elevó hasta una velocidad promedio de 30°C por hora y se mantuvo en 199-205°C.-

45 Al final del periodo de reacción, la temperatura del aceite se aumentó a 212°C, y se descargó el polímero del recipiente, por medio de una bomba de masa fundida de polímero, en un granulador bajo el agua. Durante la peletización, el polímero peletizado se transfirió a una secadora cenfrífuga donde el material de gran tamaño se separó en el conducto de receptor aglomerado. La velocidad del cortador de peletización se ajustó para dar un peso promedio de gránulos de 25 mg.

50 Los gránulos de polímero se transfirieron a un acero inoxidable secador de vacío giratorio de 566,3 litros (20 pies cúbicos). El secador se cerró y la presión se redujo a menos de 200 mTorr. Una vez que la presión estaba por debajo de 200 mTorr, la rotación del tambor se activó a una velocidad de rotación de 6 RPM y el lote se condicionó al vacío durante un período de 18 horas. Después del acondicionado al vacío durante 18 horas, la temperatura del aceite se fijó a una temperatura de 110°C, durante un período de 24 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 vacío alto. El polímero se descargó desde el secador mediante la presurización del recipiente con nitrógeno, abriendo la puerta deslizadora, y permitiendo que los gránulos de polímero se descendieran a recipientes de espera para almacenamiento a largo plazo.

60 Los recipientes de almacenamiento a largo plazo fueron herméticos al aire y equipados con válvulas que permitían la evacuación de modo que la resina se almacenaba bajo vacío. La resina se caracterizó. Exhibió una viscosidad inherente de 1,53 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 peso molecular promedio en peso de aproximadamente 82.600 daltons. Calorimetría de barrido diferencial reveló una temperatura de transición vítrea de 45°C y una transición de fusión a 197°C. El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era un copolímero aleatorio de L(-)-lactida y glicolida polimerizadas. El análisis de difracción de radiografía mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente 37,6 por ciento.

65

**Ejemplo 2**

De una manera similar al Ejemplo 1, una síntesis se llevó a cabo para preparar un copolímero iniciado por dodecanol, 90/10 poli(L-)-lactida-co-glicolida). Exhibió una viscosidad inherente similar a la del copolímero del Ejemplo 1. El copolímero de este Ejemplo 2 se convirtió en una mezcla de polímero de la invención, que era entonces posteriormente se extrujo y se procesó en materiales de sutura trenzada, que luego se utilizaron en ensayos *in vivo*.

**Ejemplo 3****Síntesis of poli(L-)-lactida-co-glicolida taponada, IR 600, 6,6 PPM de estaño 90/10**

En un reactor adecuado de camisa de aceite de acero inoxidable equipado de 10 galones equipado con agitación, se añadieron 3.080 kg de L(-)-lactida y 21.919 kg de glicolida junto con 26,64g de ácido glicólico y 4,25 ml de una solución de 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. El reactor se cerró y se inició un ciclo de purga, junto con agitación a una velocidad de rotación de 7 RPM en una dirección ascendente. El reactor se evacuó a presiones inferiores a 200 mTorr, y se mantuvo a esta condición durante al menos 15 minutos, seguido de la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió dos veces para asegurar una atmósfera seca.

Al final de la introducción final del nitrógeno, la presión se ajusta para que sea ligeramente por encima de una atmósfera, la temperatura del aceite de calentamiento se elevó a 130°C en una velocidad de calentamiento media de 120°C/hora. Cuando la temperatura del lote alcanzó 120°C, se detuvo el agitador y se reinició en dirección hacia abajo a 7 rpm.

El controlador de aceite para calefacción se fijó en 203°C a una velocidad de calentamiento media de 60°C por hora. Cuando la masa fundida de lote alcanzó 200°C, la reacción se continuó durante 5 horas adicionales a 7 rpm.

El agitador se detuvo y el reactor se colocó bajo una ligera purga de nitrógeno con ventilación abierta. El puerto de carga se abrió y se añadieron 40.66 gramos de anhídrido diglicólico a la masa de reacción. El puerto reactor se cerró. Se detuvieron la ventilación y purga de nitrógeno. La agitación se reanudó a 7 RPM y se continuó la reacción durante una hora adicional a una temperatura media de calefacción de aceite de 202°C.

Al final del periodo de reacción, el polímero se descargó del recipiente en bandejas de aluminio y se almacenó en un congelador. El polímero se molió y se tamizó a través de una pantalla de 3/16", y se secó en secador de vacío giratorio de 85,0 litros (tres pies cúbicos), a 10 RPM durante 18 horas, a temperatura ambiente. Al final del período, el vacío era de 50 mTorr, el ciclo de secado continuó durante 19 horas adicionales bajo vacío a 110°C. Al final de este periodo de calentamiento, el lote se dejó enfriar durante un período de al menos 4 horas, mientras que se mantenía la rotación y el vacío alto. El polímero se descargó del secador mediante la presurización del recipiente con nitrógeno, abriendo la puerta deslizadora, y permitiendo que los gránulos de polímero descendieran hasta recipientes de espera para almacenamiento a largo plazo. La resina se caracterizó. El análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un peso promedio de peso molecular de aproximadamente 65.500 daltons. La Calorimetría de barrido diferencial reveló una temperatura de transición vítrea de 39°C y una transición de fusión a 201°C. El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era un copolímero aleatorio de L(-)-lactida y glicolida polimerizada

**Ejemplo 4****Síntesis de oligo(L-)-lactida-co-glicolida Iniciada por dodecanol destaponada IR 20, 6,6 PPM de estaño 10/90**

En un reactor adecuado de camisa de aceite de acero inoxidable de 2 litros equipado con agitación, se añadieron 862,58 gramos de L(-)-lactida y 6137,42 gramos de glicolida junto con 548,35 g de dodecanol y 1,19 ml de una solución de 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. El reactor se cerró y se inició un ciclo de purga, junto con agitación a una velocidad de rotación de 7 RPM en una dirección hacia arriba. El reactor se evacuó a presiones de menos de 220 mTorr, y se mantuvo a esta condición durante al menos 15 minutos, seguido por la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió una vez más para asegurar una atmósfera seca.

Al final de la introducción final del nitrógeno, la presión se ajustó para que fuera ligeramente superior a una atmósfera. La temperatura del aceite de calentamiento se elevó a 130°C a una velocidad de calentamiento media de 228°C/hora. Cuando la temperatura del lote alcanzó 120°C, el agitador se detuvo y se reinició en la dirección descendente a 7 rpm.

El controlador de aceite de calefacción se fijó en 203°C a una velocidad de calentamiento media de 60°C por hora. Cuando la masa fundida de lote alcanzó 200°C, la reacción continuó durante 2 horas adicionales y 25 minutos a 7 rpm. El controlador de combustible para calefacción se fijó en 205°C y la reacción continuó durante 2 horas adicionales y 15 minutos.

Al final del periodo de reacción, el polímero se descargó del recipiente en bandejas de aluminio y se almacenó en un congelador. El polímero se molió y se tamizó a través de una pantalla de 3/16", y se almacena bajo vacío. La resina se caracterizó.

El análisis de cromatografía de permeación de gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 4.550 daltons y un peso molecular promedio en número de 2.620 daltons. La calorimetría de barrido diferencial reveló una temperatura de transición vítrea de 39°C y una transición de fusión a 183°C para este polímero semicristalino. Puesto que el iniciador empleado en esta polimerización no contenía un grupo de ácido carboxílico y el producto de reacción resultante no fue taponado terminalmente, se espera que el nivel de ácido esperado para este polímero esté cerca de cero.--

### **Ejemplo 5**

#### **Síntesis de Oligo(L-)-lactida-co-glicolida taponado, IR 20, 6,6 PPM de estaño, 10/90**

En un reactor adecuado de camisa de aceite de acero inoxidable de 2 litros equipado con agitación, se añadieron 862,58 gramos de L(-)-lactida y 6.137,4 gramos de glicolida se añadieron junto con 223,8 g de ácido glicólico y 1,19 ml de una solución de 0,33 M de octoato estannoso en tolueno. El reactor se cerró y se inició un ciclo de purga, junto con agitación a una velocidad de rotación de 7 RPM en una dirección hacia arriba. El reactor se evacuó a presiones menores de 200 mTorr, y se mantuvo a esta condición durante al menos 15 minutos, seguido por la introducción de gas nitrógeno. El ciclo se repitió una vez más 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. La temperatura del aceite de calentamiento se elevó a 130°C a una velocidad de calentamiento media de 120°C./hora. Cuando la temperatura del lote alcanzó 120°C, el agitador se detuvo y se reinició en la dirección descendente a 7 rpm.

El controlador de aceite de calefacción se fijó en 203°C a una velocidad de calentamiento media de 60°C por hora. Cuando la masa fundida de lote alcanzó 200°C, la reacción se continuó durante 4 horas adicionales y 25 minutos a 7 rpm. El agitador se detuvo y se añadió 341,58 gramos de anhídrido diglicólico al reactor. Se continuó la agitación durante 60 minutos a 10 RPM en la dirección hacia abajo.

Al final del periodo de reacción, el polímero se descargó del recipiente en bandejas de aluminio y se almacenó en un congelador. El polímero se molió y se tamizó a través de una pantalla de 3/16", y se almacena bajo vacío. La resina se caracterizó. Se exhibió una viscosidad inherente de 0,25 dL/g, según se mide en hexafluoroisopropanol a 25°C y a una concentración de 0,10 g/dL. el análisis por cromatografía de permeación en gel mostró un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5.390 daltons. La calorimetría de barrido diferencial reveló una temperatura de transición vítrea de 34°C y una transición de fusión a 197°C.

El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era un copolímero aleatorio de L(-)-lactida y glicolida polimerizadas, con una composición de 7,7 por ciento de L(-)-lactida polimerizada, 87 por ciento de glicolida polimerizada, 0,1 por ciento de monómero de lactida y monómero de glicolida 0,6 por ciento, y grupos de ácido 3,0 por ciento resultantes de protección terminal, tal como se mide sobre una base molar. El análisis de difracción de rayos X mostró un nivel de cristalinidad de aproximadamente 54,5 por ciento.

### **Ejemplo 6**

#### **Síntesis de Oligo(L-)-lactida-co-glicolida taponada, IR 20, 6,6 PPM de estaño 10/90**

De una manera similar al Ejemplo 5, una síntesis se llevó a cabo para preparar un co-oligómero de oligo(L-)-lactida-co-glicolida iniciada por ácido glicólico, 90/10. La resina se caracterizó; exhibió una viscosidad inherente de 0,25 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 peso molecular promedio en peso de aproximadamente 4.870 daltons y un peso molecular promedio en número de 2.990 daltons.

El análisis de resonancia magnética nuclear confirmó que la resina era un copolímero aleatorio de L(-)-lactida y glicolida polimerizadas, con una composición de 6,8 por ciento L-(lactida) polimerizada, 85,9 por ciento de glicolida polimerizada, 0,4 por ciento de monómero de lactida, y 1,0 por ciento de monómero de glicolida, y 4,1 por ciento en moles de grupos de ácido resultantes de la etapa de protección.

### **Ejemplo 7**

#### **Mezcla en seco, mezcla en fusión, granulización y secado de gránulos El procesamiento de una mezcla del polímero del Ejemplo 1 y el polímero de Ejemplo 5 que resulta en un mezcla**

**La mezcla en seco de los componentes de la mezcla**

Una vez que los polímeros de glicolida/lactida habían sido producidos por los métodos anteriormente descritos en los ejemplos anteriores, las cantidades apropiadas de estos componentes, en forma dividida (gránulos en el Ejemplo 1 y polímero molido en el Ejemplo 5) se combinaron en una mezcla seca. Estas mezclas secas se producen sobre una base de peso, dependiendo de la aplicación particular y la necesidad quirúrgica. En el presente Ejemplo, poli(L(-)-lactida-co-glicolida) no taponada, iniciada por dodecanol en IR 800, 16 PPM de estaño, 10/90 a 83 por ciento en peso y la poli(L(-)-lactida-co-glicolida) de peso molecular inferior taponada, IR 20, 6,6 PPM de estaño, 10/90 del Ejemplo 5 a 17 por ciento en peso, se mezclaron en seco como se describe a continuación. Esta resina de peso molecular más bajo también puede denominarse oligo(L(-)-lactida-co-glicolida.

En un secador PattersonKelley de 85,0 litros (3 pies cúbicos) limpio, se añadieron 12.210 kilogramos de copolímero de glicolida/lactida granulado del Ejemplo 1, seguido de 2,501 kilogramos de los gránulos de polímero del Ejemplo 5. El secador se cerró y la presión del recipiente se redujo a menos de 200 mTorr. La rotación secadora se inició a 10 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 envases se colocaron bajo vacío, hasta estar listos para la etapa de mezcla en estado fundido. (Tenga en cuenta que la mezcla de fusión se describe a menudo como composición de polímero.)

Para el propósito de esta invención, las mezclas de este tipo pueden producirse de una manera similar con diferentes composiciones.

**Mezclado en estado fundido (compuesto) y peletización**

Una vez que las mezclas secas se han producido y se han acondicionado al vacío durante al menos tres días para asegurar bajo contenido de humedad, el paso de mezcla de fusión puede comenzar. Un Werner & Pfleiderer Twin-Screw Extruder, Model ZSK-30, fue equipado con tornillos diseñados para la mezcla de fusión, utilizando un puerto 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. El extrusor estaba equipado con una placa de matriz tres agujeros. Un baño de agua enfriado con una temperatura de agua ajustado entre 4,4 y 21,1 °C (entre 40 y 70°F) se colocó cerca de la salida de la extrusora. Un granulador de hebra y clasificador de gránulos se colocó al final del baño de agua. Las zonas de temperatura de la extrusora se calentaron a una temperatura de 190 a 210°C, y las trampas frías de vacío se fijaron a 20°C. Los gránulos de la mezcla seca previamente acondicionados 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 225 RPM, y el alimentador se activó, lo que permite la mezcla seca que se alimenta en la extrusora a una velocidad de aproximadamente 0,230 kilogramos/hora. El rendimiento podría modificarse mediante el ajuste de la velocidad de alimentación como es bien conocido. Una velocidad de alimentación se selecciona basándose en un equilibrio de la economía y la degradación de evitación.

La mezcla de masa fundida de polímero se dejó purgar a través de la extrusora hasta que la alimentación era constante, momento en el que el vacío se aplica al puerto de vacío. Las hebras extruidas de mezclas de polímeros fueron alimentados a través del baño de agua y en la granuladora de hebras. El granulador cortó las hebras en gránulos de tamaño apropiado; específicamente, con un diámetro de aproximadamente 2 mm y una longitud aproximada de 3 mm. Los gránulos se alimentaron a continuación al clasificador. El clasificador separa gránulos más grandes y más pequeños de tamaño deseado, por lo general un peso de aproximadamente 13 mg por gránulo. Este proceso continuó hasta que toda la mezcla seca de polímero se mezcló por fusión en la extrusora, y se formó en gránulos sustancialmente uniformes. La velocidad de producción de gránulos era de aproximadamente 170 gramos por minuto. Se tomaron muestras durante el proceso de extrusión y se midieron para las características del polímero tales como viscosidad inherente, el peso molecular y la composición. Una vez que se completó el proceso de mezcla por fusión, el polímero pesado y granulado se colocó en un secador tal como se describe a continuación. Alternativamente, si el secador no está disponible inmediatamente, los gránulos pueden ser colocados en bolsas de polietileno, se pesaron y se almacenaron en un congelador por debajo de 20°C a la espera de desvolatilización de monómero residual.

**Secado de gránulos**

La mezcla de fusión de polímero se colocó en un secador de PattersonKelley de 85,0 litros (3 pies cúbicos), que se colocó bajo vacío. El secador se cerró y la presión se redujo a menos de 200 mTorr. Una vez que la presión estaba por debajo de 200 mTorr, la rotación 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 110°C. La temperatura del aceite se mantuvo a 110°C durante un período de 12 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 el vacío. Las pastillas de fusión de mezcla de polímero se descargaron del secador mediante la presurización del recipiente con nitrógeno, la apertura de la válvula de descarga, y permitiendo que los gránulos de polímero descendieran a los recipientes de espera para almacenamiento a largo plazo. Los recipientes de almacenamiento se cerraron herméticamente al aire y

se equiparon con válvulas que permitieran la evacuación de modo que la resina era de almacenamiento en vacío. La resina se caracterizó. El análisis de cromatografía de permeación de gel reveló un peso molecular promedio de peso de 58.300 daltons. El análisis térmico diferencial mostró una temperatura de transición vítrea,  $T_g$  de 46°C y un punto de fusión de 198°C.

Para el propósito de esta invención, las mezclas de este tipo con diferentes composiciones se pueden producir de una manera similar.

### **Ejemplo 8**

#### **Mezclado en seco, mezclado por fusión, granulación y secado de un ejemplo comparativo (mezcla del Ejemplo 1 y el Ejemplo 4; 0% ácido)**

##### **Mezclado en seco**

De una manera análoga a la del Ejemplo 7, una mezcla seca que contiene 83 por ciento en peso de poli(glycolidecoL(-)-lactida) destaponada, iniciada por dodecanol en IR 800, 16 PPM de estaño, 90/10 como se describe en el Ejemplo 1, y poli(glicolida-co-L(-)-lactida) destaponada, IR 20, 6,6 PPM de estaño, 90/10 como se describe en el Ejemplo 4, en 17 por ciento en peso, se mezcló en seco en un secador PattersonKelley limpio de 85,0 litros (3 pies cúbicos) comercialmente disponible; 5.000 gramos de gránulos de copolímero de glicolida/lactida del Ejemplo 1 se pesaron y se añadieron a la secadora. En el mismo secador de 85,0 litros (3 pies cúbicos), 1024 gramos de gránulos de polímero del ejemplo 4 se pesaron y se añadieron a la secadora. El secador se cerró, y la presión del recipiente se redujo a menos de 200 mTorr. La rotación se inició a 10 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 estar listos para el siguiente paso.

##### **Mezclado por fusión (composición y peletización)**

Una vez que las mezclas secas se han producido y se han acondicionado a vacío durante al menos tres días, el mezclado por fusión puede comenzar. Una extrusora de doble tornillo ZSK30 disponible comercialmente fue equipada con tornillos diseñados para mezcla en estado fundido utilizando un puerto 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 enfriado con la temperatura del agua situada entre 4,4 y 21,1°C (entre 40 y 70°F) se colocó cerca de la salida de la extrusora. Un granulador de hebra y clasificador de gránulos se colocó al final del baño de agua. Las zonas de temperatura de la extrusora se calentaron a una temperatura de 190 a 210°C, y las trampas frías de vacío se fijaron a 20°C. Los gránulos de la mezcla seca previamente acondicionados fueron retirados de vacío y se colocaron en una tolva de alimentación de doble tornillo con purga de nitrógeno. Los tornillos de la extrusora se ajustaron a una velocidad de 225 RPM, y el alimentador se activan, lo que permite la mezcla seca para alimentarse en la extrusora.

La mezcla de masa fundida de polímero se dejó purgar a través de la extrusora hasta que la alimentación era constante, momento en el que el vacío se aplica al puerto de vacío. Las hebras extruidas de mezclas de polímeros fueron alimentadas a través del baño de agua y en la granuladora de hebra. El granulador cortó las hebras en gránulos de tamaño apropiado. Los gránulos se incorporaron después en el clasificador 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 mezclado por 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. Las muestras de los gránulos sin secar se tomaron al comienzo y hacia el final de la operación de granulación se analizaron por cromatografía de permeación en gel que revela pesos considerablemente más bajos de peso medio molecular que en el ejemplo de la invención. GPC y reveló un peso molecular promedio en peso de 38.500 daltons en el inicio de la granulación y 36.800 daltons hacia el final.

##### **Secado de gránulos**

La mezcla de fusión de polímero se colocó en un secador de PattersonKelley de 85,0 litros (3 pies cúbicos), que se colocó bajo vacío. El secador se cerró y la presión se redujo a menos de 200 mTorr. Una vez que la presión estaba por debajo de 200 mTorr, la rotación secadora se activó a una velocidad de rotación de 12 RPM sin calor durante 6 horas. Después del período de 6 horas, la temperatura del aceite se fijó a 110°C. La temperatura del aceite se mantuvo a 110°C durante un período de 12 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 vacío. Los gránulos de mezcla de fusión de polímero se descargan del secador mediante la presurización del recipiente con nitrógeno, la apertura de la válvula de descarga, y permitiendo que los gránulos de polímero a descendieran en recipientes de espera para el almacenamiento a largo plazo. Los recipientes de almacenamiento se cerraron herméticamente al aire y se equiparon con válvulas que permiten la evacuación de modo que la resina era de almacenamiento en vacío. La resina se caracterizó. El análisis de cromatografía de permeación de gel reveló un peso molecular promedio en peso

de 40.300 daltons y un peso molecular promedio en número de 15.200 daltons. El análisis térmico diferencial mostró una temperatura de transición vítrea,  $T_g$  de 38°C y un punto de fusión de 199°C.

**Ejemplo 9**

5 **Mezclado en seco, mezclado por fusión, granulación y secado de un ejemplo comparativo (mezcla del ejemplo 6 y el ejemplo 2; 1,7% ácido)**

10 De una manera análoga a la del ejemplo 7, se prepararon gránulos a partir de una mezcla de 83 por ciento en peso de copolímero de poli(glycolidecoL(-)-lactida) destaponada 90/10 del Ejemplo 2, y oligómero de oligo(glycolidecoL(-)-lactida) taponado 90/10 del Ejemplo 6, en 17 por ciento en peso. Datos de Peso Molecular de Mezcla en estado fundido con tiempos se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2**

| Datos de peso molecular de mezclado en estado fundido |                          |                          |                          |           |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Muestra   | $M_w$ ( $10^3$<br>g/Mol) | $M^n$ ( $10^3$<br>g/Mol) | $M$ , ( $10^3$<br>g/Mol) | $M_w/M_n$ |
| Al inicio (14:00)                                     |                          |                          |                          |           |
| Inyección 1   | 64,6                     | 16,8                     | 125,1                    | 3,85      |
| Inyección 2   | 63,6                     | 18,4                     | 122,5                    | 3,45      |
| Inyección 3   | 64,0                     | 17,1                     | 125,5                    | 3,75      |
| Valores medios  | 64,1                     | 17,4                     | 124,4                    | 3,68      |
| En el "medio" (14:30)                                 |                          |                          |                          |           |
| Inyección 1   | 62,4                     | 18,1                     | 119,8                    | 3,44      |
| Inyección 2   | 63,8                     | 17,3                     | 124,1                    | 3,68      |
| Inyección 3   | 62,2                     | 17,3                     | 122,3                    | 3,60      |
| Valores medios  | 62,8                     | 17,6                     | 122,1                    | 3,57      |
| Al final (15:10)                                      |                          |                          |                          |           |
| Inyección 1   | 64,7                     | 15,8                     | 128,3                    | 4,09      |
| Inyección 2   | 64,2                     | 17,3                     | 126,0                    | 3,72      |
| Inyección 3   | 64,0                     | 16,7                     | 127,1                    | 3,83      |
| Valores medios  | 64,3                     | 16,6                     | 127,1                    | 3,88      |
| Después del secado                                    |                          |                          |                          |           |
| Inyección 1   | 62,7                     | 16,3                     | 125,0                    | 3,86      |
| Inyección 2   | 64,8                     | 17,2                     | 123,3                    | 3,78      |
| Valores medios  | 63,8                     | 16,7                     | 124,2                    | 3,82      |

**Ejemplo 10****Extrusión y orientación de los gránulos de Ejemplo 7**

5 La mezcla de fusión de polímero descrito en el Ejemplo 7 se utilizó para producir filamentos y, a partir de entonces, las suturas trenzadas de multifilamento bioabsorbible. A excepción de las diversas temperaturas del aparato extrusor y las condiciones del proceso fueron sustancialmente las mismas para todos los ejemplos descritos. Por ejemplo, la hilera tenía capilares de 300 µm en diámetro y relación L/D de 7/1.

10 La velocidad de recogida de los filamentos hilados se fijó en 1730 pies por minuto. Las condiciones de extracción para los ejemplos consistió en una velocidad del rodillo de alimentación de aproximadamente 58,8 metros por minuto, y una serie de otros rodillos funcionando a velocidades correspondientes a la siguiente relación de extracción: 1,008, 5,000, 1,030, 1,00. Esto resulta en una extracción global (total) de 5,191; la velocidad de recogida era de 305 metros por minuto. Las temperaturas de rodillo para cada uno de los rodillos en orden consecutivo fueron: 65 a 71°C (rodillo A), 75 a 100°C (rodillo B), 85 a 105°C (rodillo C), y ambiente.

15 La Tabla 3 a continuación proporciona los datos de las condiciones de extrusión y de orientación para los Ejemplos 10, 11 y 12, incluyendo temperaturas de la boquilla y temperaturas del rodillo de orientación.

20 La Tabla 4 más adelante proporciona los datos para las características de los hilos de multifilamento resultantes para este Ejemplo 10 y Ejemplo 12, incluyendo la tenacidad, y la elongación a rotura. Las pequeñas variaciones en las condiciones de procesamiento básicas dieron lugar a tres lotes extruidos separados. Las propiedades mecánicas de hilo orientado resultan para el Ejemplo 11 y el Ejemplo 12 se incluyen también en la Tabla 4. El número de filamentos para cada uno de estas muestras era constante a 28.

25

**Tabla 3****Condiciones de extrusión y orientación**

| Nº de ejemplo | Material extruido ID                          | Temperatura de troquel (°C (°F)) | Hilo orientado ID | Denier (g/9000m) | Rodillo A (°C) | Rodillo B (°C) | Rodillo C (°C) |
|---------------|---|----------------------------------|-------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| 10            | CI  | 187,8 (370)                      | CI-B              | 56,3             | 65             | 80             | 85             |
| 10            | 3   | 187,8 (370)                      | 3-1               | 55,0             | 70             | 75             | 105            |
| 10            | 6   | 187,8 (370)                      | 6-1               | 55,1             | 71             | 75             | 105            |
| 11            | Material extruido no apto para la orientación |                                  |                   |                  |                |                |                |
| 12            | 2   | 207,2 (405)                      | 2-2               | 55,3             | 80             | 100            | 105            |
| 12            | 5   | 205,6 (402)                      | 5-2               | 55,6             | 80             | 100            | 105            |
| 12            | 6   | 205,6 (402)                      | 6-1               | 56,0             | 80             | 100            | 105            |

**Tabla 4**  
**Propiedades mecánicas del hilado orientadas**

| Nº de ejemplo | Extruido ID | Hilo orientado ID | Denier (g/19,000 m) | Tenacidad (g/d) | Alargamiento (%) |
|---------------|-------------|-------------------|---------------------|-----------------|------------------|
| 10            | CI          | CI-B              | 56,3                | 4,72            | 24,9             |
| 10            | 3           | 3-1               | 55,0                | 4,69            | 25,8             |
| 10            | 6           | 6-1               | 55,1                | 4,47            | 24,4             |
| 12            | 2           | 2-2               | 55,3                | 4,92            | 25,4             |
| 12            | 5           | 5-2               | 55,6                | 4,65            | 24,8             |
| 12            | 6           | 6-1               | 56,0                | 4,98            | 24,2             |

Cabe señalar que los hilos orientados del Ejemplo 10 y el Ejemplo 12 descritos en las Tablas 3-4 presentan buenas propiedades mecánicas que les permiten trenzarse en una variedad de productos quirúrgicos útiles, incluyendo suturas.

Las suturas trenzadas de tamaño USP 6/0 a 1 se prepararon usando los hilos de multifilamentos resultantes a partir del hilo del Ejemplo 10 y el Ejemplo 12. Estas suturas mostraron una alta resistencia inicial media recta a la tracción y alta resistencia de nudo. Por otra parte, exhibieron perfiles de retención de resistencia a la rotura *in vivo* en los que toda o al menos la mayor parte de la resistencia a la tracción se perdió a los 14 días. Esta característica es consistente con una "sutura de rápida absorción." Las suturas hechas usando el procedimiento de la presente invención tenían excelentes características de manejo y fueron esencialmente completamente absorbidas *in vivo* dentro de aproximadamente 42 días; de nuevo en consonancia con una "sutura de absorción rápida."

### **Ejemplo 11**

#### **Extrusión intentada de la resina del Ejemplo 8**

De una manera similar al Ejemplo 10, se hicieron intentos para extruir la mezcla de masa fundida de polímerodescrita en el Ejemplo 8 para producir filamentos con propiedades mecánicas adecuadas. A pesar de que una amplia variedad de condiciones se investigaron, todos los intentos fallaron, probablemente debido a la naturaleza de bajo peso molecular de esta resina en particular (un peso molecular de peso promedio de 38.000 daltons).

### **Ejemplo 12**

#### **Extrusión y orientación de la resina del EJEMPLO 9**

De una manera similar al Ejemplo 10, la mezcla de fusión de polímero descrita en el Ejemplo 9 se utilizó para producir filamentos y, posteriormente, suturas trenzadas de multifilamentos bioabsorbibles.

Los datos para las características de los hilos de multifilamentos resultantes para este Ejemplo 12 se pueden encontrar en la Tabla 4 anterior.

Los hilos de este Ejemplo 12 exhiben buenas propiedades mecánicas que les permiten trenzarse en una variedad de productos quirúrgicos útiles, incluyendo suturas.

### **Ejemplo 13**

#### **Trenzado, decapado, estiramiento caliente y recocido de hilado orientado**

Los hilos del Ejemplo 10 y el Ejemplo 12 se trenzan, se decapan en acetato de etilo, se estira en caliente y está recocido de una manera convencional. El trenzado de recocido resultante se refiere como la trenza recocida del Ejemplo 13.

**Ejemplo 14****Revestimiento y flexibilización de las trenzas recocidas**

5 La trenza recocida del Ejemplo 13 se revistió y se flexibilizó de una manera convencional.

**Ejemplo 15****Adjunto de aguja, envasado y esterilización**

10 La trenza revestida del Ejemplo 14 se empaquetó y óxido de etileno se esterilizó de una manera convencional.

**Ejemplo 16****Resultados analíticos**

15 En general, las resinas y fibras de la presente invención se caracterizaron por composición química por resonancia magnética nuclear (RMN); para el peso molecular por viscosidad inherente en hexafluoroisopropanol a 0,1 g/dl a 25°C, y/o de cromatografía de permeación en gel (GPC); y para la morfología por difracción de rayos X, y la calorimetría de barrido diferencial (DSC). El análisis se realizó sobre las fibras antes del recocido, después del recocido, y, a menudo después de la esterilización EQ.

**Ejemplo 17****Propiedades mecánicas y pruebas *in vitro***

25 Las trenzas recubiertas esterilizadas de tamaño 2/0 EO del Ejemplo 15 se ensayaron para determinar propiedades mecánicas y se sometieron a pruebas *in vitro*. Los procesos empleados ahora se describirán. El lote seleccionado se ensayó para determinar las propiedades mecánicas utilizando una máquina de ensayo de tracción INSTRON, Modelo 5544 equipada con una célula de carga apropiada. Los artículos se colocaron en un aparato diseñado para agarrar apropiadamente y la fuerza de rotura se registró como "resistencia a la rotura de día cero".

30 Las muestras de las trenzas recubiertas esterilizadas OE del Ejemplo 15 se colocaron en recipientes llenos con una cantidad adecuada de tampón de fosfato a pH 7,27. Los contenedores se incubaron a continuación a 37°C y un tamaño de muestra representativa, típicamente ocho, se recuperó 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 anteriormente mencionado. La fuerza de rotura se registró como "resistencia a la rotura". La relación de "resistencia a la rotura" a "resistencia a la rotura de día cero" se calculó y se reportó como "retención de fuerza de rotura" para cada período de tiempo.

35 Los resultados de ensayo *in vitro* de las trenzas recubiertas esterilizadas de tamaño 2/0 OE del Ejemplo 15 se muestran directamente a continuación en la Tabla 5.

45

**Tabla 5**

| Trenzas de<br>Ejemplo<br>15,<br>número de<br>prueba | Tiempo de incubación en tampón a pH 7,27 a 37°C |       |        |        |        |           |
|---|---|-------|--------|--------|--------|-----------|
|   | 0 Día   | Día 5 | 7 días | 10 Día | 14 Día | 17<br>Día |
| 1   | 11,72   | 7,76  | 6,07   | 2,32   | 0,24   | 0,06      |
| 2   | 11,33   | 7,85  | 6,09   | 2,36   | 0,28   | 0,10      |
| 3   | 10,81   | 8,06  | 5,67   | 2,28   | 0,10   | 0,12      |
| 4   | 11,11   | 7,92  | 6,14   | 2,18   | 0,32   | 0,09      |
| 5   | 11,31   | 7,52  | 6,11   | 1,60   | 0,21   | 0,09      |
| 6   | 11,33   | 8,30  | 5,63   | 2,02   | 0,14   | 0,05      |
| 7   | 10,77   | 7,65  | 6,53   | 1,86   | 0,27   | 0,10      |
| 8   | 11,00   | 8,20  | 6,12   | 1,97   | 0,12   | 0,13      |
| Promedio  | 11,17   | 7,91  | 6,05   | 2,07   | 0,21   | 0,09      |
| D.E.  | 0,32  | 0,27  | 0,29   | 0,26   | 0,08   | 0,03      |

Los resultados *in vitro* de ensayo de las trenzas recubiertas esterilizadas de tamaño 2/0 OE del Ejemplo 15, expresado como porcentaje de la fuerza restante, se muestran directamente a continuación en la Tabla 6.

**Tabla 6**

| Trenzas de<br>Ejemplo 15 | Fuerza de porcentaje restante después de la incubación en Tampón de pH 7,27 a 37°C para los tiempos indicados |       |        |        |        |        |
|--------------------------|---|-------|--------|--------|--------|--------|
|                          | 0 Día   | Día 5 | 7 días | 10 Día | 14 Día | 17 Día |
|                          | 100   | 71    | 54     | 19     | 1,9    | 0m8    |

**EJEMPLO 18**

**Prueba de retención de fuerza de rotura *In Vivo***

Las trenzas recubiertas esterilizadas OE de tamaño 2/0, del Ejemplo 15, se sometió a ensayos *in vivo* para evaluar la retención de fuerza de rotura después de la implantación. El ensayo se realizó de una manera convencional. Los resultados de las pruebas se muestran directamente a continuación en la Tabla 7.

**Tabla 7**

| Trenzas de<br>Ejemplo<br>15,<br>número de<br>prueba | Fuerza (en libras) de suturas de tamaño 2/0 en el tiempo indicado<br>después de la implantación |       |        |        |        |        |
|---|---|-------|--------|--------|--------|--------|
|   | 0 Día   | Día 5 | 7 días | 10 Día | 14 Día | 17 Día |
| 1   | 10,54   | 7,44  | 6,22   | 3,02   | 0,10   | -      |
| 2   | 10,86   | 7,41  | 6,01   | 2,28   | 0,14   | -      |
| 3   | 10,79   | 7,65  | 6,10   | 2,90   | 0,18   | -      |
| 4   | 10,33   | 7,37  | 6,14   | 2,91   | 0,27   | -      |
| 5   | 10,06   | 7,72  | 6,59   | 3,16   | 0,25   | -      |
| 6   | 10,86   | 7,79  | 6,32   | 2,80   | 0,12   | -      |
| 7   | 11,10   | 7,46  | 6,04   | 2,57   | 0,15   | -      |
| 8   | 10,56   | 7,73  | 5,87   | 3,07   | 0,11   | -      |
| Promedio  | 10,64   | 7,57  | 6,16   | 2,84   | 0,17   | 0,00   |
| D.E.  | 0,33  | 0,17  | 0,22   | 0,29   | 0,06   | 0,00   |

Los resultados de ensayo en vivo de trenzas recubiertas esterilizadas de tamaño 2/0 OE del Ejemplo 15, expresados como porcentaje de la fuerza restante, se muestran directamente continuación en la Tabla 8.

**Tabla 8**

| Trenzas de<br>Ejemplo 15 | Por ciento de fuerza restante después de la implantación para los<br>tiempos indicados |       |        |        |        |        |
|--------------------------|--|-------|--------|--------|--------|--------|
|                          | 0 Día  | Día 5 | 7 días | 10 Día | 14 Día | 17 Día |
|                          | 100  | 71    | 58     | 27     | 1,6    | 0,0    |

El acuerdo entre los resultados de los ensayos *in vitro* y los resultados de ensayo *in vivo* eran buenos, como se muestra en la Tabla 9 a continuación:

**Tabla 9**

| Trenzas de<br>Ejemplo 15 | Por ciento de fuerza restante |       |        |        |        |        |
|--------------------------|-------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|
|                          | 0 Día                         | Día 5 | 7 días | 10 Día | 14 Día | 17 Día |
| In Vitro                 | 100                           | 71    | 54     | 19     | 1,9    | 0,8    |
| En vivo                  | 100                           | 71    | 58     | 27     | 1,6    | 0,0    |

**Ejemplo 19**

**Absorción total *in vivo***

Las trenzas recubiertas del Ejemplo 14 se sometieron a pruebas *in vivo* para evaluar las

características de reacción de absorción y tejidos. El ensayo se llevó a cabo de una manera convencional.

### **Ejemplo 20**

#### **5 Información para los datos MW en diversas trenzas**

Datos adicionales para las mezclas y dispositivos de la invención hechos de las mezclas inventivas, se muestran en las Tablas 10-12.

10

**Tabla 10**

#### **Procesamiento de Datos de suturas revestidas de triclosán esterilizadas por OE de tamaño 2/0**

| <b>Polímero</b> | <b>Mezcla IV</b> | <b>Temp. de troquel<br/>[°C (°F)]</b> | <b>Tenacidad de hilo<br/>[gpd]</b> | <b>Nº de lote<br/>recubierto</b> |
|-----------------|------------------|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| P20-1           | 1,23             | 216,1(421)                            | 6,60                               | C20-1                            |
| P20-1           | 1,23             | 210,6(411)                            | 5,10                               | C20-2                            |
| P20-2           | 1,18             | 210,6(411)                            | 5,40                               | C20-3                            |
| P20-2           | 1,18             | 221,7(431)                            | 5,90                               | C20-4                            |
| P12-3           | 1,24             | 216,1(421)                            | 6,10                               | C20-5                            |
| P20-3           | 1,24             | 221,7(431)                            | 6,20                               | C20-6                            |
| P20-4           | 1,32             | 227,2(441)                            | 5,90                               | C20-7                            |
| P20-4           | 1,32             | 232,8(451)                            | 5,20                               | C20-8                            |
| P20-3           | 1,24             | 227,2(441)                            | 4,90                               | C20-9                            |

**Tabla 11**

#### **Ensayo de peso molecular de trenza no esteril**

| <b>Muestra<br/>Descripción</b> | <b>M<sub>w</sub><br/>(10<sup>3</sup> g/mol)</b> | <b>M<sub>n</sub><br/>(10<sup>3</sup> g/mol)</b> | <b>M<sub>z</sub><br/>(10<sup>3</sup> g/mol)</b> | <b>M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub></b> | <b>IV<br/>(dL/g)</b> |
|--------------------------------|---|---|---|------------------------------------|----------------------|
| C20-1                          | 43,3  | 15,6  | 76,6  | 2,79                               | 0,99                 |
| C20-2                          | 43,1  | 15,8  | 76,7  | 2,73                               | 0,98                 |
| C20-3                          | 40,6  | 15,7  | 70,9  | 2,60                               | 0,97                 |
| C20-4                          | 41,1  | 16,2  | 71,0  | 2,54                               | 0,94                 |
| C20-5                          | 46,4  | 17,9  | 79,1  | 2,60                               | 0,98                 |
| C20-6                          | 44,5  | 15,9  | 79,1  | 2,80                               | 0,99                 |
| C20-7                          | 46,2  | 16,7  | 81,4  | 2,78                               | 1,01                 |
| C20-8                          | 43,3  | 17,1  | 74,7  | 2,54                               | 0,97                 |
| C20-9                          | 45,9  | 17,8  | 79,5  | 2,60                               | 0,99                 |

**Tabla 12****Ensayo de peso molecular de trenza esterilizada por OE**

| <b>Muestra</b><br><b>Descripción</b> | <b>M<sub>w</sub></b><br><b>(10<sup>3</sup> g/mol)</b> | <b>M<sub>n</sub></b><br><b>(10<sup>3</sup> g/mol)</b> | <b>M<sub>z</sub></b><br><b>(10<sup>3</sup> g/mol)</b> | <b>M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub></b> | <b>IV</b><br><b>(dL/g)</b> |
|--------------------------------------|---|---|---|------------------------------------|----------------------------|
| C20-1S                               | 43,4  | 16,5  | 75,9  | 2,65                               | 0,95                       |
| C20-2S                               | 43,3  | 16,0  | 76,2  | 2,71                               | 0,96                       |
| C20-3S                               | 41,4  | 15,6  | 72,9  | 2,66                               | 0,93                       |
| C20-4S                               | 39,6  | 15,0  | 71,1  | 2,65                               | 0,92                       |
| C20-5S                               | 46,4  | 18,0  | 79,6  | 2,58                               | 0,97                       |
| C20-6S                               | 45,2  | 17,3  | 78,9  | 2,61                               | 0,96                       |
| C20-7S                               | 46,1  | 17,3  | 81,0  | 2,67                               | 0,97                       |
| C20-8S                               | 46,0  | 20,7  | 84,9  | 2,23                               | 0,94                       |
| C20-9S                               | 44,8  | 17,1  | 78,5  | 2,62                               | 0,96                       |

**Ejemplo 21**

5

**Fuerza y comparaciones de rendimiento *In Vitro***

Mezclas poliméricas de la presente invención sobre la base de poli(L-)-lactida-co-glicolida) 10/90 se realizaron en suturas trenzadas de varios tamaños para comparar contra suturas comerciales preparadas a partir de la misma resina de base, poli(L-)-lactida-co-glicolida) 10/90. Estas suturas comerciales habían sido tratadas para lograr un perfil de absorción acelerado: no manteniéndose esencialmente ninguna fuerza a los 14 días después de la implantación y esencialmente absorbida a los 42 días después de la implantación. Los valores de resistencia a la rotura obtenidos en varios tiempos de incubación *in vitro* en las condiciones de ensayo de 37°C y pH 7,27. La comparación de la resistencia a la rotura inicial y la resistencia después de cinco días de incubación *in vitro* a 37°C y pH 7,27 de suturas de diversos tamaños de la presente invención y de suturas similares que consisten esencialmente en el primer componente polimérico se muestran en la Tabla 13. Estos últimos son suturas poli(L-)-lactida-co-glicolida 10/90 comerciales que habían sido tratadas como parte del proceso de fabricación para lograr un perfil de absorción acelerada de esencialmente ninguna fuerza restante a los 14 días post-implantación y esencialmente absorbido a los 42 días después de la implantación.

20

**Tabla 13**

| <b><u>Comparación de resistencia a la rotura de suturas de distintos tamaños de la presente invención y de suturas similares que consisten esencialmente del primer componente polimérico; resistencia inicial del componente y resistencia después de cinco días de incubación <i>in vitro</i> a 37°C y pH 7,27</u></b> |                                    |   |   |   |
|--|------------------------------------|---|---|---|
|  | Sutura de la presente<br>Invención |   | Consta de sutura similares<br>Esencialmente de la Primera<br>El componente polimérico |   |
| Tamaño de sutura USP   | Fuerza inicial [libras]            | Resistencia a los 5 días de Incubación [libras] | Fuerza inicial [libras]   | Resistencia a los 5 días de incubación [libras] |
| Tamaño 1   | 23,70                              | 17,02   | 18,23   | 9,26  |
| Tamaño 0   | 18,60                              | 12,84   | 13,33   | 6,92  |
| Tamaño 2/0   | 13,80                              | 9,85  | 9,71  | 4,90  |
| Tamaño 3/0   | 8,64                               | 6,66  | 6,36  | 3,45  |
| Tamaño 4/0   | 5,90                               | 4,20  | 4,13  | 2,27  |
| Tamaño 5/0   | 3,41                               | 2,33  | 2,36  | 1,15  |
| Tamaño 6/0   | 1,32                               | 0,90  | 1,10  | 0,62  |
| Tamaño 7/0   |                                    |   |   | 0,35  |
| Tamaño 8/0   |                                    |   |   | 0,26  |

Las mediciones del diámetro en las suturas que se muestran arriba fueron de aproximadamente 19, 16, 13, 10, 8, 6, 3,3 2.4 y 1,8 mil para las suturas de tamaños 1,0, 2/0, 3/0, 4/0, 5/0, 6/0, 7/0 y 8/0, respectivamente.

5 Las nuevas composiciones poliméricas bioabsorbibles y mezclas de la presente invención tienen muchas ventajas, incluyendo la provisión de dispositivos médicos que han mejorado las propiedades mecánicas con tasas de absorción precisamente controlables. Las ventajas de las nuevas mezclas poliméricas de la presente invención son también evidentes a partir de los gráficos de los datos en las FIGS. 4-7.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Una mezcla polimérica bioabsorbible, bioreabsorbible o biodegradable, que comprende: una mezcla de un primer componente polimérico y un segundo componente polimérico, en la que el primer componente polimérico tiene un peso molecular promedio en peso de 42.000 daltons a 175.000 daltons, y el segundo componente polimérico tiene un peso molecular promedio en peso de 1.400 daltons a 24.000 daltons, en la que dicho segundo componente polimérico comprende al menos 1.25 % en peso de la mezcla, en la que al menos uno de dichos componentes es al menos parcialmente encapsulado en los extremos por un grupo de ácido carboxílico, en la que el término encapsulado de extremos significa la modificación química de un extremo de la cadena de polímero, y en la que un nivel de ácido de dicha mezcla es 0,3% o superior.
2. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el primer componente polimérico tiene un peso promedio de peso molecular de 75.000 daltons a 100.000 daltons, y el segundo componente polimérico tiene un peso promedio de peso molecular de 4.700 a 5.200 daltons.
3. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el porcentaje de encapsulado de extremos con grupos de ácido carboxílico es de al menos 25 por ciento.
4. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el segundo componente polimérico es al menos parcialmente encapsulado en los extremos con dicho grupo ácido carboxílico.
5. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el porcentaje de encapsulado de extremos con los grupos de ácido carboxílico para el primer componente polimérico es de 0 a 100%, y en la que el porcentaje de encapsulado de extremos con los grupos de ácido carboxílico para el segundo componente polimérico es de 25% a 100%.
6. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que dicho primer y/o segundo componente polimérico es copolímero de poli(lactida-co-glicolida) que comprende 88 % en peso a 92 % en peso de glicolida polimerizada y 8 % en peso a 12 % en peso de lactida polimerizada.
7. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el primer componente polimérico tiene una relación de iniciador de entre 250 y 1200, y el segundo componente polimérico tiene una relación de iniciador de 8 a 100.
8. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el primer componente polimérico y el segundo componente polimérico comprende adicionalmente 3 ppm a 30 ppm de un catalizador.
9. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el primer componente polimérico tiene una viscosidad inherente de 0,9 dL/g a 2,5 dL/g, y el segundo componente polimérico tiene una viscosidad inherente de 0,1 dL/g a 0,65 dL/g, preferiblemente en la que el primer componente polimérico tiene una viscosidad inherente de 1,4 dL/g a 1,7 dL/g, y el segundo componente polimérico tiene una viscosidad inherente de 0,20 dL/g a 0,25 dL/g.
10. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que dicho segundo componente polimérico comprende 1,25 % en peso a 50 % en peso de la mezcla, y en la que un nivel de ácido de dicha mezcla es 0,5% o superior, preferiblemente en la que dicho segundo componente polimérico comprende 12 % en peso a 22 % en peso de la mezcla, y en la que el nivel de ácido de dicha mezcla es 1,2% a 2,2%.
11. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, que tiene un peso molecular promedio de la mezcla de 35.000 daltons a 120.000 daltons, preferentemente un peso promedio de peso molecular de la mezcla de 55.000 daltons a 75.000 daltons.
12. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, que tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 0,8 dL/g a aproximadamente 2 dL/g, preferiblemente una viscosidad inherente de 1,1 dL/g a 1,4 dL/g.
13. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1 que tiene un peso promedio de peso molecular en el que el peso promedio de peso molecular de dicha mezcla de polímero absorbible es persistente durante el procesamiento.
14. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el primer componente polimérico tiene un peso promedio de peso molecular de aproximadamente 80.000 daltons, un nivel de ácido de la mezcla es de 0,3 por ciento a un límite máximo de nivel de ácido, y en la que el límite máximo de nivel de ácido, como una función de una relación de iniciador para el segundo componente polimérico,  $IR_2$ , es 110 que se multiplica por  $IR_2$  elevado a la potencia de 0,983.
15. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el primer componente polimérico tiene el

peso promedio de peso molecular de aproximadamente 120.000 daltons, un nivel de ácido de la mezcla es 0,3 por ciento a un límite máximo nivel de ácido, y en la que el límite máximo de nivel de ácido, como una función de una relación de iniciador para el segundo componente polimérico,  $IR_2$ , es 140 multiplicado por  $IR_2$  elevado a la potencia de 0,994.-

5 16. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, que tiene un nivel de ácido de 0,3 por ciento a un límite máximo de nivel de ácido, en la que el límite de nivel de ácido máximo es 12% cuando  $IR_2$  es 10 y el límite de nivel de ácido máximo es de 6% cuando  $IR_2$  es 20.

10 17. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, que tiene un nivel de ácido de 0,3 por ciento a un límite de nivel de ácido máximo, y en la que el límite de nivel de ácido máximo es 11,6% a 14,5% cuando  $IR_2$  es de aproximadamente 10, y el peso promedio de peso molecular del primer componente polimérico es de entre 80.000 daltons y 120.000 daltons.

15 18. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, que tiene un nivel de ácido de 0,3% a un nivel de ácido máximo de 20% cuando el primer componente polimérico tiene un peso promedio de peso molecular de 80.000 daltons, y en la que el nivel de ácido máximo es de 26,5% cuando el primer componente polimérico tiene un peso promedio de peso molecular de 120.000 daltons.

20 19. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un tercer componente polimérico, en la que dicho tercer componente polimérico se selecciona de entre el grupo que consiste en polímeros no absorbibles, polímeros de absorción rápida, y polímeros de absorción lenta.

25 20. La mezcla de polímeros de la reivindicación 1, en la que el segundo componente polimérico comprende un oligómero absorbible, preferiblemente en el que el primer componente polimérico es un polímero absorbible y el segundo componente de polímero es un oligómero absorbible.

30 21. Un dispositivo médico implantable, que comprende una mezcla de polímeros de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

35 22. El dispositivo médico de la reivindicación 21, en el que dicho dispositivo se recubre con una sustancia médicamente útil, o en el que la mezcla de polímeros se mezcla con una sustancia médicamente útil, preferiblemente en el que dicha sustancia médicamente útil comprende triclosán.

40 23. El dispositivo médico de la reivindicación 21, en el que el dispositivo comprende una sutura, una malla, una tela tejida, una tela no tejida, un tejido de punto, un paquete fibroso, una lámina, una cuerda, o combinaciones de los mismos.

45 24. El dispositivo médico de la reivindicación 23, en el que el dispositivo médico es una sutura y en el que al menos una parte de la sutura comprende una pluralidad de hilos o filamentos, preferiblemente en el que una primera parte de los hilos o filamentos tiene una primera tasa de absorción y una segunda parte de los hilos o filamentos tiene una segunda velocidad de absorción, en el que la segunda tasa es mayor que la primera tasa.

50 25. El dispositivo médico de la reivindicación 23, en el que el dispositivo médico es una sutura y en el que la sutura es un monofilamento.

55 26. El dispositivo médico de la reivindicación 23, en el que el dispositivo médico es una sutura y que comprende adicionalmente un agente antimicrobiano.

60 27. Un método de fabricación de un dispositivo médico implantable, comprendiendo el método las etapas de: proporcionar una mezcla de polímeros de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20; mezclar en seco el primer y segundo componentes poliméricos para obtener una mezcla sustancialmente homogénea; y,

65 procesar dicha mezcla homogénea en un dispositivo médico, preferiblemente en el que dicho procesamiento comprende un procedimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en moldeo por inyección, extrusión en estado fundido, moldeo por soplado, hilado en solución, unión por hilado, soplado en estado fundido, y combinaciones de los mismos

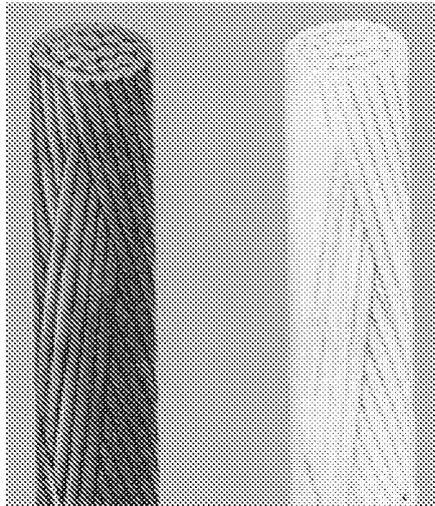


FIG. 1A

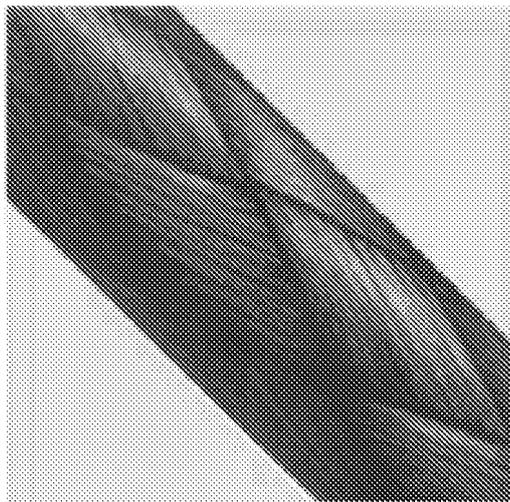


FIG. 1B

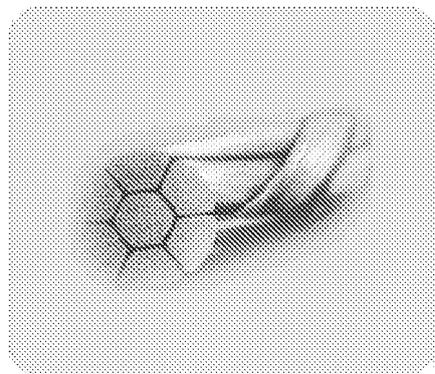
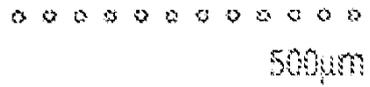
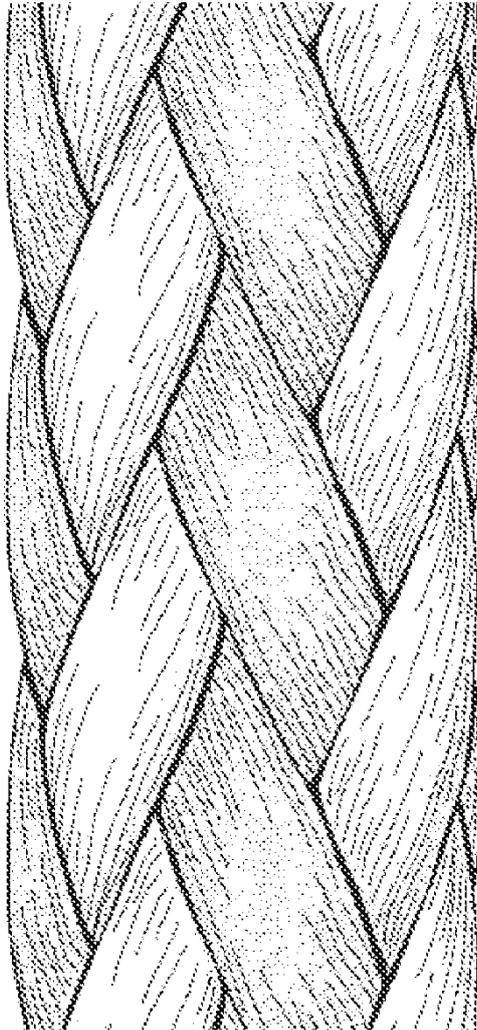
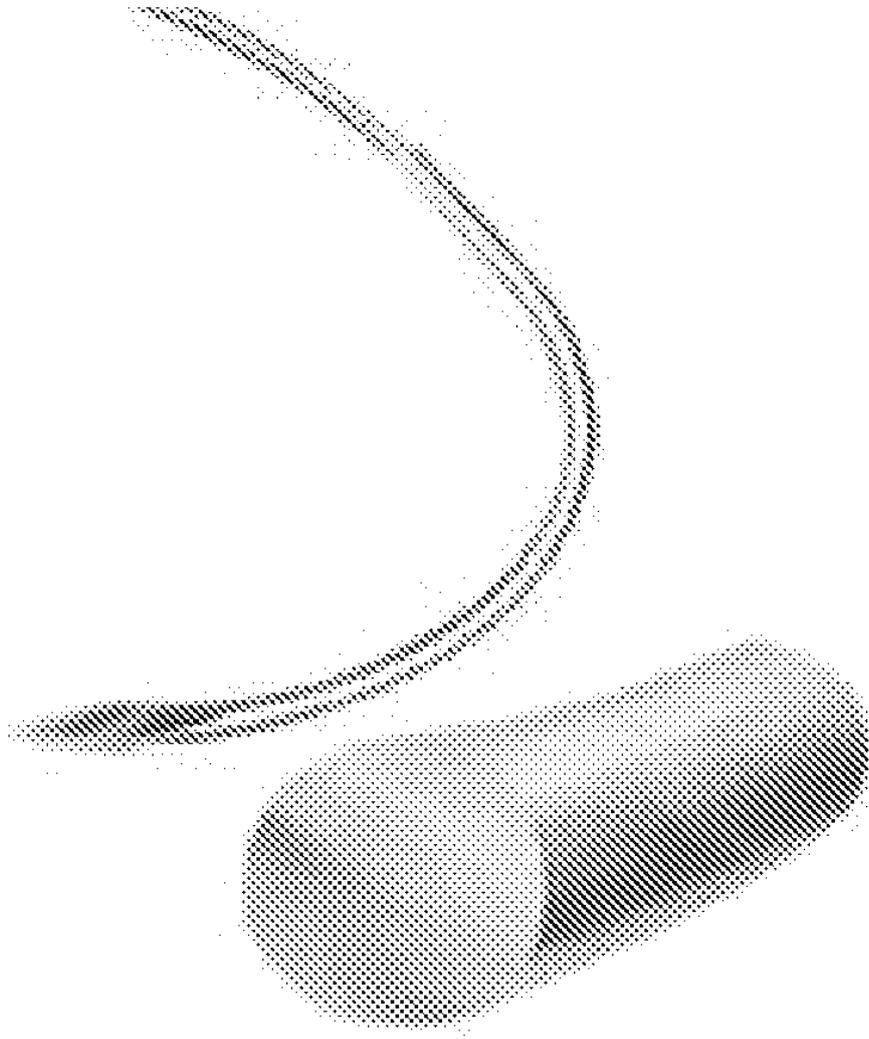


FIG. 1C



**FIG. 1D**



**FIG. 2**

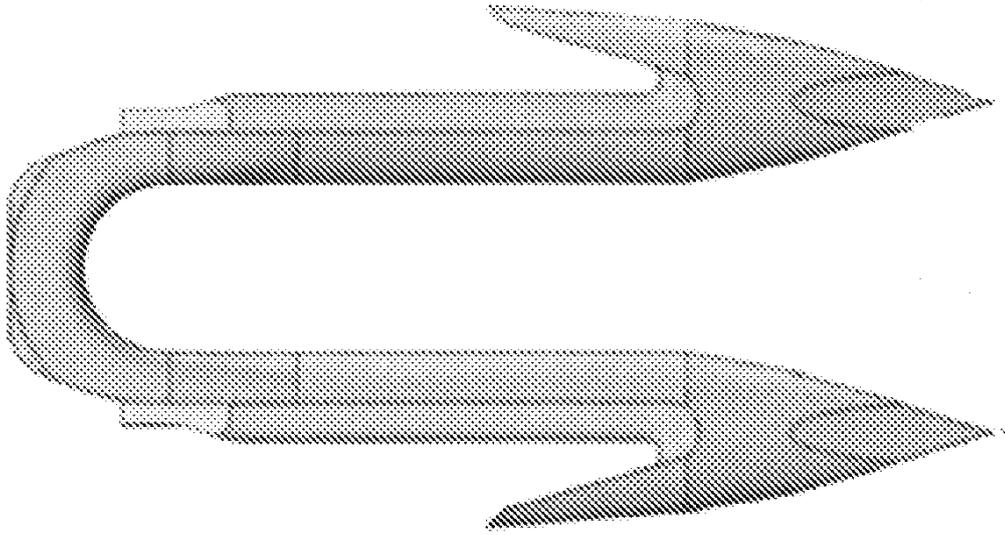


FIG. 3

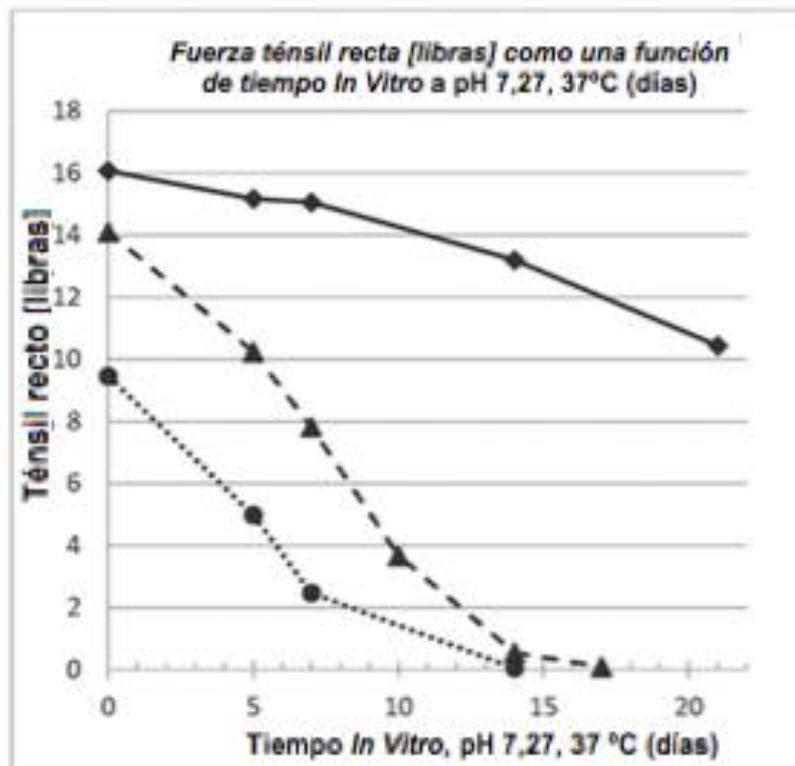


FIG. 4

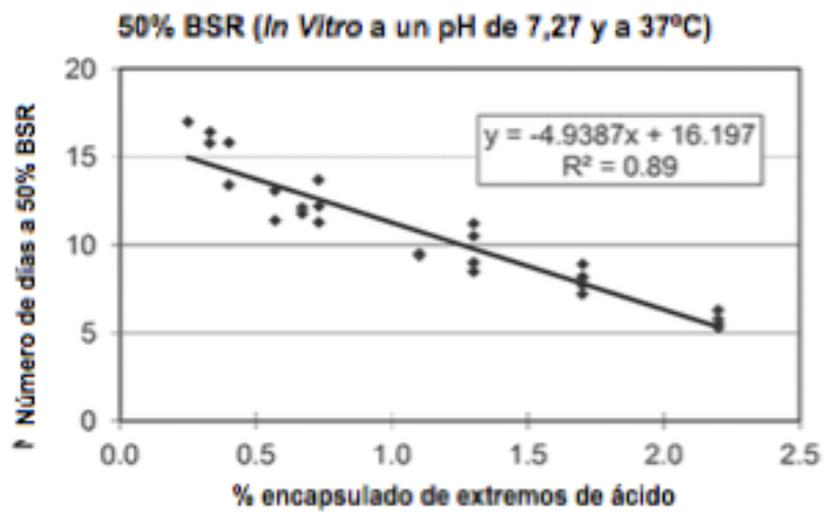


FIG. 5

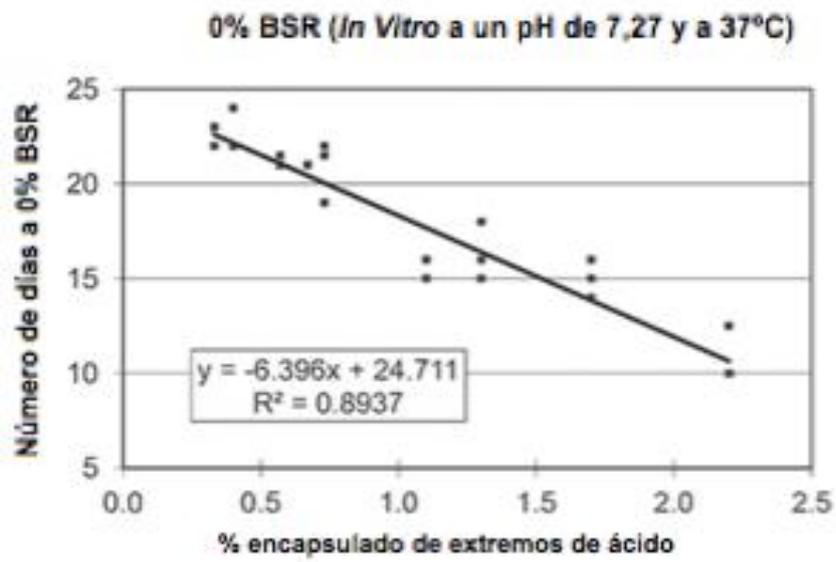


FIG. 6

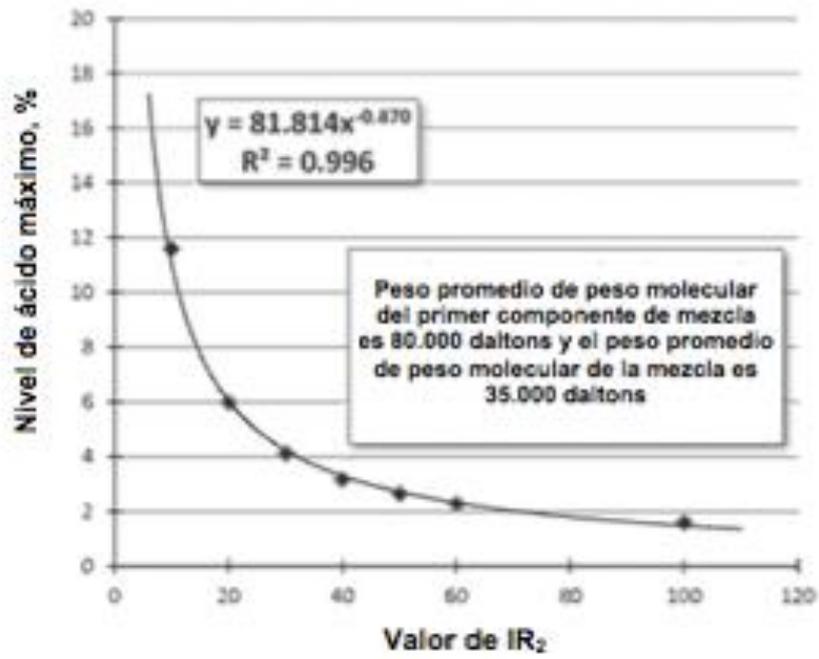


FIG. 7