



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014029242-6 B1



(22) Data do Depósito: 22/05/2013

(45) Data de Concessão: 05/01/2021

(54) Título: BLENDA POLIMÉRICA ABSORVÍVEL, BIORSORVÍVEL OU BIODEGRADÁVEL, DISPOSITIVO MÉDICO IMPLANTÁVEL E MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO IMPLANTÁVEL

(51) Int.Cl.: C08L 67/04; A61B 17/06; A61L 17/12.

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2013 US 13/833,690; 24/05/2012 US 61/651,353.

(73) Titular(es): ETHICON LLC.

(72) Inventor(es): ERNETA MODESTO; DANIEL STEIGER; DENNIS D. JAMIOLKOWSKI.

(86) Pedido PCT: PCT US2013042132 de 22/05/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/177236 de 28/11/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/11/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES DE BLENDA POLIMÉRICA ABSORVÍVEL MECANICAMENTE FORTE COM TAXAS DE ABSORÇÃO PRECISAMENTE CONTROLÁVEIS, MÉTODOS DE PROCESSAMENTO, E PRODUTOS DISSO. A presente invenção refere-se a novas blendas de polímero absorvíveis. As blendas são úteis para a fabricação de dispositivos médicos tendo degradação manipulada e retenção de resistência à ruptura *in vivo*. As blendas consistem em um primeiro componente polimérico absorvível e um segundo componente polimérico absorvível. O peso molecular ponderal médio do primeiro componente polimérico é mais alto que o peso molecular ponderal médio do segundo componente polimérico. Ao menos um dos dígitos componentes tem o terminal de cadeia ao menos parcialmente bloqueado por um grupo de ácido carboxílico. Aspectos adicionais são dispositivos médicos produzidos a partir disso.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**BLENDÁ
POLIMÉRICA ABSORVÍVEL, BIORSORVÍVEL OU
BIODEGRADÁVEL, DISPOSITIVO MÉDICO IMPLANTÁVEL E
MÉTODO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO MÉDICO
IMPLANTÁVEL**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] O campo da técnica à qual esta invenção se refere é a de polímeros absorvíveis, em particular, misturas de polímero absorvíveis úteis para a fabricação de dispositivos médicos, especialmente suturas, possuindo alta resistência mecânica inicial e perda controlada de propriedades mecânicas pós-implantação e/ou tempo de absorção controlado.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Os polímeros absorvíveis e dispositivos médicos produzidos a partir destes polímeros são conhecidos na técnica. Os polímeros absorvíveis convencionais incluem ácido polilático, poli(*p*-dioxanona), ácido poliglicólico, copolímeros de lactídeo, glicolídeo, *p*-dioxanona, carbonato de trimetileno, ϵ -caprolactona, em várias combinações, etc. A química dos polímeros absorvíveis é projetada para que os polímeros se decomponham *in vivo*, por exemplo, por hidrólise, e os subprodutos metabolizados ou de outro modo excretados do corpo do paciente. As vantagens de usar Dispositivos médicos implantáveis produzidos a partir de polímeros absorvíveis são inúmeras e incluem, por exemplo, eliminar a necessidade de cirurgias adicionais para remover um implante após ele servir ao seu propósito. No caso de uma função de fechamento de ferida, quando uma "presença temporária" do implante é desejada, idealmente um suporte pode ser fornecido até o tecido curar.

[0003] Por absorvível entende-se um termo genérico, que pode, também, incluir reabsorvível bioabsorvível, biorreabsorvível, degradável ou biodegradável.

[0004] Os polímeros absorvíveis convencionalmente usados para a fabricação de dispositivos médicos eram, algumas vezes, blendas poliméricas de polímeros absorvíveis e copolímeros manipulados para fornecer características e propriedades específicas ao dispositivo médico fabricado, inclusive taxas de absorção, retenção de propriedades mecânicas (por exemplo, resistência à ruptura) após a implantação, e estabilidade dimensional, etc.

[0005] Há muitos processos convencionais usados para a fabricação de dispositivos médicos a partir de polímeros absorvíveis e misturas de polímero. Os processos incluem modelagem por injeção, fundição do solvente, extrusão, usinagem, corte, e várias combinações e equivalentes. Um método de fabricação particularmente útil e comum é formação térmica usando processos de modelagem por injeção convencionais e processos de extrusão.

[0006] A retenção das propriedades mecânicas após a implantação é frequentemente uma característica muito importante de um dispositivo médico absorvível. O dispositivo precisa reter integridade mecânica até o tecido ter curado suficientemente. Em alguns tecidos corporais, a cura ocorre mais lentamente, exigindo uma retenção estendida da integridade mecânica. Isto está frequentemente associado com um tecido que tem vascularização deficiente. De modo semelhante, há outras situações nas quais um dado paciente pode ser propenso à cura deficiente: por exemplo, o paciente diabético. Há, entretanto, muitas situações nas quais ocorre cura rápida, o que exige o uso de dispositivos médicos de rápida absorção, como suturas; isto está frequentemente associado com uma excelente vascularização. Exemplos de quando estas suturas de rápida absorção podem ser usadas incluem certas cirurgias pediátricas, cirurgia oral, reparo do peritônio após uma episiotomia e sistemas de fechamento de feridas superficiais.

[0007] Quando ocorre cura rápida, o perfil de retenção mecânica do

dispositivo médico poderia refletir uma perda mais rápida nas propriedades. Junto a isto está a taxa de absorção (bioabsorção ou reabsorção), isto é, o tempo necessário para o dispositivo médico desaparecer do sítio cirúrgico.

[0008] Um método que foi explorado para se obter a rápida perda de propriedades mecânicas é o uso de pré-hidrólise e/ou irradiação gama. Por exemplo, Hinsch et al., em EP 0 853 949 B1, descrevem um processo para reduzir o período de reabsorção de material de sutura cirúrgico reabsorvível e hidrolisável, em que o material da sutura cirúrgica é incubado em um tampão de hidrólise tendo um índice de pH na faixa de 4 a 10, durante um período na faixa de 10 horas a 100 horas, a uma temperatura na faixa de 30°C a 65°C.

[0009] De modo a encurtar o período de absorção do material de sutura absorvível, conhece-se também irradiar o material de sutura durante a fabricação, por exemplo, através de irradiação gama Co-60. Este processo de irradiação produz defeitos na estrutura polimérica do material de sutura, resultando em uma redução acelerada da resistência à tração e um período de absorção encurtado *in vivo* após implantação do material de sutura. Usar irradiação gama em um ambiente de fabricação de modo a ajustar com segurança os tempos de absorção *in vivo* e controlar a perda de propriedades mecânicas após a implantação é frequentemente difícil por uma variedade de razões. Estas razões incluem a alta precisão necessária, e a lesão não intencionada a outras propriedades importantes como descoloração.

[00010] É bem conhecido, entretanto, que estes tratamentos de pré-hidrólise e irradiação gama podem ter um efeito negativo sobre as propriedades mecânicas do dispositivo. Consequentemente, e por exemplo, suturas que são consideradas como de rápida absorção têm frequentemente menor resistência inicial do que suas suturas de absorção padrão correspondentes.

[00011] Em certos procedimentos cirúrgicos, as propriedades mecânicas, particularmente a resistência à tração, do dispositivo de fechamento do ferimento são clinicamente muito importantes; nestes dispositivos para o fechamento de ferimentos, como suturas, uma alta resistência é geralmente de preferência. A sutura trançada de rápida absorção disponível para comercialização vendida pela ETHICON, Inc., Somerville, NJ, EUA 08876, e conhecida como sutura VICRYL RAPIDE™ (poliglactina 910) tem uma resistência à tração de cerca de 60 por cento do correspondente de absorção padrão, sutura VICRYL™ revestida (poliglactina 910).

[00012] Existe uma necessidade contínua nesta técnica por dispositivos médicos inovadores que percam suas propriedades mecânicas rapidamente e sejam absorvidos rapidamente, mas que ainda forneçam altas propriedades mecânicas iniciais, se aproximando daquelas mostradas por seus correspondentes de absorção padrão.

[00013] Tem havido tentativas na técnica anterior de abordar o problema de absorção rápida. Rose e Hardwick em US 7.524.891 descrevem a adição de certos ácidos carboxílicos e seus derivados e anidridos ao ácido polilático) para fazer blendas homogêneas, que mostram uma absorção mais rápida. Deve-se observar que eles limitam a quantidade do aditivo a 10 por cento, em peso. Eles descrevem claramente um sistema no qual o aditivo é misturado completamente e não é reativo com o ácido polilático para criar um derivado.

[00014] Tem havido tentativas na técnica anterior de abordar o problema de resistência aprimorada. Por exemplo, Brown, na publicação de pedido de Patente US nº 2009/0274742 A1, intitulada "Multimodal High Strength Devices And Composites", (mais adiante neste documento chamada de "742") revela um dispositivo biodegradável multimodal implantável e orientado que compreende uma blenda de um primeiro componente polimérico que tem um primeiro peso molecular

junto com pelo menos um segundo componente polimérico que tem um peso molecular que é menor que o do primeiro componente, sendo que os componentes poliméricos na blenda estão em orientação uniaxial, biaxial ou triaxial. Brown fala de obter propriedades mecânicas superiores em blendas de polilactídeo de alto peso molecular (por exemplo, IV = 4,51 dL/g) com versões de peso molecular muito menor deste polímero (peso molecular = 5.040 Da, Mn = 3.827 Da), mas mostra apenas um aumento no módulo e nenhum aumento no estresse máximo. Adicionalmente, Brown no documento '742 menciona uma taxa de absorção mais rápida em comparação ao polilactídeo de alto peso molecular quando um aditivo é misturado em uma quantidade de no máximo 10%, em peso dos componentes poliméricos.

[00015] Uma composição polimérica bioabsorvível bimodal é revelada na publicação de pedido de patente US 2007/0149640 A1. A composição inclui uma primeira quantidade de um polímero bioabsorvível polimerizado de modo a ter uma primeira distribuição de pesos moleculares e uma segunda quantidade do dito polímero bioabsorvível polimerizada de modo a ter uma segunda distribuição de pesos moleculares tendo um peso molecular ponderal médio entre cerca de 20.000 a cerca de 50.000 Dalton. A razão de peso molecular ponderal médio entre a dita primeira distribuição de pesos moleculares e a dita segunda distribuição de pesos moleculares é de ao menos cerca de dois para um, sendo que uma blenda substancialmente homogênea das ditas primeira e segunda quantidades do dito polímero bioabsorvível é formada em uma razão de entre cerca de 50/50 a cerca de 95/5 por cento, em peso. Também são revelados um dispositivo médico e um método para fabricação de um dispositivo médico.

[00016] Em US 2009/0118241 A1, é revelada uma composição polimérica bioabsorvível bimodal. A composição inclui uma primeira quantidade de um polímero bioabsorvível polimerizado de modo a ter

uma primeira distribuição de pesos moleculares e uma segunda quantidade do dito polímero bioabsorvível polimerizada de modo a ter uma segunda distribuição de pesos moleculares tendo um peso molecular ponderal médio entre cerca de 10.000 a cerca de 50.000 Dalton. A razão de peso molecular ponderal médio entre a dita primeira distribuição de pesos moleculares e a dita segunda distribuição de pesos moleculares é de ao menos cerca de dois para um, sendo que uma blenda substancialmente homogênea das ditas primeira e segunda quantidades do dito polímero bioabsorvível é formada em uma razão de entre cerca de 50/50 a cerca de 95/5 por cento, em peso. Também são revelados um dispositivo médico, um método para fabricação de um dispositivo médico e um método de fiação via fusão e sopro ("melt blow") de uma blenda polimérica semicristalina.

[00017] Embora estas misturas de polímero sejam conhecidas, existe uma necessidade contínua nesta técnica por materiais poliméricos absorvíveis inovadores tendo taxas de absorção precisamente controláveis, que fornecem um dispositivo médico com características aprimoradas, inclusive rigidez, manutenção da resistência *in vivo* (*in situ*), estabilidade dimensional, capacidade de absorção *in vivo*, e capacidade de fabricação; há uma necessidade específica por uma absorção acelerada e perda acelerada das propriedades mecânicas após a implantação enquanto altas propriedades mecânicas iniciais ainda são mostradas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00018] É um objeto da presente invenção fornecer misturas de polímero absorvíveis inovadoras que podem ser usadas em processos de fabricação para produzir dispositivos médicos absorvíveis inovadores e componentes de dispositivos médicos por processos em fusão, como extrusão ou modelagem por injeção. Quando o dispositivo médico está sob a forma de uma sutura, a dita sutura tem propriedades mecânicas

superiores (por exemplo, alta resistência à ruptura) no momento da implantação, assim como durante o período crítico de cura do ferimento, que é, por exemplo, cerca de 5 a 7 dias após a implantação, quando comparada a uma sutura convencional com composição comparável. Quando o dito período crítico de cura do ferimento termina, a dita sutura mostra uma perda rápida, porém controlada das propriedades mecânicas dentro de, por exemplo, aproximadamente 14 dias após a implantação, e uma absorção rápida, porém controlada dentro de, por exemplo, aproximadamente 42 dias após a implantação.

[00019] Consequentemente, uma nova composição de blenda polimérica absorvível é revelada. A blenda polimérica é uma mistura de um primeiro componente polimérico absorvível e um segundo componente polimérico absorvível, sendo que o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio maior que o peso molecular ponderal médio do segundo componente polimérico, e em que ao menos um dentre os ditos componentes tem o terminal de cadeia ao menos parcialmente bloqueado por um grupo de ácido carboxílico.

[00020] O segundo componente polimérico que tem peso molecular ponderal médio inferior pode também ser caracterizado como um oligômero ou um componente oligomérico.

[00021] Em um aspecto da presente invenção, a blenda polimérica absorvível compreende um primeiro componente polimérico absorvível compreendendo cerca de 65 por cento, em peso, a cerca de 97,5 por cento, em peso, de um polímero de glicolídeo ou um copolímero de lactídeo/glicolídeo contendo cerca de 0 mol por cento a cerca de 20 mol por cento de lactídeo polimerizado, e cerca de 80 mol por cento a cerca de 100 mol percentual de glicolídeo polimerizado. O segundo componente polimérico absorvível é um polímero de glicolídeo ou um copolímero de lactídeo/glicolídeo contendo cerca de 0 mol por cento a cerca de 20 mol por cento de lactídeo polimerizado, e cerca de 80 mol por

cento a cerca de 100 mol percentual de glicolídeo polimerizado.

[00022] Um outro aspecto da presente invenção é uma composição de blenda polimérica absorvível termicamente processada. A blenda polimérica tem um primeiro componente polimérico absorvível e um segundo componente polimérico absorvível. Sendo que o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio maior que o peso molecular ponderal médio do segundo componente polimérico, e em que ao menos um dentre os ditos componentes tem o terminal de cadeia ao menos parcialmente bloqueado por um grupo de ácido carboxílico.

[00023] Ainda outro aspecto da presente invenção é um dispositivo médico absorvível inovador. O dispositivo médico compreende uma blenda polimérica absorvível de um primeiro componente polimérico absorvível e um segundo componente polimérico absorvível. Sendo que o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio maior que o peso molecular ponderal médio do segundo componente polimérico, e em que ao menos um dentre os ditos componentes tem o terminal de cadeia ao menos parcialmente bloqueado por um grupo de ácido carboxílico.

[00024] Ainda outro aspecto da presente invenção é um método para a fabricação de um dispositivo médico. O método inclui as etapas de processar uma blenda polimérica absorvível. A blenda polimérica tem um primeiro componente polimérico absorvível e um segundo componente polimérico absorvível. Sendo que o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio maior que o peso molecular ponderal médio do segundo componente polimérico, e em que ao menos um dentre os ditos componentes tem o terminal de cadeia ao menos parcialmente bloqueado por um grupo de ácido carboxílico.

[00025] Aspectos adicionais da presente invenção incluem o dispositivo médico e o método acima descritos, em que a blenda polimérica é

termicamente processada. A blenda pode ser produzida por processos térmicos e artigos podem ser produzidos a partir da blenda por processos térmicos.

[00026] Esses e outros aspectos e vantagens da presente invenção ficarão mais aparentes a partir da seguinte descrição e dos desenhos em anexo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00027] As FIGS. 1A a 1D ilustram várias construções de suturas trançadas.

[00028] A FIG. 2 é uma ilustração de uma sutura monofilamento junto com uma agulha cirúrgica.

A FIG. 3 é uma ilustração de uma adesão cirúrgica moldada.

[00029] A FIG. 4 é um gráfico de resistência à ruptura como uma função do tempo de implantação para uma sutura multifilamento de poli(lactídeo-co-glicolídeo) com absorção normal da técnica anterior, uma sutura multifilamento de poli(lactídeo-co-glicolídeo) de absorção rápida da técnica anterior, e uma sutura multifilamento de poli(lactídeo-co-glicolídeo) de absorção rápida da presente invenção.

[00030] A FIG. 5 é um gráfico do tempo necessário em um tampão aquoso a um pH de 7,27 e 37 graus centígrados para uma sutura multifilamento de poli(lactídeo-co-glicolídeo) alcançar uma queda na resistência à ruptura inicial de 50 por cento, como uma função do nível de ácido presente.

[00031] A FIG. 6 é um gráfico do tempo necessário em um tampão aquoso a um pH de 7,27 e 37 graus centígrados para uma sutura multifilamento de poli(lactídeo-co-glicolídeo) alcançar uma queda na resistência à ruptura inicial de 100 por cento, como uma função do nível de ácido presente.

[00032] A FIG. 7 é um gráfico do nível de ácido máximo vs. o valor de IR_2 .

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00033] Deve ser evidente a um versado na que o nível de ácido pode ser expresso por uma variedade de métodos. Estes incluem miliequivalentes por grama (meq/gram). Pretendemos definir o conceito de um nível de ácido a ser utilizado aqui. Determina-se o número de mols de grupos de ácido carboxílico ligados às cadeias da resina em consideração. Se a resina for uma polilactona, determina-se o número de mols de monômero de lactona incorporado na dita resina. O nível de ácido é definido na presente invenção como o número de mols dos ditos grupos de ácido carboxílico ligados às cadeias, dividido pelo número de mols do dito monômero de lactona incorporado na dita resina. No caso de resinas contendo unidades de repetição poliméricas não formadas por lactonas, o número de mols de unidades de repetição será incluído.

[00034] Desta forma, se uma resina fosse formada contendo 90 mols de glicolídeo polimerizado e 10 mols de lactídeo polimerizado e tivesse grupos finais correspondentes a 1,7 mols de grupos de ácido carboxílico, pode-se calcular que a resina tinha um nível de ácido de 1,7 por cento $[100 \times 1,7 / (90 + 10) = 1,7]$. Em outro exemplo, se a resina fosse formada contendo 81 mols de glicolídeo polimerizado, 9 mols de lactídeo polimerizado, e 10 mols de unidades de repetição de adipato de hexametileno, e tivesse grupos finais correspondentes a 2,0 mols de grupos de ácido carboxílico, pode-se calcular que esta segunda resina tinha um nível ácido de 2,0 por cento $[100 \times 2,0 / (81 + 9 + 10) = 2,0]$.

[00035] Para uma sutura cirúrgica com base em um poliglicolídeo ou um copolímero rico em glicolídeo, o nível de ácido mínimo é 0,3 por cento e o nível de ácido máximo que pode ser incorporado e ainda permite altas propriedades mecânicas depende do peso molecular do componente da blenda com menor peso molecular. Quando o componente com menor peso molecular é misturado com um componente da blenda de peso molecular mais alto possuindo um peso molecular

ponderal médio de 80.000 Daltons, o limite do nível de ácido máximo é de aproximadamente 12 por cento quando a razão de iniciador para o valor do componente da blenda de menor peso molecular, IR_2 , é 10; quando IR_2 é 20, o limite do nível de ácido máximo é de aproximadamente 6 por cento.

[00036] Nós determinamos que quando o componente de menor peso molecular é misturado com um componente da blenda de peso molecular mais alto que possui um peso molecular ponderal médio de 80.000 Daltons, o limite do nível de ácido máximo como uma função da razão de iniciador para o valor do componente da blenda de menor peso molecular, IR_2 , pode ser descrito pela seguinte expressão:

$$\text{Nível de ácido máximo} = 110 \times IR_2^{-0,983} \quad (1)$$

[00037] Nós determinamos que quando o componente de menor peso molecular é misturado com um componente da blenda de peso molecular mais alto que possui um peso molecular ponderal médio de 120.000 Daltons, o limite do nível de ácido máximo como uma função da razão de iniciador para o valor do componente da blenda de menor peso molecular, IR_2 , pode ser descrito pela seguinte expressão:

$$\text{Nível de ácido máximo} = 140 \times IR_2^{-0,994} \quad (2)$$

[00038] A razão de iniciador, IR , é definida como a razão entre o número de mols de iniciador dividido pelo total de mols de monômeros. IR_1 se refere à razão de iniciador do primeiro componente da blenda e IR_2 se refere à razão de iniciador do segundo componente da blenda.

[00039] Em algumas modalidades da presente invenção, valores de IR_1 podem situar-se na faixa de cerca de 250 a cerca de 1.200 e os valores de IR_2 podem situar-se na faixa de cerca de 8 a cerca de 100.

[00040] Desta forma, a quantidade máxima de ácido que pode ser incorporada nas novas blendas da presente invenção depende do valor de IR_2 , assim como o peso molecular do componente da blenda de peso molecular mais alto. Então, quando o valor de IR_2 for 10, o valor ácido

máximo é cerca de 12 por cento quando o peso molecular ponderal médio do componente de alto peso molecular for 80.000 Daltons, é cerca de 14 por cento quando o peso molecular ponderal médio do componente de alto peso molecular for 120.000 Daltons. De modo correspondente quando o valor de IR_2 for 20, o valor ácido máximo é cerca de 6 por cento quando o peso molecular ponderal médio do componente de alto peso molecular for 80.000 Daltons, é cerca de 7 por cento quando o peso molecular ponderal médio do componente de alto peso molecular for 120.000 Daltons.

[00041] Com valores mais baixos de IR_2 , níveis de ácido maiores que um máximo são possíveis. Por exemplo, níveis de ácido máximos de cerca de 20 por cento quando o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de 80.000 Daltons, e sendo que o nível de ácido máximo é cerca de 26,5% quando o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de 120.000 Daltons.

[00042] As novas misturas de polímero da presente invenção são produzidas a partir de (co)polímeros e (co)oligômeros de poliéster absorvível. De preferência, um dos componentes da blenda é um copolímero de glicolídeo/lactídeo. Outro componente da blenda é um co-oligômero de glicolídeo/lactídeo com um número substancial de grupos terminais ácidos na natureza.

[00043] O copolímero de glicolídeo/lactídeo será fabricado de uma forma convencional. Um método de fabricação preferencial é o seguinte. Monômeros de lactona são carregados junto com um iniciador alcoólico, um catalisador adequado, e um corante, se for desejado, em um reator de recipiente agitado convencional. Após purga para remover o oxigênio, sob uma atmosfera de nitrogênio, os reagentes são aquecidos com agitação para conduzir uma polimerização por abertura de anel. Depois de um tempo adequado, a resina formada é descarregada e dimensionada adequadamente. As partículas de resina são submetidas a um

processo de desvolatilização e são subsequentemente armazenadas sob vácuo. A quantidade em mol por cento de glicolídeo polimerizado e lactídeo polimerizado no copolímero rico em glicolídeo útil nas novas blendas da presente invenção pode ser variado para fornecer as características desejadas. Tipicamente, a quantidade em mol por cento de glicolídeo polimerizado no polímero rico em glicolídeo será de cerca de 80 por cento a cerca de 100 por cento, mais tipicamente, cerca de 85 por cento a cerca de 95 por cento, e de preferência, cerca de 88 por cento a cerca de 92 por cento. Quando o glicolídeo polimerizado no polímero rico em glicolídeo é 100 por cento, o polímero é poliglicolídeo; poliglicolídeo é preferencial para algumas aplicações cirúrgicas. Tipicamente, a quantidade em mol por cento de lactídeo polimerizado no copolímero rico em glicolídeo será de cerca de 0 por cento a cerca de 20 por cento, mais tipicamente, cerca de 5 por cento a cerca de 15 por cento, e de preferência, cerca de 8 por cento a cerca de 12 por cento.

[00044] Observamos que os polímeros da presente invenção podem ser produzidos usando catalisadores à base de metal como catalisadores de estanho ou catalisadores de titânio. Os catalisadores de estanho incluem octoato estanoso e cloreto estanoso. Observamos ainda que o nível de catalisador está vantajosamente na faixa de cerca de 3 a 30 ppm, com base no teor de metal.

[00045] As respectivas quantidades dos componentes poliméricos de maior e menor peso molecular presentes nas novas blendas da presente invenção será suficientemente eficaz para fornecer as características e propriedades desejadas. As novas blendas poliméricas absorvíveis da presente invenção conterão tipicamente cerca de 1,25 %, em peso a cerca de 50 %, em peso do componente de menor peso molecular, mais tipicamente, cerca de 12 %, em peso a cerca de 22 %, em peso. O componente de peso molecular mais alto formará tipicamente o restante das blendas.

[00046] A tabela 1 descreve parâmetros e intervalos para as novas misturas de polímero da presente invenção. Ao longo deste pedido, IV_1 se refere à viscosidade inherente do componente da blenda 1, IV_2 se refere à viscosidade inherente do componente da blenda 2, IV_{BLEND} se refere à viscosidade inherente da blenda. De maneira similar, M_{p1} se refere ao peso molecular ponderal médio do componente da blenda 1, M_{p2} se refere ao peso molecular ponderal médio do componente da blenda 2, M_{pBLEND} se refere ao peso molecular ponderal médio da blenda e M_{pFIBRA} se refere ao peso molecular ponderal médio da fibra. As medições de viscosidade inherente foram feitas a uma concentração de aproximadamente 0,1 g/dL a 25°C em hexafluoroisopropanol (HFIP).

Tabela 1

Fator	Dimensões	Mínimo Valor	Faixa de ope- ração preferen- cial	Valor Máx
IV_1		0,9	1,4 a 1,7 Preferencial: 1,45 a 1,55	2,5
IV_2	dL/g	0,1	0,20 a 0,25 Preferencial: 0,22 a 0,23	0,65
IV_{BLEND}		0,8	1,1 a 1,4 O mais fre- quentemente observado: 1,15 a 1,25	2

IV _{FIBRA}		0,5	0,90 a 1,05 O mais frequentemente observado: 0,95 a 1,0	1,8
M _{p1}		42.000	75.000 a 100.000 O mais frequentemente selecionado: 80.000 a 90.000	175.000
M _{p2}	Daltons	1.400	4.700 a 5.200 O mais frequentemente selecionado: 4.800 a 5.000	24.000
M _{pBLEND}		35.000	55.000 a 75.000 O mais frequentemente observado: 58.000 a 65.000	120.000
M _{pFIBRA}		18.000	40.000 a 55.000 O mais frequentemente observado: 42.000 a 46.000	100.000

Níveis de ácido	Porcentagem	0,3	1,2 a 2,2 O mais fre- quentemente 1,7	23, quando misturado com uma resina com um M_p de 80 k Dalton ⁽¹⁾ 28, quando misturado com uma resina com um M_p de 120 k Dalton ⁽¹⁾
Porcentagem em peso do componente de baixo peso molecular	Porcentagem	1,25 (presu- mindo um IR_2 de 5)	12 a 22 (usando um IR_2 de 20)	Aproximada- mente 50 por cento, em pe- so ⁽¹⁾

(1) Os níveis de ácido máximos dependem da aplicação particular (sutura, etc.), o M_p do componente de alto peso molecular, E do valor de IR_2

(2) Embora IV_{FIBRA} , e M_p_{FIBRA} sejam mencionados na TABELA 1, estes designadores se aplicariam a qualquer dispositivo médico produzido a partir das blendas poliméricas da invenção, não apenas fibras

[00047] Em alguns casos, os artigos podem ser produzidos diretamente a partir dos componentes da blenda por processos térmicos; um exemplo disto inclui extrusão por fusão direta de uma mistura física dos componentes da blenda ou moldagem por injeção direta de uma mistura física dos componentes da blenda. Para ser claro, uma mistura física dos componentes da blenda é introduzida no depósito alimentador de suprimento do equipamento de formação, extrusora, moldadora por injeção, etc.

[00048] Quatro blendas individuais da presente invenção foram feitas e convertidas em fios através de extrusão e orientação de multifilamento. Os fios foram adicionalmente processados em tranças com tamanho 2/0. As quatro blendas foram feitas para ter um nível de ácido de 1,7 por cento, similar ao que é descrito nos exemplos. As tranças foram revestidas para fornecer lubricidade e uma quantidade relevante de agente bacteriano triclosan; as tranças revestidas foram esterilizadas por óxido de etileno (EO).

[00049] As medições de viscosidade inerente das misturas de polímero e as tenacidades dos fios produzidos a partir disso, assim como dados de peso molecular, conforme coletado a partir de cromatografia de permeação em gel (GPC) e medições de IV feitas nas tranças correspondentes estão resumidas nas tabelas 10 a 12. Ao longo deste pedido, M_p se refere ao peso molecular ponderal médio, M_n se refere ao peso molecular numérico médio e M_z se refere ao peso molecular médio z.

[00050] As amostras de GPC foram dissolvidas em hexafluoro-isopropanol (HFIP) a aproximadamente 2 mg/ml. Após todo o sólido ter dissolvido, cada solução foi filtrada por um disco de filtro de 0,45 μm para o interior de um frasco de GPC para análise. O sistema GPC/MALLS utilizado para a análise compreendeu um HPLC Waters 2695, um refratômetro Wyatt Optilab rEX, e um Detector de dispersão multi-ângulo da luz por laser Wyatt HELEOS II. Duas colunas PL HFIPgel (9 μm , 300 mm X 7,5 mm i.d.) da Polymer Laboratories foram usadas para a separação. A temperatura da coluna foi ajustada a 40°C. HFIP com brometo de lítio a 0,01 M (LiBr) (0,2% v/v de H₂O) foi utilizado como a fase móvel e foi liberado a uma taxa de fluxo constante de 0,7 ml/min. O volume de injeção foi 70 μl . Ambos os programas Empower (Waters) e Astra (Wyatt) foram usados para operação dos instrumentos e análise dos dados.

[00051] Os dados de peso molecular coletados do GPC e as medições de viscosidade inerente para as tranças acima após esterilização com EO são mostrados abaixo na tabela 12.

[00052] O homopolímero de poliglicolídeo ou o copolímero de glicolídeo/lactídeo rico em glicolídeo pode ser caracterizado por análise química. Estas características incluem, mas não se limitam a, uma faixa de viscosidade inerente de cerca de 0,8 a cerca de 2 dL/g, conforme medido em hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25°C e a uma concentração de 0,1 g/dL para a resina da blenda polimérica da invenção. A análise por cromatografia de permeação em gel demonstrou um peso molecular ponderal médio que varia de aproximadamente 35.000 a 120.000 Dalton. Deve ser compreendido que resinas de peso molecular mais alto podem ser empregadas, contanto que o equipamento de processamento utilizado para formar a blenda e para formar o dispositivo médico sejam capazes de manejar as viscosidades de material fundido para estes pesos moleculares mais elevados, e podem ser desejáveis para determinadas aplicações. Por exemplo, em algumas aplicações, uma resina com uma viscosidade inerente de 2,5 dL/g pode ser necessária para produzir dispositivos médicos que requerem certas características, como a resistência mais alta. As novas misturas de polímero da presente invenção terão tipicamente uma transição de fusão de aproximadamente 185 a 224°C, uma faixa de temperatura de transição vítreo de cerca de 35°C a cerca de 45°C, e um nível de cristalinidade de cerca de 30 a cerca de 50 por cento.

[00053] Análise de ressonância magnética nuclear confirmou que a resina copolimérica seca é um copolímero aleatório de glicolídeo e lactídeo. Deve ser compreendido que diferentes isômeros de lactídeo podem ser usados, como L(-)-lactídeo ou D(+)-lactídeo ou *meso*-lactídeo.

[00054] As características das misturas de polímero da presente

invenção serão suficientemente eficazes para fornecer as propriedades físicas necessárias para permitir aos dispositivos cirúrgicos funcionarem conforme desejado, ainda que percam estas propriedades mecânicas em uma velocidade mais rápida do que os polímeros absorvíveis sintéticos convencionais de composição semelhante.

[00055] Com o propósito deste pedido, desejamos definir o termo de bloqueio ("capping") ou bloqueio terminal ("end-capping"). Bloqueio ("capping") ou bloqueio terminal ("end-capping") é a modificação química das terminações da cadeia polimérica. Estes termos também se referem à modificação química das terminações da cadeia de polímeros ou oligômeros de baixo peso molecular. Para fins de esclarecimento vamos considerar polimerização por abertura de anel onde se começa com um iniciador e monômeros de lactona. Vamos primeiro considerar um iniciador de álcool monofuncional como 1-dodecanol. Nesse caso, as cadeias poliméricas resultantes têm uma funcionalidade alquila em uma extremidade e uma funcionalidade alcoólica na outra. Pode-se agora modificar quimicamente a funcionalidade alcoólica para uma funcionalidade carboxílica. Isto pode ser convenientemente realizado mediante reação da extremidade de cadeia alcoólica com um anidrido cíclico, como anidrido diglicólico ou anidrido succínico. Para os propósitos deste pedido, podemos descrever este polímero como tendo terminal de cadeia bloqueado com uma funcionalidade de ácido carboxílico.

[00056] De maneira similar, pode-se considerar o uso de um iniciador contendo tanto uma funcionalidade de ácido carboxílico quanto um grupo álcool, como ácido glicólico. Nesse caso, as cadeias poliméricas resultantes têm uma funcionalidade de ácido carboxílico em uma extremidade e uma funcionalidade alcoólica na outra. Novamente, pode-se agora modificar quimicamente a funcionalidade alcoólica para uma funcionalidade de ácido carboxílico. Para os propósitos deste pe-

dido, podemos descrever este polímero como tendo terminal de cadeia bloqueado com uma funcionalidade de ácido carboxílico. Para esclarecer, não consideramos que o polímero iniciado em ácido glicólico tenha o terminal de cadeia bloqueado até sua extremidade ser convertida em um ácido carboxílico, por exemplo, por reação adicional com um anidrido cíclico.

[00057] Finalmente, pode-se considerar usar um iniciador contendo duas funcionalidades álcool, como dietilenoglicol. Nesse caso, as cadeias poliméricas resultantes têm funcionalidades alcoólicas em ambas as extremidades. Pode-se agora modificar quimicamente ambas as funcionalidades alcoólicas em funcionalidades de ácido carboxílico. Para os propósitos deste pedido, podemos descrever os últimos dois polímeros como tendo o terminal de cadeia bloqueado com uma funcionalidade de ácido carboxílico.

[00058] Deve ficar claro aos versados na técnica que o bloqueio pode ser alcançado de várias formas. Estas poderiam incluir também, por exemplo, oxidação direta das extremidades de cadeia.

[00059] Em uma modalidade da presente invenção, a blenda polimérica contém um corante convencional. O corante deve ser um aceitável para uso clínico; isto inclui, mas não se limita a D&C violeta n° 2 e D&C azul n° 6 e combinações similares dos mesmos. Deve-se observar que um ou mais dos componentes da blenda podem ser tingidos ou o corante pode ser introduzido durante o estágio de composição da blenda. Adicionalmente, em outra modalidade, um componente polimérico da blenda poderia ser colorido com um primeiro corante em uma dada concentração, e o segundo componente polimérico colorido com o mesmo ou outro corante em uma concentração igual ou diferente.

[00060] As novas misturas de polímero da presente invenção podem ser fabricadas a partir dos componentes individuais com o uso de uma variedade de processos convencionais usando equipamento de pro-

cessamento convencional. Exemplos de processos de fabricação incluem reações químicas do tipo de abertura de anel e policondensação, desvolatilização e secagem da resina, mistura a seco em um secador de revolução, mistura em solução, mistura em estado fundido por extrusão, modelagem por injeção, recozimento térmico, e processos de esterilização com óxido de etileno. Uma alternativa à mistura a seco com subsequente mistura em estado fundido da mistura pode incluir o uso de dois ou mais alimentadores convencionais, de preferência, alimentadores de perda em peso, que fornecem os componentes para serem misturados em uma extrusora; a extrusora pode ser da variedade de rosca simples ou rosca dupla.

[00061] Alternativamente, múltiplas extrusoras podem ser usadas para alimentar os materiais fundidos dos componentes da blenda, tal como na coextrusão. As novas misturas de polímero da presente invenção podem ser produzidas usando processos térmicos convencionais. Exemplos de processos térmicos para produzir as misturas de polímero da presente invenção incluem mistura em estado fundido em uma extrusora, o que pode incluir mistura em rosca dupla ou extrusão em rosca simples, coextrusão, mistura em rosca dupla com desvolatilização a vácuo simultânea em rosca com ventilação, secagem em tambor rotativo a vácuo com desvolatilização térmica, remoção de monômeros por extração com solvente sob temperaturas elevadas, e recozimento da resina.

[00062] Os componentes de polímero, bem como blendas da presente invenção podem ser dimensionados por meios convencionais como peletização, granulação, e trituração.

[00063] Uma modalidade adicional da presente invenção seria alimentar partículas apropriadamente dimensionadas dos componentes da blenda diretamente ao depósito alimentador da extrusora ou ao equipamento de modelagem por injeção. Seria possível para um ver-

sado na técnica aplicar esta técnica a outras metodologias de processamento, como, mas não se limitando a, extrusão do filme ou fibra. Limitar a história térmica dos componentes da blenda polimérica é vantajoso já que isto evita a possibilidade de degradação prematura. Métodos adicionais de processamento térmico podem incluir um processo selecionado do grupo que consiste em modelagem por injeção, modelagem por compactação, modelagem por sopro, filme soprado, termoformação, extrusão de filme, extrusão da fibra, extrusão da lâmina, extrusão de perfil, extrusão de não tecido por sopro em fusão (meltblown), coextrusão, extrusão de tubo, espumação, moldagem por rotação, calandragem e extrusão. Conforme observado anteriormente, partículas adequadamente dimensionadas dos componentes da blenda podem ser misturadas ao material fundido utilizando estes meios de processamento térmico. Em alguns casos, pode ser possível e desejável usar técnicas de processamento em solução, como fiação em solução, fiação em gel e eletro fiação.

[00064] Outros exemplos de equipamentos para processos de fabricação convencionais que podem ser usados para a fabricação das novas misturas de polímero da presente invenção podem incluir produtores de compostos de rosca única e rosca dupla que funcionam continuamente ou produtores de compostos de batelada.

[00065] O equipamento será suficientemente dimensionado para fornecer eficazmente o tamanho do lote desejado. Exemplos deste equipamento incluem reatores químicos variando em tamanho, por exemplo, com capacidade de dois galões a setenta e cinco galões ou mais, secadores de desvolatilização de processo na faixa de, por exemplo, 28 litros (um pé cúbico) a 566 litros (vinte pés cúbicos) ou mais, extrusoras de rosca única e dupla na faixa de, por exemplo, cerca de 2,54 cm (uma polegada) a cerca de 7,6 cm (três polegadas) de diâmetro, e modeladores de injeção na faixa de, por exemplo, cerca de 7.000 a

cerca de 40.000 kg (cerca de sete a cerca de 40 toneladas) ou mais de tamanho. Um método preferencial e equipamento associado para a fabricação das misturas de polímero da presente invenção podem ser encontrados nos exemplos 7 a 9.

[00066] Se for desejado, as blendas poliméricas da presente invenção podem conter outros componentes convencionais e agentes. Os outros componentes, aditivos ou agentes estarão presentes para fornecer características adicionais desejadas às misturas de polímero e dispositivos médicos da presente invenção, inclusive características antimicrobianas, eluição controlada de fármacos, rádio-opacificação, e osseointegração intensificada.

[00067] Tais outros componentes estarão presentes em uma quantidade suficiente para efetivamente fornecer os efeitos desejados ou características. Tipicamente, a quantidade dos outros compostos auxiliares será de cerca de 0,1%, em peso, a cerca de 20%, em peso, mais tipicamente de cerca de 1%, em peso, a cerca de 10%, em peso, e de preferência cerca de 2%, em peso, a cerca de 5%, em peso, com base no peso total da blenda.

[00068] A variedade de agentes terapêuticos que pode ser usada nas misturas de polímero da presente invenção é vasta. Em geral, agentes terapêuticos que podem ser administrados através das composições da invenção incluem, mas não se limitam a, agentes anti-infecção, como antibióticos e agentes antivirais.

[00069] Tais outros componentes estarão presentes em uma quantidade suficiente para efetivamente fornecer os efeitos desejados ou características. Tipicamente, a quantidade dos outros compostos auxiliares será de cerca de 0,1%, em peso, a cerca de 20%, em peso, mais tipicamente de cerca de 1%, em peso, a cerca de 10%, em peso, e de preferência cerca de 2%, em peso, a cerca de 5%, em peso,.

[00070] Exemplos de agentes antimicrobianos incluem os fenois de

policloro fenóxi, como 5-cloro-2-(2,4-diclorofenóxi)fenol (também conhecido na técnica como triclosan). Exemplos de agentes de rádio opacificação incluem sulfato de bário enquanto os exemplos de agentes de integração óssea incluem fosfato tricálcio.

[00071] A variedade de agentes terapêuticos que podem ser usados nas blendas poliméricas da presente invenção é vasta. Em geral, agentes terapêuticos que podem ser administrados através das composições farmacêuticas da invenção incluem, mas não se limitam a, agentes anti-infecção, como antibióticos e agentes antivirais; analgésicos e combinações analgésicas; anorexígenos; anti-helmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; preventivos de adesão; anticonvulsivos; antidepressivos; agentes antidiuréticos; antidiarreicos; anti-histamínicos; agentes anti-inflamatórios; preparações contra enxaqueca; contraceptivos; antinauseantes; antineoplásticos; fármacos antiparkinsonismo; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos, antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de xantina; preparações cardiovasculares que incluem bloqueadores do canal de cálcio e betabloqueadores, tais como pindolol e antiarrítmicos; anti-hipertensivos; diuréticos; vasodilatadores, incluindo coronária geral, periférico e cerebral; estimulantes de sistema nervoso central; preparações de tosse e resfriado, incluindo descongestionantes; hormônios, tais como estradiol e outros esteroides, incluindo corticoesteroides; hipnóticos; imunossupressores; relaxantes musculares; parassimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedativos; tranquilizantes; proteínas de derivação natural ou geneticamente manipuladas, polissacarídeos, glicoproteínas, ou lipoproteínas; oligonucleotídeos, anticorpos, antígenos, colinérgicos, quimioterápicas, hemostáticos, agentes dissolventes de coágulos, agentes radioativos e citostáticos. Dosagens terapeuticamente eficazes podem ser determinadas por métodos *in vitro* ou *in vivo*. Para cada aditivo específico, determinações individuais podem ser

feitas para determinar a dosagem ótima necessária. A determinação dos níveis de dosagens eficazes para obter o resultado desejado estará dentro do domínio do versado na técnica. A taxa de liberação dos aditivos pode também ser variada dentro do domínio do versado na técnica para determinar um perfil vantajoso, dependendo das condições terapêuticas do tratamento.

[00072] Os vidros ou cerâmicas adequados incluem, mas não se limitam a, fosfatos como hidroxiapatita, apatitas substituídas, fosfato tetracálcico, fosfato tricálcico alfa e beta, fosfato octacálcico, brushita, monetita, metafosfatos, pirofosfatos, vidros de fosfato, carbonatos, sulfatos e óxidos de cálcio e magnésio, e combinações dos mesmos.

[00073] Os novos dispositivos médicos absorvíveis da presente invenção que são produzidos a partir das novas misturas de polímero absorvíveis da presente invenção incluem, mas não se limitam a, dispositivos médicos convencionais, especialmente dispositivos fibrosos como suturas e redes de monofilamento e multifilamento, panos tecidos, materiais não tecidos, tecidos de malha, feixes fibrosos, cordões, e outros dispositivos médicos implantáveis, inclusive gramos, tachas, presilhas, dispositivos para a fixação de tecido, dispositivos para a fixação de rede, dispositivos anastomóticos, âncoras de sutura e âncoras ósseas, parafusos para tecido e ósseos, placas ósseas, próteses, estruturas de suporte, dispositivos para aumento do tecido, dispositivos para ligadura de tecidos, emplastros, substratos, arcabouços para engenharia de tecido, compósitos, enxertos ósseos, dispositivos para aplicação de medicamentos, stents, ceras ósseas e cargas ósseas, combinações e equivalentes.

[00074] Referindo-se às FIGS. 1A-D, são vistas ilustrações de suturas cirúrgicas trançadas convencionais que podem ser produzidas a partir das novas misturas de polímero absorvíveis da presente invenção. As suturas são vistas como sendo produzidas ou trançadas a partir de

fios filamentosos ou multifilamentosos, e as suturas podem ter uma construção nuclear. Uma ilustração de uma sutura monofilamento convencional que pode ser produzida a partir das novas misturas de polímero absorvíveis da presente invenção ao lado de uma agulha cirúrgica convencional é vista na FIG. 2. Uma adesão cirúrgica que pode ser moldada a partir das novas misturas de polímero absorvíveis da presente invenção é ilustrada na FIG. 3.

[00075] Para os propósitos deste pedido, desejamos usar o termo sutura para significar suturas cirúrgicas, e mais amplamente dispositivos fibrosos, inclusive os fios monofilamento e multifilamento usados no campo médico. Estas incluem, mas não se limitam às fibras usadas para fazer redes cirúrgicas; fibras usadas para fazer tecidos cirúrgicos e fitas feitas por qualquer método conhecido de processamento (tricotagem, tecido, não-tecido, etc). As suturas da presente invenção podem ser usadas para uma variedade de aplicações incluindo, mas não se limitando a fixação de ferimentos, fechamento de ferimentos, aproximação geral de tecidos, e fixação de implantes.

[00076] As suturas cirúrgicas modernas geralmente variam de tamanho 5 (sutura trançada pesada para uso ortopédico) até o tamanho 11/0 (por exemplo, uma sutura monofilamento fina para usos oftalmológicos). O diâmetro real do fio para um dado tamanho de U.S.P. difere dependendo da classe do material de sutura. Os diâmetros de suturas na classe de sutura absorvível sintética são mencionados na Farmacopeia Americana (USP) assim como na Farmacopeia Europeia. O padrão da USP é o mais comumente utilizado.

[00077] Observamos que as blendas poliméricas da presente invenção podem ser usadas para produzir suturas cirúrgicas estéreis que possuem resistência à ruptura inicial significativa, que então possuem pouca ou nenhuma resistência mecânica após 14 dias após a implantação, e são absorvidas em cerca de 42 dias após a implantação. Estas

suturas da invenção de um dado tamanho (diâmetro) possuem tanta resistência à ruptura inicial quanto uma sutura um com tamanho maior das suturas comerciais estéreis e de rápida absorção atualmente disponíveis, que perdem a maior parte de sua resistência à ruptura 14 dias após a implantação e são substancialmente absorvidas em cerca de 42 dias.

[00078] Os componentes poliméricos dos dispositivos médicos da presente invenção terão uma viscosidade inerente de pelo menos cerca de 0,5 dL/g conforme medido em hexafluoroisopropanol a 25°C a uma concentração de 0,1 g/dL, contanto que o dispositivo médico seja completamente solúvel neste solvente.

Modelagem por injeção

[00079] Modelagem por injeção é um processo bem conhecido na indústria de plásticos. Ele é projetado para produzir peças de diversos formatos e tamanhos por fusão do plástico, misturando e, então, injetando a resina fundida no interior de um molde de formato adequado. Após a resina estar solidificada, a peça é em geral expelida do molde e o processo continua.

[00080] Para os propósitos desta invenção, um equipamento convencional de modelagem por injeção controlado eletricamente de 30 toneladas pode ser utilizado. As blendas de polímero da presente invenção podem ser processadas da seguinte forma geral. Os polímeros e as blendas de polímero podem ser alimentadas por gravidade a partir de um depósito alimentador, sob purga de nitrogênio para o interior um cilindro aquecido. O polímero geralmente se moverá para frente no cilindro pelo êmbolo de rosca para o interior de uma câmara aquecida. Enquanto a rosca é avançada para frente, o polímero e as blendas de polímero fundidas serão forçadas através de um bocal que se repousa contra um molde, permitindo ao polímero e blendas de polímero entrarem em uma cavidade do molde especialmente projetada, através de

um sistema de porta e gitagem. A blenda será formada na parte na cavidade do molde, e, então, deixada para resfriar naturalmente a uma dada temperatura durante um período de tempo. Ela será então removida do molde, ou ejetada, e separada da porta e do jito.

[00081] Um aspecto adicional das presentes blendas de polímero da invenção é a persistência do peso molecular ponderal médio ao processamento térmico. Um benefício de não ocorrer muita mudança do peso molecular ponderal médio durante o processamento térmico, como extrusão de material fundido, é a de permitir propriedades mecânicas mais elevadas nos dispositivos fabricados assim produzidos. Observamos que no caso de produzir fios multifilamento, um peso molecular ponderal médio mínimo de cerca de 35.000 Daltonos nos fios é desejável. Se o peso molecular ponderal médio da blenda polimérica cair demais durante o processamento térmico, seria difícil alcançar um peso molecular ponderal médio mínimo no dispositivo médico resultante, portanto, permitindo à peça possuir as propriedades mecânicas mínimas desejadas.

[00082] Um aspecto adicional das presentes blendas de polímero absorvíveis da invenção é a incorporação de um terceiro componente polimérico, em que o dito terceiro componente polimérico é selecionado do grupo que consiste em polímeros não absorvíveis, polímeros de rápida absorção, e polímeros de absorção lenta.

[00083] Deve-se observar que as presentes blendas poliméricas da invenção permitem a fabricação de dispositivos médicos da invenção que podem compreender um agente antimicrobiano como triclosan. São de particular interesse suturas cirúrgicas tratadas com este agente antimicrobiano. As suturas comerciais estéreis de rápida absorção atualmente disponíveis que perdem a maior parte de sua resistência à ruptura 14 dias após a implantação e são substancialmente absorvidas em cerca de 42 dias não são tratadas com triclosan. Tentativas de

produzir esta sutura compreendendo triclosan são cheias de dificuldades de processamento. Usando as blendas de polímero da invenção aqui descritas, fomos capazes de produzir suturas cirúrgicas estéreis tratadas com triclosan que perdem a maior parte de sua resistência à ruptura 14 dias após a implantação e são substancialmente absorvidas em cerca de 42 dias.

[00084] Um outro aspecto da presente invenção é uma sutura que tem um tempo de absorção pelo menos 20% mais curto que o tempo de absorção de uma sutura similar consistindo essencialmente no primeiro componente polimérico. Ainda outro aspecto é uma sutura que tem um tempo pós-implantação necessário para alcançar resistência mecânica zero pelo menos 30% mais curto do que o tempo pós-implantação necessário para alcançar resistência mecânica zero para uma sutura similar consistindo essencialmente no primeiro componente polimérico. Ainda outro aspecto é uma sutura que tem uma resistência pré-implantação maior que ou igual a 75% da resistência pré-implantação de uma sutura similar consistindo essencialmente no primeiro componente polimérico.

[00085] Os exemplos a seguir são ilustrativos dos princípios e da prática da presente invenção, embora não limitados a isso.

Exemplo 1

Síntese de 90/10 poli(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo), sem terminal bloqueado, iniciado com dodecanol a IR 800, 16 PPM de estanho

[00086] Em um reator de aço inoxidável encamisado com óleo de 50 galões adequado equipado com agitação, 24,66 kg de L(-)-lactídeo e 175,34 kg de glicolídeo foram adicionados junto com 391,89 g de dodecanol e 74,24 g de uma solução a 0,33 M de octoato estanoso em tolueno. O reator foi fechado e um ciclo de purga, junto com agitação em uma velocidade de rotação de 13 RPM em uma direção ascendente, foi iniciado. O reator foi descarregado para pressões menores que 267 Pa

(2 Torr), e foi mantido nesta condição durante pelo menos 15 minutos, seguido da introdução de gás nitrogênio. O ciclo de purga com nitrogênio a vácuo foi repetido mais uma vez para assegurar uma atmosfera seca.

Ao final da última introdução de nitrogênio, a pressão foi ajustada para estar ligeiramente acima de uma atmosfera. A temperatura do óleo de aquecimento foi aumentada para 135°C. Quando a temperatura do lote atingiu 120°C, o agitador foi parado e reiniciado na direção descendente a 13 rpm.

[00087] O frasco foi aquecido por controle por computador em várias taxas, dependendo da temperatura do lote e da diferença de temperatura entre a jaqueta de óleo e a batelada, $T_0 - T_B$.

[00088] Para o intervalo de temperatura do lote desde temperatura ambiente até 199°C, para $T_0 - T_B$ igual a ou menos que 3°C, a taxa de aquecimento foi 42°C por hora, e para $T_0 - T_B$ maior que 3°C, a taxa de aquecimento foi 24°C por hora. Quando a temperatura do lote alcançou 170°C, a velocidade do agitador foi reduzida para 6 RPM. Quando a massa fundida do lote atingiu 200°C a reação continuou por mais 100 minutos. A temperatura do óleo foi aumentada a uma taxa média de 30°C por hora e permaneceu em 199 a 205°C.

[00089] No final do período de reação, a temperatura do óleo foi aumentada para 212°C, e o polímero foi descarregado do frasco, através de uma bomba para material fundido de polímero, para o interior de um peletizador submerso. Durante a peletização, o polímero peletizado foi transferido para uma secadora centrífuga onde o material superdimensionado foi separado na calha de escoamento para retenção de aglomerado. A velocidade de peletização do cortador foi ajustada para fornecer um peso médio do pélete de 25 mg.

[00090] Os péletes de polímero foram transferidos para um secador a vácuo giratório de aço inoxidável de 566 litros (20 pés cúbicos). O

secador foi fechado e a pressão foi reduzida para menos de 26,7 Pa (200 mTorr). Quando a pressão estava abaixo de 26,7 Pa (200 mTorr), a rotação do misturador por tombamento foi ativada a uma velocidade de rotação de 6 RPM e o lote foi condicionado a vácuo durante um período de 18 horas. Após o condicionamento a vácuo de 18 horas, a temperatura do óleo foi ajustada para uma temperatura de 110°C, durante um período de 24 horas. Ao final deste período de aquecimento, a batelada foi resfriada naturalmente durante um período de ao menos 4 horas, enquanto foram mantidos a rotação e o alto vácuo. O polímero foi descarregado do secador através da pressurização do recipiente com nitrogênio, abrindo a porta deslizante e permitindo aos grânulos de polímero descender ao interior dos recipientes para armazenamento a longo prazo.

[00091] Os recipientes para armazenamento a longo prazo eram herméticos e equipados com válvulas, permitindo a evacuação de modo isque a resina foi armazenada a vácuo. A resina foi caracterizada. Ela mostrou uma viscosidade inherente de 1,53 dL/g, conforme medido em hexafluoroisopropanol a 25°C e a uma concentração de 0,10 g/dL. A análise por cromatografia de permeação em gel mostrou um peso molecular ponderal médio de aproximadamente 82.600 Dalton. Calorimetria diferencial de varredura mostrou uma temperatura de transição vítreia de 45°C e uma transição de fusão a 197°C. Análise de ressonância magnética nuclear confirmou que a resina era um copolímero aleatório of L(-)-lactídeo e glicolídeo polimerizados. A análise de difração de raios X mostrou um nível de cristalinidade de aproximadamente 37,6 por cento.

Exemplo 2

[00092] De uma forma similar ao Exemplo 1, uma síntese foi conduzida para preparar um copolímero de 90/10 poli(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo) iniciado com dodecanol. Ele mostrou uma

viscosidade inerente similar ao copolímero do exemplo 1. O copolímero deste exemplo 2 foi convertido em uma blenda polimérica da invenção, que foi, então, subsequentemente extrudada e processada em materiais de sutura trançados, que foram então utilizados para testes *in vivo*.

Exemplo 3

Síntese de 90/10 poli(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo), com terminal bloqueado, IR 600, 6,6 PPM de estanho

[00093] Em um reator de aço inoxidável encamisado com óleo de 10 galões adequado equipado com agitação, 3,080 kg de L(-)-lactídeo e 21,919 kg de glicolídeo foram adicionados junto com 26,64 g de ácido glicólico e 4,25 ml de uma solução a 0,33 M de octoato estanoso em tolueno. O reator foi fechado e um ciclo de purga, junto com agitação em uma velocidade de rotação de 7 RPM em uma direção ascendente, foi iniciado. O reator foi descarregado para pressões menores que 26,7 Pa (200 mTorr), e foi mantido nesta condição durante pelo menos 15 minutos, seguido da introdução de gás nitrogênio. O ciclo foi repetido duas vezes para garantir uma atmosfera seca.

[00094] Ao final da última introdução de nitrogênio, a pressão foi ajustada para estar ligeiramente acima de uma atmosfera. A temperatura do óleo foi aumentada para 130°C a uma taxa de aquecimento média de 120°C/hora. Quando a temperatura do lote atingiu 120°C, o agitador foi parado e reiniciado na direção descendente a 7 rpm.

[00095] O controlador de aquecimento do óleo foi ajustado a 203°C a uma taxa de aquecimento média de 60°C por hora. Quando um lote fundido atingiu 200°C, a reação foi continuada por mais 5 horas a 7 RPM.

[00096] O agitador foi parado e o reator foi colocado sob uma leve purga de nitrogênio com ventilação aberta. A porta de carregamento foi aberta e 40,66 gramas de anidrido diglicólico foram adicionados à massa de reação. A porta do reator foi fechada. A ventilação e purga de

nitrogênio foram paradas. Agitação foi recomeçada a 7 rpm e a reação foi continuada durante mais uma hora a uma temperatura média de aquecimento do óleo de 202°C.

[00097] No final do período de reação, o polímero foi descarregado do frasco para o interior de bandejas de alumínio e foi armazenado em um congelador. O polímero foi triturado e foi peneirado através de uma peneira de 0,48 cm (3/16") e foi seco em um secador giratório a vácuo de 85 litros (três pés cúbicos) a 10 rpm durante 18 horas, à temperatura ambiente. No final do período, o vácuo era de 6,7 Pa (50 mTorr), o ciclo de secagem continuou por mais 19 horas sob vácuo a 110°C. Ao final deste período de aquecimento, a batelada foi resfriada naturalmente durante um período de ao menos 4 horas, enquanto foram mantidos a rotação e o alto vácuo. O polímero foi descarregado do secador através da pressurização do recipiente com nitrogênio, abrindo a porta deslizante e permitindo aos grânulos de polímero descender ao interior dos recipientes para armazenamento a longo prazo. A resina foi caracterizada. A análise por cromatografia de permeação em gel mostrou um peso molecular ponderal médio de aproximadamente 65.500 Dalton. Calorimetria diferencial de varredura mostrou uma temperatura de transição vítreia de 39°C e uma transição de fusão a 201°C. Análise de ressonância magnética nuclear confirmou que a resina era um copolímero aleatório of L(-)-lactídeo e glicolídeo polimerizados.

Exemplo 4

Síntese de 10/90 oligo(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo), iniciado com dodecanol, sem terminal bloqueado, IR 20, 6,6 PPM de estanho

[00098] [00100] Em um reator de aço inoxidável encamisado com óleo de 2 galões adequado equipado com agitação, 862,58 gramas de L(-)-lactídeo e 6137,42 kg de glicolídeo foram adicionados junto com 548,35 g de dodecanol e 1,19 ml de uma solução a 0,33 M de octoato estanoso em tolueno. O reator foi fechado e um ciclo de purga, junto

com agitação em uma velocidade de rotação de 7 RPM em uma direção ascendente, foi iniciado. O reator foi descarregado para pressões menores que 29,3 Pa (220 mTorr), e foi mantido nesta condição durante pelo menos 15 minutos, seguido da introdução de gás nitrogênio. O ciclo foi repetido novamente para garantir uma atmosfera seca.

[00099] Ao final da última introdução de nitrogênio, a pressão foi ajustada para estar ligeiramente acima de uma atmosfera. A temperatura do óleo foi aumentada para 130°C a uma taxa de aquecimento média de 228°C/hora. Quando a temperatura do lote atingiu 120°C, o agitador foi parado e reiniciado na direção descendente a 7 rpm.

[000100] O controlador de aquecimento do óleo foi ajustado a 203°C a uma taxa de aquecimento média de 60°C por hora. Quando a massa fundida do lote atingiu 200°C, a reação continuou por mais 2 horas e 25 minutos a 7 RPM. O controlador do óleo de aquecimento foi ajustado a 205°C e a reação continuou por mais 2 horas e 15 minutos.

[000101] No final do período de reação, o polímero foi descarregado do frasco para o interior de bandejas de alumínio e foi armazenado em um congelador. O polímero foi triturado e foi peneirado através de uma peneira de 0,48 cm (3/16") e ele foi armazenado sob vácuo. A resina foi caracterizada.

[000102] A análise por cromatografia de permeação em gel mostrou um peso molecular ponderal médio de aproximadamente 4.550 Daltons e um peso molecular numérico médio de 2.620 Daltons. Calorimetria diferencial de varredura mostrou uma temperatura de transição vítreia de 39°C e uma transição de fusão a 183°C para este polímero semi-cristalino. Uma vez que o iniciador empregado nesta polimerização não continha um grupo de ácido carboxílico e o produto de reação resultante não tinha o terminal bloqueado, espera-se que o nível de ácido esperado para este polímero seja próximo de zero.

Exemplo 5

Síntese de 10/90 Oligo(L-)-lactídeo-co-glicolídeo, com terminal bloqueado, IR 20, 6,6 PPM de estanho

[000103] Em um reator de aço inoxidável encamisado com óleo de 2 galões adequado equipado com agitação, 862,58 gramas de L(-)-lactídeo e 6.137,42 kg de glicolídeo foram adicionados junto com 223,8 g de ácido glicólico e 1,19 ml de uma solução a 0,33 M de octoato estanoso em tolueno. O reator foi fechado e um ciclo de purga, junto com agitação em uma velocidade de rotação de 7 RPM em uma direção ascendente, foi iniciado. O reator foi descarregado para pressões menores que 26,7 Pa (200 mTorr), e foi mantido nesta condição durante pelo menos 15 minutos, seguido da introdução de gás nitrogênio. O ciclo foi repetido novamente para garantir uma atmosfera seca.

[000104] Ao final da última introdução de nitrogênio, a pressão foi ajustada para estar ligeiramente acima de uma atmosfera. A temperatura do óleo foi aumentada para 130°C a uma taxa de aquecimento média de 120°C/hora. Quando a temperatura do lote atingiu 120°C, o agitador foi parado e reiniciado na direção descendente a 7 rpm.

[000105] O controlador de aquecimento do óleo foi ajustado a 203°C a uma taxa de aquecimento média de 60°C por hora. Quando a massa fundida do lote atingiu 200°C, a reação continuou por mais 4 horas e 25 minutos a 7 RPM. O agitador foi parado e 341,58 gramas de anidrido diglicólico foram adicionados ao reator. A agitação foi continuada durante 60 minutos a 10 RPM na direção descendente.

No final do período de reação, o polímero foi descarregado do frasco para o interior de bandejas de alumínio e foi armazenado em um congelador. O polímero foi triturado e foi peneirado através de uma peneira de 0,48 cm (3/16") e ele foi armazenado sob vácuo. A resina foi caracterizada. Ela mostrou uma viscosidade inerente de 0,25 dL/g, conforme medido em hexafluoroisopropanol a 25°C e a uma concentração de 0,10 g/dL. A análise por cromatografia de permeação em gel mostrou

um peso molecular ponderal médio de aproximadamente 5.390 Daltons. Calorimetria diferencial de varredura mostrou uma temperatura de transição vítreia de 34°C e uma transição de fusão a 197°C.

[000106] A análise de ressonância magnética nuclear confirmou que a resina foi um copolímero aleatório de L(-)-lactídeo e glicolídeo polimerizados, com uma composição de 7,7 por cento de L(-)-lactídeo polimerizado, 87 por cento de glicolídeo polimerizado, 0,1 por cento de monômero de lactídeo, e 0,6 por cento de monômero de glicolídeo, e 3,0 por cento de grupos ácidos resultantes do bloqueio terminal, conforme medido em base molar. A análise de difração de raios X mostrou um nível de cristalinidade de aproximadamente 54,5 por cento.

Exemplo 6

Síntese de 10/90 Oligo(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo), com terminal bloqueado, IR 20, 6,6 PPM de estanho

[000107] De uma forma similar ao exemplo 5, conduziu-se uma síntese para preparar um co-oligômero de 90/10 oligo(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo) iniciado com ácido glicólico. A resina foi caracterizada; Ela mostrou uma viscosidade inerente de 0,25 dL/g, conforme medido em hexafluoroisopropanol a 25°C e a uma concentração de 0,10 g/dL. A análise por cromatografia de permeação em gel mostrou um peso molecular ponderal médio de aproximadamente 4.870 Daltons e um peso molecular numérico médio de 2.990 Daltons.

[000108] A análise de ressonância magnética nuclear confirmou que a resina era um copolímero aleatório de L(-)-lactídeo e glicolídeo polimerizados, com uma composição de 6,8 por cento de L(-)-lactídeo polimerizado, 85,9 por cento de glicolídeo polimerizado, 0,4 por cento de monômero de lactídeo, e 1,0 por cento de monômero de glicolídeo, e 4,1 mols por cento de grupos ácidos resultantes da etapa de bloqueio.

Exemplo 7

Mistura a seco, mistura em estado fundido, peletização e secagem

de péletes

O processamento de uma mistura do polímero do exemplo 1 e do polímero do exemplo 5 resultando em uma blenda

Mistura a seco dos componentes da blenda

[000109] Uma vez que os polímeros de glicolídeo/lactídeo haviam sido produzidos pelos métodos descritos acima nos exemplos anteriores, quantidades adequadas destes componentes, em forma dividida (péletes no exemplo 1 e polímero triturado no exemplo 5) foram combinados em uma mistura seca. Estas blendas secas são produzidas com base no peso, dependendo da aplicação específica e a necessidade cirúrgica. No presente exemplo, 10/90 poli(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo) com terminal bloqueado, iniciado com dodecanol a IR 800, 16 PPM de estanho a 83 por cento, em peso, e o 10/90 poli(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo) de menor peso molecular, com terminal bloqueado, IR 20, 6,6 PPM de estanho do exemplo 5 a 17 por cento, em peso, foram misturados a seco conforme descrito abaixo. Esta resina de menor peso molecular também pode ser chamada de oligo(L(-)-lactídeo-co-glicolídeo).

[000110] Em um secador de Patterson-Kelley limpo de 85 litros (3 pés cúbicos), 12,210 quilogramas do copolímero peletizado de glicolídeo/lactídeo do exemplo 1 foram adicionados, seguido de 2,501 quilogramas dos grânulos de polímero do exemplo 5. O secador foi fechado e a pressão do frasco foi reduzida para menos de 26,7 Pa (200 mTorr). A rotação do secador foi iniciada a 10 RPM e continuou por um período mínimo de uma hora. A blenda seca foi, então, descarregada no interior dos recipientes portáteis de armazenamento a vácuo, e estes recipientes foram colocados sob vácuo, até estarem prontos para a etapa de mistura em estado fundido. (Observe que a mistura em estado fundido é frequentemente descrita como composição de polímero.)

[000111] De acordo com os propósitos desta invenção, blendas deste

tipo podem ser produzidas de uma maneira similar com diferentes composições.

Mistura (composição) em estado fundido e peletização

[000112] Quando as blendas secas foram produzidas e foram condicionadas a vácuo por ao menos três dias para garantir baixo conteúdo de umidade, a etapa mistura em estado fundido pode começar. Uma extrusora Werner & Pfeidlerer de rosca dupla, modelo ZSK-30, foi equipada com roscas projetadas para mistura em estado fundido, usando uma porta a vácuo para os propósitos de volatização do monômero residual. O desenho da rosca continha vários tipos diferentes de elementos, incluindo transporte, compactação, mistura e elementos de vedação. A extrusora foi equipada com uma placa matriz de três orifícios. Um banho de água gelada com uma temperatura da água ajustada entre 4 e 21°C (40 e 70°F) foi colocado próximo da saída da extrusora. Um cordão peletizador e um classificador de pélete foi colocado ao final do banho de água. As zonas de temperatura da extrusora foram aquecidas até uma temperatura de 190 a 210°C, e as tiras frias a vácuo foram ajustadas a -20°C. Os grânulos pré-condicionados de blenda seca foram removidos do vácuo e colocados em uma tremonha dosadora de rosca dupla sob purgação com nitrogênio. As roscas da extrusora foram ajustadas para uma velocidade de 225 RPM, e o alimentador foi ligado, permitindo à blenda seca ser alimentada para o interior da extrusora a uma velocidade de aproximadamente 0,230 quilogramas/minuto. A produtividade poderia ser ajustada pelo ajuste da taxa do alimentador, tal como é bem conhecido. Uma taxa de alimentação é selecionada com base em um equilíbrio entre economia e prevenção de degradação.

[000113] A blenda de polímero fundida foi deixada para purgar através da extrusora até a alimentação ter sido consistente, e neste ponto vácuo foi aplicado à porta de vácuo. Os cordões extrudados da blenda polimérica foram introduzidos através do banho de água para o interior do

peletizador do cordão. O peletizador corta os cordões em péletes dimensionados adequadamente; especificamente, com um diâmetro de cerca de 2 mm e um comprimento aproximado de 3 mm. Os péletes foram então alimentados no classificador. O classificador separou péletes maiores e menores do tamanho desejado, geralmente um peso de cerca de 13 mg por pélete. Este processo continuou até que a blenda seca polimérica foi misturada em estado fundido na extrusora, e formada em péletes substancialmente uniformes. A taxa de produção do pélete foi de aproximadamente 170 gramas por minuto. Amostras foram tomadas através de todo o processo de extrusão e foram medidas as características do polímero como viscosidade inerente, peso molecular e composição. Quando o processo de mistura em estado fundido foi terminado, o polímero peletizado pesado foi colocado em um secador conforme descrito abaixo. Alternativamente, se o secador não estiver imediatamente disponível, os péletes podem ser colocados em sacos de polietileno, pesados e armazenados em um congelador abaixo de -20°C para aguardar a desvolatilização do monômero residual.

Secagem dos péletes

[000114] A mistura em estado fundido do polímero foi colocada em um secador Patterson-Kelley de 85 litros (3 pés cúbicos), que foi colocado sob vácuo. O secador foi fechado e a pressão foi reduzida para menos de 26,7 Pa (200 mTorr). Quando a pressão ficou abaixo de 26,7 Pa (200 mTorr), a rotação do secador foi ativada a uma velocidade de rotação de 10 RPM, sem calor por 6 horas. Após o período de 6 horas, a temperatura do óleo foi ajustada para 110°C. A temperatura do óleo foi mantida a 110°C durante um período de 12 horas. Ao final deste período de aquecimento, a batelada foi resfriada naturalmente durante um período de ao menos 4 horas, enquanto foram mantidos a rotação e o alto vácuo. Os péletes da mistura polimérica fundida foram descarregados do secador através de pressurização do recipiente com nitrogênio, abrindo a

válvula de descarga, e permitindo aos péletes de polímero descender no interior dos recipientes para armazenamento a longo prazo. Os recipientes para armazenamento a longo prazo eram herméticos e equipados com válvulas, permitindo a evacuação de modo que a resina foi armazenada a vácuo. A resina foi caracterizada. A análise por cromatografia de permeação em gel mostrou um peso molecular ponderal médio de 58.300 Dalton. A análise térmica diferencial mostrou uma temperatura de transição vítreia, T_g de 46°C e um ponto de fusão de 198°C.

Para o propósito desta invenção, blendas deste tipo com composições diferentes podem ser produzidas de uma forma similar.

Exemplo 8

Misturação a seco, mistura em estado fundido, peletização e secagem de um exemplo comparativo (blendas do exemplo 1 e do exemplo 4; 0% de ácido)

Misturação a seco

[000115] De uma maneira análoga ao exemplo 7, uma mistura a seco contendo 83 por cento, em peso, de 90/10 poli(glicolídeo-co-L(-)-lactídeo) com terminal bloqueado, iniciado com dodecanol a IR 800, 16 PPM de estanho, conforme descrito no exemplo 1, e 90/10 poli(glicolídeo-co-L(-)-lactídeo) com terminal bloqueado, IR 20, 6,6 PPM de estanho conforme descrito no exemplo 4, a 17 por cento, em peso, foi misturada a seco em um secador Patterson-Kelley limpo de 85 litros (3 pés cúbicos) disponível para comercialização; 5.000 gramas de péletes do copolímero de glicolídeo/lactídeo do Exemplo 1 foram pesados e adicionados ao secador. No mesmo secador de 85 litros (3 pés cúbicos), 1024 gramas de grânulos de polímero do exemplo 4 foram pesados e adicionados ao secador. O secador foi fechado e a pressão do frasco foi reduzida para menos de 26,7 Pa (200 mTorr). A rotação foi iniciada a 10 RPM e continuou por um período mínimo de uma hora. A

blenda seca foi, então, descarregada no interior dos recipientes portáteis de armazenamento a vácuo, e estes recipientes submetidos ao vácuo, até que estivesse pronta para a próxima etapa.

Mistura (composição) em estado fundido e peletização

[000116] Quando as blendas secas foram produzidas e foram condicionadas a vácuo por ao menos três dias, a etapa de fundição da blenda pode começar. Uma extrusora ZSK-30 de rosca dupla disponível para comercialização foi equipada com rosas projetadas para mistura em estado fundido, usando uma porta a vácuo com o objetivo de volatização do monômero residual. O desenho da rosca continha vários tipos diferentes de elementos, incluindo transporte, compactação, mistura e elementos de vedação. A extrusora foi equipada com uma placa matriz de três orifícios e um banho de água gelada com uma temperatura da água ajustada entre 4 e 21°C (40 e 70°F) foi colocado próximo da saída da extrusora. Um cordão peletizador e um classificador de pélete foi colocado ao final do banho de água. As zonas de temperatura da extrusora foram aquecidas até uma temperatura de 190 a 210°C, e as tiras frias a vácuo foram ajustadas a -20°C. Os grânulos pré-condicionados de blenda seca foram removidos do vácuo e colocados em uma tremilha dosadora de rosca dupla sob purgação com nitrogênio. As rosas da extrusora foram ajustadas para uma velocidade de 225 RPM, e o alimentador foi ligado, permitindo à blenda seca ser alimentada para o interior da extrusora.

[000117] A blenda de polímero fundida foi deixada para purgar através da extrusora até a alimentação ter sido consistente, e neste ponto vácuo foi aplicado à porta de vácuo. Os cordões extrudados da blenda polimérica foram introduzidos através do banho de água e no interior do peletizador do cordão. O peletizador corta os cordões em péletes dimensionados adequadamente. Os péletes foram então alimentados no classificador e foram medidos para as características dos polímeros

como viscosidade inerente, peso molecular e composição. Quando o processo de mistura em estado fundido foi completado, o polímero peletizado foi colocado em sacos de polietileno, pesados, e armazenados em um congelador abaixo de -20°C para aguardar a desvolatilização do monômero residual. Amostras dos péletes não secos foram retiradas no início e em direção ao final da operação de peletização e foram analisadas por cromatografia de permeação em gel revelando pesos moleculares médios ponderais consideravelmente menores do que no exemplo da invenção. GPC mostrou um peso molecular ponderal médio de 38.500 Daltons no início da peletização e 36.800 Daltons em direção ao final.

Secagem dos péletes

[000118] A mistura em estado fundido do polímero foi colocada em um secador Patterson-Kelley de 85 litros (3 pés cúbicos), que foi colocado sob vácuo. O secador foi fechado e a pressão foi reduzida para menos de 26,7 Pa (200 mTorr). Quando a pressão ficou abaixo de 26,7 Pa (200 mTorr), a rotação do secador foi ativada a uma velocidade de rotação de 12 RPM, sem calor por 6 horas. Após o período de 6 horas, a temperatura do óleo foi ajustada para 110°C. A temperatura do óleo foi mantida a 110°C durante um período de 12 horas. Ao final deste período de aquecimento, a batelada foi resfriada naturalmente durante um período de ao menos 4 horas, enquanto foram mantidos a rotação e o alto vácuo. Os péletes da mistura polimérica fundida foram descarregados do secador através de pressurização do recipiente com nitrogênio, abrindo a válvula de descarga, e permitindo aos péletes de polímero descender no interior dos recipientes para armazenamento a longo prazo. Os recipientes para armazenamento a longo prazo eram herméticos e equipados com válvulas, permitindo a evacuação de modo que a resina foi armazenada a vácuo. A resina foi caracterizada. A análise por cromatografia de permeação em gel mostrou um peso molecular ponderal

médio de 40.300 Daltons e um peso molecular numérico médio de 15.200 Daltons. A análise térmica diferencial mostrou uma temperatura de transição vítreia, T_g de 38°C e um ponto de fusão de 199°C.

Exemplo 9

Misturação a seco, mistura em estado fundido, peletização e secagem de um exemplo comparativo (mistura do exemplo 6 e exemplo 2; 1,7% de ácido)

[000119] De uma maneira análoga ao exemplo 7, os péletes foram preparados começando com uma blenda de 83 por cento, em peso, do copolímero de 90/10 poli(glicolídeo-co-L(-)-lactídeo) sem terminal bloqueado do Exemplo 2, e oligômero de 90/10 oligo(glicolídeo-co-L(-)-lactídeo) com terminal bloqueado do exemplo 6, a 17 por cento, em peso. Os dados do peso molecular da mistura em estado fundido com tempos são apresentados na tabela 2.

Tabela 2

Dados de peso molecular da mistura em estado fundido				
Amostra	M_p (10³ g/mol)	M_n (10³ g/mol)	M_z (10³ g/mol)	M_p/M_n
No início (14:00)				
Injeção 1	64,6	16,8	125,1	3,85
Injeção 2	63,6	18,4	122,5	3,45
Injeção 3	64,0	17,1	125,5	3,75
Valores médios	64,1	17,4	124,4	3,68
No "meio" (14:30)				

Injeção 1	62,4	18,1	119,8	3,44
Injeção 2	63,8	17,3	124,1	3,68
Injeção 3	62,2	17,3	122,3	3,60
Valores médios	62,8	17,6	122,1	3,57
<hr/>				
No final (15:10)				
Injeção 1	64,7	15,8	128,3	4,09
Injeção 2	64,2	17,3	126,0	3,72
Injeção 3	64,0	16,7	127,1	3,83
Valores médios	64,3	16,6	127,1	3,88
<hr/>				
Após a secagem				
Injeção 1	62,7	16,3	125,0	3,86
Injeção 2	64,8	17,2	123,3	3,78
Valores médios	63,8	16,7	124,2	3,82

Exemplo 10

Extrusão e orientação dos péletes do exemplo 7

[000120] A blenda fundida de polímero descrita no exemplo 7 foi usada para produzir filamentos e, posteriormente, suturas multifilamento trançadas bioabsorvíveis. Com exceção das várias temperaturas, o aparelho extrusor e as condições de processo foram substancialmente iguais para todos os exemplos descritos. Por exemplo, a faindeira tinha capilares de 300 µm de diâmetro e uma razão L/D (com-

primento/diâmetro) de 7/1.

[000121] A velocidade de recolhimento para os filamentos recém fadados foi fixada a 527,304 metros (1730 pés) por minuto. As condições de estiramento para os exemplos consistiram em uma velocidade do cilindro de alimentação de cerca de 58,8 metros por minuto, e uma série de outros cilindros se movimentando em velocidades correspondentes às seguintes razões de estiramento: 1,008, 5,000, 1,030, 1,00. Isto resulta em um estiramento global (total) de 5,191; a velocidade de coleta foi de 305 metros por minuto. As temperaturas do cilindro para cada um dos cilindros em ordem consecutiva foram: 65 a 71°C (cilindro A), 75 a 100°C (cilindro B), 85 a 105°C (cilindro C), e ambiente.

[000122] A tabela 3 abaixo fornece os dados para as condições de extrusão e orientação para os exemplos 10, 11 e 12 inclusive as temperaturas da matriz e temperaturas de orientação do cilindro.

[000123] A tabela 4, ainda mais abaixo, fornece os dados para as características dos fios multifilamento resultantes para este exemplo 10 e exemplo 12, inclusive a tenacidade, e o alongamento até a ruptura. Pequenas variações nas condições de processamento básicas resultaram em três lotes de extrudado separados. Os resultados das propriedades mecânicas do fio orientado para o exemplo 11 e exemplo 12 também estão incluídos na tabela 4. O número de filamentos para cada uma destas amostras foi constante a 28.

Tabela 3

Condições de extrusão e orientação

Exemplo n°.	Extrudado ID	Temperatura da matriz (°C (°F))	ID do fio orientado	Denier (g/9.000 m)	Cilindro A (°C)	Cilindro B (°C)	Cilindro C (°C)
10	C1	188 (370)	C1-B	56,3	65	80	85
10	3	188 (370)	3-1	55,0	70	75	105

10	6	188 (370)	6-1	55,1	71	75	105
11	Extrudado inadequado para orientação						
12	2	207 (405)	2-2	55,3	80	100	105
12	5	206 (402)	5-2	55,6	80	100	105
12	6	206 (402)	6-1	56,0	80	100	105

Tabela 4

Propriedades mecânicas do fio orientado

Exemplo nº	ID do ex- trudado	ID do fio orientado	Denier (g/9.000 m)	Tenacida- de (g/d)	Alonga- mento (%)
10	C1	C1-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

[000124] Deve-se observar que os fios orientados do exemplo 10 e do exemplo 12 descritos nas tabelas 3 a 4 mostram boas propriedades mecânicas, que permite que eles sejam trançados em uma variedade de produtos cirúrgicos úteis, inclusive suturas.

[000125] As suturas trançadas de tamanho USP 6/0 a 1 foram preparadas usando os fios multifilamentos resultantes do fio do exemplo 10 e do exemplo 12. Estas suturas mostraram uma alta resistência à tração reta média inicial e alta resistência a nós. Além disso, elas mostraram perfis de retenção de resistência à ruptura *in vivo* nos quais toda ou ao menos a maior parte da resistência à tração foi perdida em 14 dias. Esta característica é compatível com uma "sutura de rápida absorção." As

suturas produzidas com o uso do processo da presente invenção tinham excelentes características de manuseio e foram essencialmente inteiramente absorvidas *in vivo* dentro de cerca de 42 dias; novamente compatível com uma "sutura de rápida absorção".

Exemplo 11

Tentativa de extrusão da resina do exemplo 8

[000126] De uma maneira similar ao exemplo 10, tentativas foram feitas para extrusar a blenda de polímero fundida descrita no Exemplo 8 para produzir filamentos com propriedades mecânicas adequadas. Embora uma ampla variedade de condições tenha sido investigadas, todas as tentativas falharam, o mais provavelmente devido à natureza de baixo peso molecular desta resina particular (um peso molecular ponderal médio de 38.000 Dáltons).

Exemplo 12

Extrusão e orientação da resina do exemplo 9

[000127] De uma maneira similar ao exemplo 10, a blenda de polímero fundida descrita no exemplo 9 foi usada para produzir filamentos e, posteriormente, suturas multifilamento trançadas bioabsorvíveis.

[000128] Os dados para as características dos fios multifilamento resultantes para este exemplo 12 podem ser encontrados na tabela 4 acima.

[000129] Os fios orientados deste exemplo 12 mostraram boas propriedades mecânicas, que permite que eles sejam trançados em uma variedade de produtos cirúrgicos úteis, inclusive suturas.

Exemplo 13

Trançamento, esfregação, estiramento a quente e recozimento do fio orientado

[000130] Os fios do exemplo 10 e do exemplo 12 foram trançados, limpos em acetato de etila, estirados a quente e recozidos de maneira convencional. A trança recozida resultante será chamada de trança

recozida do exemplo 13.

Exemplo 14

Revestimento e flexibilização das tranças recozidas

[000131] A trança recozida do exemplo 13 foi revestida e flexibilizada de maneira convencional.

Exemplo 15

Fixação da agulha, embalagem e esterilização

[000132] A trança revestida do exemplo 14 foi embalada e esterilizada em óxido de etileno de maneira convencional.

Exemplo 16

Resultados analíticos

[000133] Em geral, as resinas e fibras da presente invenção foram caracterizadas por composição química por ressonância magnética nuclear (RMN); para o peso molecular por viscosidade inerente em hexafluoroisopropanol a 0,1 g/dL em 25°C e/ou cromatografia de permeação em gel (GPC); e para morfologia por difração de raios X (DRX), e calorimetria de varredura diferencial (CVD). A análise foi feita em fibras antes do recozimento, após o recozimento, e frequentemente após esterilização por EO.

Exemplo 17

Propriedades mecânicas e testes *in vitro*

[000134] As tranças revestidas esterilizadas com EO de tamanho 2/0 do exemplo 15 tiveram suas propriedades mecânicas testadas e foram submetidas a testes *in vitro*. O processo empregado será agora descrito. O lote selecionado foi testado quanto as propriedades mecânicas usando uma máquina para testes de tração INSTRON modelo 5544 equipada com uma célula de carga adequada. Os artigos foram colocados em um acessório projetado para prender apropriadamente e a força até a ruptura foi registrada como "resistência à ruptura no dia zero".

[000135] As amostras das tranças revestidas esterilizadas com EO do exemplo 15 foram colocadas em recipientes cheios com uma quantidade adequada de tampão fosfato em pH 7,27. Os recipientes foram então incubados a 37°C e um tamanho de amostra representativo, tipicamente oito, foi retirado periodicamente para testes mecânicos. Os artigos incubados foram testados para suas propriedades mecânicas usando uma máquina para testes de tração INSTRON de modo semelhante ao método mencionado acima. A força até a ruptura foi registrada como "resistência à ruptura". A razão entre a "resistência à ruptura" e a "resistência à ruptura no dia zero" foi calculada e relatada como "retenção da resistência à ruptura" para cada período de tempo.

[000136] Os resultados do teste *in vitro* das tranças revestidas esterilizadas com EO de tamanho 2/0 do exemplo 15 são mostrados diretamente abaixo na tabela 5.

Tabela 5

Tranças do exemplo 15, Número do teste	Tempo de incubação em tampão com pH 7,27 a 37°C					
	Dia 0	Dia 5	Dia 7	Dia 10	Dia 14	Dia 17
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

Média	11,17	7,91	6,05	2,07	0,21	0,09
S.D.	0,32	0,27	0,29	0,26	0,08	0,03

[000137] Os resultados do teste *in vitro* das tranças revestidas esterilizadas com EO de tamanho 2/0 do exemplo 15, expressos como percentual de resistência remanescente, são mostrados diretamente abaixo na tabela 6.

Tabela 6

Tranças do exemplo 15	Percentual de resistência remanescente após incubação em tampão com pH 7,27 a 37°C para os tempos indicados					
	Dia 0	Dia 5	Dia 7	Dia 10	14 dias	Dia 17
	100	71	54	19	1,9	0,8

Exemplo 18

Teste *in vivo* de retenção de resistência à ruptura

[000138] As tranças revestidas esterilizadas com EO de tamanho 2/0 do exemplo 15 foram submetidas a testes *in vivo* para avaliar a retenção de resistência à ruptura após a implantação. O teste foi conduzido de maneira convencional. Os resultados do teste são mostrados diretamente abaixo na tabela 7.

Tabela 7

Tranças do exemplo 15, Número do teste	Resistência (em Newton (lb)) de suturas de tamanho 2/0 no tempo indicado após a implantação					
	Dia 0	Dia 5	Dia 7	Dia 10	Dia 14	Dia 17
1	46,88 (10,54)	33,09 (7,44)	27,67 (6,22)	13,43 (3,02)	0,44 (0,10)	-

2	48,31 (10,86)	32,96 (7,41)	26,73 (6,01)	10,14 (2,28)	0,62 (0,14)	-
3	48,00 (10,79)	34,03 (7,65)	27,13 (6,10)	12,90 (2,90)	0,80 (0,18)	-
4	45,95 (10,33)	32,78 (7,37)	27,31 (6,14)	12,94 (2,91)	1,20 (0,27)	-
5	44,75 (10,06)	34,34 (7,72)	29,31 (6,59)	14,06 (3,16)	1,11 (0,25)	-
6	48,31 (10,86)	34,65 (7,79)	28,11 (6,32)	12,46 (2,80)	0,53 (0,12)	-
7	49,38 (11,10)	33,18 (7,46)	26,87 (6,04)	11,43 (2,57)	0,67 (0,15)	-
8	46,97 (10,56)	34,46 (7,73)	26,11 (5,87)	13,66 (3,07)	0,49 (0,11)	-
Média	47,33 (10,64)	33,67 (7,57)	27,40 (6,16)	12,63 (2,84)	0,76 (0,17)	0 (0,00)
S.D.	1,47 (0,33)	0,76 (0,17)	0,98 (0,22)	1,29 (0,29)	0,27 (0,06)	0 (0,00)

[000139] Os resultados do teste *in vivo* das tranças revestidas esterilizadas com EO de tamanho 2/0 do exemplo 15, expressos como percentual de resistência remanescente, são mostrados diretamente abaixo na tabela 8.

Tabela 8

Tranças do exem- plo 15	Percentual de resistência remanescente após a implantação para os tempos indicados					
	Dia 0	Dia 5	Dia 7	Dia 10	Dia 14	Dia 17
	100	71	58	27	1,6	0,0

[000140] A concordância entre os resultados do teste *in vitro* e os resultados do teste *in vivo* foi boa, conforme mostrado na tabela 9 abaixo:

Tabela 9

Tranças do exemplo 15	Percentual de resistência remanescente					
	Dia 0	Dia 5	Dia 7	Dia 10	14 dias	Dia 17
<i>In Vitro</i>	100	71	54	19	1,9	0,8
<i>In Vivo</i>	100	71	58	27	1,6	0,0

Exemplo 19

Absorção total *in vivo*

[000141] As tranças revestidas do exemplo 14 foram submetidas a testes *in vivo* para avaliar as características de absorção e reação do tecido. O teste foi conduzido de maneira convencional.

Exemplo 20

Informações para dados de peso molecular sobre várias tranças

[000142] Dados adicionais para as blendas da invenção e dispositivos produzidos a partir das blendas da invenção são mostrados nas tabelas 10 a 12.

Tabela 10

Dados de processamento de suturas revestidas com triclosan esterilizadas com EO, de tamanho 2/0

Polímero	Blenda IV	Temperatura da matriz [°C (°F)]	Tenacidade do fio [gpd]	n° do lote revestido
P20-1	1,23	216 (421)	6,60	C20-1
P20-1	1,23	211 (411)	5,10	C20-2
P20-2	1,18	211 (411)	5,40	C20-3
P20-2	1,18	222 (431)	5,90	C20-4

P12-3	1,24	216 (421)	6,10	C20-5
P20-3	1,24	222 (431)	6,20	C20-6
P20-4	1,32	227 (441)	5,90	C20-7
P20-4	1,32	233 (451)	5,20	C20-8
P20-3	1,24	227 (441)	4,90	C20-9

Tabela 11

Teste de peso molecular da trança não estéril

Descrição da amostra	M_p (10^3 g/mol)	M_n (10^3 g/mol)	M_z (10^3 g/mol)	M_p/M_n	IV (dL/g)
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

Tabela 12

Teste de peso molecular da trança esterilizada com EO

Descrição da amostra	M_p (10^3 g/mol)	M_n (10^3 g/mol)	M_z (10^3 g/mol)	M_p/M_n	IV (dL/g)
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

Exemplo 21

Comparações entre resistência e desempenho *in vitro*

[000143] As blendas poliméricas da presente invenção com base em 10/90 poli(L(-)- lactídeo-co-glicolídeo) foram feitas como suturas trançadas de vários tamanhos para comparar contra suturas comerciais preparadas a partir da mesma resina base, 10/90 poli(L(-)- lactídeo-co-glicolídeo). Estas suturas comerciais haviam sido tratadas para se obter um perfil de absorção acelerado: essencialmente nenhuma resistência remanescente aos 14 dias após a implantação e essencialmente absorvidas aos 42 dias após a implantação. Valores de resistência à ruptura obtidos em vários tempos de incubação *in vitro* sob as condições de teste de 37°C e pH 7,27 foram obtidos. Uma comparação entre a resistência à ruptura inicial e a resistência após cinco dias de incubação *in vitro* a 37°C e pH 7,27 de suturas com tamanhos diferentes da presente invenção e de suturas similares consistindo essencialmente no primeiro componente polimérico é mostrada na tabela 13. Estas últimas são suturas 10/90 poli(L(-)- lactídeo-co-glicolídeo) comerciais que haviam sido tratadas como parte do processo de fabricação para se obter um perfil de absorção acelerado sem essencialmente nenhuma resistência remanescente aos 14 dias após a implantação e essencialmente absorvidas aos 42 dias após a implantação.

Tabela 13

Comparação entre a resistência à ruptura de suturas com vários tamanhos da presente invenção e de suturas similares consistindo essencialmente no primeiro componente polimérico; Resistência inicial e resistência após cinco dias de incubação *in vitro* a 37°C e pH 7,27

		Sutura da presente invenção	Sutura similar consistindo essencialmente no primeiro componente polimérico	
Tamanho da sutura USP	Resistência inicial [Newton (lb)]	Resistência aos 5 dias de incubação [Newton (lb)]	Resistência inicial [Newton (lb)]	Resistência aos 5 dias de incubação [Newton (lb)]
Tamanho 1	105,42 (23,70)	75,71 (17,02)	81,09 (18,23)	41,19 (9,26)
Tamanho 0	82,74 (18,60)	57,12 (12,84)	59,29 (13,33)	30,78 (6,92)
Tamanho 2/0	61,39 (13,80)	43,81 (9,85)	43,19 (9,71)	21,80 (4,90)
Tamanho 3/0	38,43 (8,64)	29,63 (6,66)	28,29 (6,36)	15,35 (3,45)
Tamanho 4/0	26,24 (5,90)	18,68 (4,20)	18,37 (4,13)	10,10 (2,27)
Tamanho 5/0	15,17 (3,41)	10,36 (2,33)	10,50 (2,36)	5,12 (1,15)

Tamanho 6/0	5,87 (1,32)	4,00 (0,90)	4,89 (1,10)	2,76 (0,62)
Tamanho 7/0				1,56 (0,35)
Tamanho 8/0				1,16 (0,26)

[000144] As medições de diâmetro nas suturas mostradas acima foram aproximadamente 0,48, 0,41, 0,33, 0,25, 0,20, 0,15, 0,08, 0,06 e 0,05 mm (19, 16, 13, 10, 8, 6, 3,3 2,4 e 1,8 mils) para os tamanhos de suturas 1, 0, 2/0, 3/0, 4/0, 5/0, 6/0, 7/0 e 8/0, respectivamente.

[000145] As novas composições poliméricas bioabsorvíveis e blendas da presente invenção têm muitas vantagens, inclusive fornecer dispositivos médicos que têm propriedades mecânicas aprimoradas com taxas de absorção precisamente controláveis. As vantagens das novas blendas de polímero da presente invenção também são aparentes a partir dos gráficos de dados nas FIGURAS 4 a 7.

[000146] Embora esta invenção tenha sido mostrada e descrita com relação às modalidades detalhadas da mesma, os versados na técnica compreenderão que várias alterações nas suas formas e detalhes podem ser feitas sem que se desvie do caráter e âmbito da invenção reivindicada. Será compreendido que as modalidades aqui descritas são meramente exemplares e que um versado na técnica pode fazer muitas variações e modificações, inclusive, mas não se limitando àquelas discutidas anteriormente neste documento, sem que se desvie do caráter e âmbito da presente invenção. Pretende-se que todas estas variações e modificações estejam incluídas dentro do escopo da invenção, como definido nas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Blenda polimérica absorvível, bior sorvível ou biodegradável, **caracterizada pelo fato de que** comprehende:

uma mistura de um primeiro componente polimérico e um segundo componente polimérico,

em que o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de 42.000 Dáltons a 175.000 Dáltons, e o segundo componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 1.400 Dáltons a cerca de 24.000 Dáltons, em que o segundo componente polimérico comprehende pelo menos 1,25% em peso da mistura, em que pelo menos um dos componentes é pelo menos parcialmente bloqueio terminal por um grupo ácido carboxílico, em que o termo bloqueio terminal significa a modificação química de uma cadeia de polímero terminal, e em que um nível de ácido da mistura é de 0,3% ou superior.

2. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de 75.000 Dáltons a 100.000 Dáltons, e o segundo componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de 4.700 a 5.200 Dáltons.

3. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** a porcentagem de bloqueio terminal com grupos de ácido carboxílico é pelo menos 25 por cento.

4. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o segundo componente polimérico é pelo menos parcialmente bloqueado com o grupo de ácido carboxílico.

5. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** a porcentagem de bloqueio terminal com os grupos de ácido carboxílico para o primeiro componente polimérico é de 0 a 100%, e em que a porcentagem de bloqueio terminal com os

grupos de ácido carboxílico para o segundo componente polimérico é de 25% a 100%.

6. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o primeiro e/ou segundo componente polimérico é copolímero de poli(lactídeo-co-glicolídeo) compreendendo 88% em peso a 92% em peso de glicolídeo polimerizado e 8% em peso a 12% em peso de lactídeo polimerizado.

7. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o primeiro componente polimérico tem uma razão de iniciador de 250 a 1.200, e o segundo componente polimérico tem uma razão de iniciador de 8 a 100.

8. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o primeiro componente polimérico e o segundo componente polimérico ainda compreendem 3 ppm a 30 ppm de um catalisador.

9. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o primeiro componente polimérico tem uma viscosidade inerente de 0,9 dL/g a 2,5 dL/g, e o segundo componente polimérico tem uma viscosidade inerente de 0,1 dL/g a 0,65 dL/g, de preferência em que o primeiro componente polimérico tem uma viscosidade inerente de 1,4 dL/g a 1,7 dL/g, e o segundo componente polimérico tem uma viscosidade inerente de 0,20 dL/g a 0,25 dL/g.

10. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o segundo componente polimérico compreende 1,25% em peso a 50% em peso da blenda, e em que um nível de ácido da blenda é de 0,5% ou mais, de preferência em que o segundo componente polimérico compreende 12% em peso a 22% em peso da blenda, e em que o nível de ácido da blenda é de 1,2% a 2,2%.

11. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** tem um peso molecular ponderal mé-

dio da blenda de 35.000 Dáltons a 120.000 Dáltons, de preferência um peso molecular ponderal médio da blenda de 55.000 Dáltons a 75.000 Dáltons.

12. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** tem uma viscosidade inerente de 0,8 dL/g a 2 dL/g, de preferência uma viscosidade inerente de 1,1 dL/g a 1,4 dL/g.

13. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** tem um peso molecular ponderal médio, sendo que o peso molecular ponderal médio da blenda polimérica absorvível é persistente durante o processamento.

14. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de 80.000 Dáltons, um nível de ácido da blenda de 0,3 por cento a um limite do nível de ácido máximo, e sendo que o limite do nível de ácido máximo, como uma função de uma razão de iniciador para o segundo componente polimérico, IR_2 , é 110 multiplicado por IR_2 elevado à potência de -0,983.

15. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o primeiro componente polimérico tem o peso molecular ponderal médio de 120.000 Dáltons, um nível de ácido da blenda de 0,3 por cento a um limite do nível de ácido máximo, e sendo que o limite do nível de ácido máximo, como uma função de uma razão de iniciador para o segundo componente polimérico, IR_2 , é 140 multiplicado por IR_2 elevado à potência de -0,994.

16. Blenda polimérica absorvível, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** tem um nível de ácido de 0,3 por cento até um limite do nível de ácido máximo, sendo que o limite do nível de ácido máximo é 12% quando IR_2 é 10 e o limite do nível de ácido máximo é 6% quando IR_2 é 20.

17. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** tem um nível de ácido de 0,3 por cento até um limite do nível de ácido máximo, e sendo que o limite do nível de ácido máximo é 11,6% a 14,5% quando IR_2 é 10, e o peso molecular ponderal médio do primeiro componente polimérico situa-se entre 80.000 Dáltons a 120.000 Dáltons.

18. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** tem um nível de ácido de 0,3% até um nível de ácido máximo de 20% quando o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de 80.000 Dáltons, e sendo que o nível de ácido máximo é 26,5% quando o primeiro componente polimérico tem um peso molecular ponderal médio de 120.000 Dáltons.

19. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** ainda compreende um terceiro componente polimérico, em que o terceiro componente polimérico é selecionado do grupo que consiste em polímeros não absorvíveis, polímeros de rápida absorção, e polímeros de absorção lenta.

20. Blenda polimérica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de que** o segundo componente polimérico compreende um oligômero absorvível, de preferência em que o primeiro componente polimérico é um polímero absorvível e o segundo componente polimérico é um oligômero absorvível.

21. Dispositivo médico implantável, **caracterizado pelo fato de que** compreende uma blenda polimérica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

22. Dispositivo médico, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo é revestido com uma substância útil do ponto de vista médico, ou em que a blenda polimérica é misturada com uma substância útil do ponto de vista médico, de preferência em que a substância útil do ponto de vista médico com-

preende triclosan.

23. Dispositivo médico, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado pelo fato de que** o dispositivo compreende uma sutura, uma malha, um pano tecido, um pano não tecido, um tecido de malha, um feixe fibroso, um filme, um cordão, ou suas combinações.

24. Dispositivo médico, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizada pelo fato de que** o dispositivo médico é uma sutura e em que ao menos uma parte da sutura compreende uma pluralidade de fios ou filamentos, de preferência em que uma primeira parte dos fios ou filamentos tem uma primeira taxa de absorção e uma segunda parte dos fios ou filamentos tem uma segunda taxa de absorção, em que a segunda taxa é mais longa que a primeira taxa.

25. Dispositivo médico, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizada pelo fato de que** o dispositivo médico é uma sutura e em que a sutura é um monofilamento.

26. Dispositivo médico, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizada pelo fato de que** o dispositivo médico é uma sutura e ainda compreende um agente antimicrobiano.

27. Método de fabricação de um dispositivo médico implantável, **caracterizado pelo fato de que** compreende as etapas de:

fornecer uma blenda polimérica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20;

misturar a seco o primeiro e o segundo componentes poliméricos para obter uma mistura homogênea; e

processar a mistura homogênea em um dispositivo médico, de preferência em que o processamento compreende um processo selecionado do grupo que consiste em modelagem por injeção, extração de material fundido, modelagem por sopro, fiação em solução, ligação por fiação, fiação via fusão e sopro, e combinações dos mesmos.



FIG. 1A



FIG. 1B



FIG. 1C

2/8

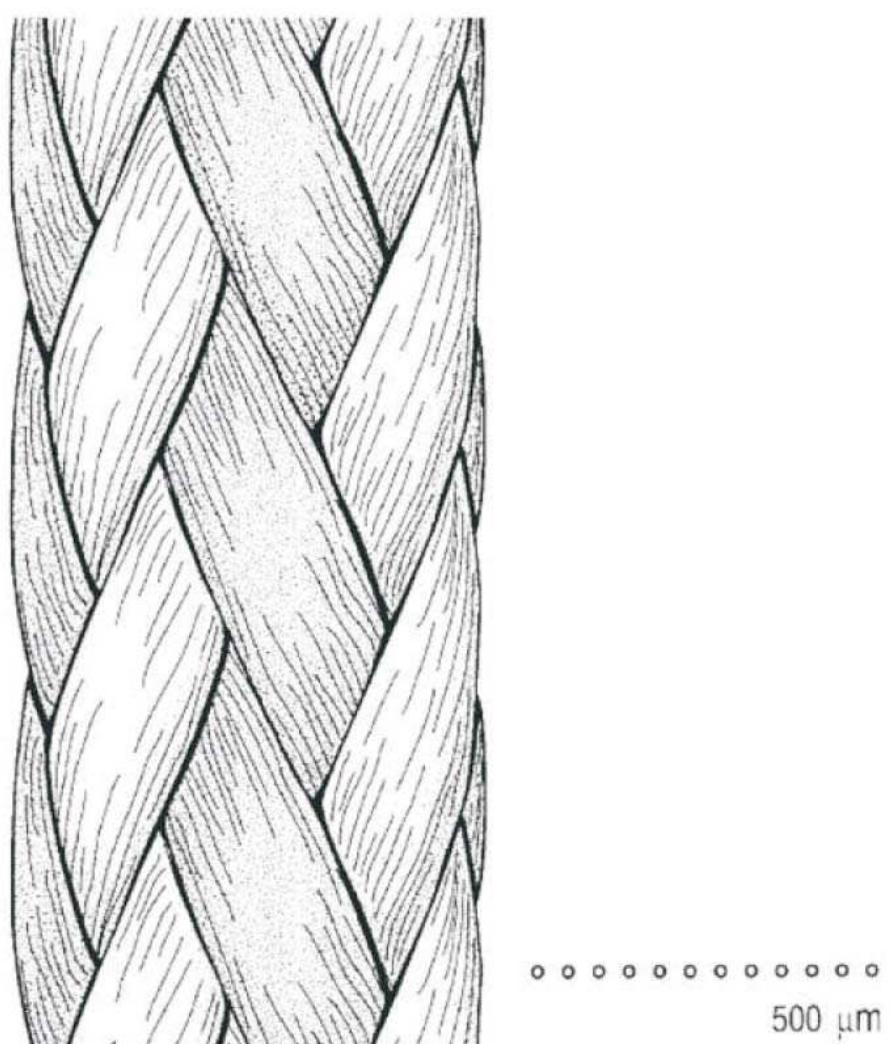


FIG. 1D

3/8



FIG. 2

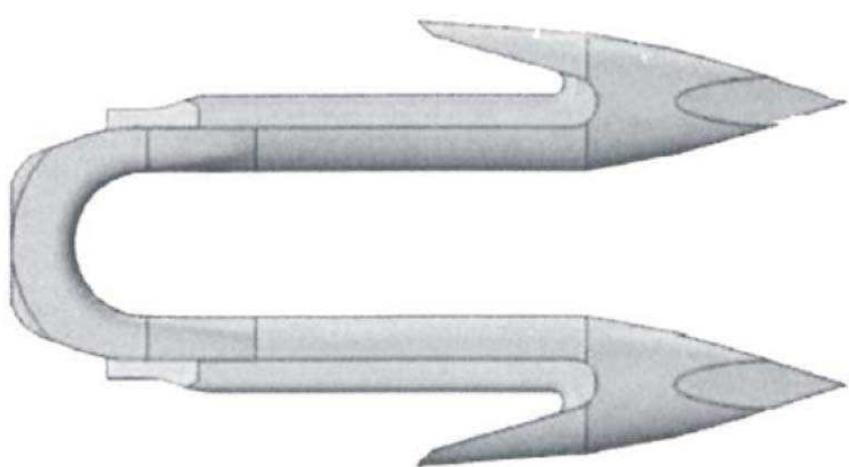


FIG. 3

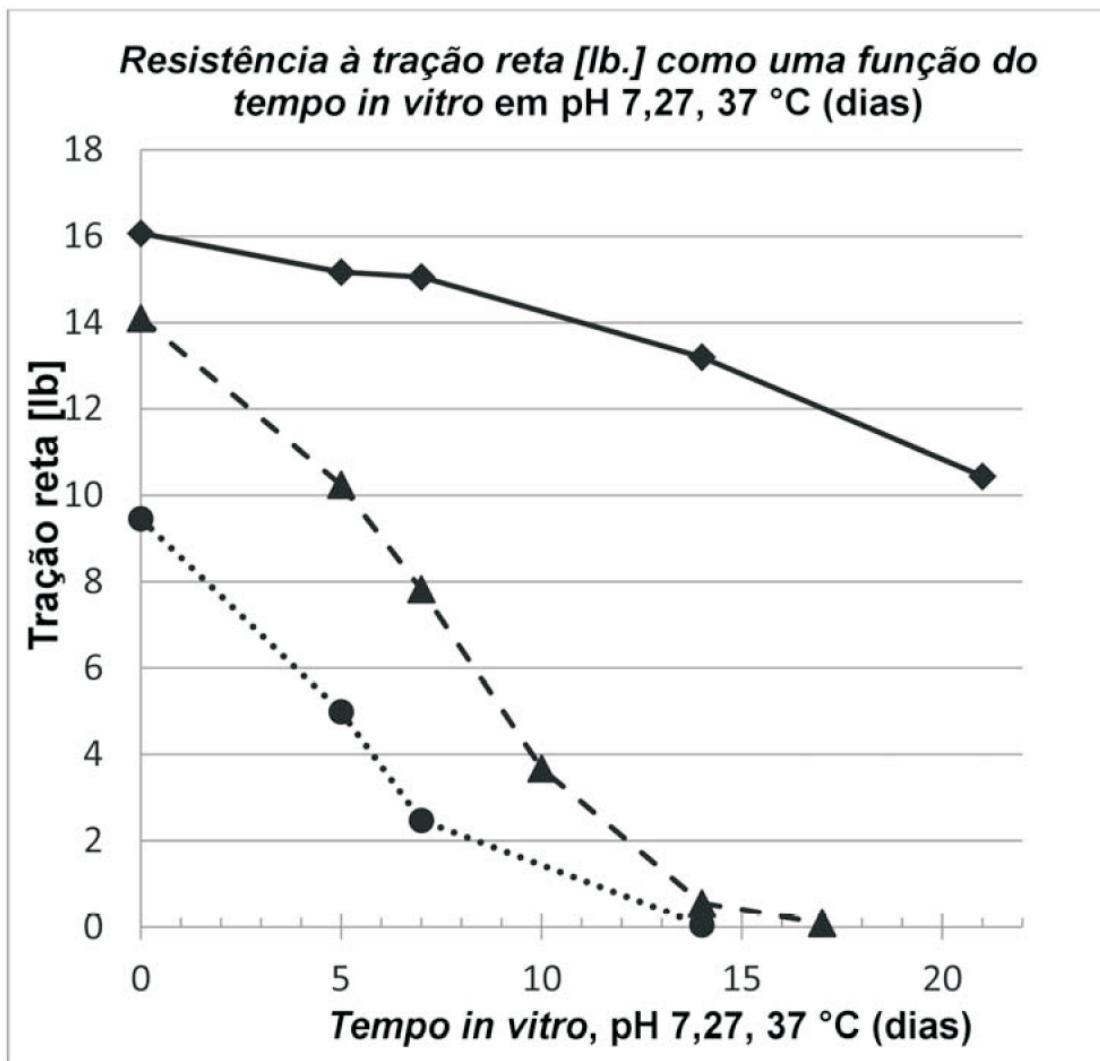


FIG. 4

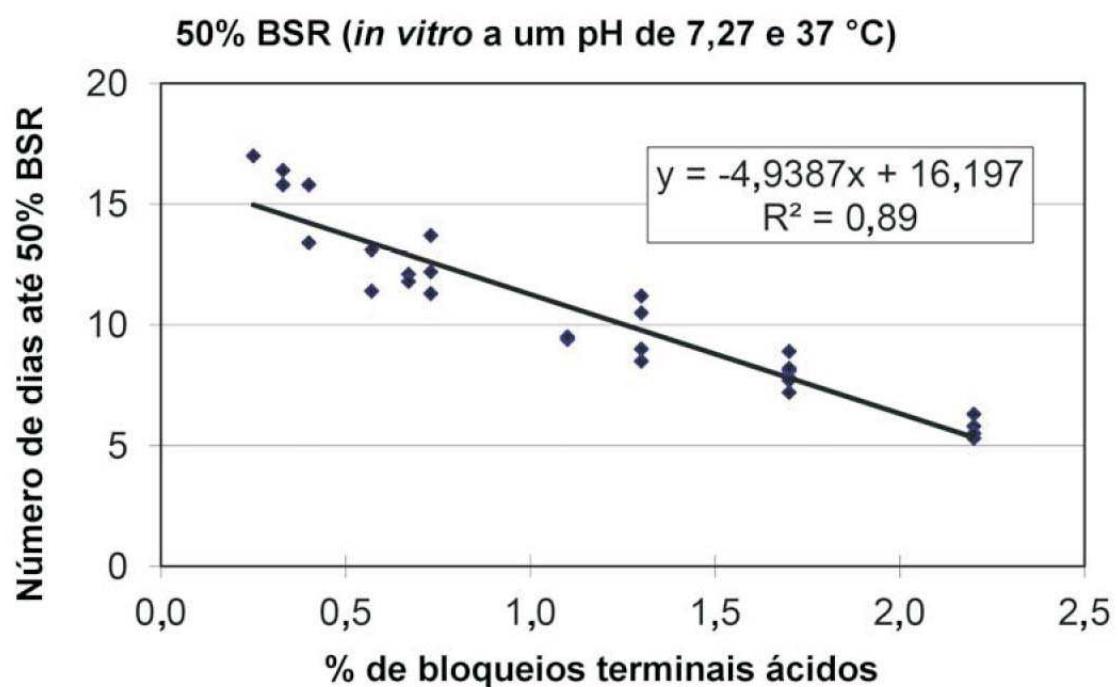


FIG. 5

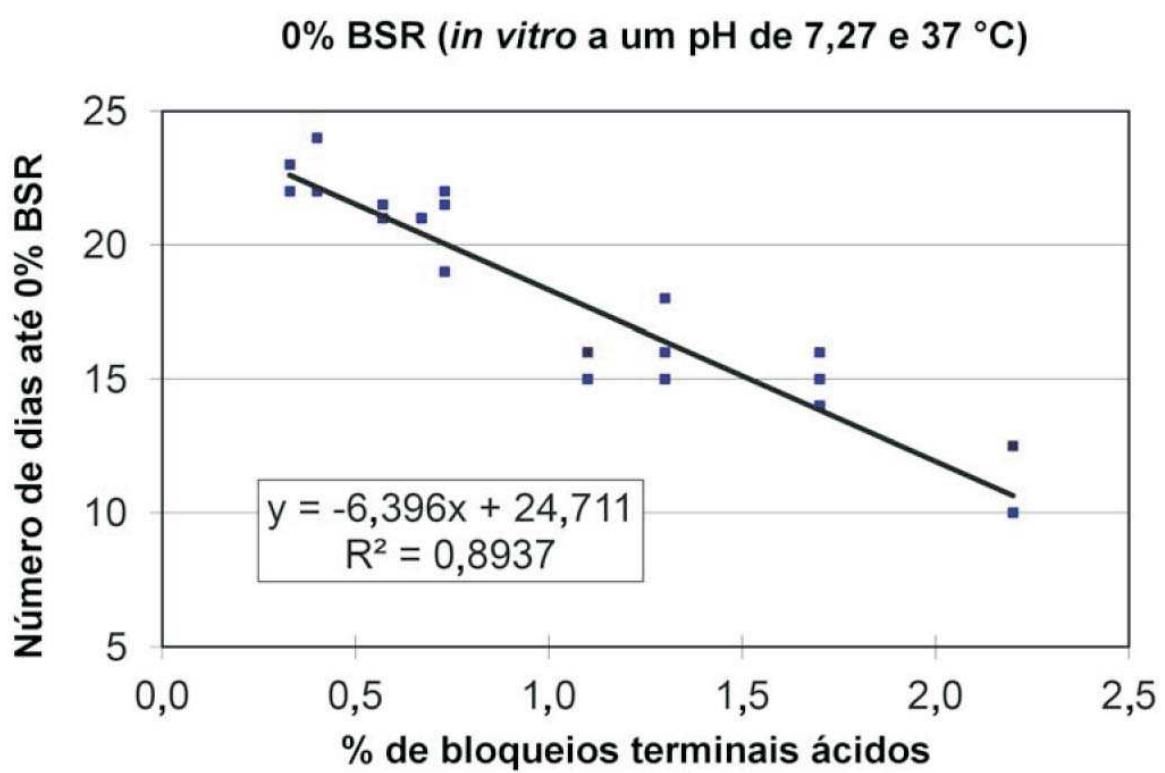


FIG. 6

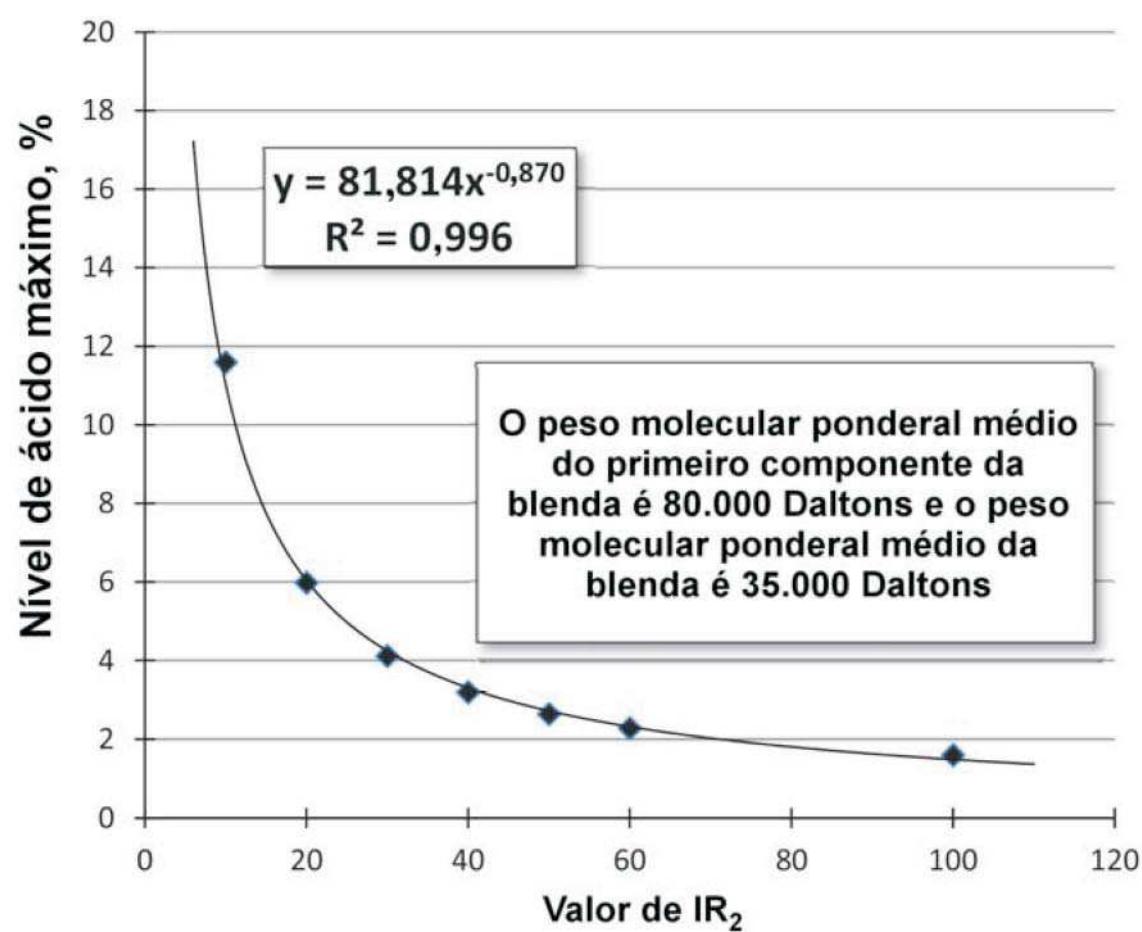


FIG. 7