

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

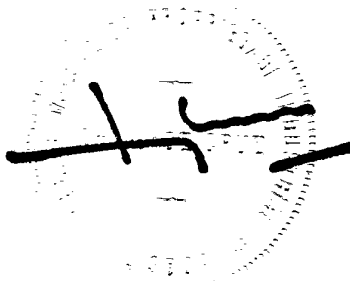
**N.º** 98.203

**REQUERENTE:** AMERICAN CYANAMID COMPANY, norte-americana, industrial, com sede em Wayne, New Jersey, Estados Unidos da América do Norte

**EPÍGRAFE:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COPOLÍMERO ABSORVÍVEL SEGMENTADO OBTIDO A PARTIR DE MONÓMEROS DE ESTER CICLICO"

**INVENTORES:** PETER KENDRICK JARRETT; LOUIS ROSATI e DONALD JAMES CASEY

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. 6 de Julho de 1990 sob o No. 07/548.801 nos Estados Unidos da América do Norte



AMERICAN CYANAMID COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COPOLÍMERO ABSORVÍVEL SEGMENTA-  
DO OBTIDO A PARTIR DE MONÓMEROS DE ÉSTER CÍCLICO"

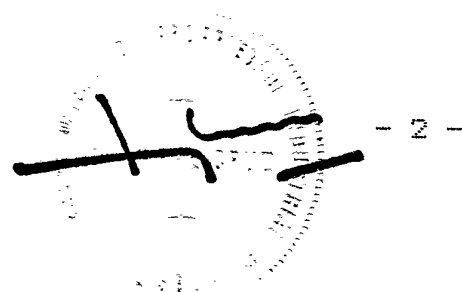
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito um processo para a preparação de um copolímero que compreende uma arquitectura molecular segmentada bioabsorvível. O copolímero tem pelo menos dois encadeamentos de éster diferentes. A arquitectura molecular segmentada compreende uma pluralidade de encadeamentos de transesterificação rápida. Os encadeamentos de transesterificação rápida têm uma distribuição do comprimento de segmento maior do que 1,3. A arquitectura molecular segmentada compreende também uma pluralidade de encadeamentos de transesterificação lenta. O copolímero é útil na forma de um artigo fabricado, por exemplo uma resina de moldagem, elemento cirúrgico e dispositivo de libertação controlada.

O referido processo de preparação consiste no emprego da adição sequencial de pelo menos dois monómeros de éster cíclico diferentes, compreendendo a adição sequencial uma primeira polimerização numa primeira etapa de pelo menos o primeiro monómero de éster cíclico referido na presença de um catalisador



a uma temperatura desde 160 °C até 220 °C, para se obter uma primeira fusão de polímero; a adição de pelo menos o segundo monómero de éster cíclico à primeira fusão de polímero; e uma segunda ou mais copolimerizações numa segunda ou mais etapas da primeira fusão de polímero com pelo menos o segundo monómero de éster cíclico referido para se obter uma segunda ou mais fusões de copolímero; e na transesterificação da segunda ou mais fusões de copolímero ao longo de até 5 horas a uma temperatura maior do que 180 °C.

Este invento refere-se a um método de formação de um copolímero bioabsorvível de arquitetura molecular específica e bem definida, ao copolímero feito pelo método e ao dispositivo médico ou cirúrgico fabricado a partir do copolímero.

O termo "arquitetura molecular", que é usado na descrição do presente invento, refere-se a copolímeros categorizados como copolímeros estatísticos (também chamados aleatórios ou ao acaso), de bloco ou segmentados (também chamados de multi-bloco ou de bloco aleatório). Os copolímeros de bloco podem ser de dibloco, muitas vezes simbolizados por uma estrutura de bloco AB, ou de tribloco, muitas vezes simbolizados por uma estrutura de bloco AAB. Outras estruturas de bloco conhecidas na técnica são os copolímeros "bloco em estrela" e "bloco de enxerto". Os copolímeros segmentados são muitas vezes simbolizados por uma estrutura de bloco  $(AB)_n$ . Todas estas arquiteturas são bem conhecidas pelos peritos na ciência dos polímeros.

A utilização de copolímeros segmentados na preparação de dispositivos médicos é bem conhecida na técnica anterior. O interesse nestes materiais tem origem nas suas excelentes propriedades mecânicas, que incluem combinações do seu comportamento elastomérico, elevada resistência à tracção, baixa deformação permanente à tracção ("creep") e resistência à falha por fadiga à flexão a longo prazo. As excelentes propriedades mecânicas destes copolímeros podem ser atribuídas à separação de fase (formação de domínio) dos segmentos "moles", muitas vezes não cristalinos, e segmentos "duros", muitas vezes cristalinos, contidos no interior da cadeia do copolímero. O segmento mole contribui para o comportamento elastomérico do copolímero enquanto o segmento duro produz ligações cruzadas não covalentes no copolímero e adiciona dureza e resistência mecânica.

A técnica anterior no campo dos polímeros não absorvíveis ensina a um perito na técnica a importância da arquitectura molecular na determinação das propriedades físicas do material. Exemplos de materiais copoliméricos não absorvíveis que têm uma arquitectura molecular segmentada e que têm sido utilizados em aplicações médicas são o poliéster HYTREL<sup>TM</sup> (DuPont Co., DE, USA) e o poliuretano BIOMER<sup>TM</sup> (Ethicon, Inc., NJ, USA).

A utilização de monómeros de éster cíclico na preparação de copolímeros de bloco é conhecida na técnica. Os investigadores têm utilizado métodos de polimerização a baixa temperatura, muitas vezes em solução, e catalisadores exóticos para evitar as reacções de transesterificação e para obterem uma variedade de copoliésteres de bloco que podem ser absorvíveis. Os assim chamados métodos de "polimerização ao vivo" ("living polymerization"), devido à necessidade de solventes orgânicos, não são desejáveis para a produção de utensílios médicos e não são vantajosos para aplicações comerciais à escala. Do mesmo modo, estes métodos não são facilmente adaptáveis à preparação de copolímeros com uma larga gama de comprimentos de segmentos no interior de uma polimerização única.

Ainda que a técnica anterior ensine a preparação de copolímeros de bloco por uma via sequencial, o conceito de preparação de copolímeros segmentados a partir de ésteres cíclicos com controlo não só sobre o comprimento médio de segmento mas também sobre a distribuição dos comprimentos dos segmentos não foi ainda comunicada na técnica anterior. é um objectivo deste invento preparar copolímeros de bloco e segmentados com arquitecturas moleculares predictíveis que têm um bom controlo sobre os comprimentos de segmento e distribuição dos comprimentos de segmento.

Um tal método de copolimerização resulta em copolímeros com arquitectura inesperada. Por exemplo, uma vez que se conhece que a transesterificação ocorre em todos os ésteres, é inesperado preparar copolímeros de bloco bem definidos, quer dizer, copolímeros sem a complicação das reacções de transesterificação, do tipo A-B ou  $(A-B)_n$  sob condições de copolimerização em fusão comumente utilizadas. Contudo, nós verificámos que quando ésteres que contêm monómeros tais como  $\epsilon$ -caprolactona ou carbonato de trimetileno são empregues na primeira fase da polimerização, são formados copolímeros de bloco bem definidos sem as complicações das reacções de rearranjo ou de desordenamento. Deve ser entendido que neste pedido de patente o termo "épsilon-caprolactona" será descrito utilizando, ainda, não só a letra grega " $\epsilon$ " mas também a letra latina "e". Isto é, neste pedido de patente os termos "épsilon-caprolactona", " $\epsilon$ -caprolactona" e "e-caprolactona" são sinónimos.

Um segundo exemplo de um resultado inesperado, é que a adição de uma menor quantidade de um segundo monómero (tal como glicolideo ou lactideo) à  $\epsilon$ -caprolactona ou carbonato de trimetileno na primeira fase da copolimerização seguido pela adição de uma segunda fase constituída largamente pelo segundo comonómero, resulta em copolímeros com arquitecturas segmentadas ou  $(A-B)_n$ , com comprimentos de segmento controláveis e bem definidos. Tais copolímeros apresentam propriedades físicas marcadamente diferentes quando comparados com os correspondentes copolímeros aleatórios ou de bloco de composição semelhante.

Mais ainda, variando o tempo de polimerização que se segue à segunda fase de adição, para tempos para além da conversão do monómero a polímero, pode-se controlar a distribuição dos comprimentos de segmento. Isto ocorre sem mudança na composição do copolímero ou na conversão global. Foi também verificado que

a distribuição dos comprimentos de segmento têm um efeito marcado nas propriedades físicas e mecânicas dos copolímeros resultantes. Para uma dada composição, à medida que a distribuição do comprimento de segmento estreita com o tempo de polimerização, propriedades tais como o ponto de fusão e o grau de cristalinidade declinam, e as suas propriedades físicas e mecânicas relacionadas mudam concordantemente.

Mais ainda, é inesperado que aumentando a concentração do monómero conhecido para formar "segmentos duros" se obtenham copolímeros com ponto de fusão e grau de cristalinidade mais baixo e maior flexibilidade. Contudo, nós verificámos que nos copolímeros segmentados deste invento se observava um tal efeito.

Estes materiais podem encontrar uma utilização na forma de dispositivos médicos ou cirúrgicos absorvíveis onde o controlo das propriedades mecânicas, tais como resistência mecânica, inflexibilidade e dureza, é necessário. A utilidade específica na forma de dispositivos médicos ou cirúrgicos inclui, mas não está limitada por isso, uma sutura cirúrgica e um dispositivo de libertação controlada. Uma outra utilidade do copolímero deste invento pode ser na forma de uma malha cirúrgica ou um artigo tubular, por exemplo um enxerto vascular.

#### Sumário do Invento

Este invento refere-se a novos e úteis polímeros bloco ou multibloco e a um processo para a produção de copolímeros bioabsorvíveis com arquitectura molecular predictível que têm comprimentos de segmento e distribuições de comprimento de segmento específicas. O processo pode ser utilizado para preparar copolímeros de bloco (do tipo AB ou ABA) ou copolímeros

segmentados (também conhecidos como de multibloco ou de bloco aleatório) do tipo  $(AB)_n$ .

O processo é uma copolimerização de abertura de anel de duas (ou mais) fases utilizando dois (ou mais) monómeros de éster cíclico que formam encadeamentos no copolímero com susceptibilidades à transesterificação grandemente diferentes. O processo pode ser ilustrado pela descrição da polimerização de um par de monómeros tais como de  $\epsilon$ -caprolactona, que forma encadeamentos de caproato de reacção (transesterificação) lenta e de glicolídeo, que forma encadeamentos de glicolato de reacção rápida quando são empregues catalisadores com base em estanho.

A primeira fase (Fase I) da copolimerização consiste de um copolímero estatístico que tem um alto conteúdo de encadeamentos de transesterificação mais lenta (e.g. caproato) e um baixo conteúdo de encadeamentos de reacção rápida (e.g. glicolato). Este pré-polímero forma uma rede de segmentos constituída por carreiras de encadeamentos de caproato consecutivos com segmentos de glicolato curtos entremeados. O comprimento e distribuição destes segmentos depende da composição da alimentação de monómero, das razões de reactividade dos monómeros e do grau de transesterificação que ocorre nesta fase da reacção. A rede, então, consiste de segmentos com diferentes reactividades para a transesterificação.

A segunda fase (Fase II) da copolimerização consiste da adição do monómero de reacção rápida (e.g. glicolídeo) e da continuação da reacção durante um periodo de tempo especificado. A diferença nas reactividades para a transesterificação dos dois segmentos no polímero preserva os segmentos de caproato no copolímero final. A segunda fase forma inicialmente longos segmentos de glicolato, a maioria provavelmente nas extremidades

do pré-polímero da Fase I. Por meio da transesterificação, os encadeamentos de glicolato dos inicialmente longos segmentos de glicolato da Fase II são gradualmente transferidos para segmentos de glicolato mais curtos no pré-polímero da Fase I. O resultado é uma mais estreita distribuição de comprimentos de segmento de glicolato. O copolímero resultante tem uma distribuição de comprimentos de segmento de glicolato. O copolímero resultante tem uma arquitectura segmentada (ou de multibloco), que é determinada pela rede de pré-polímero da Fase I, composição final e diferença nas velocidades de transesterificação. A distribuição de comprimentos de segmento muda, varia na forma de uma função do tempo após a adição da segunda fase. Esta distribuição tem um efeito marcado sobre as propriedades do material. Por este caminho, uma larga gama de propriedades do material pode ser facilmente alcançada pela variação do tempo de reacção para a segunda e quaisquer subsequentes fases.

Este mecanismo não está necessariamente limitado ao par caprolactona-glicolídeo. Foi verificado que o carbonato de trimetileno mostra um comportamento semelhante à caprolactona quando polimerizado com glicolídeo e o lactídeo-1 comporta-se de modo semelhante ao glicolídeo quando copolimerizado com carbonato de trimetileno. As diferenças observadas nas razões de transesterificação podem ser devidas à interacção dos encadeamentos com o catalisador. é razoável acreditar-se que qualquer combinação de um encadeamento que tem uma velocidade de transesterificação rápida com um encadeamento que tem uma velocidade de transesterificação lenta pode ser utilizada para preparar arquitecturas específicas num copolímero destes encadeamentos.

é entendido que o tipo de catalisador e o nível de catalisador empregue afectará não só a polimerização relativa mas também as razões de transesterificação dos ésteres cíclicos do

objecto deste invento. Por escolha apropriada não só do tipo mas também do nível de catalisador, os copolímeros com arquitectura específica são preparados de uma maneira controlável e dentro de um razoável período de tempo. São preferidos catalisadores tais como octoato estanoso ou di-hidrato de cloreto estanoso. Contudo, outros catalisadores conhecidos na técnica anterior, tais como catalisadores de coordenação de óxido metálico ou de sal metálico, estão dentro do âmbito e alcance deste invento.

O tipo de arquitecturas que podem ser realizadas utilizando este processo podem ser de copolímeros de dibloco AB, de tribloco ABA ou segmentados com distribuições de comprimento de segmento largas ou estreitas. Os diblocos ou triblocos são feitos utilizando iniciadores (álcoois) monofuncionais ou difuncionais na reacção da Fase I e pela utilização unicamente do encadeamento de velocidade de transesterificação lenta para formar um homopolímero da Fase I. Os encadeamentos da Fase II podem apenas transesterificar dentro do segmento da Fase II, preservando a arquitectura de dibloco ou tribloco.

Foi inventado um copolímero que compreende uma arquitectura molecular segmentada bioabsorvível. O copolímero tem pelo menos dois encadeamentos de éster diferentes. A arquitectura molecular segmentada compreende uma pluralidade de encadeamentos de transesterificação rápida. Os encadeamentos de transesterificação rápida têm uma distribuição do comprimento de segmento maior do que 1,3. A arquitectura molecular segmentada compreende também uma pluralidade de encadeamentos de transesterificação lenta. A seguinte condição é uma limitação material deste invento: para os encadeamentos de transesterificação rápida que consistem essencialmente de encadeamentos de glicolato e encadeamentos de transesterificação lenta escolhidos de entre o grupo constituído por encadeamentos de caproato e carbonato de

trimetileno, a distribuição do comprimento de segmento dos encadeamentos de transesterificação rápida é de até 2,0 e a média do comprimento de segmento dos encadeamentos de transesterificação lenta é maior do que 2,5 encadeamentos por segmento. A nomenclatura para os vários encadeamentos que podem ser utilizados no copolímero é mais completamente descrita na parte que mais adiante tem o título "Descrição do Invento". O cálculo da distribuição do comprimento de segmento e o comprimento médio de segmento é completamente descrito no Exemplo 4, mais à frente.

é bem conhecido na técnica anterior que a viscosidade inerente ou o peso molecular de um copolímero podem ser manipulados pela quantidade de iniciador empregue durante a polimerização. Para o copolímero descrito neste pedido de patente, é preferida uma viscosidade inerente maior do que 0,1 dL/g (concentração de 0,5 g/dL num solvente, e.g. sesqui-hidrato de hexafluoroacetona). Para um artigo de fabrico, e.g. uma sutura cirúrgica, que requer um valor de resistência à tracção (ou outro) aceitável pela indústria, é preferida uma viscosidade inerente de cerca de 1,0 dL/g (0,5 g/dL num solvente) ou maior. Para um artigo de fabrico, e.g. um dispositivo de libertação controlada, onde não é necessária uma resistência à tracção, o copolímero pode ter uma viscosidade inerente mais baixa do que 1,0 dL/g (0,5 g/dL num solvente). Para os monómeros não exemplificados ou reivindicados neste pedido de patente, para se determinar se eles deverão compreender um encadeamento que transesterifique rápida ou lentamente, o monómero da escolha pode ser substituído pelo monómero de carbonato de trimetileno do Exemplo 5, mais à frente. Depois da condução do teste do Exemplo 5, se o comprimento do bloco for igual ou maior do que 30, a percentagem ponderal de glicolato final for 68 e a viscosidade inerente for cerca de 1,0 dL/g, então o monómero compreende um encadeamento de transesterificação lenta. Uma viscosidade inerente substancialmente



menor do que 1,0 dL/g, significa que o polímero formado é instável nas condições de teste.

Numa incorporação do copolímero, os encadeamentos de transesterificação rápida compreendem encadeamentos de lactato. Numa outra incorporação do copolímero, os encadeamentos de transesterificação rápida compreendem encadeamentos de glicolato. Ainda numa outra incorporação do copolímero, os encadeamentos de transesterificação rápida compreendem encadeamentos de lactato e glicolato. Numa outra ainda incorporação do copolímero, os encadeamentos de transesterificação lenta são escolhidos a partir do grupo constituído por encadeamentos de carbonato de trimetileno, caproato e dioxanona. Numa incorporação específica do copolímero, os encadeamentos de transesterificação lenta compreendem encadeamentos de carbonato de trimetileno. Numa outra incorporação específica do copolímero, os encadeamentos de transesterificação lenta compreendem encadeamentos de caproato.

Ainda uma outra incorporação do copolímero reside em que os encadeamentos de lactato têm uma cristalinidade menor do que 40 por cento com base na calorimetria de exame diferencial (ou calorimetria de varrimento diferencial) e um ponto de fusão menor do que 170 °C. Também ainda uma outra incorporação do copolímero reside em que os encadeamentos de glicolato têm uma cristalinidade menor do que 30 % com base na calorimetria de exame diferencial e um ponto de fusão menor do que 215 °C. Numa incorporação mais específica, o copolímero compreende uma arquitetura molecular segmentada que tem uma pluralidade de encadeamentos de lactato. A distribuição do comprimento de segmento dos encadeamentos de lactato é maior do que 1,3, a cristalinidade é menor do que 40 % com base na calorimetria de exame diferencial e o ponto de fusão do copolímero é menor do que 170 °C. A arquitetura molecular segmentada também uma pluralidade de

encadeamentos de carbonato de trimetileno. Conforme utilizado em todo este pedido de patente, o termo "pluralidade" tem uma definição comum, que essencialmente é: relacionado com ou contendo mais do que um.

Foi também inventado um artigo de fabrico. O artigo compreende um copolímero. O copolímero tem uma arquitectura molecular segmentada, bioabsorvível, sintética. A arquitectura molecular segmentada compreende uma pluralidade de encadeamentos de transesterificação rápida escolhidos a partir do grupo constituído por encadeamentos de lactato e glicolato, e suas misturas. Os encadeamentos de transesterificação rápida têm uma distribuição do comprimento de segmento maior do que 1,3. A arquitectura molecular segmentada compreende também uma pluralidade de encadeamentos de transesterificação lenta escolhidos a partir do grupo constituído por encadeamentos de carbonato de trimetileno, caproato e dioxanona. A seguinte condição é uma limitação material deste invento: para os encadeamentos de transesterificação rápida que consistem essencialmente de encadeamentos de glicolato e encadeamentos de transesterificação lenta escolhidos de entre o grupo constituído por encadeamentos de caproato e carbonato de trimetileno, a distribuição do comprimento de segmento dos encadeamentos de transesterificação rápida é de até 2,0 e a média do comprimento de segmento dos encadeamentos de transesterificação lenta é maior do que 2,5 encadeamentos por segmento.

Numa incorporação do artigo, os encadeamentos de transesterificação rápida compreendem encadeamentos de lactato. Numa outra incorporação do artigo, os encadeamentos de transesterificação rápida compreendem encadeamentos de glicolato. Ainda numa outra incorporação do artigo, os encadeamentos de transesterificação rápida compreendem encadeamentos de lactato e

glicolato. Numa outra ainda incorporação do artigo, os encadeamentos de transesterificação lenta são escolhidos a partir do grupo constituído por encadeamentos de carbonato de trimetileno e caproato.

Numa incorporação, o artigo de fabrico compreende uma resina de moldagem. A resina de moldagem compreende o copolímero. Numa outra incorporação, o artigo compreende um ou mais peletes de extrusão. Numa incorporação alternativa, o artigo compreende uma resina de extrusão. Os peletes ou a resina de extrusão compreendem o copolímero. Ainda numa outra incorporação, o artigo compreende um filme. O filme compreende o copolímero.

A resina de moldagem que compreende o copolímero descrito neste pedido de patente pode ser útil numa variedade de processos industriais, e.g. moldagem por sopro, transferência ou injeção. Exemplos de produtos que podem ser fabricados a partir da resina de moldagem descrita neste pedido de patente incluem, mas não se limitam, instrumentos para disponibilizar e utensílios para alimentos, tais como um prato e um garfo, respectivamente; embalagens disponibilizadoras, tais como para restaurantes de refeições rápidas; e recipientes disponibilizadores, tais como uma garrafa ou uma seringa.

Os peletes ou a resina de extrusão que compreendem o copolímero descrito neste pedido de patente podem ser úteis numa variedade de processos industriais, e.g. fiação a seco e fiação húmida, incluindo fiação em gel. Exemplos de produtos que podem ser fabricados a partir dos peletes ou da resina descritos neste pedido de patente incluem, mas não se limitam, uma fibra, um filme e uma tubagem que inclui um tubo de concavidade porosa. O filme pode ser útil numa variedade de materiais para embalagens.

Numa outra incorporação, o artigo de fabrico compreende um elemento cirúrgico estéril. O elemento cirúrgico estéril compreende o copolímero. Para uma revelação geral de utilizações médicas (que incluem o termo "cirúrgico"), ver colunas 4 e 5 na U.S. Patent 4 135 622 editada em 23 de Janeiro de 1979, que é aqui incorporada por referência. Deve ser entendido que neste pedido de patente os termos "cirúrgico" e "médico" são essencialmente sinónimos, a menos que a descrição neste pedido de patente esteja claramente limitada apenas a um destes termos.

Numa incorporação específica do artigo, o elemento cirúrgico estéril compreende pelo menos um filamento. O filamento tem um módulo de Young desde cerca de 100 000 até 700 000 psi ( $6,89 \cdot 10^8$  até  $4,826 \cdot 10^9$  Pa). Numa outra incorporação específica, o artigo compreende um monofilamento. Numa incorporação mais específica, o artigo compreende uma sutura ou ligamento. Numa incorporação ainda mais específica, o artigo compreende uma sutura ou ligadura que tem um diâmetro desde 0,02 até 0,70 mm, um módulo de Young menor do que 500 000 psi ( $3,447 \cdot 10^9$  Pa), uma resistência à tracção desde 50 000 até 150 000 psi ( $3,45 \cdot 10^8$  até  $1,034 \cdot 10^9$  Pa) e uma elongação até à rotura menor do que 50 %.

Ainda numa outra incorporação, o artigo compreende um dispositivo de libertação controlada. O dispositivo de libertação controlada compreende o copolímero. Exemplos de produtos que podem ser fabricados a partir do dispositivo de libertação controlada incluem, mas não se limitam, produtos de consumo tais como para higiene pessoal. Exemplos de um produto de higiene pessoal podem ser uma formulação antitranspirante ou um produto de controlo do odor. Numa incorporação específica do artigo, o dispositivo de libertação controlada compreende uma pluralidade de microsferas. As microsferas do invento podem ser dispersas num líquido farmacêutica e farmacologicamente aceitável para se



obter uma composição de libertação lenta para administração parentérica.

Numa outra incorporação específica, o artigo compreende um dispositivo de libertação controlada em combinação com um ingrediente farmacêutica ou agronomicamente activo. Deve ser entendido que o termo "ingrediente farmacêuticamente activo" é genérico e inclui não só drogas e medicamentos de síntese orgânica, mas também materiais obtidos por engenharia genética. Exemplos de drogas e medicamentos de síntese orgânica podem incluir, mas não se limitam, um esteróide, uma droga anticancerígena, medicação cardiovascular e um antibiótico. O ingrediente agronomicamente activo inclui, mas não se limita, composições de matéria, e suas formulações, que são úteis para o controlo de parasitas, tais como moxidectin parasítico e na forma de pesticida. Para controlar parasitas, o dispositivo de libertação controlada em combinação com um ingrediente activo (por exemplo moxidectin parasítico) proporciona um método de tratamento de uma dose para animais ruminantes pelo qual os referidos animais tratados são protegidos durante um período de tempo prolongado contra a infestação por nematodes, insectos endoparasíticos, insectos ectoparasíticos, acarídeos e as pastagens de ruminantes são protegidas contra a contaminação pelas fases infecciosas destes parasitas que infestam os referidos animais. O dispositivo de libertação controlada em combinação com o ingrediente activo também proporciona um método para a protecção de animais ruminantes durante um período de tempo prolongada contra a infestação por nematodes, insectos endo e ectoparasíticos e acarídeos e a descontaminação de pastagens para eliminar as fases infecciosas dos referidos parasitas por meio da administração oral aos referidos ruminantes de um bolus, como anteriormente foi descrito, que liberta continuamente no interior do rume dos animais tratados, durante um período de tempo prolongado, uma

quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do ingrediente activo, tal como por exemplo, LL-F28249 $\alpha$ , 23-(D)-metiloxima LL-F284249 $\alpha$  ou um seu derivado. As composições pesticidas e os processos para a sua preparação estão também dentro do âmbito e alcance deste invento. Cada uma das composições contém um agente pesticida, quer isolado quer numa formulação, em combinação com o copolímero descrito neste pedido de patente. Estas composições podem proporcionar um produto agronomicamente útil que é caracterizado pela actividade residual estendida, prolongada (eficácia).

Ainda numa outra incorporação específica, o artigo compreende um dispositivo de libertação controlada em combinação com um polipeptídeo ou proteína.

As proteínas, peptídeos e polipeptídeos biologicamente activos adequados para administração nas composições do invento incluem hormonas de crescimento, somatomedinas, factores de crescimento e outros fragmentos biologicamente activos e seus derivados. As proteínas preferidas incluem a bovina, ovina, equina, porcina, de ave, e hormonas de crescimento humanas; e pretende-se englobar as que são de origem natural, sintética, recombinante ou biossintética. Exemplos de factores de crescimento incluem um derivado de plaqueta (alfa e beta), fibroblasto, transformante e factor de crescimento do tipo insulina. Outras proteínas dentro do âmbito e alcance deste invento são as citocinas, tais como interferons, interleucinas, vários factores estimulantes de colónias e factores de necrose de tumor. Uma incorporação específica deste invento é a incorporação de proteínas, peptídeos ou polipeptídeos biologicamente activos no dispositivo de libertação controlada que compreende uma pluralidade de microsferas.

Ainda numa outra incorporação, o artigo pode compreender um dispositivo protético cirúrgico, tal como um dispositivo de fixação de fractura. O dispositivo de fixação de fractura pode ser escolhido a partir do grupo constituído por uma placa para osso, alfinete para osso, haste para osso e parafuso para osso.

Foi também inventado um processo para o fabrico de um copolímero que tem uma arquitectura molecular segmentada bioabsorvível. O processo compreende o emprego da adição sequencial de pelo menos dois monómeros de éster cíclico diferentes em pelo menos duas fases. O primeiro monómero de éster cíclico é escolhido de entre o grupo constituído por carbonatos e lactonas, e suas misturas. O segundo monómero de éster cíclico é escolhido de entre o grupo constituído por lactídeos e suas misturas. A adição sequencial compreende:

- I. uma primeira polimerização numa primeira fase de pelo menos o primeiro monómero de éster cíclico referido na presença de um catalisador a uma temperatura desde 160 °C até 220 °C, para se obter uma primeira fusão de polímero;
- II. a adição de pelo menos o segundo monómero de éster cíclico à primeira fusão de polímero; e
- III. uma segunda copolimerização numa segunda fase da primeira fusão de polímero com pelo menos o segundo monómero de éster cíclico referido para se obter uma segunda fusão de copolímero.

O processo também compreende a transesterificação da segunda fusão de copolímero ao longo de até 5 horas a uma temperatura maior do que 180 °C.

Numa incorporação do processo, o emprego da subfase I é caracterizada por compreender uma primeira polimerização numa primeira fase de cerca de 80 %, numa base molar, do primeiro monómero de éster cíclico referido. A restante percentagem molar, se existir, compreende o segundo monómero de éster cíclico. Numa outra incorporação do processo, o emprego da subfase I é caracterizada por compreender uma primeira polimerização numa primeira fase de cerca de 90 %, numa base molar, do primeiro monómero de éster cíclico. Ainda numa outra incorporação do processo, o emprego da subfases II que é caracterizada por compreender a adição de mais do que 80 %, numa base molar, do segundo monómero de éster cíclico. A restante percentagem molar, se existir, compreende o primeiro monómero de éster cíclico. Numa incorporação específica do processo, o emprego da subfase II compreende a adição de 100 %, numa base molar, do segundo monómero de éster cíclico.

Foi inventado um outro processo para o fabrico de um copolímero que tem uma arquitectura molecular segmentada bio-absorvível. O outro processo compreende o emprego da adição sequencial de pelo menos dois monómeros de éster cíclico diferentes em três fases. O primeiro monómero de éster cíclico é escolhido de entre o grupo constituído por carbonatos e lactonas, e suas misturas. O segundo monómero de éster cíclico é escolhido de entre o grupo constituído por lactídeos e suas misturas. A adição sequencial compreende:

- I. uma primeira polimerização numa primeira fase de pelo menos o primeiro monómero de éster cíclico na presença de um catalisador a uma temperatura desde 160 °C até 220 °C, para se obter uma primeira fusão de polímero;

- II. uma primeira adição de pelo menos o segundo monómero de éster cíclico referido à primeira fusão de polímero;
- III. uma segunda copolimerização numa segunda fase da primeira fusão de polímero com pelo menos o segundo monómero de éster cíclico para se obter uma segunda fusão de copolímero;
- IV. uma segunda adição de pelo menos o segundo monómero de éster cíclico à segunda fusão de copolímero; e
- V. uma terceira copolimerização numa terceira fase da segunda fusão de copolímero com pelo menos o segundo monómero de éster cíclico para se obter uma terceira fusão de copolímero.

O processo também compreende a transesterificação da terceira fusão de copolímero ao longo de até 5 horas a uma temperatura maior do que 180 °C.

Numa incorporação do processo, o emprego da subfase I é caracterizada por compreender uma primeira polimerização numa primeira fase de 80 %, numa base molar, do primeiro monómero de éster cíclico. A restante percentagem molar, se existir, compreende o segundo monómero de éster cíclico. Numa outra incorporação do processo, o emprego da subfase I compreende uma primeira polimerização numa primeira fase de 90 %, numa base molar, do primeiro monómero de éster cíclico. Ainda numa outra incorporação do processo, o emprego das subfases II e/ou IV compreendem a adição de mais do que 80 %, numa base molar, do segundo monómero de éster cíclico. A restante percentagem molar, se existir, compreende o primeiro monómero de éster cíclico.

Também numa outra incorporação do processo, a fase empregue compreende a polimerização na presença de um catalisador de coordenação de metal. Também ainda numa outra incorporação do processo, a fase empregue compreende a polimerização na presença de um iniciador. Numa incorporação específica do processo, o iniciador é escolhido de entre o grupo constituído por álcoois monofuncional e polifuncional.

### Descrição dos Desenhos

A Figura 1 mostra em forma gráfica os vários comprimentos de segmento como uma função do tempo de polimerização (após a adição da fase III) para os copolímeros dos Exemplos 8B até 8I.

A Figura 2 mostra em forma gráfica os pontos de fusão para os copolímeros dos Exemplos 8D até 8I, como uma função do tempo de polimerização após a adição da fase III.

A Figura 3 mostra em forma gráfica a correlação entre o ponto de fusão e a  $Lg_w$  para os copolímeros dos Exemplos 8D até 8I.

A Figura 4 mostra em forma gráfica os vários comprimentos de segmento como uma função do tempo de polimerização (após a adição da fase II) para os copolímeros dos Exemplos 9B até 9H.

A Figura 5 mostra em forma gráfica a comparação da média pesada do comprimento de segmento de glicolato ( $Lg_w$ ) para os copolímeros dos exemplos 8 e 9.

A Figura 6 mostra em forma gráfica o ponto de fusão como uma função do tempo de polimerização (após a adição da fase II) para os copolímeros dos Exemplos 9C até 9H.

A Figura 7 mostra em forma gráfica a correlação entre o ponto de fusão e a  $Lg_w$  para os copolímeros dos Exemplos 9C até 9H.

A Figura 8 mostra em forma gráfica a comparação da média dos comprimento de segmento ( $Lg_n$  e  $Lg_w$ ) para os copolímeros dos exemplos 9 e 10.

A Figura 9 mostra em forma gráfica os vários valores de comprimentos de segmento como uma função do tempo de polimerização, após a adição da fase II, para os copolímeros do Exemplo 11.

A Figura 10 mostra em forma gráfica a comparação do valor da média pesada do comprimento de segmento de glicolato,  $Lg_w$ , para os copolímeros dos Exemplos 11, 12 e 13 como uma função do tempo de polimerização, após a adição da fase II.

A Figura 11 mostra em forma gráfica a relação entre o ponto de fusão e vários valores de comprimento de segmento de glicolato para o copolímero do Exemplo 11.

A Figura 12 mostra em forma gráfica a correlação entre o módulo de tracção e o grau de cristalinidade para os copolímeros dos Exemplos 14 até 19.

E a Figura 13 mostra dois traços de calorimetria de exame diferencial para os copolímeros dos Exemplos 19A e 19B.

#### Descrição do Invento

Foi agora verificado que a copolimerização de adição

sequencial de monómeros de éster cíclico pode ser utilizada em conjunção com um fenómeno de transesterificação selectiva para crear moléculas de copolímero bioabsorvível com arquitecturas específicas. Tais arquitecturas podem incluir copolímeros de bloco (dos tipos AB ou ABA) ou copolímeros segmentados (também conhecidos como de multibloco ou de bloco aleatório) do tipo  $(AB)_n$ .

O processo de polimerização por adição sequencial deste invento é uma copolimerização de abertura de anel em duas (ou mais) fases utilizando dois (ou mais) monómeros de éster cíclico que formam encadeamentos no copolímero com susceptibilidades grandemente diferentes em relação à transesterificação (um fenómeno que nós denominamos com o termo "transesterificação selectiva"). Por exemplo, um tal par de monómeros é  $\epsilon$ -caprolactona que forma encadeamentos de caproato de reacção (transesterificação) lenta e glicolideo que forma encadeamentos de glicolato de reacção rápida quando são empregues catalisadores de estanho convencionais. A nomenclatura e estruturas correspondentes de uns poucos encadeamentos relevantes são mostrados a seguir.

<u>Nomenclatura do encadeamento</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Velocidade de transesterificação relativa</u>	<u>Monómero</u>
Caproato	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{C})\text{---} \end{array}$	lenta	ε-caprolactona
Glicolato	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{OCH}_2\text{C})\text{---} \end{array}$	rápida	glicolideo
Lactato	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \parallel \\ \text{---}(\text{OCH} \quad \text{C})\text{---} \end{array}$	rápida	lactideo (-d, -l, -dl, meso e suas misturas)
Carbonato de trimetileno	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC})\text{---} \end{array}$	lenta	carbonato de trimetileno

Outros monómeros progenitores que podem ser úteis neste processo incluem: p-dioxanona, dioxepanona, δ-valerolactona, β-butirolactona, ε-decalactona, 2,5-dicetomorfolina, pivalolactona, α,α-dietilpropiolactona, 6,8-dioxabicyclo-octan-7-ona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-1,4-dioxan-2,5-diona, 3,3-dimetil-1,4-dioxan-2,5-diona, glicolídeos substituídos e lactídeos substituídos. Outros ésteres cíclicos descritos na técnica podem também ser empregues dentro do âmbito e alcance deste invento. Estes monómeros são caracterizáveis conforme as suas susceptibilidades em relação à transesterificação. Ainda que não especificamente exemplificada, uma tal categorização deverá entender-se como abrangida pelo âmbito e alcance deste invento.

A primeira fase (Fase I) da copolimerização consiste de um copolímero estatístico que tem um alto conteúdo de

encadeamentos de transesterificação mais lenta (e.g. caproato) e um baixo conteúdo de encadeamentos de reacção rápida (e.g. glicolato). Este pré-polímero forma uma rede de segmentos constituída por carreiras de encadeamentos de caproato consecutivos com segmentos de glicolato curtos entremeados. O comprimento e distribuição destes segmentos depende da composição da alimentação de monómero, das razões de reactividade dos monómeros e do grau de transesterificação que ocorre nesta fase da reacção. Esta rede, então, consiste de segmentos com diferentes reactividades para a transesterificação.

A segunda fase (Fase II) da copolimerização consiste da adição do monómero de reacção mais rápida (e.g. glicolideo) e da continuação da reacção durante um período de tempo especificado. A diferença nas reactividades para a transesterificação dos dois segmentos no polímero preserva os segmentos de caproato no copolímero final. A segunda fase forma inicialmente longos segmentos de glicolato, a maioria provavelmente nas extremidades do pré-polímero da Fase I. Por meio da transesterificação, os encadeamentos de glicolato dos inicialmente longos segmentos de glicolato da Fase II são gradualmente transferidos para segmentos de glicolato mais curtos no pré-polímero da Fase I. O resultado é uma mais estreita distribuição de comprimentos de segmento de glicolato. O copolímero resultante tem uma arquitectura segmentada, que é determinada pela rede de pré-polímero da Fase I, composição final e diferença nas velocidades de transesterificação. A distribuição de comprimentos de segmento muda, varia como função do tempo após a adição da segunda fase. Esta distribuição tem um efeito marcado sobre as propriedades do material. Por este caminho, uma larga gama de propriedades do material pode ser facilmente alcançada pela variação do tempo de reacção para a segunda e subsequentes fases.

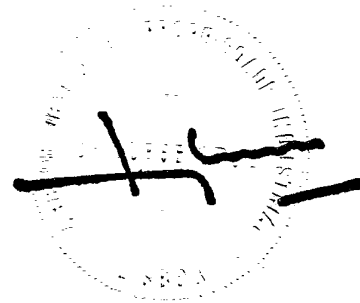
Este mecanismo não está necessariamente limitado ao par caprolactona-glicolideo. Foi verificado que o carbonato de trimetileno mostra um comportamento semelhante à caprolactona quando polimerizado com glicolideo e o lactideo-1 comporta-se de modo semelhante ao glicolideo quando copolimerizado com carbonato de trimetileno. As diferenças observadas nas razões de transesterificação podem ser devidas à interacção dos encadeamentos com o catalisador. Ainda que não seja nosso desejo estar limitados pela teoria, nós suspeitamos que a coordenação da extremidade da cadeia de polímero de crescimento/complexo catalisador com encadeamentos no interior da cadeia de polímero é afectada pelo espaçamento (número de átomos) entre as unidades carbonilo, a polaridade das unidades carbonilo e os efeitos micro-ambientais dos encadeamentos vizinhos. Deverá esperar-se que os encadeamentos no interior da cadeia de polímero que promovem a coordenação com o complexo catalisador sejam mais susceptíveis de suportar reacções de transesterificação. Tais encadeamentos são denominados "encadeamentos de reacção rápida". É razoável acreditar-se que qualquer combinação de um encadeamento que tem uma velocidade de transesterificação rápida com um encadeamento que tem uma velocidade de transesterificação lenta (ou "encadeamentos de reacção lenta") pode ser utilizada para preparar arquitecturas específicas num copolímero destes encadeamentos.

O raciocínio anterior na ausência de dados experimentais (em alguns casos) permite a categorização de monómeros, e de encadeamentos formados a partir deles, de acordo com as suas susceptibilidades predictíveis em relação à transesterificação. Espera-se que os monómeros seguintes formem encadeamentos de reacção rápida: glicolideo, lactideo (l, d, dl ou meso), 3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,3-dietil-1,4-dioxan-2,5-diona e outros monómeros do tipo "glicolideo" substituído.

Espera-se que os monómeros seguintes formem encadeamentos de reacção lenta: 1,4-dioxan-2-ona (de aqui em diante chamados encadeamentos de dioxanona), 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona,  $\delta$ -valerolactona,  $\epsilon$ -decalactona, pivalolactona, gama-butirolactona, carbonato de etileno, carbonato de trimetileno,  $\epsilon$ -caprolactona e 6,8-dioxabicyclooctan-7-ona. Outros monómeros conhecidos por copolimerizarem deverão ser categorizáveis de acordo com as suas reactividades. As reactividades de alguns destes monómeros, contudo, são difíceis de prever. Estes monómeros incluem: 2,5-dicetomorfolina,  $\beta$ -butirolactona, propiolactona e oxalato de etileno. Outros ésteres cíclicos descritos na técnica podem também ser empregues dentro do âmbito e alcance deste invento. As categorizações anteriores estão baseadas na teoria e a categorização actual de reactividades só pode ser conseguida experimentalmente. Uma tal categorização situar-se-á dentro do âmbito e alcance deste invento.

É entendido que o tipo de catalisador e o nível de catalisador empregue afectará não só a polimerização relativa mas também as reações de transesterificação dos ésteres cíclicos do objecto deste invento. Por escolha apropriada não só do tipo mas também do nível de catalisador, os copolímeros com arquitectura específica são preparados de uma maneira controlável e dentro de um razoável período de tempo. São preferidos catalisadores tais como octoato estanoico ou di-hidrato de cloreto estanoico. Contudo, outros catalisadores conhecidos na técnica anterior como sendo eficazes na polimerização por abertura de anel de ésteres cíclicos, estão dentro do âmbito e alcance deste invento.

O tipo de arquitecturas que podem ser realizadas utilizando este processo podem ser de copolímeros de dibloco AB, de tribloco ABA ou segmentados com distribuições de comprimento de segmento largas ou estreitas. Os diblocos ou triblocos são



feitos utilizando iniciadores (Alcoois) monofuncionais ou difuncionais na reacção da Fase I e pela utilização unicamente do encadeamento de velocidade de transesterificação lenta para formar um homopolímero da Fase I. Os encadeamentos da Fase II podem apenas transesterificar dentro do segmento da Fase II, preservando a arquitectura de dibloco ou tribloco.

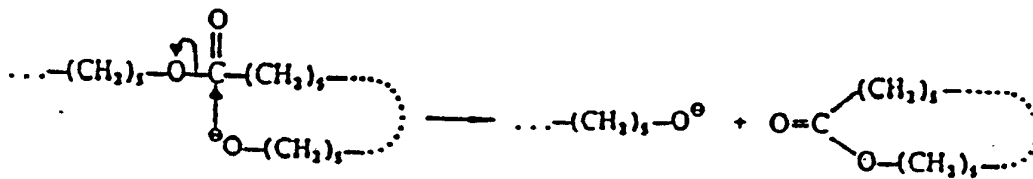
é geralmente preferido conduzir a polimerização sequencial num recipiente de reacção único, pela adição sequencial de monómeros para o seu interior; contudo, se for desejado, uma ou mais das fases pode ser polimerizada em recipientes de reacção separados, combinando no fim as fases para a transesterificação num recipiente de reacção único. Um tal processo permitirá a utilização de monómeros que formam poliéster acíclico para uma ou mais das fases. O tempo que é utilizado no processo de transesterificação selectiva está dentro do âmbito e alcance deste invento.

O conceito de transesterificação em poliésteres alifáticos derivados de monómeros cíclicos é conhecido na técnica. Por exemplo, a técnica anterior descreve a polimerização aniónica da  $\epsilon$ -caprolactona na presença de alcóxidos de lítio como sendo uma polimerização viva que é acompanhada por rearranjo ("reshuffling") simultâneo.

Se o rearranjo for entre duas moléculas diferentes, é chamado desordenamento ("scrambling"). O rearranjo/desordenamento não tem efeito sobre o número de macromoléculas, ou sobre o seu peso molecular médio, e tende a alargar a distribuição do peso molecular desde uma do tipo Poisson para a distribuição mais provável (ou de Schultz-Flory). Cada macromolécula que é formada suporta na extremidade da cadeia um local activo.

O rearranjo que ocorre intramolecularmente é referida em inglês como "back-biting". Tem como resultado a formação de ciclos. As restantes macromoléculas lineares são de baixo peso molecular. Na extremidade da cadeia, suportam um local activo.

Uma reacção de rearranjo intramolecular (de "back-biting") é descrita como se segue:



Nos copolímeros revelados neste pedido de patente, certos encadeamentos de éster são susceptíveis de variar o grau das reacções de transesterificação (ou de rearranjo). Quando estão presentes encadeamentos de susceptibilidades grandemente diferentes (tais como de caproato ou glicolato), as reacções de rearranjo ou transesterificação ocorrem principalmente com os encadeamentos de reacção mais rápida (glicolato). Nesta situação, o rearranjo conduz a uma pequena ou nenhuma mudança na média do comprimento de segmento, contanto que a composição permanece inalterável por esta ou outras reacções. Semelhante ao efeito da distribuição do peso molecular descrito na técnica anterior, nesta situação o rearranjo tende a mudar a distribuição do comprimento de segmento, na direcção de uma mais provável distribuição Schultz-Flory.

Utilizando estes conceitos nós verificámos que um pré-polímero (ou polímero de Fase I) pode servir como uma rede (ou trama) que contém encadeamentos com susceptibilidade largamente diferente em relação à transesterificação. O polímero de Fase I contém predominantemente encadeamentos de reacção lenta.

A adição de uma segunda fase (adição de um segundo monómero) que consiste predominantemente de monómero que forma encadeamentos de reacção rápida tem como resultado:

- 1) polimerização do monómero da Fase II iniciada pelo complexo Fase I/catalisador.
- 2) transesterificação (rearranjo) que consiste predominantemente de reacção de encadeamentos de reacção rápida que conduzem a um estreitamento da distribuição do comprimento de segmento do encadeamento de reacção rápida ao longo do tempo.

Depois da conversão total do monómero da Fase II a polímero, a média dos comprimentos de segmento mostra uma pequena ou nenhuma mudança como consequência das reacções de rearranjo. Conforme a reacção prossegue, a arquitectura do copolímero é determinada pelas seguintes variáveis de reacção:

- 1) Concentração dos encadeamentos de reacção rápida no copolímero de Fase I: conforme a concentração dos encadeamentos de reacção rápida no copolímero de Fase I é aumentada, a velocidade da reacção de transesterificação durante a segunda (e subsequente) fases aumenta.
- 2) Tipo de catalisador e concentração: o catalisador particular e nível de catalisador empregue determina as reactividades relativas dos encadeamentos de éster e a velocidade de transesterificação.
- 3) Temperatura e tempo de reacção: a temperatura e tempo de reacção determinará a velocidade e

extensão das reacções de transesterificação e resultante distribuição do comprimento de segmento.

Os seguintes Exemplos descrevem o melhor modo de prática dos inventos reclamados os quais eram conhecidos pelos inventores no momento em que este pedido de patente foi apresentado.

### Exemplos 1 - 3

#### Copolímeros de Caprolactona-Glicolídeo

Foram preparados três copolímeros de  $\epsilon$ -caprolactona e glicolídeo. Em cada caso foi empregue como catalisador e iniciador, respectivamente, octoato estanoico (0,01 mol % em relação à concentração de monómero total) e álcool laurílico (0,4 mol % em relação à concentração de monómero total). As polimerizações foram conduzidas num reactor em agitação e purgado de azoto a 185 °C. Os monómeros foram carregados para o reactor numa ou em duas fases separadas. As composições estão sumarizadas na Tabela I seguinte. O peso molecular foi caracterizado pela determinação da viscosidade inerente (VI) em  $\text{CHCl}_3$  a 30 °C e uma concentração de 0,5 g/dL (ver Tabela I). Ainda que todos os três copolímeros tenham composições semelhantes, torna-se claro que a utilização de uma polimerização em duas fases numa ordem apropriada produz um copolímero (Ex. 1) com propriedades físicas diferentes das produzidas por copolimerização numa única fase (Ex. 3). Contudo, a introdução de um encadeamento de transesterificação rápida tal como glicolídeo na primeira fase (Ex. 2) resulta numa perda da bem definida estrutura de bloco do Ex. 1 e conduz a um material amorfo.

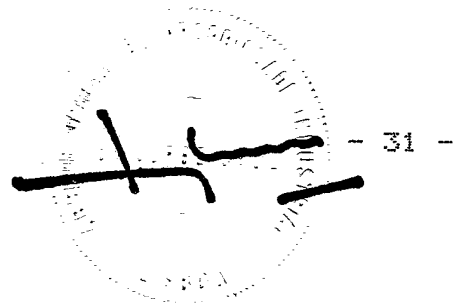


TABELA I

Exem- plo	Razões da carga de monómero (ε-caprolactona/gli- colídeo; r.pond.)		Composição final Carregado Anal. ( <sup>13</sup> RMN)	VI (dL/g) (0,5g/dL) em CHCl <sub>3</sub>	Estado físico	
	Fase I	Fase II				
1	100/0	50/50	70/30	68,7/31,3	0,54	Cristalino
2	50/50	100/0	70/30	67,9/32,1	0,56	Amorfo
3	70/30	-	70/30	68,4/31,6	0,60	Amorfo

Exemplo 4

Cálculo da Média dos Comprimentos de Segmento

Kricheldorf et al. [Macromolecules, 17, 2173-2181 (1984)], que é aqui incorporado por referência, desenvolveu um método para a medida e cálculo da média dos comprimentos de segmento em copolímeros estatísticos de glicolídeo e ε-caprolactona. Isto foi feito utilizando <sup>13</sup>C-RMN para identificar as quatro possíveis sequências de triades centradas em glicolato, i.e., GGG, CBG, GGC e CBC onde G = glicolato e C = caproato.

A média do comprimento de segmento de glicolato ( $L_{g_n}$ ) pode ser derivada como se segue:

Para segmentos de comprimento 1

$$L_i = 1$$

$$N_i = I_{CBC}$$

onde I = intensidade integrada da triade de interesse

Para segmentos de encadeamentos de glicolato consecuti-  
vos de comprimento maior ou igual a 2

$$L_i = \frac{n_i \text{ total de encadeamentos}}{n_i \text{ total de segmentos}} = \frac{I_{GGG} + I_{GGC} + I_{CGG}}{I_{CGG}}$$

$$N_i = I_{CGG} = I_{GGC}$$

Por conseguinte  $Lg_n = \frac{\sum N_i L_i}{\sum N_i}$

$$= \frac{I_{CGG} \left[ \frac{I_{GGG} + I_{GGC} + I_{CGG}}{I_{CGG}} \right] + I_{CBC}^{(1)}}{I_{CGG} + I_{CBC}}$$

$$= \frac{I_{GGG} + I_{GGC} + I_{CGG} + I_{CBC}}{I_{CGG} + I_{CBC}}$$

$$Lg_n = \frac{I_{GGG} + I_{GGC}}{I_{CGG} + I_{CBC}} + 1$$

De uma maneira análoga à caracterização da média ponderada do peso molecular ( $M_w$ ) nós definimos um parâmetro ( $Lg_w$ ) que utiliza intensidades de pico de RMN para calcular uma "média ponderal do comprimento de segmento". Este parâmetro é mais sensível aos segmentos de glicolato mais longos. Este parâmetro permite a caracterização do efeito da transesterificação sobre a distribuição do comprimento do segmento de glicolato. A instrumentação de RMN corrente está limitada na resolução para permitir a quantificação das triadas centradas em glicolato. A determinação e quantificação de sequências de ordem mais alta

proporcionará uma maior precisão no cálculo de  $Lg_w$ . A derivação de  $Lg_w$  com base na resolução ao nível da triada é como se segue:

$$\begin{aligned}
 Lg_w &= \frac{\sum N_i L_i^2}{\sum N_i L_i} = \frac{I_{CGG} \left[ \frac{I_{GGG} + I_{GGC} + I_{CBB}}{I_{CGG}} \right]^2 + I_{CBC}^{(1)2}}{I_{CGG} \left[ \frac{I_{GGG} + I_{GGC} + I_{CBB}}{I_{CGG}} \right] + I_{CBC}^{(1)}} \\
 &= \frac{\left[ \frac{I_{GGG} + I_{GGC} + I_{CBB}}{I_{CGG}} \right]^2 + I_{CBC}}{I_{GGG} + I_{GGC} + I_{CBB} + I_{CBC}}
 \end{aligned}$$

Visto que a instrumentação de RMN corrente é apenas capaz de resolver sequências de caproato ao nível da diada, apenas pode ser calculada a média do comprimento de segmento de caproato  $Lc_n$ . As equações de Kricheldorf foram utilizadas sem modificação.

$$Lc_n = \frac{I_{CC}}{I_{CB}} + 1 = \frac{I_{CC}}{I_{GC}} + 1$$

A distribuição do comprimento de segmento  $Lg_w/Lg_n$  é um número sem unidade calculado a partir de medidas de RMN.

As equações anteriores são específicas para um par de encadeamentos de transesterificação rápida e lenta. É entendido que estas equações também se aplicam a outras combinações de encadeamentos de transesterificação rápida e lenta, incluindo combinações com mais do que um encadeamento de transesterificação lenta. Estas equações foram utilizadas para caracterizar os copolímeros preparados nos Exemplos 1-3, sendo os resultados

mostrados na Tabela II. Claramente, o copolímero do Exemplo 1, que continha uma primeira fase que compreende apenas encadeamentos de caproato, média e média ponderada de comprimentos de segmento de glicolato e de caproato mais altas, quando comparadas com as dos polímeros dos exemplos 2 e 3. O copolímero do exemplo 2, que também foi polimerizado via uma adição sequencial, assemelhava-se estreitamente ao copolímero do Exemplo 3. Isto é devido à alta concentração de encadeamentos de glicolato de transesterificação rápida no pré-polímero da Fase I do Exemplo 2.

TABELA II

Caracterização por RMN

	Polímero do		
	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3
% POND. Caprolactona	68,7	67,9	67,9
$\overline{CC}$	2,99	1,51	1,58
$\overline{Cg}_n$	2,75	1,36	1,46
$\overline{Cg}_w$	3,25	1,60	1,77

Exemplos 5 - 6

Copolímeros de Bloco de Glicolídeo e Carbonato de Trimetileno

Foram preparados dois copolímeros de glicolídeo e carbonato de trimetileno utilizando o método de adição sequencial. Ambos os polímeros foram feitos com carbonato de trimetileno a 100 % na primeira fase e glicolídeo a 100 % nas fases



subsequentes. A composição global de cada copolímero foi semelhante. A diferença entre os dois copolímeros foi que um (Exemplo 5) foi polimerizado em duas fases enquanto o do Exemplo 6 foi um copolímero de três fases. O Exemplo 5 foi preparado da seguinte maneira:

Fase I

Tempo	30 min
Temperatura	165 °C durante 15 min, subindo em seguida até 180 °C durante 15 min
Carga	carbonato de trimetileno: 65,10 g SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O: 4,09 mg dietileno-glicol: 7,8 µL

Fase II

Tempo	2 horas
Temperatura	180 °C até 210 °C ao longo de 30 min; 210 °C durante 1,5 h
Carga	glicolídeo: 134,9 g

O Exemplo 6 foi preparado da seguinte maneira:

Fase I

Tempo	30 min
Temperatura	165 °C durante 15 min, subindo depois até 180 °C ao longo de 15 min
Carga	carbonato de trimetileno: 65,10 g SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O: 4,09 mg dietileno-glicol: 7,8 µL

- 36 -

Fase II

Tempo 30 min  
Temperatura 180 °C até 195 °C ao longo de 20 min; mantida a 195 °C durante 10 min  
Carga glicolídeo: 20,2 g

Fase III

Tempo 1 hora  
Temperatura 195 °C até 215 °C ao longo de 15 min; mantida a 215 °C  
Carga glicolídeo: 114,7 g

Os copolímeros resultantes foram triturados e colocados num forno de vácuo a 110 °C, < 1 mmHg durante a noite. Foram realizadas sobre as amostras a análise térmica e a análise de <sup>13</sup>C-RMN. Os resultados das análises são mostrados na Tabela III.

TABELA III

	<u>Exemplo 5</u>	<u>Exemplo 6</u>
Viscosidade inerente (0,5 g/dL) (soluções em sesqui-hidrato de hexafluoroacetona)	1,03 dL/g	1,08 dL/g
% pond. glicolídeo ( <sup>13</sup> C-RMN)	67,6	68,2
Média de comprimentos de segmento:		
L <sub>t<sub>n</sub></sub>	49,4	31,9
L <sub>g<sub>n</sub></sub>	38,9	39,1
L <sub>g<sub>w</sub></sub>	78,3	91,2
Análise Térmica (DSC)		
Ponto de Fusão (°C)	214	215
Transição de Vidro (°C)	-13,36	-13,40

A estes altos valores de comprimento de segmento há muita dispersão nos dados de RMN; por conseguinte não há diferenças significativas na média dos comprimentos de segmento ou na distribuição de comprimento de segmento. As propriedades térmicas são também as mesmas.

Conforme evidenciado pelos altos comprimentos de segmento de ambos os copolímeros (aproximando-se o limite da sensibilidade do instrumento) e pela presença de duas fases amorfas (duas temperaturas de transição de vidro) a transesterificação lenta do homopolímero de carbonato de trimetileno da Fase I minimiza as reacções de rearranjo ou desordenamento, preservando a estrutura de bloco do copolímero final.

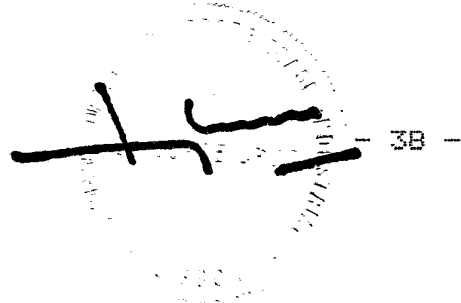
Exemplo Comparativo 7

Copolímeros de Bloco de Lactídeo e Carbonato de Trimetileno

Foram preparados copolímeros de lactídeo-1 e carbonato de trimetileno de acordo com o seguinte:

Fase I

Tempo	30 min
Temperatura	180 °C
Carga	carbonato de trimetileno: 64,99 g dietileno-glicol: 16,38 µL octoato estanooso: 6,38 µL



Fase II

Carga lactideo-1: 154,29 g

Ex. 7A

Tempo 2 horas

Temperatura 190 °C

Ex. 7B

Tempo 4 horas

Temperatura 190 °C

Os copolímeros foram secos num forno de vácuo a 110 °C, < 1 mmHg durante a noite. Os resultados analíticos para os copolímeros são mostrados na Tabela IV.

Estes dados indicam não haver diferenças significativas nas propriedades térmicas entre os dois copolímeros.

Conforme evidenciado pelos altos comprimentos de segmento (maiores do que o limite da sensibilidade do instrumento) e pela presença de duas fases amorfas (duas temperaturas de transição de vidro) a transesterificação lenta do homopolímero de carbonato de trimetileno da Fase I minimiza as reações de rearranjo ou desordenamento, preservando a estrutura de bloco do copolímero final.

A queda na viscosidade inerente no Exemplo 7B é tida como devida à degradação termolítica do poli(carbonato de trimetileno).



TABELA IV

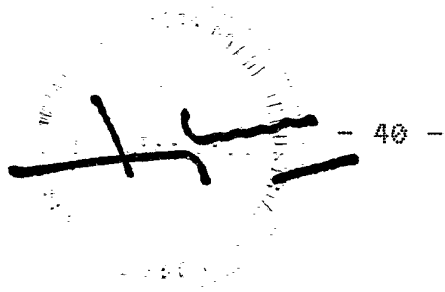
	<u>Exemplo 7A</u>	<u>Exemplo 7B</u>
Viscosidade inerente (0,5 g/dL em $\text{CHCl}_3$ )	1,68	1,01
% pond. lactideo	68,4	68,2
Média de comprimentos de segmento:		
$Lt_n$	A	A
$Ll_n$	A	A
$Ll_w$	A	A
Análise Térmica (DSC)		
Ponto de Fusão ( $^{\circ}\text{C}$ )	165	163
Transição de Vidro ( $^{\circ}\text{C}$ )	-16,54	-10,48

- A) Comprimento de bloco infinitos por RMN devido à ausência de picos que não representem triadas de homopolímero.

Exemplo 8

Preparação de Copolímero Segmentado de Glicolideo e Carbonato de Trimetileno - Copolimerização em 3 Fases

Um copolímero de glicolideo e carbonato de trimetileno foi preparado de acordo com o seguinte:



Fase I

Tempo 3 horas  
Temperatura 160 °C durante 30 min, 160-180 °C ao longo de 20 min, mantendo-se a 180 °C  
Carga carbonato de trimetileno: 81,23 g  
glicolídeo: 13,47 g  
dietileno-glicol: 21,66 µL  
SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O: 5,87 mg

Fase II

Tempo 15 min  
Temperatura 180 até 195 °C ao longo de 10 min  
Carga glicolídeo: 23,31 g

Fase III

Tempo variável depois de viscosidade de fusão máxima  
Temperatura 195 °C até 217 °C ao longo de 20 min; mantida a 217 °C  
Carga glicolídeo: 131,99 g

Amostras pequenas (< 1 g) de copolímero das Fases I e II foram drenadas para análise. Foram tomadas amostras da Fase III à viscosidade de fusão máxima e a intervalos depois de ter sido alcançada a viscosidade de fusão máxima (ver Tabela V). As amostras de copolímero foram analisadas para a viscosidade inerente e foi medida a média do comprimento de segmento por RMN. Foram determinadas as propriedades térmicas por DSC nas amostras que foram recozidas num forno de vácuo a 110 °C e < 1 mmHg durante a noite.

Após completa conversão do monómero para polímero,  $Lt_n$  e  $Lg_n$  são relativamente constantes. Contudo,  $Lg_w$  decresce como consequência da transesterificação selectiva conforme se mostra

na Tabela V e Figura 1. Em contraste com o copolímero de bloco lactídeo-carbonato de trimetileno do Exemplo 7, o ponto de fusão decresce com o tempo após a adição da Fase III (ver Figura 2). Ainda que a composição e a média dos comprimentos de segmento sejam constantes, a diminuição do ponto de fusão deve ser uma consequência do estreitamento da distribuição do comprimento de segmento. A relação entre o ponto de fusão e a média ponderada do comprimento de segmento de glicolato é mostrada na Figura 3.

TABELA V (a)

Exem- plo	Fracção	Tempo após		Composição		Monómero Residual		Média Comprim/ de Segmento (A)		
		Adição da		Mole % Poli-		Mole %		Média Comprim/ de Segmento (A)		
		Fase III	VI(H)	glicolídeo	Glicolídeo	CTM	$Lt_n$	$Lq_n$	$Lq_w$	
8A	Fase I	-	-	13,0	0	3,3	3,48	1,12	1,21	
8B	Fase II	-	-	25,1	0	0,3	3,48	2,29	5,62	
8C	Fase III	16	0,65	57,3	5,4	0,3	3,35	8,29	19,90	
8D	»	21	1,04	65,5	1,1	0,8	3,37	10,89	24,56	
8E	»	26	1,09	66,2	0,7	0,7	3,30	11,93	25,81	
8F	»	31	1,08	67,0	0,6	0,7	3,21	11,50	24,60	
8G	»	41	0,98	66,5	0,5	0,3	3,14	11,63	23,54	
8H	»	56	0,96	66,0	0,9	0,5	2,90	11,64	21,66	
8I	»	76	0,82	66,4	0,7	0,8	3,09	10,52	17,53	

As explicações de pés de página estão na Tabela V (b).

TABELA V (b)

Exem- plo	Fracção	Propriedades Térmicas <sup>(B)</sup>		Delta H (cal/g) <sup>(E)</sup>	Delta Hf(F)	Ponto de turvação(G)
		T <sub>g</sub> (C)	T <sub>m</sub> (D)	Total	Alta Fusão	(µL DMSO)
8A	Fase I	-	-	-	-	-
8B	Fase II	-	-	-	-	-
8C	Fase III	-	-	-	-	380
8D	»	11,3	214,0	12,05	12,07	430
8E	»	16,7	210,1	12,10	11,34	440
8F	»	12,3	207,4	12,21	11,24	430
8G	»	14,8	202,9	11,98	10,90	430
8H	»	12,0	197,5	11,42	10,19	430
8I	»	14,2	188,4	11,60	9,71	460

- G 5 mg de copolímero dissolvido em hexafluoro-2-propanol (2 mL).  
Titulado com DMSO em incrementos de 10µL. Ponto de turvação tomado conforme o volume de DMSO requerido para produzir névoa persistente em soluções bem agitadas.
- H 0,5 g/dL em sesqui-hidrato de hexafluoroacetona.
- A Determinado em copolímeros feitos.
- B Determinado em amostras recozidas a 110 °C, < 1 mmHg durante a noite.
- C Ponto médio de transição.
- D Pico máximo.
- E Medido sobre a região de endoterma inteira.
- F Medido apenas sobre a endoterma de fusão alta principal.

Exemplo 9Preparação de Copolímero Segmentado de Glicolídeo e Carbonato de Trimetileno - Copolimerização de 2 Fases

Um copolímero de glicolídeo e carbonato de trimetileno foi preparado de acordo com o seguinte:



Fase I

Tempo 2 1/2 horas  
Temperatura 160 °C durante 30 min, aumentada para 180 °C ao longo de 13 min, mantendo-se a 180 °C durante 1 h 22 min  
Carga carbonato de trimetileno: 81,23 g  
glicolídeo: 13,47 g  
dietileno-glicol: 21,66 µL  
SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O: 5,87 mg

Fase II

Tempo variável depois de viscosidade de fusão máxima  
Temperatura 180 até 220 °C ao longo de 30 min; mantendo-se a 220 °C  
Carga glicolídeo: 155,30 g

Uma pequena amostra do copolímero da Fase I foi drenada para análise. Foram tomadas amostras do copolímero da Fase II (ver Tabela IV) que foram analisadas para a viscosidade e média do comprimento de segmento por RMN. Foram determinadas as propriedades térmicas por DSC em amostras que foram recozidas num forno de vácuo a 110 °C e < 1 mmHg durante a noite.

Após completa conversão do monómero para polímero, não só  $Lt_n$  mas também  $Lg_n$  são relativamente constantes. Contudo,  $Lg_w$  decresce como consequência da transesterificação selectiva, conforme se mostra na Tabela VI e Figura 4. Os valores de  $Lg_n$  e  $Lt_n$  são semelhantes aos medidos para o copolímero de três fases do Exemplo 8. Em contraste com o copolímero do Exemplo 8, a média ponderada do comprimento de segmento  $Lg_w$  do copolímero de duas fases agora exemplificada é considerado mais alta (Figura 5). Esta diferença entre os copolímeros de duas e três fases

também difere dos copolímeros do Exemplo 5 e Exemplo 6, que não mostraram diferenças de propriedades quando polimerizados quer em duas quer em três fases.

Os valores mais elevados de  $Lg_w$  para o copolímero de duas fases (quando se compara com o copolímero de 3 fases do Exemplo 8) tem como resultado em diferenças nas propriedades físicas. Isto torna-se aparente nos dados do ponto de fusão conforme se representa em gráfico na Figura 6 (quando se compara com os dados de ponto de fusão para o Exemplo 8 mostrados na Figura 2), ainda que a mesma tendência de diminuição do ponto de fusão com o tempo seja visível. Em aditamento, a larga distribuição do comprimento de segmento das fracções dos primeiros instantes (Exemplos 9C-9F) é responsável pela formação de duas fases amorfas distintas, conforme é evidenciado pelas duas temperaturas de transição de vidro. Este comportamento é semelhante ao verificado para os copolímeros de bloco do exemplo 5 e do Exemplo 6. A medida que o tempo de polimerização aumenta e se permite que a transesterificação continue (Exemplos 9G e 9H), a morfologia muda, conduzindo a uma fase amorfa única (uma temperatura de transição de vidro) semelhante ao copolímero do Exemplo 8.

Do mesmo modo, conforme notado no exemplo 8, existe um relacionamento entre  $Lg_w$  e o ponto de fusão (Figura 7).

TABELA VI (a)

Ex.	Fracção	Tempo após Adição da Fase II (min)	VI (A)	Composição (B)			Média de (B)		
				Polímero Mole % Gli.	Monômero Residual		Comprim/ de segmento		
					Mole % Gli.	Mole % CTM	L <sub>n</sub>	L <sub>n</sub>	L <sub>n</sub>
9A	Fase I	-	-	13,8	0	3,6	3,81	1,12	1,21
9B	Fase II	19	1,13	65,1	0,4	1,1	3,72	11,61	35,53
9C	Fase II	24	1,26	67,0	2,2	1,2	3,77	14,14	39,39
9D	Fase II	29	1,26	67,9	0,7	1,4	3,66	15,31	42,05
9E	Fase II	34	1,22	67,6	0,5	1,1	3,49	14,03	38,36
9F	Fase II	39	1,19	68,2	0,7	-	3,54	13,26	35,63
9G	Fase II	44	1,09	67,9	0,6	0,8	3,55	13,13	37,33
9H	Fase II	49	1,08	67,6	0,6	0,9	3,53	12,90	36,33

Gli. = Glicolideo; CTM = Carbonato de Trimetileno

(A) 0,5 g/dL em sesqui-hidrato de hexafluoroacetona

(B) Determinada na forma de copolímero por análise de RMN

TABELA VI (b)

Exemplo	Propriedades Térmicas (°C)			
	T <sub>g</sub> (°C) (D)	T <sub>m</sub> (°C) (E)	Delta H <sub>f</sub> (cal/g) (F) Total	Delta H <sub>f</sub> (cal/g) (G) Alto Pico de Fusão
9A	-	-	-	-
9B	-	-	-	-
9C	-9,4; 36,7	217,2	11,68	11,00
9D	-9,7; 36,3	216,2	11,30	10,41
9E	-10,0; 34,3	215,5	11,62	10,69
9F	-9,9; 32,9	213,9	11,42	10,95
9G	12,6	212,3	12,01	11,29
9H	10,2	209,5	11,52	11,25

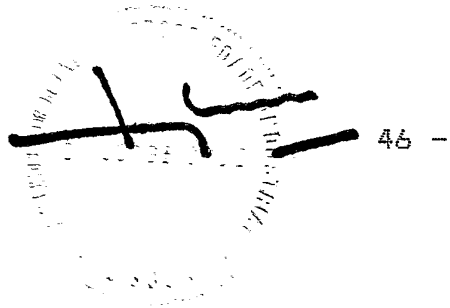
(C) Determinadas no copolímero recozido a 110 °C, <1 mmHg durante a noite

(D) Temperatura no ponto médio de transição

(E) Temperatura do pico de fusão máximo

(F) Medida ao longo de toda a endoterma

(G) Medida ao longo apenas da endoterma de fusão mais alta



Exemplo 10

Preparação de Copolímeros Segmentados de Glicolídeo e Carbonato de Trimetileno - Copolimerização de 2 Fases - Catalisador de Octoato Estanoso

Um copolímero de glicolídeo e carbonato de trimetileno foi preparado de acordo com o seguinte:

Fase I

Tempo	2 horas e 15 min
Temperatura	160 °C durante 40 min; 160 ° até 180 °C ao longo de 15 min; mantém-se a 180 °C
Carga	carbonato de trimetileno: 81,23 g glicolídeo: 13,47 g dietileno-glicol: 21,38 µL octoato estanoso: 7,29 µL

Fase II

Tempo	variável depois de viscosidade de fusão máxima
Temperatura	180 até 220 °C ao longo de 25 min; mantém-se a 220 °C
Carga	glicolídeo: 155,30 g

Uma amostra pequenas do copolímero da Fase I foi drenada para análise. Foram drenadas amostras do copolímero da Fase II à viscosidade de fusão máxima e a intervalos de tempo variáveis depois de ter sido alcançada a viscosidade de fusão máxima (ver Tabela VII). As fracções de copolímero foram analisadas para a viscosidade inerente e foi medida a média dos comprimentos de segmento por RMN.

Após completa conversão do monômero para polímero, não só  $Lg_n$  mas também  $Lt_n$  são relativamente constantes. Contudo,  $Lg_w$  decresce como consequência da transesterificação selectiva (ver Tabela VII). Em comparação com os copolímeros de duas fases do Exemplo 9, os valores de  $Lt_n$  e  $Lg_n$  são aproximadamente os mesmos. Contudo  $Lg_w$  para o exemplo corrente é marcadamente menor do que o do Exemplo 9 (ver Figura 8). Isto é uma consequência do catalisador empregue e do seu efeito sobre as velocidades relativas de transesterificação e polimerização.

TABELA VII

Ex.	Fracção	Tempo após Adição da Fase II (min)	VI (A)	Composição (B)			Média de (B)		
				Polímero Mole % Gli.	Monômero Residual		Comprim/ de segmento		
					Mole % Gli.	Mole % CTM	$Lt_n$	$Lg_n$	$Lg_w$
10A	Fase I	-	1,73	14,7	0,1	4,1	3,52	1,22	1,46
10B	Fase II	28	1,24	65,9	8,1	0,1	4,17	9,88	23,4
10C	Fase II	30	1,26	68,3	3,3	1,2	3,39	10,05	26,54
10D	Fase II	35	1,25	69,7	1,2	1,1	3,57	10,65	24,64
10E	Fase II	40	1,21	68,7	0,6	1,0	3,29	10,34	23,59
10F	Fase II	45	1,18	70,9	0,7	1,1	3,79	9,93	22,54
10G	Fase II	50	1,14	70,2	1,2	0,8	3,56	9,74	21,30
10H	Fase II	55	1,11	70,1	0,6	0,8	3,66	10,35	22,03

Gli. = Glicolideo; CTM = Carbonato de Trimetileno

(A) 0,5 g/dL em sesqui-hidrato de hexafluoroacetona

(B) Determinada na forma de copolímero por análise de RMN

### Exemplos 11 - 13

### Preparação de Copolímeros Segmentados - Efeito da Composição da Fase I e Comparação do Carbonato de Trimetileno com $\epsilon$ -Caprolactona

Foram preparados três copolímeros por uma

copolimerização de duas fases conforme se delinea abaixo (Tabela VIII). Em cada caso a Fase I foi preparada a 185 °C durante 3 horas. A temperatura foi aumentada até 220 °C ponto em que foi feita a adição da Fase II. O catalisador e iniciador empregues foram octoato estânico (0,01 mole % com base no total de monómero) e álcool laurílico (0,5 mole % com base no total de monómero), respectivamente. Foram tomadas amostras conforme anotado na Tabela VIII.

As médias dos comprimentos de segmento para o copolímero do exemplo 11 são mostradas na Figura 9. Não só  $Lc_n$ , mas também  $Lg_n$  são constantes com o tempo após a adição da Fase II, conforme se notou nos exemplos de copolímeros segmentados anteriores (Exemplos 8 a 10). A média ponderada do comprimento de segmento decresce com o tempo após a adição da Fase II, conforme se notou anteriormente. Estas tendências são também notadas nos copolímeros do Exemplo 12 e Exemplo 13. O efeito da composição da primeira fase sobre a arquitectura do copolímero final é mostrado na Figura 10. O aumento da concentração dos encadeamentos de glicolato de transesterificação rápida na primeira fase tem como resultado uma velocidade mais rápida de transesterificação e um valor marcadamente inferior de  $Lg_w$ , conforme está ilustrado pela diferença entre os Exemplos 12 e 11. Deverá ser também notado que o  $\epsilon$ -caprolactona e o carbonato de trimetileno comportam-se de modo semelhante quando se empregam em concentrações idênticas na primeira fase, conforme é evidenciado pelos valores de  $Lg_w$  para o Exemplo 12 e Exemplo 13.

A relação entre o ponto de fusão e  $Lg_w$  para o exemplo 11 é mostrada na Figura 11. Não se observa qualquer correlação entre  $Lg_w$  e o ponto de fusão, ainda que se observe uma forte relação entre  $Lg_w$  e o ponto de fusão, conforme também se viu nos Exemplos 8 até 10. Como nos casos anteriores, um estreitamento

da distribuição do comprimento de segmento resulta em valores mais baixos para o ponto de fusão e calor de fusão.

TABELA VIII

COPOLIMERIZAÇÕES DE ADIÇÃO SEQUENCIAL

	Exemplo 11		Exemplo 12		Exemplo 13	
	CAP	GLI	CAP	GLI	CTM	GLI
FASE I						
MOLES	1,47	0,16	1,47	0,16	1,47	0,16
MOLE %	70	10	70	30	70	30
FASE II						
MOLES	0	0,46	0	0,46	0	0,46
FINAL						
MOLE %	70	30	55	45	55	45

RECOLHA DE AMOSTRAS

FASE I: 1, 2, 3 HRS

FASE II: 5, 10, 20, 30, 45, 60,  
75, 90, 105, 120, 150, MIN

Exemplos 14 - 17

Copolímeros de Lactideo-1 e Carbonato de Trimetileno

Foram preparados numerosos copolímeros de lactideo-1 (Lac-1) e carbonato de trimetileno (CTM) utilizando um processo de reacção de duas fases (Tabela IX).

Nos Exemplos 14 a 17 a composição da primeira fase foi variada desde 15 até 30 mole % de lactideo-1, sendo o restante de carbonato de trimetileno. A segunda fase foi de 100 % de

lactideo-1 em todos os casos. A quantidade de carbonato de trimetileno na Fase I foi de 0,64 mole % e a quantidade de lactideo-1 na Fase II foi de 1,07 mol em todos os casos. Na Fase I apenas se fez variar a quantidade de lactideo-1. No Exemplo 18 a proporção de lactideo-1 na Fase II foi aumentada por 50 % comparada com o Exemplo 16, sendo no resto uma repetição do Exemplo 16. No Exemplo 19 o nível de catalisador foi aumentado, sendo no resto uma repetição do Exemplo 15. O método de duas fases utilizado para preparar estes copolímeros foi conforme o que se segue:

Fase I

Carga de monómero	DTM: 65,3 g (0,64 mol) Lac-1: variável (ver Tabela IX)
Catalisador	octoato estano: 0,0013 mol % com base no monómero total carregado em ambas as fases
Iniciador	dietileno-glicol: 0,0013 mol % com base no monómero total carregado em ambas as fases
Temperatura	190 °C
Tempo	2 horas

Fase II

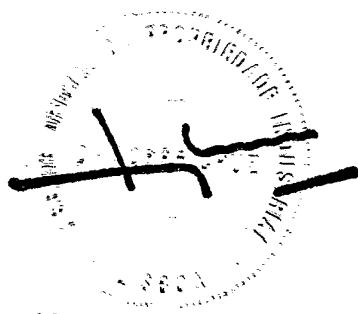
Carga de monómero	Lac-1: 154,2 g (1,07 mol)
Temperatura	190 °C
Tempo	intervalos variáveis (ver Tabela X)

Espécimens para ensaios à tracção foram moldados por injeção utilizando um moldador CSI Mini-Max equipado com um copo de amostra de 4 cm<sup>3</sup> e um molde em haltere cilíndrico CSI padrão. Em geral, as amostras foram aquecidas no copo de amostra até 20 °C acima da temperatura de fusão do polímero antes da moldagem



por injeção. A temperatura do molde foi mantida a 80-100 °C durante o processo de moldagem. Deixou-se arrefecer o molde até aproximadamente 50 °C antes de se remover o espécimen. Os espécimens moldados foram recozidos a 110 °C durante a noite sob uma cobertura de azoto seco antes da testagem. Os testes foram levados a cabo utilizando uma fixação para teste à tracção CSI e uma máquina de teste à tracção Instron.

As propriedades mecânicas destes materiais parecem estar ligadas à cristalinidade total (ver Figura 12). Do mesmo modo, não só o módulo mas também a cristalinidade caem com o aumento de conteúdo de lactídeo-1 (ver Tabela IX). Por exemplo, à medida que se vai do Exemplo 14 para o Exemplo 17 não só o conteúdo de lactídeo-1 na Fase I mas também o conteúdo de lactídeo-1 ou "segmento duro" total aumentam, contudo o módulo diminui. Além disso, a normalização do valor da cristalinidade para a fracção de peso da Fase II mostra um grau constante de cristalinidade para a última Fase de todos os copolímeros. Estes resultados indicam que ocorreu uma pequena transesterificação entre a primeira e a segunda Fase e que é mantida uma boa separação de fase entre os blocos da primeira e segunda Fase. A ausência de uma transesterificação extensa tem como resultado uma larga distribuição de comprimento de segmento. Acredita-se que abaixo de um certo comprimento de segmento crítico os segmentos de lactídeo-1, que normalmente são considerados segmentos duros, não são capazes de cristalizar e por conseguinte residem na fase mole. Parece que os encadeamentos formados a partir de lactídeo são mais lentos a transesterificar do que os encadeamentos formados a partir de glicolídeo nos copolímeros de glicolídeo/-carbonato de trimetileno e glicolídeo/ε-caprolactona anteriormente exemplificados (Ex. 8-13). Isto pode ser devido à mais baixa temperatura de reacção que a utilizada para estes copolímeros de lactídeo de inferior ponto de fusão. Esta velocidade mais lenta



dá um controlo adicionado sobre a arquitectura do copolímero de lactídeo/carbonato de trimetileno final. Uma arquitectura mais segmentada pode ser conseguida empregando um nível de catalisador mais alto em combinação com maiores tempos de reacção. Isto é evidenciado por meio de comparação dos Exemplos 19a e 19b.

Em todos os casos os polímeros foram descarregados em alíquotas de 20 g ao longo de vários intervalos de tempo para determinar o efeito da transesterificação sobre a arquitectura da cadeia e as propriedades físicas do copolímero. A viscosidade inerente (ver Tabela X) é relativamente estável ao longo do tempo, mesmo para o Exemplo 19 que tinha um nível de catalisador aumentado. A Figura 13 mostra dados térmicos para o Exemplo 19, 15 minutos depois da adição da segunda Fase (Exemplo 19a) e depois de 90 minutos (Exemplo 19b). Os desvios da  $T_m$  e da % de cristalinidade indicam mudanças de morfologia consistentes com os observados em copolímeros de glicolídeo e carbonato de trimetileno (Exemplos 8-10 e 13) ou glicolídeo e  $\epsilon$ -caprolactona (Exemplos 11 e 12) que mostraram formar arquitecturas segmentadas.



TABELA IX

Copolímeros de Duas Fases de Lactideo-1/Carbonato de Trimetileno

(A Fase I é de Copolímero aleatório de Lac-1/CTM, a Fase II é toda de Lac-1)

Exem- plo	VI CHCl <sub>3</sub>	mol % <sup>(6)</sup> Lac-1	Fase I <sup>(6)</sup> L/T (mol)	% Cristalinidade <sup>(4)</sup>		T <sub>m</sub> °C	T <sub>g</sub> °C	Gama de T <sub>g</sub> <sup>(5)</sup>		Prop. Módulo (psi)	Tracção Tensão (rotura) (psi)
				Total	Norm			Inf	Sup		
14	1,55	63,3	5/95	34,5	50,1	169	-10,51	-19	75	85	5,6
15	1,40	64,5	13/87	33,8	50,9	168	17	-19	75	83	5,9
16	1,39	65,8	20/80	32,5	51,0	167	17	-20	60	77	6,0
17 <sup>(2)</sup>	1,09	67,7	30/70	30,8	51,7	162	20	-18	55	74	7,2
18 <sup>(3)</sup>	1,45	73,6	20/80	37,3	51,4	169	3	-21	74		
19a <sup>(3)</sup>	1,12	64,5	13/87	35,3	53,2	168	9	-21	75		
19b <sup>(3)</sup>	1,05	64,5	13/87	30,8	46,4	155	19	-21	52		

- (1) Todos (excepto a série do exemplo 19) foram feitos usando 0,0113 mole % de iniciador di-etileno-glicol e 0,0013 mole % de catalisador octoato estanoso; temperatura de reacção foi 190 °C.
- (2) 50 % mais de Fase II do que no Exemplo 16.
- (3) Repetição do Ex. 15, mas com 0,01 mole % de catalisador de octoato estanoso. O Exemplo 19a foi removido 15 min depois da carga da Fase II; o Exemplo 19b foi removido 90 min depois da carga da Fase II.
- (4) Cristalinidade determinada por DSC utilizando Delta H<sub>f</sub> de 22,4 cal/g para poli(lactideo-1) 100 % cristalino. Os valores normalizados são baseados na fracção de peso da Fase II apenas, em vez do copolímero total.
- (5) Gama de T<sub>g</sub> representa as temperaturas inferior e superior da região de transição da T<sub>g</sub>.
- (6) Os valores mole % são "conforme carregado".

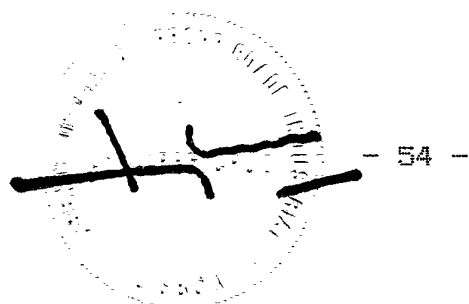


TABELA X

Dados de VI para Copolímeros de Bloco Lac-1/CTM  
VI em  $\text{CHCl}_3$

Exemplo:	14	15	19 <sup>(1)</sup>	16	18 <sup>(2)</sup>	17
Lac-1/CTM (Fase I):	5/95	13/87	13/87	20/80	20/80	30/70
Fase I:	1,30	0,83	0,68	0,65	0,86	0,78
Fase II-Tempo (3)						
15 min			(19a)1,12			
20		0,60				
25		0,76				
30	0,90	0,95	1,06	1,19		0,66
35	1,01					
45		1,24	1,18		1,06	
60	1,42	1,38	1,04	1,39*	1,29	0,98
75	1,51	1,40*	(19b)1,05			
90	1,54	1,40		1,35	1,45*	1,08
105		1,38				
120	1,55*	1,36	1,00	1,32	1,45	1,09*
150	1,52	1,29	0,96	1,30	1,42	1,05
180	1,44					

- (1) Repetição do Exemplo 15 com concentrações de catalisador mais altas
- (2) Mais 50 % da Fase II do que as outras amostras
- (3) Tempo (min) após a adição da carga da Fase II
- \* amostras usadas para testar a tracção

Exemplos 20 - 23

Fibras Monofilamento de Copolímeros de Glicolideo e Carbonato de Trimetileno

Foram preparados copolímeros utilizando um método de copolimerização de três fases. A composição química global pretendida foi a mesma para todos os copolímeros nesta série. Cada fase da polimerização foi caracterizada por uma carga de monómero, um tempo de reacção e uma temperatura de reacção. As condições para cada fase da reacção são mostradas na Tabela XI.

Os quatro copolímeros preparados neste exemplo diferiram na quantidade de monómero de glicolídeo adicionado ao reator em cada fase da reacção. A Tabela XII mostra a quantidade específica (grama) de cada comonómero utilizado em cada fase. Os Exemplos descritos na Tabela XII foram preparados em duplicado para se verificar a reproducibilidade e para se obter material suficiente para as necessidades da extrusão. Os dados analíticos para cada um dos conjuntos duplicados são indicados na Tabela XIII pelo sufixos do número do exemplo a e b.

Os copolímeros foram analisados por RMN- $H^1$  para a composição e monómero residual. Os pesos moleculares dos copolímeros foram caracterizados por medição da viscosidade inerente (uma solução de 0,5 g de copolímero em 100 mL de hexafluoroacetona sesqui-hidrato, HFAS). As propriedades térmicas foram medidas por Calorimetria de Exame Diferencial (DSC). Os dados destas medições são mostrados na Tabela XIII. As viscosidades inerentes e as composições destes copolímeros ficaram todas dentro de uma estreita gama de modo que as diferenças nas propriedades físicas não podem ser associadas às diferenças nas propriedades químicas.

Os dados térmicos mostrados na Tabela XIII indicam uma substancial diminuição na temperatura de fusão e uma queda mais pequena na entalpia de fusão dos Exemplos 20 a 22. A percentagem ponderal de material cristalino no copolímero sólido pode ser calculada a partir dos valores de  $\Delta H_f$  medidos utilizando um valor de  $\Delta H_f$  de 45,3 cal/g para poliglicolídeo cristalino a 100 %. Estes valores de cristalinidade calculados são também mostrados na Tabela XIII.

As cozeduras de copolímero do mesmo número foram combinadas para formar uma cozedura maior para a extrusão (e.g. 20a e 20b foram combinados para formar o copolímero 20). Os

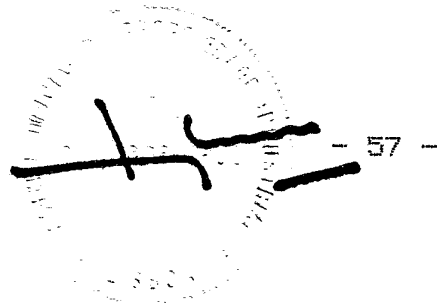
copolímeros foram extrudidos de um extrusor convencional de 1 polegada (2,54 cm) a 217 °C para um banho de água à temperatura ambiente. Foram em seguida drenados para o interior de monofilamentos com uma razão de extração de cerca de 7. As fibras foram recozidas sob tensão a 120 °C em vácuo durante várias horas. Foi utilizado um Instron Tensile Tester para medir as propriedades da fibra resultante. A Tabela XIV mostra os dados destes testes. Não só o módulo mas também a tensão mostraram uma diminuição substancial para os copolímeros 20 a 23.

Isto é inesperado visto que o conteúdo de glicolato global (que se esperaria que formasse segmentos duros) nos copolímeros dos Exemplos 20 até 23 é idêntico. Contudo, os dados são consistentes com as arquiteturas segmentadas descritas nos Exemplos 8-19. A medida que a concentração dos encadeamentos de glicolato de reação rápida na fase I aumenta, a velocidade das reações de rearranjo subsequentes é também aumentada. Isto leva a uma mais baixa média de comprimentos de segmento e a distribuições de comprimentos de segmento mais estreitas e resulta em materiais menos cristalinos, de fusão inferior, de menor módulo e menor resistência à tração.

TABELA XI

Fase I

Carga de monómero	CTM:	81,2 g (0,796 mol)
	Lac-I:	variável (ver Tabela XII)
Catalisador	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ :	5,9 mg ( $2,6 \cdot 10^{-5}$ mol)
Iniciador	dietileno-glicol:	24,2 mg ( $2,3 \cdot 10^{-4}$ mol)
Temperatura		180 °C
Tempo		2 horas.



Fase II

Carga de monómero Glicolídeo: 23,2 g (0,199 mol)  
Temperatura carga a 180 °C; sobe em seguida (1,5 °C/min) até 195 °C  
Tempo 30 min.

Fase III

Carga de monómero Gli: variável (ver Tabela XII)  
Temperatura carga a 195 °C; sobe em seguida (1 °C/min) até 215 °C  
Tempo 20 a 30 minutos. Descarga no pico de viscosidade da fusão.

TABELA XII

<u>Exemplo</u>		<u>Cargas de Monómero (em grama)</u>			<u>Total</u>
		<u>Fase I</u>	<u>Fase II</u>	<u>Fase I</u>	
20	CTM	81,2	--	--	81,2
	GLI	14,3	23,2	131,3	168,8
	TOTAL	95,5	23,2	131,3	250,0
21	CTM	81,2	--	--	81,2
	GLI	27,1	23,2	118,5	168,8
	TOTAL	108,3	23,2	118,5	250,0
22	CTM	81,2	--	--	81,2
	GLI	43,8	23,2	101,8	168,8
	TOTAL	125,0	23,2	101,8	250,0
23	CTM	81,2	--	--	81,2
	GLI	66,4	23,2	79,2	168,8
	TOTAL	147,6	23,2	79,2	250,0

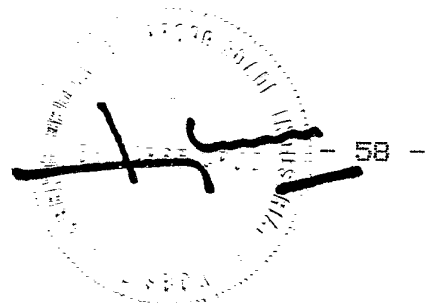


TABELA XIII

Dados Analíticos

Copolí- mero do Exemplo	VI <sup>1</sup> dL/g	% pond. Gli <sup>2</sup>	% pond. <sup>3</sup> Monó- mero	Tm <sup>4</sup> °C	DeltaHf <sup>5</sup> cal/g	Tg <sup>6</sup> °C	Crist <sup>7</sup> %
20a	1,32	68,8	0,5	216	10,7	22,6	23,6
20b	1,35	68,5	0,5	212	12,3	23,4	27,2
21a	1,36	68,7	0,5	204	10,2	21,8	22,5
21b	1,35	68,7	0,6	206	10,5	22,1	23,2
22a	1,38	69,0	0,5	196	9,6	21,8	21,1
22b	1,32	67,4	0,9	195	9,2	21,5	20,3
23a	1,47	70,3	0,5	174	10,0	23,3	22,2
23b	1,42	70,4	0,8	161	8,7	23,3	19,3

- (1) 0,5 g/dL em hexafluoroacetona sexqui-hidrato (HFAS)
- (2) % Ponderal global de glicolídeo no copolímero final determinada por RMN.
- (3) % Ponderal de monómero de carbonato de trimetileno residual determinada por RMN.
- (4) Temperatura de máximo de pico de fusão, medida em amostras recozidas num forno de vácuo a 110 °C, <1 mmHg durante a noite.
- (5) Determinada por Calorimetria de Exame Diferencial.
- (6) Temperatura no ponto médio de transição.
- (7) (Delta H<sub>f</sub>/45,3 cal/g) 100

TABELA XIV

Dados da Fibra

Propriedades em Tracção

Copolí- mero do Exemplo	Fibra Diam., mm	Tensão <sub>3</sub> psi (-10 <sup>3</sup> )	Módulo <sub>3</sub> psi (-10 <sup>3</sup> )	Elongação à rotura, %
20	0,318	104,8	622	27,8
21	0,352	79,1	435	28,1
22	0,322	71,1	307	31,9
23	0,445	60,5	227	40,6

Exemplos Comparativos 24 - 28

Copolímeros Estatísticos (ou Aleatórios)

São mostrados na Tabela XV dados analíticos para numerosos copolímeros estatísticos de glicolídeo com carbonato de trimetileno ou de glicolídeo com  $\epsilon$ -caprolactona. Também estão incluídos alguns exemplos anteriormente descritos. São dados valores da média do comprimento de segmento e da distribuição do comprimento de segmento. À medida que o total de glicolídeo no copolímero é aumentado, a média do comprimento de segmento torna-se maior. Contudo, para estes copolímeros estatísticos as larguras da distribuição do comprimento de segmento ( $Lg_w/Lg_n$ ) são estreitas e são menores do que ou iguais a 1,25 ao longo de toda a gama de composição. Em contraste, os copolímeros deste invento têm todas distribuições do comprimento de segmento maiores do que 1,25. Do mesmo modo, é evidente que o encadeamento de transesterificação lenta deve estar presente num excesso de cerca de 70 mole % para se alcançar uma média do comprimento de segmento maior do que 2,0. A  $\epsilon$ -caprolactona e o carbonato de trimetileno parecem comportar-se de modo semelhante quando copolimerizados com glicolídeo. Isto é exemplificado comparando-se o Exemplo 11 (Fase I) com o Exemplo 24, e o Exemplo 12 (Fase I) e Exemplo 3 com o Exemplo 13 (Fase I).

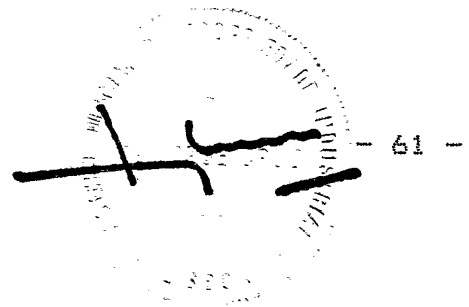
- 60 -

TABELA XV

Copolímeros Estatísticos -

Comprimento de Bloco e Distribuições do Comprimento de Bloco

Amostra	Monómeros	Compo- sição (moles %)	$Lg_n$	$Lg_w$	$\frac{Lg_w}{Lg_n}$	$Lc_n$ ou $Lt_n$
Ex 11 (Fase I)	GLI/CAP	10,3/90,7	1,14	1,26	1,10	4,88
Ex 24	GLI/CTM	13,2/86,8	1,15	1,26	1,10	4,08
Ex 12 (Fase I)	GLI/CAP	30,1/69,1	1,44	1,75	1,21	1,70
Ex 3	GLI/CAP	31,2/68,8	1,46	1,77	1,21	1,58
Ex 13 (Fase I)	GLI/CTM	32,6/67,4	1,57	1,92	1,22	1,76
Ex 25	GLI/CTM	53,0/47,0	2,00	2,50	1,25	1,38
Ex 26	GLI/CTM	67,7/32,3	6,38	7,39	1,16	1,74
Ex 27	GLI/CTM	77,5/22,5	11,35	11,95	1,05	1,77
Ex 28	GLI/CTM	94,3/ 5,7	48,48	53,44	1,10	2,18



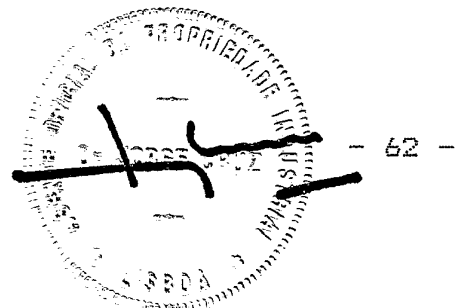
REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um copolímero, compreendendo uma arquitectura molecular segmentada bioabsorvível que tem pelo menos dois encadeamentos de éster diferentes, compreendendo a arquitectura molecular segmentada uma pluralidade de encadeamentos de transesterificação rápida que têm uma distribuição do comprimento de segmento maior do que 1,3 e uma pluralidade de encadeamentos de transesterificação lenta, com a condição de que, para os referidos encadeamentos de transesterificação rápida que consistem essencialmente de encadeamentos de glicolato e encadeamentos de transesterificação lenta escolhidos de entre o grupo constituído por encadeamentos de carbonato e caproato de trimetileno, a distribuição do comprimento de segmento dos referidos encadeamentos de transesterificação rápida seja de até 2,0 e a média do comprimento de segmento dos referidos encadeamentos de transesterificação lenta seja maior do que 2,5 encadeamentos por segmento;

caracterizado por compreender:

o emprego da adição sequencial de pelo menos dois monómeros de éster cíclico diferentes em pelo menos duas etapas, sendo o primeiro monómero de éster cíclico escolhido de entre o grupo constituído por carbonatos e lactonas, e suas misturas, e o segundo monómero de éster cíclico escolhido de entre o grupo constituído por lactídeos e suas misturas, compreendendo a adição sequencial:

I. uma primeira polimerização numa primeira etapa de pelo menos o primeiro monómero de éster



cíclico referido na presença de um catalisador a uma temperatura desde 160 °C até 220 °C, para se obter uma primeira fusão de polímero;

II. a adição de pelo menos o segundo monómero de éster cíclico à primeira fusão de polímero; e

III. uma segunda ou mais copolimerizações numa segunda ou mais etapas da primeira fusão de polímero com pelo menos o segundo monómero de éster cíclico referido para se obter uma segunda ou mais fusões de copolímero; e

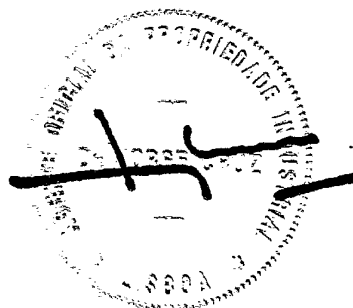
a transesterificação da segunda ou mais fusões de copolímero ao longo de até 5 horas a uma temperatura maior do que 180 °C.

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a adição sequencial compreender:

I. uma primeira polimerização numa primeira etapa de pelo menos o primeiro monómero de éster cíclico referido;

II. uma primeira adição de pelo menos o segundo monómero de éster cíclico referido à primeira fusão de polímero;

III. uma segunda copolimerização numa segunda etapa da primeira fusão de polímero referida com pelo menos o segundo monómero de éster cíclico referido para se obter uma segunda fusão de copolímero;



IV. uma segunda adição de pelo menos o segundo monómero de éster cíclico referido à segunda fusão de copolímero; e

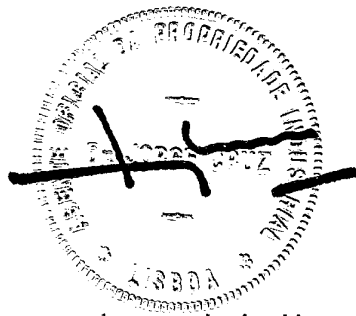
V. uma terceira copolimerização numa terceira etapa da segunda fusão de copolímero referida com pelo menos o segundo monómero de éster cíclico referido para se obter uma terceira fusão de copolímero; e

a transesterificação da terceira fusão de copolímero ao longo de até 5 horas a uma temperatura maior do que 180 °C.

3ã. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por a subetapa I compreender uma primeira polimerização numa primeira etapa até 90 %, numa base molar, do primeiro monómero de éster cíclico referido, compreendendo a restante percentagem molar, se existir, o segundo monómero de éster cíclico referido, e por as subetapas II e/ou IV compreenderem a adição de mais do que 80 %, numa base molar, do segundo monómero de éster cíclico referido, compreendendo a restante percentagem molar, se existir, o primeiro monómero de éster cíclico referido.

4ã. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por a etapa que se emprega compreender a polimerização na presença de um catalisador de coordenação de metal e/ou um iniciador.

5ã. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o iniciador ser escolhido de entre o grupo constituído por álcoois monofuncionais e polifuncionais.



6a. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por os referidos encadeamentos de transesterificação rápida compreenderem encadeamentos de lactato e/ou de glicolato.

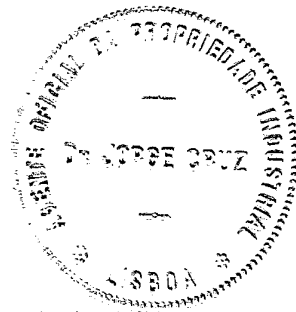
7a. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por os encadeamentos de lactato terem uma cristalinidade menor do que 40 % com base na calorimetria de exame ("scanning") diferencial e um ponto de fusão menor do que 170 °C e/ou os encadeamentos de lactato têm uma cristalinidade menor do que 30 % com base na calorimetria de exame diferencial e um ponto de fusão menor do que 215 °C.

8a. Processo de acordo com as reivindicação 1 até 7, caracterizado por os encadeamentos de transesterificação lenta serem escolhidos de entre o grupo constituído por encadeamentos de carbonato e caproato de trimetileno.

9a. Artigo fabricado, caracterizado por ser obtido a partir do copolímero de acordo com a reivindicação 6, em que a pluralidade de encadeamentos de transesterificação lenta é escolhida de entre o grupo constituído por encadeamentos de carbonato e caproato de trimetileno e encadeamentos de dioxanona.

10a. Artigo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por os encadeamentos de transesterificação lenta serem escolhidos de entre o grupo constituído por encadeamentos de carbonato e caproato de trimetileno.

11a. Artigo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por ser escolhido de entre o grupo constituído por uma resina de moldagem, filme, elemento cirúrgico, dispositivo de libertação controlada e peletes de extrusão.



12a. Artigo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por consistir num elemento cirúrgico que tem pelo menos um filamento, filamento este que tem um módulo de Young desde cerca de 100 000 até 700 000 psi ( $6,89 \cdot 10^8$  até  $4,83 \cdot 10^9$  Pa).

13a. Artigo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por consistir numa sutura ou ligadura.

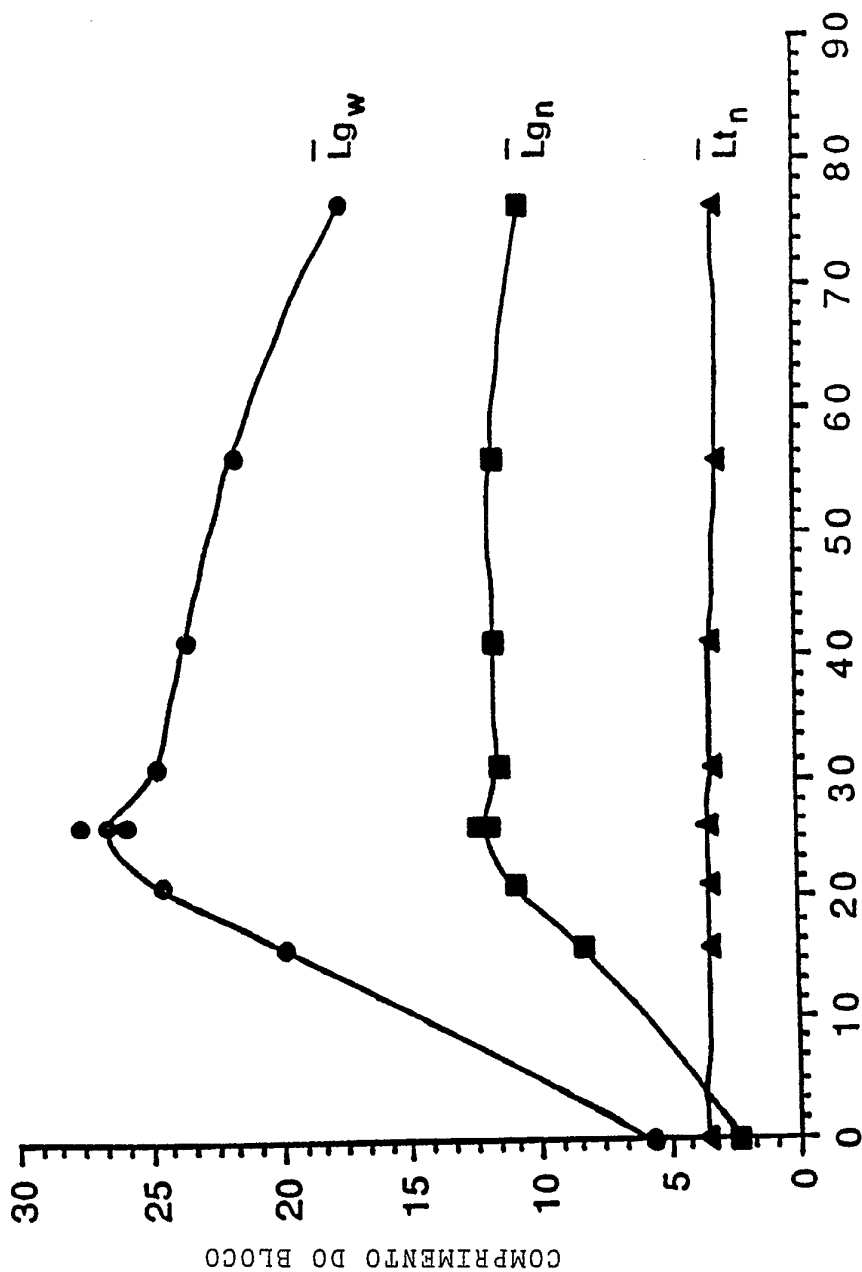
14a. Artigo de acordo com as reivindicações 12 ou 13, caracterizado por consistir num monofilamento.

15a. Artigo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por a sutura ou ligadura de monofilamento ter um diâmetro desde 0,02 até 0,70 mm, um módulo de Young menor do que 500 000 psi ( $3,45 \cdot 10^9$  Pa), uma resistência à tensão desde 50 000 até 150 000 psi ( $3,45 \cdot 10^8$  até  $1,03 \cdot 10^9$  Pa) e uma elongação até à rotura menor do que 50 %.

Lisboa, 4 de Julho de 1991

**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º  
1200 LISBOA

Handwritten marks, possibly initials or a signature, located at the top of the page.



Tempo Após A Adição da Fase III (MIN)

FIG. 1

Handwritten marks, possibly initials or a signature.

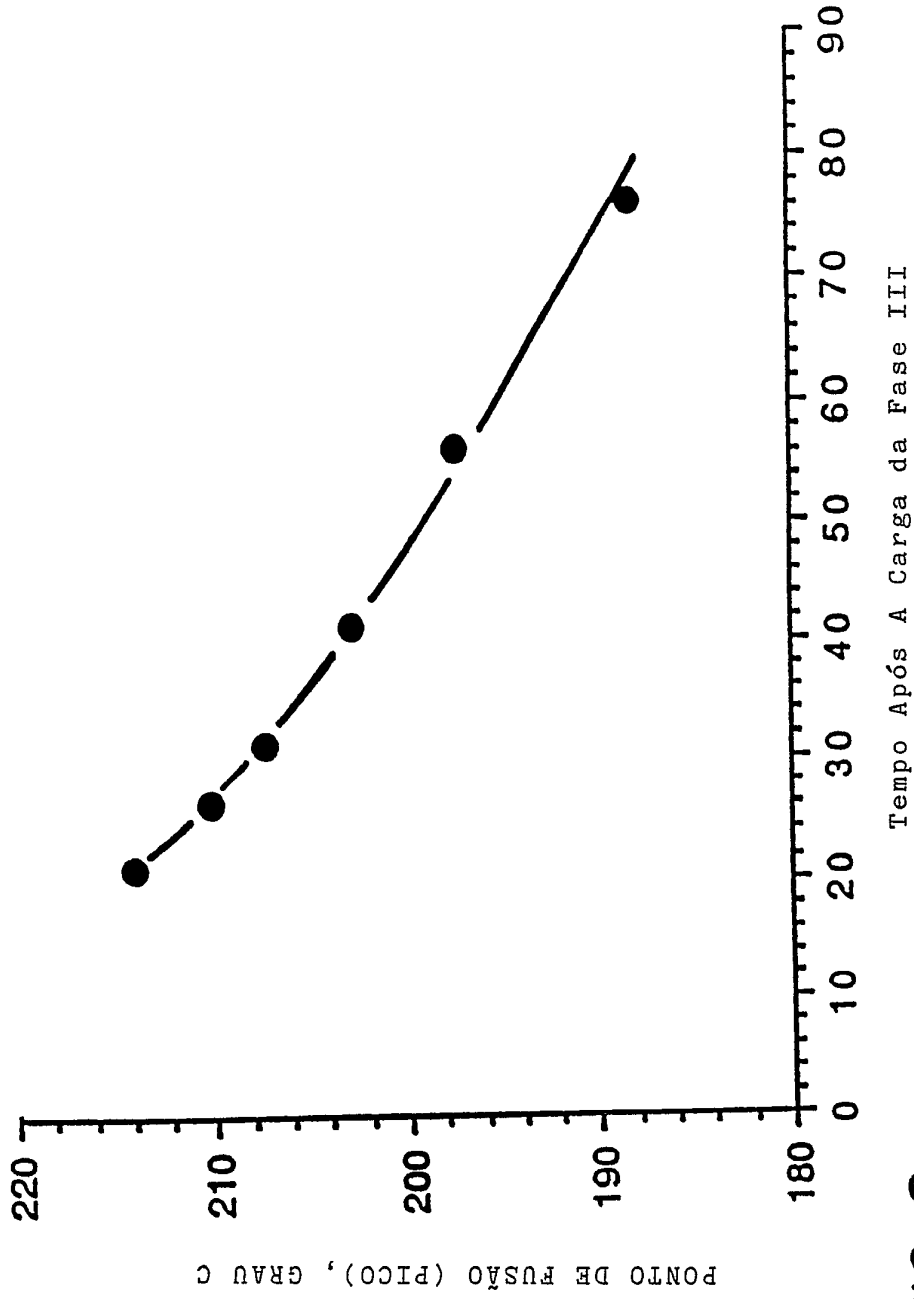


FIG. 2

Handwritten signature or initials.

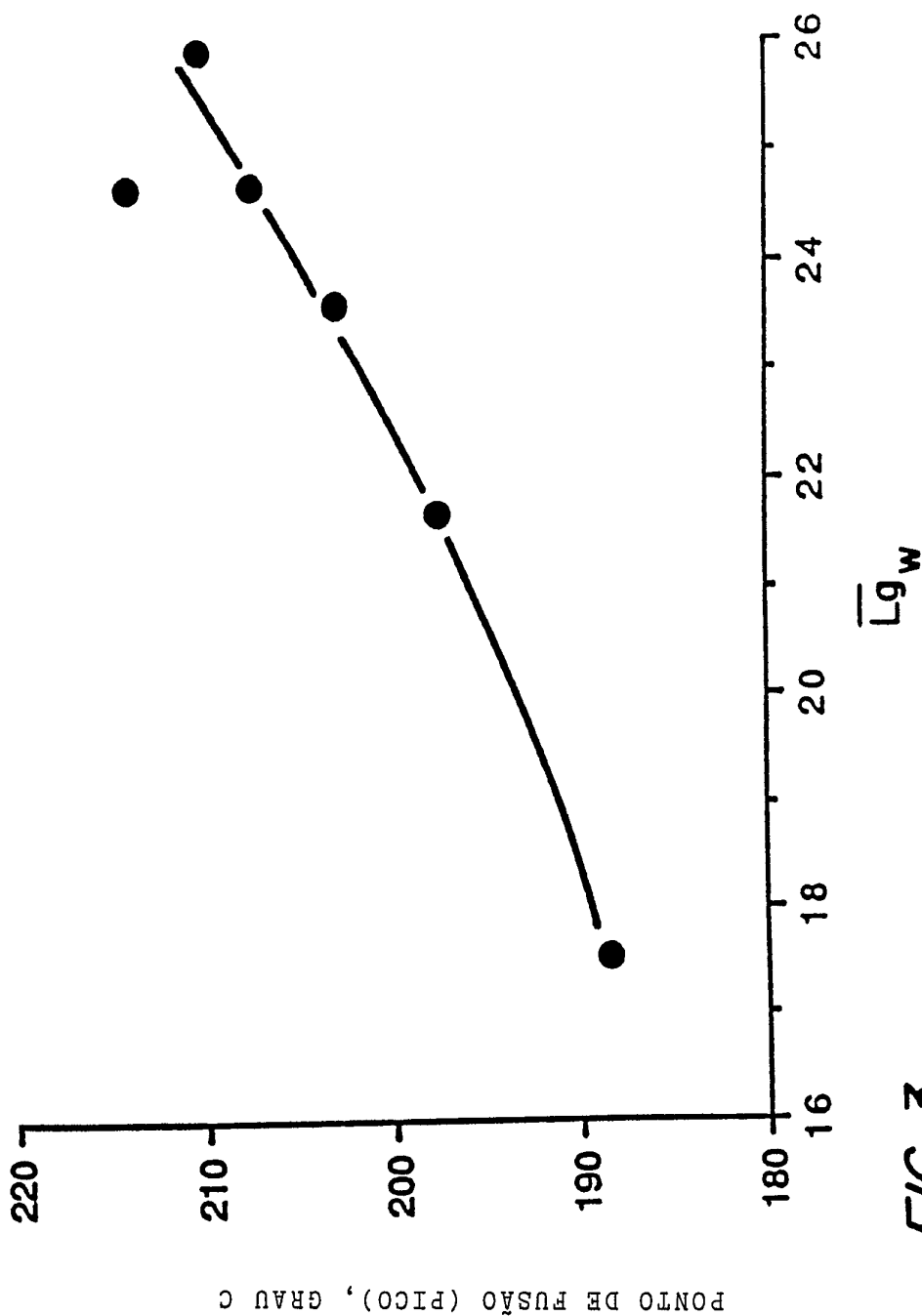
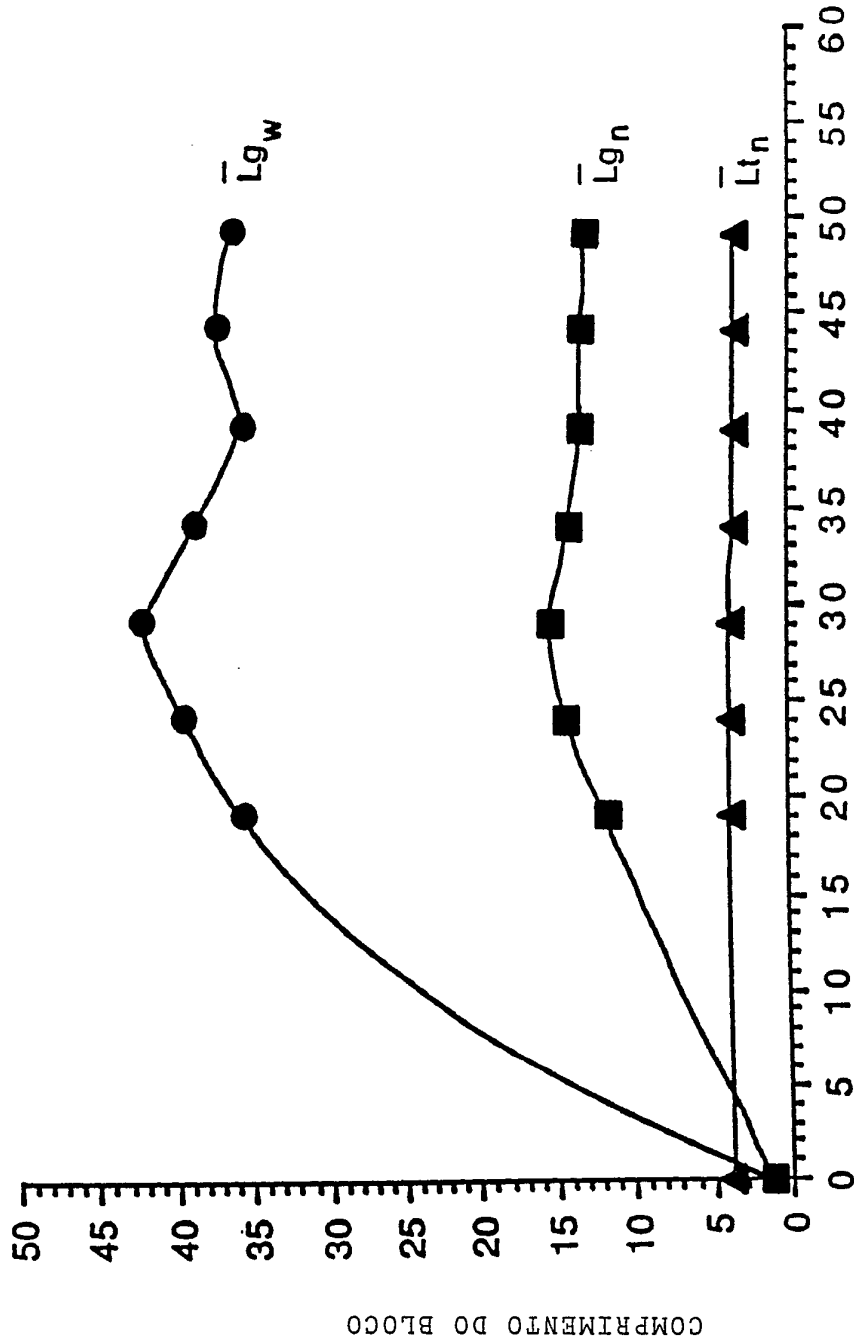


FIG. 3

11



TEMPO APÓS A ADIÇÃO DA FASE II (MIN)

FIG. 4

11

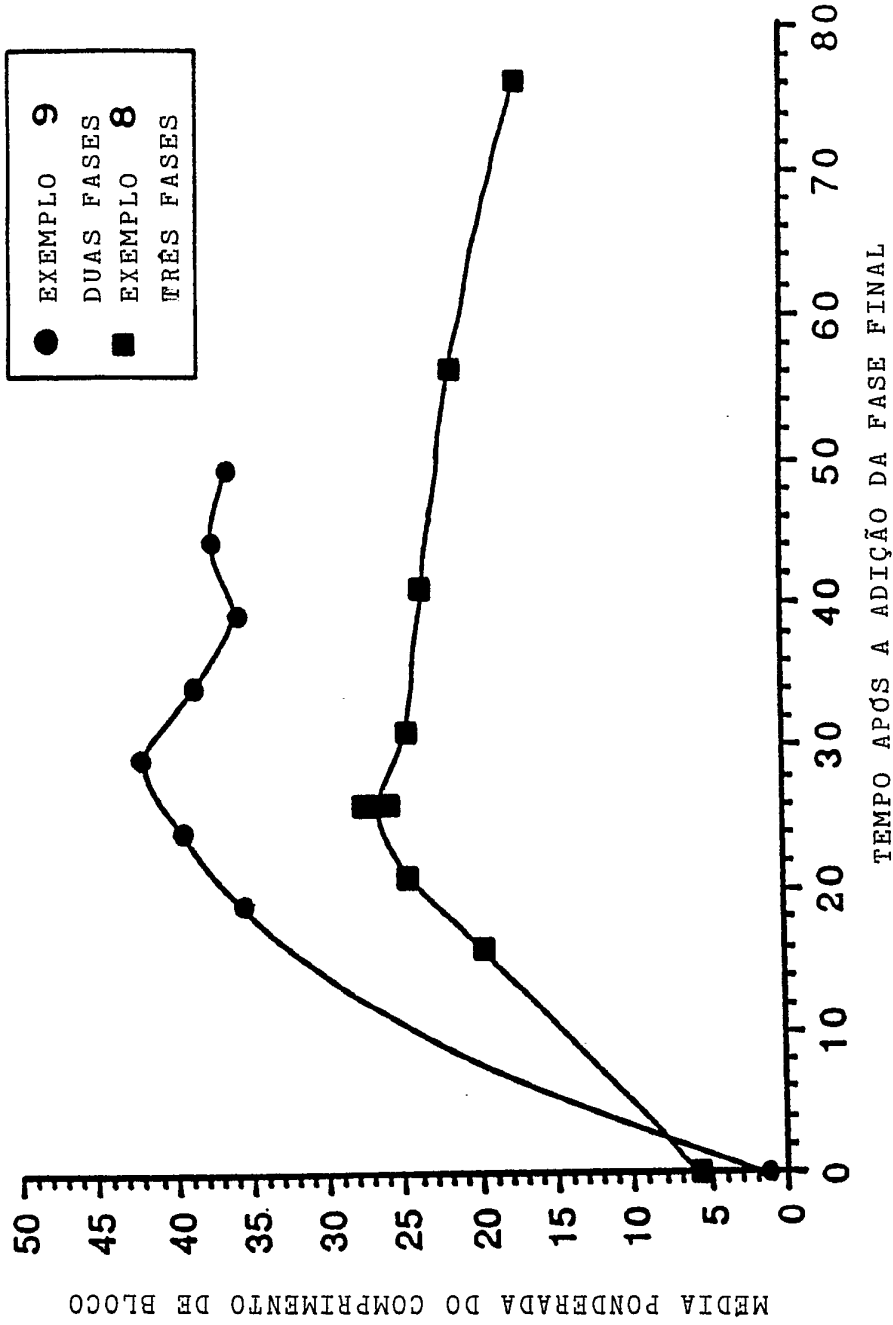


FIG. 5

11

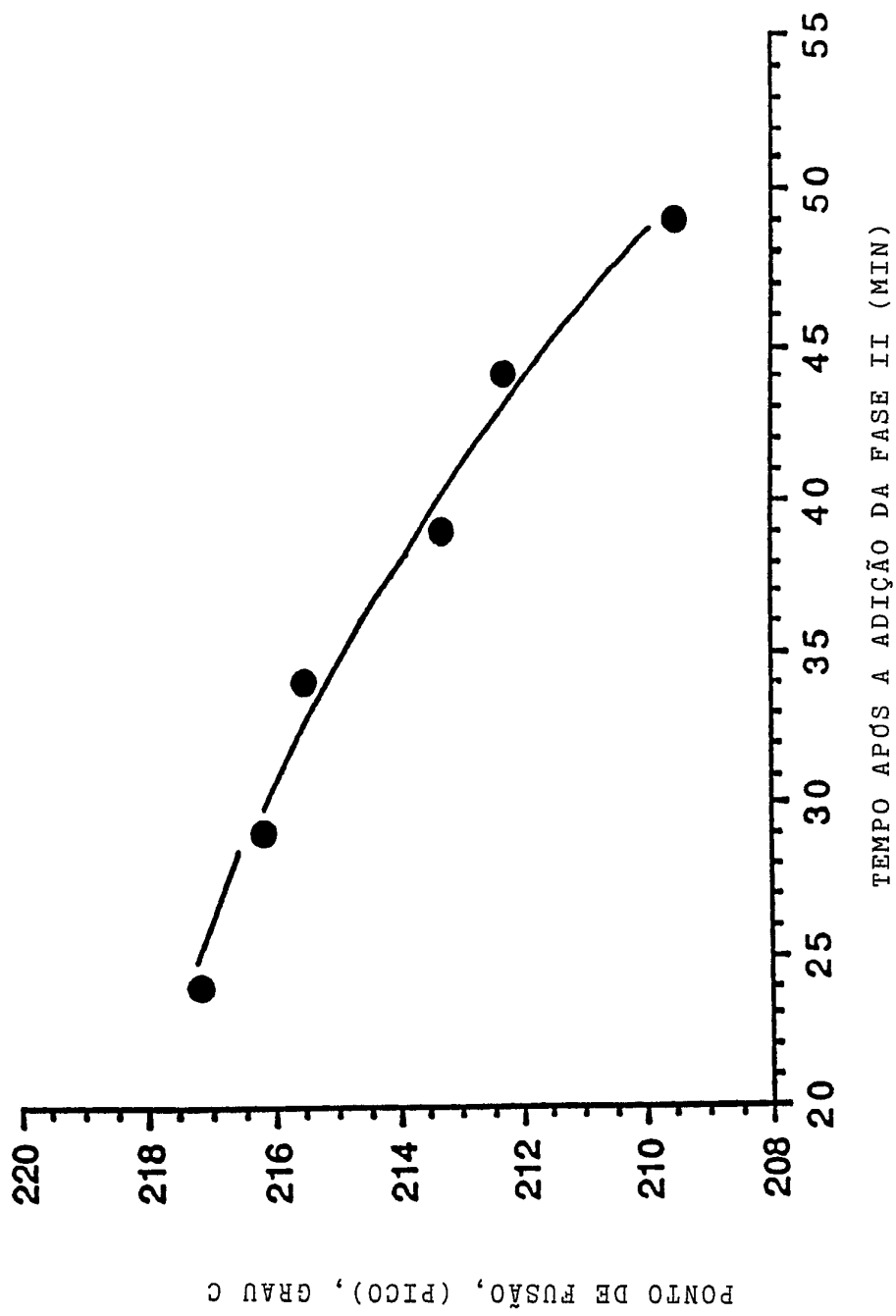


FIG. 6

11

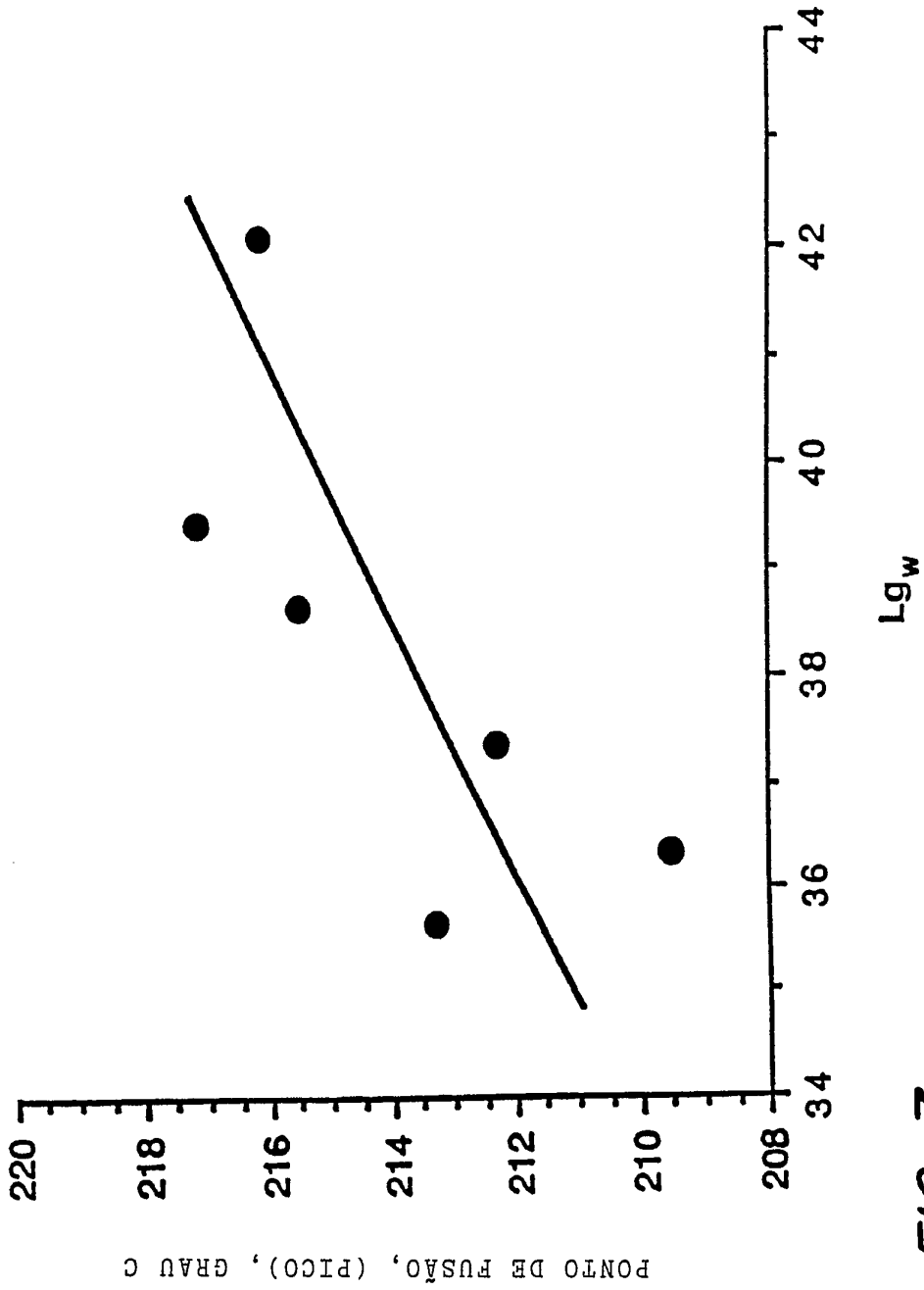
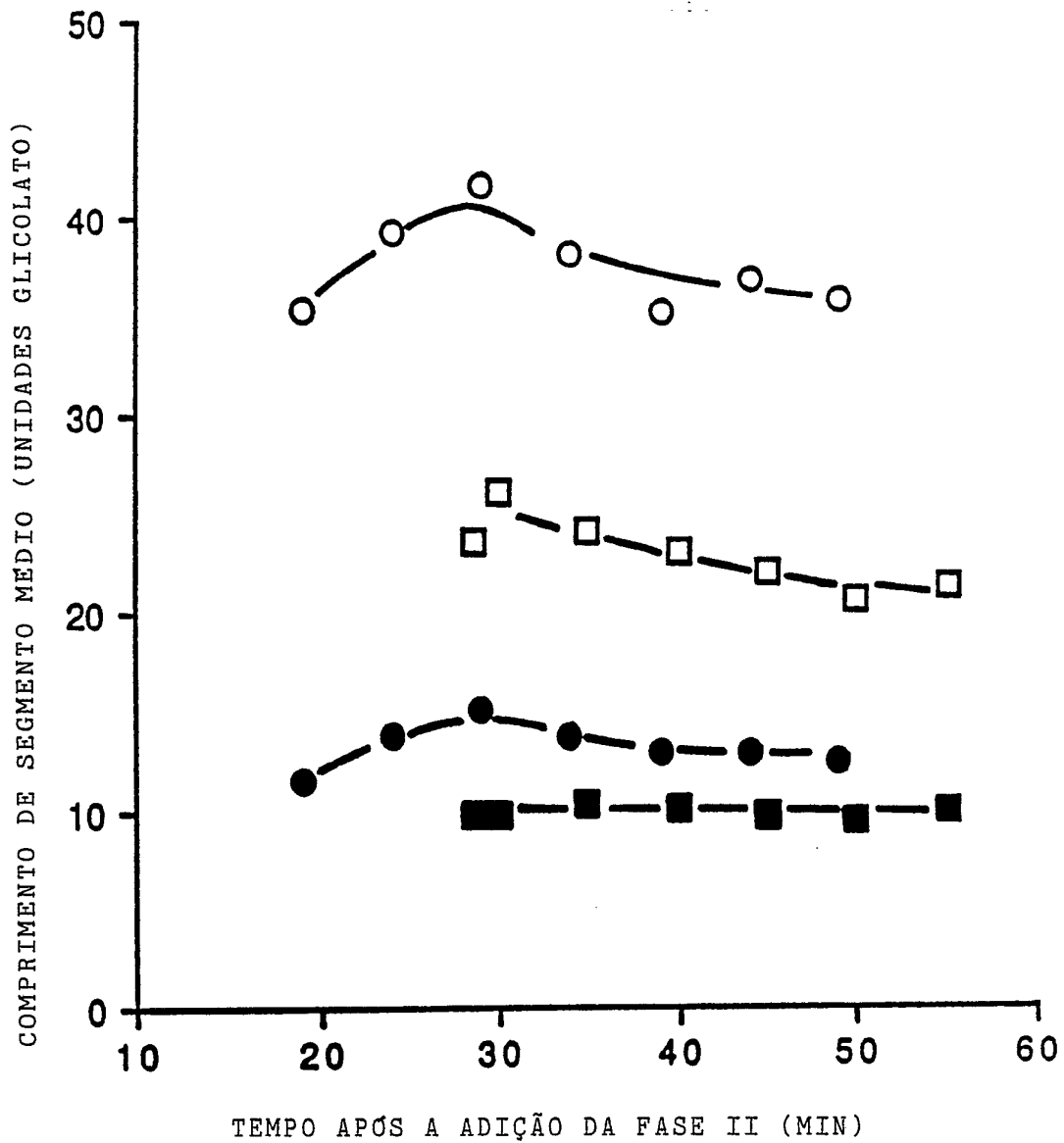


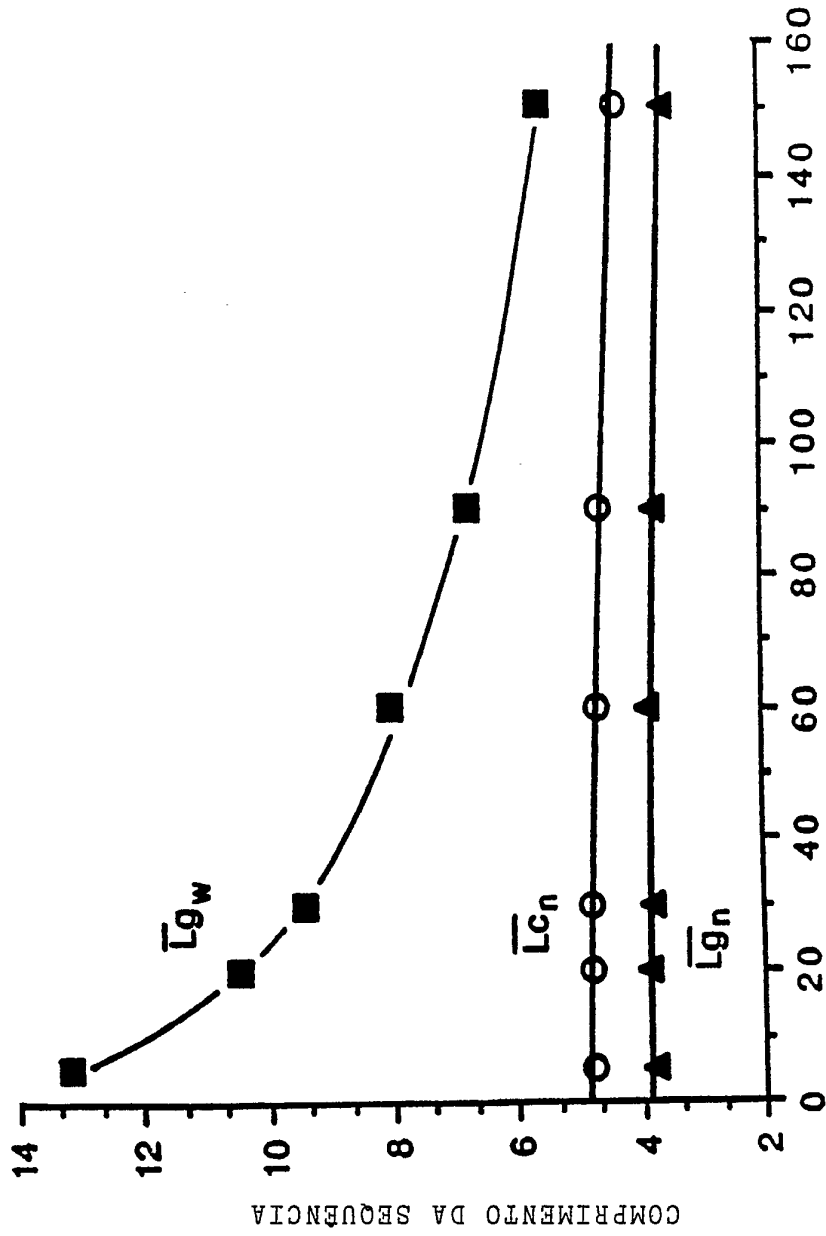
FIG. 7



EXEMPLO 10		EXEMPLO 9	
■	Lg <sub>n</sub> SnOct	●	Lg <sub>n</sub> SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O
□	Lg <sub>w</sub> SnOct	○	Lg <sub>w</sub> SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O

FIG. 8

Handwritten signature or initials.



TEMPO APÓS A ADIÇÃO DA FASE II (MIN)

FIG. 9

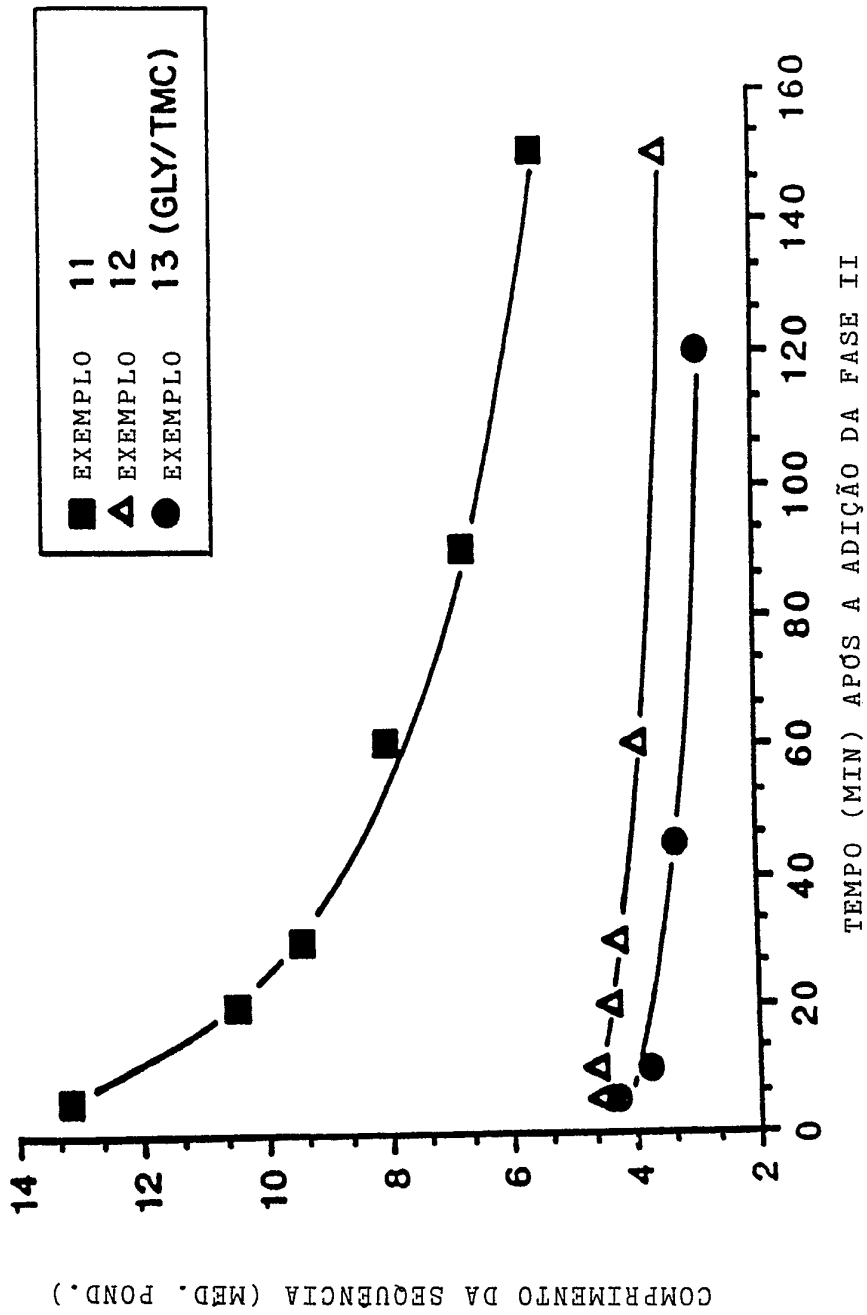
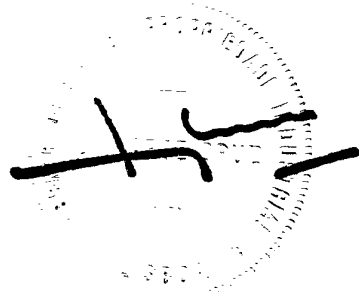


FIG. 10

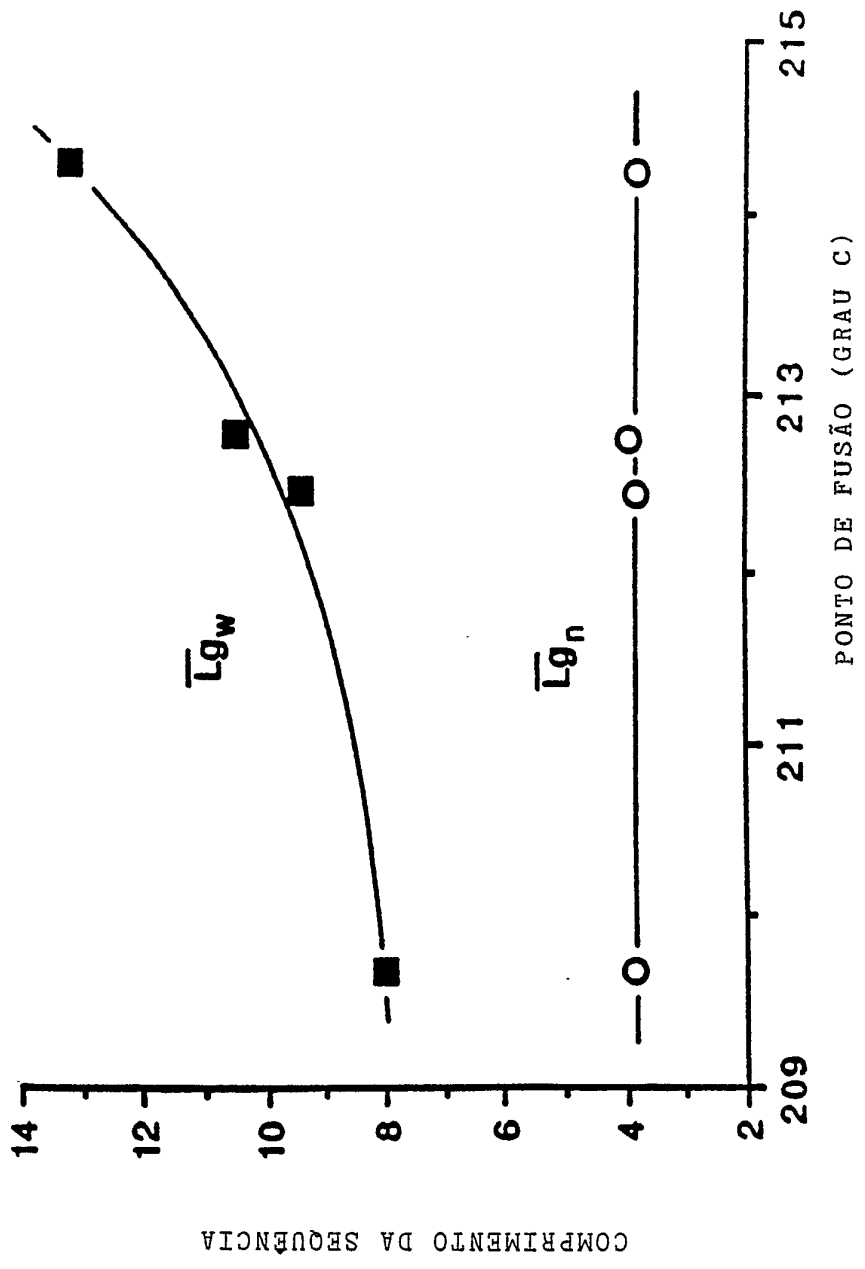
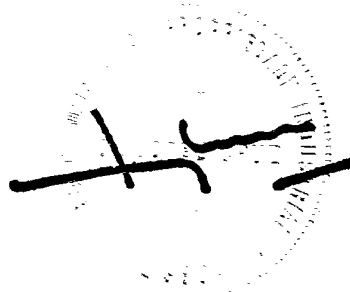


FIG. 11

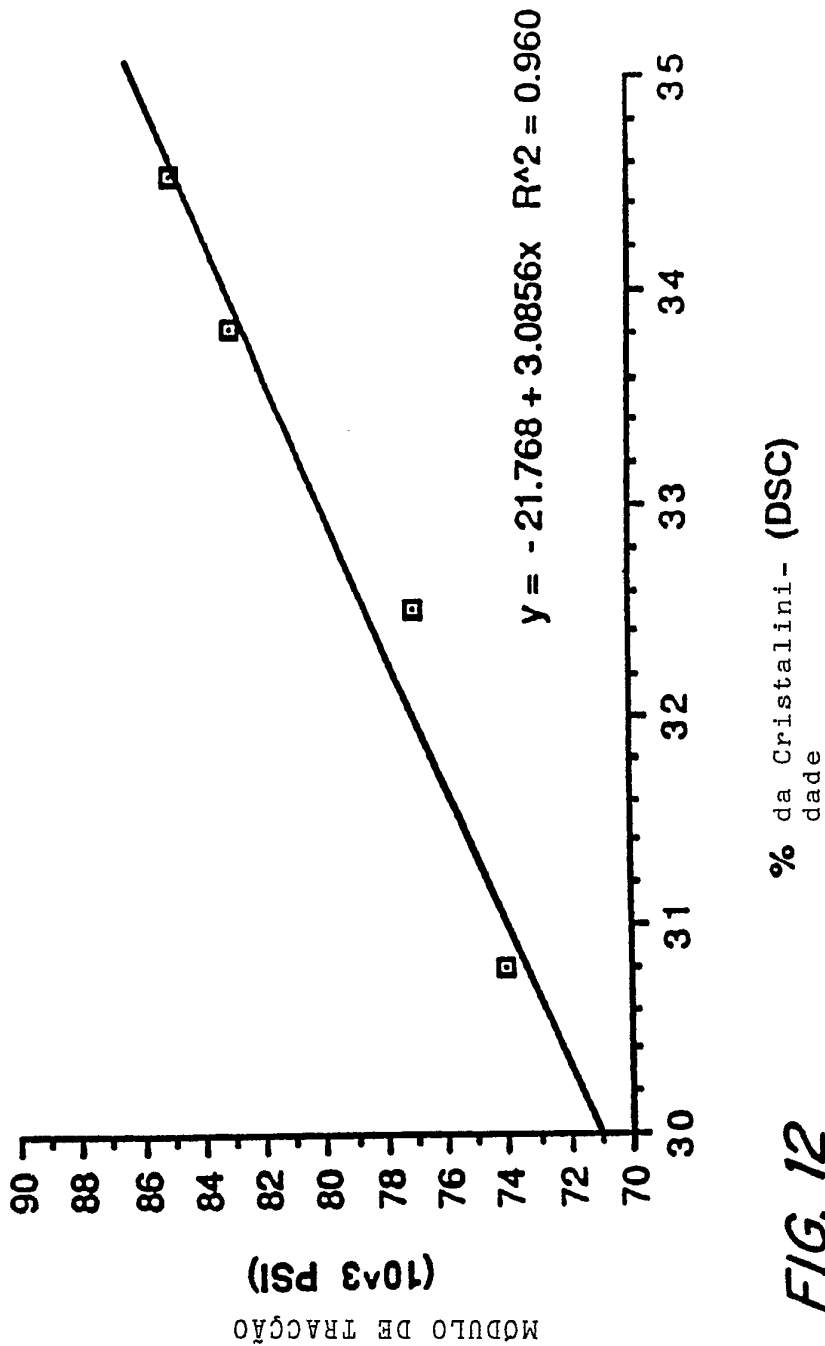


FIG. 12

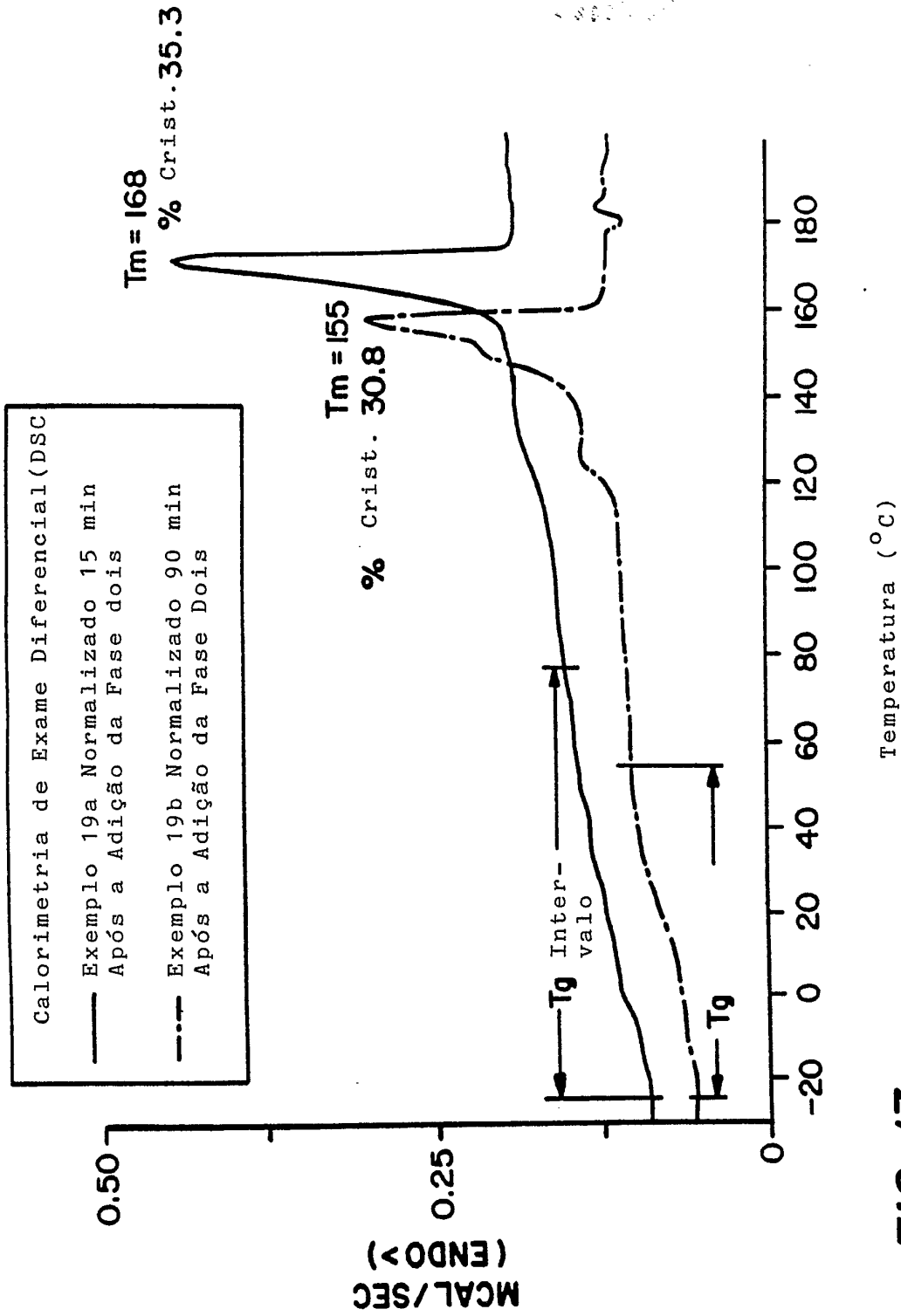


FIG. 13

11