



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 751**

51 Int. Cl.:
C08L 67/04 (2006.01)
A61L 27/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **02724348 .4**
86 Fecha de presentación : **17.05.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1401958**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

54 Título: **Composiciones poliméricas reabsorbibles.**

30 Prioridad: **17.05.2001 US 859734**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **Inion Oy**
Lääkärinkatu 2
33520 Tampere, FI

72 Inventor/es: **Pohjonen, Timo;**
Happonen, Harri;
Helevirta, Pertti;
Kaikkonen, Auvo;
Nieuwenhuis, Jan;
Haers, Piet y
Sailer, Hermann

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones poliméricas reabsorbibles.

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

10 Las realizaciones de la presente invención se refieren a métodos para fabricar implantes como se define en la reivindicación 1.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 Los materiales poliméricos biodegradables y mezclas de los mismos usados para la producción de implantes, y los propios implantes, son conocidos. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.700.901; 5.502.159; 5.868.746; 5.569.250; 6.093.201; 5.314.989; 5.403.347; 5.372.598; 4.905.680; 5.468.242; y 5.690.631 cada una de las cuales se incorpora por la presente como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Sin embargo, no se han descrito mezclas de polímeros con copolímeros que provoquen resistencia reducida a la tracción del implante que se ha formado a partir de las mismas y que provoquen propiedades de deformación en frío.

20 El documento US 6.130.271 describe un implante médico fabricado a partir de una mezcla de un primer y un segundo polímero absorbible. Los materiales de fabricación experimentan deformación dúctil a través del agrietamiento cuando se deforman a temperatura ambiente.

25 El documento WO 94/11441 describe una composición de polilactida y/o glicolida que se ha modificado con materiales basados en carbonato de trimetileno o basados en ϵ -caprolactona.

El documento EP 0 199 074 describe un método para fabricar productos a partir de un polímero bioabsorbible que contiene un enlace éster de ácido glicólico.

30 **Sumario de la invención**

35 Las realizaciones de la presente invención incluyen métodos para fabricar implantes que muestran resistencia reducida a la tracción debido a la incorporación del aditivo copolimérico en un polímero o copolímero biorreabsorbible antes o durante el proceso de extrusión. El polímero o copolímero biorreabsorbible puede mezclarse con el aditivo copolimérico y después la mezcla puede mezclarse en estado fundido. Como alternativa, los componentes individuales pueden fundirse por separado o secuencialmente y después pueden mezclarse juntos antes de un proceso de moldeo por inyección.

40 Las realizaciones de la presente invención además se refieren adicionalmente a métodos para recuperar propiedades físicas iniciales de implantes formados a partir de las composiciones poliméricas de la presente invención. De acuerdo con la presente invención, las propiedades físicas de los implantes formados a partir de la presente invención se dejan cambiar a través, por ejemplo, del paso del tiempo que puede estar asociado con la vida útil. El implante después se calienta, por ejemplo, en una placa de calentamiento de temperatura controlada durante un periodo de tiempo suficiente para restaurar aproximadamente las propiedades físicas iniciales el implante.

45 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones poliméricas que tienen resistencia reducida a la tracción y ductilidad aumentada. Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones poliméricas útiles en la producción de implantes biodegradables o biorreabsorbibles. Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un método para alterar la resistencia a la tracción de los implantes para acomodar un uso particular del implante. Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un implante biodegradable o biorreabsorbible deformable en frío, es decir deformable a temperatura ambiente sin agrietamiento o cuarteamiento. Un objeto adicional de la invención es eliminar la necesidad de precalentar los implantes antes de implantarlos en el cuerpo. Un objeto adicional más de la presente invención es proporcionar un método para restaurar aproximadamente las propiedades físicas iniciales del implante. Éstos y otros objetos, características y ventajas de la presente invención 55 llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción tomada junto con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

60 La Fig. 1 es una tabla que muestra diferentes composiciones poliméricas usadas para fabricar trozos de ensayo de placa moldeada por inyección.

La Fig. 2 es un gráfico de la alargamiento a rotura de 25 implantes producidos por diferentes composiciones poliméricas a temperatura ambiente y a 37°C.

65 La Fig. 3 es un gráfico de la fuerza de tracción a rotura de 25 implantes producidos por diferentes composiciones poliméricas a temperatura ambiente y a 37°C.

ES 2 292 751 T3

La Fig. 4 es un gráfico de la fuerza de tracción en newton de un dispositivo de la técnica anterior conocido como LACTOSORB.

La Fig. 5 es un gráfico de la fuerza de tracción en newton de un dispositivo de la técnica anterior conocido como BIOSORB FX.

La Fig. 6 es un gráfico de la fuerza de tracción en newton frente al alargamiento para diversos implantes a temperatura ambiente.

La Fig. 7 es un gráfico de la fuerza de tracción en newton frente al alargamiento a 37°C.

La Fig. 8 es un gráfico de la resistencia a la tracción en newton de implantes frente al porcentaje ponderal del aditivo copolimérico de la presente invención en el implante a temperatura ambiente y a 37°C.

La Fig. 9 es un gráfico del alargamiento a rotura en mm de implantes frente al porcentaje ponderal del aditivo copolimérico de la presente invención en el implante a temperatura ambiente y a 37°C.

La Fig. 10 es un gráfico de la resistencia a la tracción y el alargamiento a rotura de diversos implantes después de su producción y después de 12 semanas de almacenamiento.

La Fig. 11 es un gráfico que muestra la recuperación de las propiedades de tracción iniciales de implantes de diversas edades por tratamiento con calor de 5 minutos a 50°C.

Descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas

Los principios de la presente invención pueden aplicarse con particular ventaja para proporcionar nuevos implantes formados a partir de composiciones poliméricas que muestran propiedades de tracción ventajosas. En un aspecto particular, se proporciona una composición polimérica mezclada en estado fundido que incluye un material base que incluye un polímero o copolímero biodegradable, y un aditivo copolimérico que incluye uno o más monómeros que confieren, proporcionan o alteran de otro modo la resistencia a la tracción a o de la composición polimérica mezclada en estado fundido a temperatura ambiente que es inferior a la resistencia a la tracción a temperatura ambiente para el material base. Las composiciones poliméricas de la presente invención pueden usarse para formar implantes que tienen propiedades deseables por etapas de procesamiento que incluyen moldeado por inyección, extrusión, fusión por presión, prensado en caliente y otros métodos similares conocidos para los especialistas en la técnica. Las expresiones “moldeo por inyección” y “moldeado por inyección” de ningún modo deben interpretarse como el único medio para producir los implantes de la presente invención. Un aspecto de la invención, en su lugar, se refiere a implantes que se han producido o modificado por deformación termoplástica.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un polímero o copolímero biodegradable como un material base inicial y después se combina con uno o más aditivos copoliméricos para alterar las propiedades de tracción del polímero o copolímero biodegradable. De acuerdo con una realización de la presente invención, el material base es un polímero o copolímero de ácido láctico, L-lactida, D-lactida, D,L-lactida, meso-lactida, ácido glicólico, glicolida y similares y opcionalmente otros ésteres cíclicos que son copolimerizables con lactida. También pueden estar presentes co-monómeros adicionales para conferir propiedades deseadas que sean necesarias, tales como ácido alfa-, beta- o gamma-hidroxibutírico, ácido alfa-, beta- o gamma-hidroxiáléico y otros hidroxiácidos grasos (C₁₁ a C₂₅) tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido láurico y similares. Por consiguiente, el material base incluye polilactidas, poliglicolidas, poli(L-lactida), poli(D-lactida), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(L-lactida-co-meso-lactida), poli(L-lactida-co-glicolida), poli(L-lactida-co-épsilon-caprolactona), poli(D,L-lactida-co-meso-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(D,L-lactida-co-épsilon-caprolactona), poli(meso-lactida-co-glicolida), poli(meso-lactida-co-épsilon-caprolactona) y similares. Cuando el material base es un copolímero, las unidades monoméricas están presentes en una proporción de 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 85:15 y todas las proporciones adecuadas entre ellas. Por ejemplo, los materiales base adecuados incluyen poli(L-lactida-co-D,L-lactida) 70:30, poli(L-lactida-co-D,L-lactida) 80:20, poli(L-lactida-co-glicolida) 85:15, y poli(L-lactida-co-glicolida) 80:20. Los copolímeros que contienen L-lactida como componente preferiblemente contienen al menos un 70% del componente L-lactida y más preferiblemente entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 95% del componente L-lactida. Los polímeros o copolímeros útiles como materiales base están disponibles en el mercado a partir de muchas fuentes o pueden fabricarse fácilmente usando métodos bien conocidos para los especialistas en la técnica.

De acuerdo con la presente invención, el aditivo copolimérico de la presente invención se basa en un monómero biodegradable y un monómero que altera la propiedad de tracción del implante resultante. Los monómeros que se incluyen en el aditivo copolimérico pueden estar en cualquier secuencia. Por ejemplo, el aditivo copolimérico incluye tanto copolímeros aleatorios como copolímeros en bloque. De acuerdo con una realización de la presente invención, los aditivos copoliméricos son aquellos que incluyen uno o más de ácido láctico, L-lactida, D-lactida, D,L-lactida, meso-lactida, ácido glicólico, glicolida y similares junto con uno o más de carbonato de trimetileno y dioxanona. Ciertos aditivos copoliméricos ventajosos dentro del alcance de la presente invención incluyen poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(meso-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), poli(L-lactida-co-dioxanona), poli(D,L-lactida-co-dioxanona), poli(meso-lactida-co-dioxanona), y poli(glicolida-co-dioxanona) y similares. Los polímeros o copolímeros útiles como materia-

les base están disponibles en el mercado a partir de muchas fuentes o pueden fabricarse fácilmente usando métodos bien conocidos para los especialistas en la técnica.

De acuerdo con la presente invención, la incorporación de aditivos copoliméricos que incluyen carbonato de trimetileno y/o dioxanona a los materiales base produce implantes y otros dispositivos a los que se ha dado forma a partir de ellos que tienen un alargamiento a rotura aumentado y también una resistencia a tracción disminuida. Es particularmente ventajoso en los implantes de la presente invención que muestren resistencia a la tracción disminuida ya que los implantes resultantes son deformables en frío, es decir son deformables a temperatura ambiente sin confirmación visual de agrietamiento o cuarteamiento. Los implantes deformables en frío ventajosos de la presente invención permiten al usuario mayor movilidad al perfilar los implantes a superficies no uniformes o curvadas sin alterar excesivamente el propio implante. Por consiguiente, un aspecto particularmente útil de la presente invención es disminuir la resistencia a la tracción de los implantes formados a partir solamente de polímeros o copolímeros biodegradables mezclando materiales base con los aditivos poliméricos de la presente invención. Los implantes deformables en frío resultantes evitan el uso de sistemas de calentamiento para precalentar implantes de lo contrario quebradizos a un estado dúctil antes de implantarlos en una superficie contorneada en el cuerpo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un implante que tiene una cristalinidad resultante que es inferior a las cristalinidades de los polímeros o copolímeros individuales que se mezclan juntos para producir el implante. Por consiguiente, se mezcla un polímero o copolímero base que tiene una cierta cristalinidad con un aditivo copolimérico que tiene una cierta cristalinidad. La mezcla resultante que puede estar en forma de un implante tiene una cristalinidad que es inferior a la cristalinidad del polímero base o el aditivo copolimérico. La cristalinidad inferior provoca que la mezcla tenga una resistencia a la tracción inferior en comparación con el polímero base solo. De acuerdo con este aspecto de la invención, se produce una mezcla donde la mezcla se caracteriza porque está en una fase continua o como alternativa en una fase discontinua.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un implante de una mezcla de un polímero o copolímero base y un aditivo copolimérico que tiene una temperatura de transición vítrea resultante que es inferior a la temperatura de transición vítrea del polímero o copolímero base solo. Por consiguiente, se mezcla un polímero o copolímero base que tiene una cierta temperatura de transición vítrea con un aditivo copolimérico. La mezcla resultante que puede estar en forma de un implante tiene una temperatura de transición vítrea que es inferior a la temperatura de transición vítrea del polímero o copolímero base. La temperatura de transición vítrea inferior provoca que la mezcla tenga una fuerza a la tracción inferior en comparación con el polímero base solo.

De acuerdo con ciertos aspectos de la presente invención, la mezclas o combinaciones de la presente invención incluyen el material base en una cantidad entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 99%. Asimismo, el aditivo polimérico o copolimérico está presente en una cantidad entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% dependiendo de la cantidad inicial del material base elegido y la reducción deseada en la resistencia a la tracción. La Fig. 1 identifica 25 composiciones diferentes que se han formulado y usado para crear un trozo de ensayo de placa moldeada por inyección. Los materiales base incluían poli(L-lactida-co-D,L-lactida) 70:30, poli(L-lactida-co-D,L-lactida) 80:20, poli(L-lactida-co-glicolida) 85:15, y poli(L-lactida-co-glicolida) 80:20 en las cantidades porcentuales indicadas en la Fig. 1. El aditivo polimérico era poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno) 70:30 en las cantidades porcentuales indicadas en la Fig. 1.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren ciertas realizaciones de la presente invención y no se pretende que sean limitantes de ningún modo.

Ejemplo I

Preparación de Composiciones Poliméricas

En general, las composiciones poliméricas identificadas en la Fig. 1 se prepararon mezclando de forma manual materiales base disponibles en el mercado con aditivos copoliméricos disponibles en el mercado. La mezcla resultante después se mezcló en estado fundido y se moldeó por inyección en trozos de ensayo de placa. Los trozos de ensayo de placa después se ensayaron para el alargamiento a rotura, la fuerza de tracción a rotura y la resistencia a la tracción de acuerdo con los siguientes protocolos.

Más específicamente, las composiciones poliméricas se prepararon mezclando en seco materiales granulares disponibles en el mercado con aditivos copoliméricos disponibles en el mercado. Los componentes se pesaron de acuerdo con la proporción ponderal deseada en un recipiente que después se hizo girar en una mezcladora agitadora Turbula T2F durante 30 minutos hasta que se obtuvo una mezcla seca homogénea. La mezcla resultante se secó posteriormente al vacío a 60°C durante 6 horas y después de ello se mezcló en estado fundido y se moldeó por inyección en trozos de ensayo de placa. Los trozos de ensayo de placa después se ensayaron para el alargamiento a rotura, la fuerza de tracción a rotura y la resistencia a la tracción de acuerdo con los siguientes protocolos. La máquina de moldeo por inyección usada era una máquina de moldeo por inyección Fanuc Roboshot Alpha i30A completamente eléctrica con una fuerza de sujeción de molde de 300 kN. La unidad de inyección estaba equipada con opciones de inyección de alta velocidad (máx. 66 cm³/s - 330 mm/s), alta presión (máx. 250 MPa (2500 bar)). El diámetro de barril era de 16 mm y estaba equipado con tres zonas de calentamiento de banda, un tornillo anti-corrosión de perfil convencional, y una boquilla de abertura convencional con un orificio de 2,5 mm. Las condiciones de mezcla en estado fundido y

ES 2 292 751 T3

homogeneización en la extrusora del material durante la fase de medida del proceso incluían una contrapresión de 4-6 MPa (40-60 bar), una velocidad de tornillo de 60-100 rpm, y temperaturas de barril de 160-230°C. Las condiciones de moldeo por inyección incluían una temperatura de boquilla de 180-230°C, una velocidad de inyección de 80-300 mm/s, una presión de inyección máxima de 250 MPa (2500 bar), una presión de recalque de 100-230 MPa (1000-2300 bar) durante 3 a 8 segundos, un tiempo de refrigeración de 10 a 22 segundos y una temperatura de molde de 20-30°C.

El tiempo de ciclo total fue de 20 a 40 segundos que consta de las siguientes fases durante un ciclo del proceso de moldeo por inyección: cierre del molde, inyección del polímero fundido en el molde, presión de recalque, refrigeración (midiendo la extrusora el siguiente ciclo durante la fase de refrigeración), abertura del molde, y eyección de la placa.

Ejemplo II

Determinación del Alargamiento a Rotura

De acuerdo con el siguiente protocolo, se determinaron los alargamientos a rotura de diversas placas moldeadas por inyección.

Se usó una máquina universal de ensayo de materiales Zwick Z020/TH2A con una célula de carga de 10 kN para determinar el alargamiento a rotura de las placas de ensayo. Se ensayaron placas esterilizadas con gamma a temperatura ambiente justo después de abrir el envase estéril o a 37°C en un baño de agua después de 30 minutos de pre-acondicionamiento en agua a 37°C. Las placas se fijaron con tres tornillos a través de los orificios de la placa en ambos extremos de la placa. Las placas se cargaron con la velocidad constante de 5 mm/min hasta la rotura de la placa. El alargamiento a rotura se determinó en milímetros (mm) de acuerdo con la norma (ASTM D638M). El movimiento de cruceta de la máquina de ensayo de materiales universales se usó para medir la extensión de la muestra.

Ejemplo III

Determinación de la Fuerza de Tracción a Rotura

De acuerdo con el siguiente protocolo, se determinaron las fuerzas de tracción a rotura de diversas placas moldeadas por inyección.

Se usó una máquina universal de ensayo de materiales Zwick Z020/TH2A con una célula de carga de 10 kN para determinar la fuerza de tracción a rotura de las placas de ensayo. Las placas esterilizadas con gamma se ensayaron a temperatura ambiente justo después de abrir el envase estéril o a 37°C en un baño de agua después de 30 minutos de pre-acondicionamiento en agua a 37°C. Las placas se fijaron con tres tornillos a través de los orificios de la placa en ambos extremos de la placa. Las placas se cargaron con la velocidad constante de 5 mm/min hasta la rotura de la placa. La fuerza de tracción a rotura se determinó en Newton (N) de acuerdo con la norma (ASTM D638M).

Ejemplo IV

Determinación de la Resistencia a la Tracción

De acuerdo con el siguiente protocolo, se determinaron las resistencias a la tracción de diversas placas moldeadas por inyección.

Se usó una máquina universal de ensayo de materiales Zwick Z020/TH2A con una célula de carga de 10 kN para determinar la resistencia a la tracción de las placas de ensayo. Las placas esterilizadas con gamma se ensayaron a temperatura ambiente justo después de abrir el envase estéril o a 37°C en un baño de agua después de 30 minutos de pre-acondicionamiento en agua a 37°C. Las placas se fijaron con tres tornillos a través de los orificios de la placa en ambos extremos de la placa. Las placas se cargaron con la velocidad constante de 5 mm/min hasta la rotura de la placa. La carga máxima se midió en Newton (N) y la resistencia a la tracción se determinó de acuerdo con la norma (ASTM D638M).

$$\sigma = \frac{F_{\max}}{A_{\min}}$$

En la que

σ = Resistencia a la tracción (MPa)

$F_{\max}$ = Carga máxima (N)

$A_{\min}$ = Área de sección transversal mínima de la placa (mm²).

Ejemplo V

Datos de Ensayo

La Fig. 2 es un gráfico de los alargamientos a rotura de diversas placas de ensayo moldeadas por inyección de la Fig. 1 a temperatura ambiente (TA) y a 37°C. RILF-1 es una composición polimérica disponible en el mercado para su uso en ciertos sistemas de placas para cirugía craneomaxilofacial. Como puede observarse en la Fig. 2, el alargamiento a rotura a temperatura ambiente y a 37°C generalmente aumenta según aumenta la cantidad de aditivo copolimérico. El bajo alargamiento a rotura para el material disponible en el mercado representado por RILF-1 que carece del aditivo copolimérico indica que la placa de ensayo es quebradiza a temperatura ambiente y no es deformable en frío. De acuerdo con la presente invención, un trozo de ensayo es deformable en frío cuando el trozo de ensayo muestra un alargamiento a rotura mayor del 5%.

La Fig. 3 es un gráfico de la fuerza de tracción a rotura para las placas de ensayo de la Fig. 1. Como puede observarse en la Fig. 3, la fuerza de tracción a rotura a temperatura ambiente y a 37°C generalmente disminuye según aumenta la cantidad de aditivo copolimérico. Además, la fuerza de tracción a rotura aumenta después del templado lo que indica estabilidad mejorada de las placas de ensayo.

La Fig. 4 es un gráfico de la fuerza de tracción frente al alargamiento para una placa disponible en el mercado conocida con el nombre comercial LACTOSORB formada de un copolímero de bloque del 82% de glicolida y el 18% de L-lactida a temperatura ambiente y a 37°C. Los datos demuestran que la placa LACTOSORB que carece de un aditivo copolimérico de la presente invención es quebradiza a temperatura ambiente y no es deformable en frío.

La Fig. 5 es un gráfico de la fuerza de tracción frente al alargamiento para una placa disponible en el mercado conocida con el nombre comercial BIOSORB formada de poli(L-lactida-co-glicolida) reforzado 70:30 a temperatura ambiente y a 37°C. Los datos demuestran que la placa BIOSORB no es tan quebradiza como la placa LACTOSORB, sin embargo, la placa BIOSORB está auto-reforzada lo que quita valor a la resistencia a deformarse. Además, no puede darse forma a la placa BIOSORB una vez calentada en agua y también encoje en tamaño después del calentamiento.

La Fig. 6 es un gráfico de la fuerza de tracción frente al alargamiento a temperatura ambiente para una placa de ensayo que excluye un aditivo copolimérico de la presente invención y placas de ensayo que incluyen aditivos copoliméricos de la presente invención. El trozo de ensayo que excluye el aditivo copolimérico tiene un fallo a una deformación de 1,5 mm lo que indica que el material no es deformable en frío.

La Fig. 7 es un gráfico de la fuerza de tracción frente al alargamiento a 37°C para la placa de ensayo de la Fig. 6 que excluye un aditivo copolimérico de la presente invención y las placas de ensayo de la Fig. 6 que incluyen aditivos copoliméricos de la presente invención. El trozo de ensayo que excluye el aditivo copolimérico muestra una fuerza de tracción deseable a 37°C, sin embargo, sigue siendo quebradizo a temperatura ambiente. En contraste, las placas de ensayo de la presente invención son deformables tanto a temperatura ambiente como a 37°C.

La Fig. 8 es un gráfico de la resistencia a tracción frente al porcentaje ponderal de aditivo copolimérico que demuestra adicionalmente la naturaleza quebradiza a temperatura ambiente del trozo de ensayo que carece del aditivo copolimérico.

La Fig. 9 es un gráfico del alargamiento a rotura frente al porcentaje ponderal de aditivo copolimérico que demuestra adicionalmente la naturaleza quebradiza a temperatura ambiente del trozo de ensayo que carece del aditivo copolimérico.

La Fig. 10 es un gráfico de la resistencia a la tracción y el alargamiento a rotura de diversos implantes después de la producción y después de 12 semanas de almacenamiento. El alargamiento a rotura llega a ser inferior según aumenta la vida útil debido a los efectos de envejecimiento. Se cree que las cadenas poliméricas se reorganizan con el tiempo para disminuir el volumen libre y para aumentar la temperatura de transición vítrea de la placa de ensayo y para aumentar de este modo la resistencia a la tracción de la placa de ensayo, reduciendo de este modo la capacidad de deformación en frío de la placa de ensayo. Sin embargo, la Fig. 11 es un gráfico que muestra la recuperación de las propiedades de tracción iniciales de diversos implantes envejecidos sumergiendo la placa de ensayo en agua a 50°C durante 5 minutos. Cuando la placa de ensayo se calienta, las cadenas poliméricas vuelven a su conformación original y el volumen libre aumenta para disminuir de este modo la resistencia a la tracción de la placa de ensayo. De acuerdo con este aspecto de la invención, por lo tanto, se presenta un método para recuperar las propiedades físicas iniciales de los implantes, tales como menor resistencia a la tracción, formados a partir de las composiciones poliméricas de la presente invención, en el que la resistencia a la tracción del implante se deja aumentar, tal como por ejemplo, a temperatura ambiente. El implante después se calienta por encima de la temperatura ambiente durante un periodo de tiempo suficiente para disminuir la resistencia a la tracción a temperatura ambiente del implante. De acuerdo con la presente invención, el trozo de ensayo que incluye el aditivo copolimérico mantiene su resistencia a la tracción disminuida cuando se rejuvenece durante un periodo mayor de tiempo, es decir varias horas a varios días, en comparación con trozos de ensayo que no incluyen el aditivo copolimérico, es decir, unos pocos segundos a unos pocos minutos.

Debe apreciarse que las realizaciones de la invención, que se han descrito, son simplemente ilustrativas de algunas aplicaciones de los principios de la invención. Los especialistas en la técnica pueden hacer numerosas modificaciones sin alejarse del verdadero espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar implantes que comprende

mezclar en estado fundido una mezcla de un material base y un aditivo copolimérico para formar una mezcla mezclada en estado fundido, en la que

el material base es un polímero o copolímero de ácido láctico, L-lactida, D-lactida, D,L-lactida, meso-lactida, ácido glicólico, glicolida y similares y opcionalmente otros ésteres cíclicos que son copolimerizables con lactida, y el aditivo copolimérico comprende uno o más monómeros de ácido láctico, L-lactida, D-lactida, D,L-lactida, meso-lactida, ácido glicólico, glicolida y similares junto con uno o más de carbonato de trimetileno y dioxanona,

formar un implante a partir de la mezcla mezclada en estado fundido, donde el implante tiene una resistencia a la tracción a temperatura ambiente que es inferior a una resistencia a la tracción a temperatura ambiente para un implante formado a partir del material base que excluye el aditivo copolimérico,

permitir que la resistencia a la tracción del implante aumente, y calentar el implante de un modo que disminuya la resistencia a la tracción del implante durante un periodo de tiempo mayor de unos pocos minutos, produciendo una composición polimérica deformable en frío.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el material base se selecciona entre el grupo compuesto por polilactidas, poliglicolidas, poli(L-lactida), poli(D-lactida), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(L-lactida-co-meso-lactida), poli(L-lactida-co-glicolida), poli(L-lactida-co-épsilon-caprolactona), poli(D,L-lactida-co-meso-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(D,L-lactida-co-épsilon-caprolactona), poli(meso-lactida-co-glicolida), poli(meso-lactida-co-épsilon-caprolactona).

3. El método de la reivindicación 1, en el que el material base se selecciona entre el grupo compuesto por poli(L-lactida-co-D,L-lactida) 70:30, poli(L-lactida-co-D,L-lactida) 80:20, poli(L-lactida-co-glicolida) 85:15, y poli(L-lactida-co-glicolida) 80:20.

4. El método de la reivindicación 1, en el que el aditivo copolimérico se selecciona entre el grupo compuesto por poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(meso-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), poli(L-lactida-co-dioxanona), poli(D,L-lactida-co-dioxanona), poli(meso-lactida-co-dioxanona), y poli(glicolida-co-dioxanona).

5. El método de la reivindicación 1, en el que el aditivo copolimérico es poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno).

6. El método de la reivindicación 1, en el que el material base está presente en una cantidad entre aproximadamente el 50% y el 99% y el aditivo copolimérico está presente en una cantidad entre el 1% y el 50%.

Matriz de investigación: R1LF						
Producto: Placa recortada con 6 orificios de 2,0 x 38 mm						
Método de fabricación: Moldeo por inyección						
Material:	A	B	C	D	E	F
Composición	PLLA/TMC 70:30	P(L/DL)LA 70:30	P(L/DL)LA 70:30	P(L/DL)LA 80:20	PLGA 85:15	PLGA 80:20
Combinaciones de material:						
Número de fórmula	Material A (%-p)	Material B (%-p)	Material C (%-p)	Material D (%-p)	Material E (%-p)	Material F (%-p)
R1LF-1	0	100				
R1LF-2	20	80				
R1LF-3	30	70				
R1LF-4	40	60				
R1LF-5	50	50				
R1LF-6	100	0				
R1LF-7	0		100			
R1LF-B	20		80			
R1LF-9	30		70			
R1LF-10	40		60			
R1LF-11 (no a fabricar)	50		50			
R1LF-12	0			100		
R1LF-13	20			80		
R1LF-14	30			70		
R1LF-15	40			60		
R1LF-16	50			50		
R1LF-17	0				100	
R1LF-18	20				80	
R1LF-19	30				70	
R1LF-20	40				60	
R1LF-21 (no a fabricar)	50				50	
R1LF-22	0					100
R1LF-23	20					80
R1LF-24	30					70
R1LF-25	40					60
R1LF-26 (no a fabricar)	50					50

FIGURA 1

Resultados del ensayo de tracción de Placas de 6 Orificios B15570 Rev0

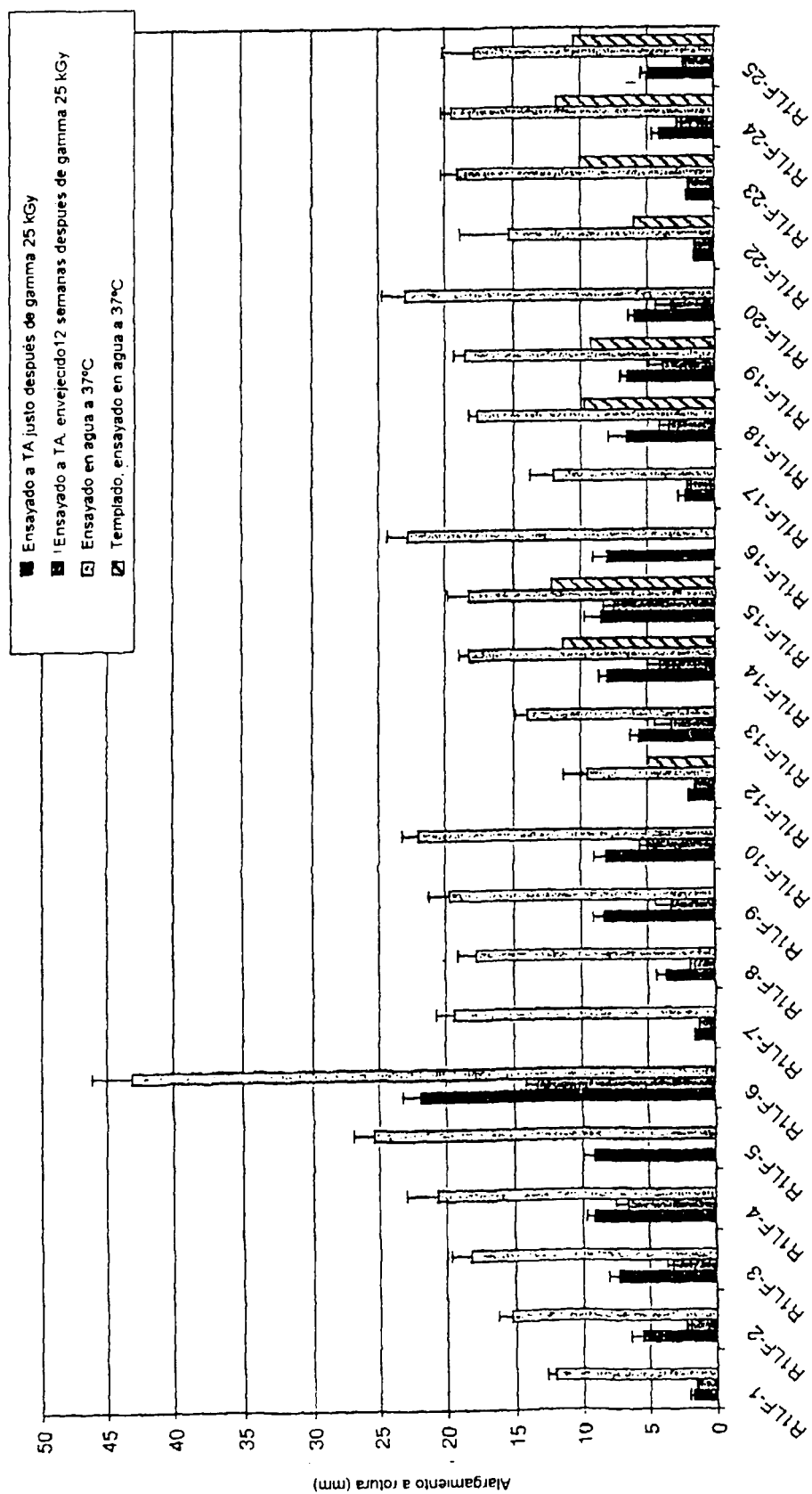


FIGURA 2

Resultados del ensayo de tracción de Placas de 6 Orificios B15570 Rev0

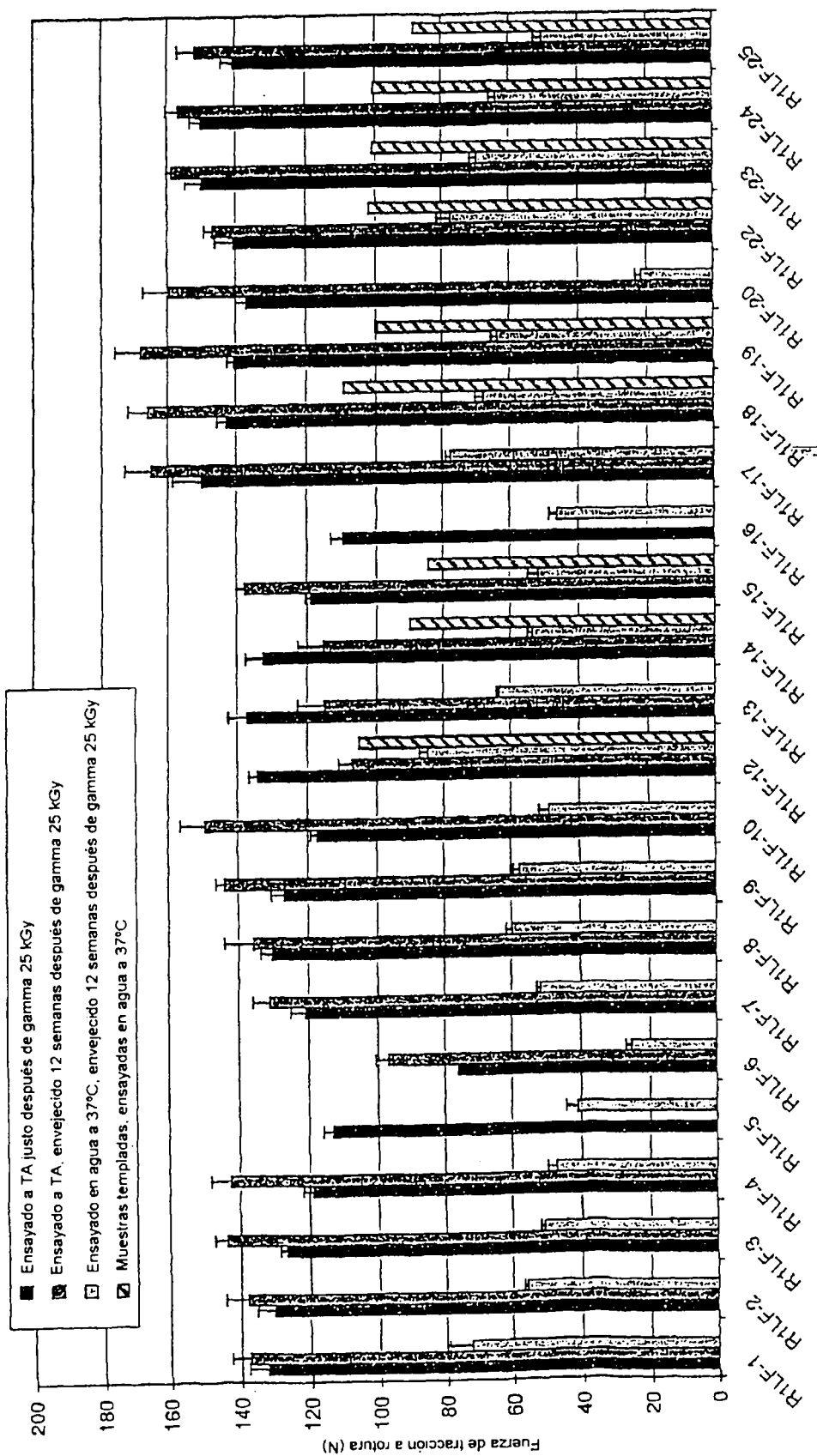


FIGURA 3

Propiedades de tracción de placa 1.5 System Lactosorb a temperatura ambiente y a 37°C en agua después de 24 h de inmersión en agua a 37°C

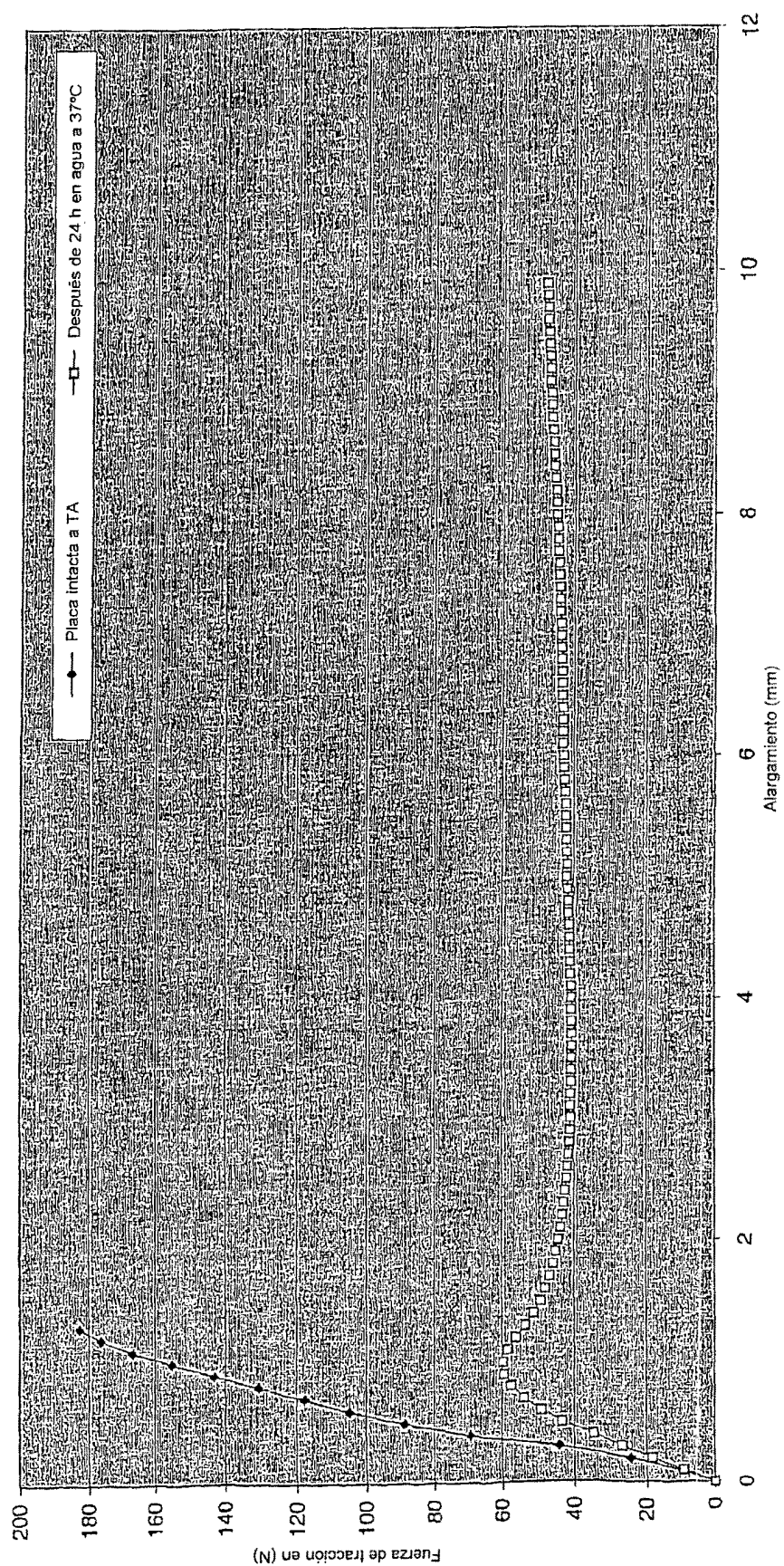


FIGURA 4

Propiedades de tracción de placa Ultra-High-Strength 1.5 System BioSorb FX a TA y a 37°C en agua
después de inmersión en agua a 37°C

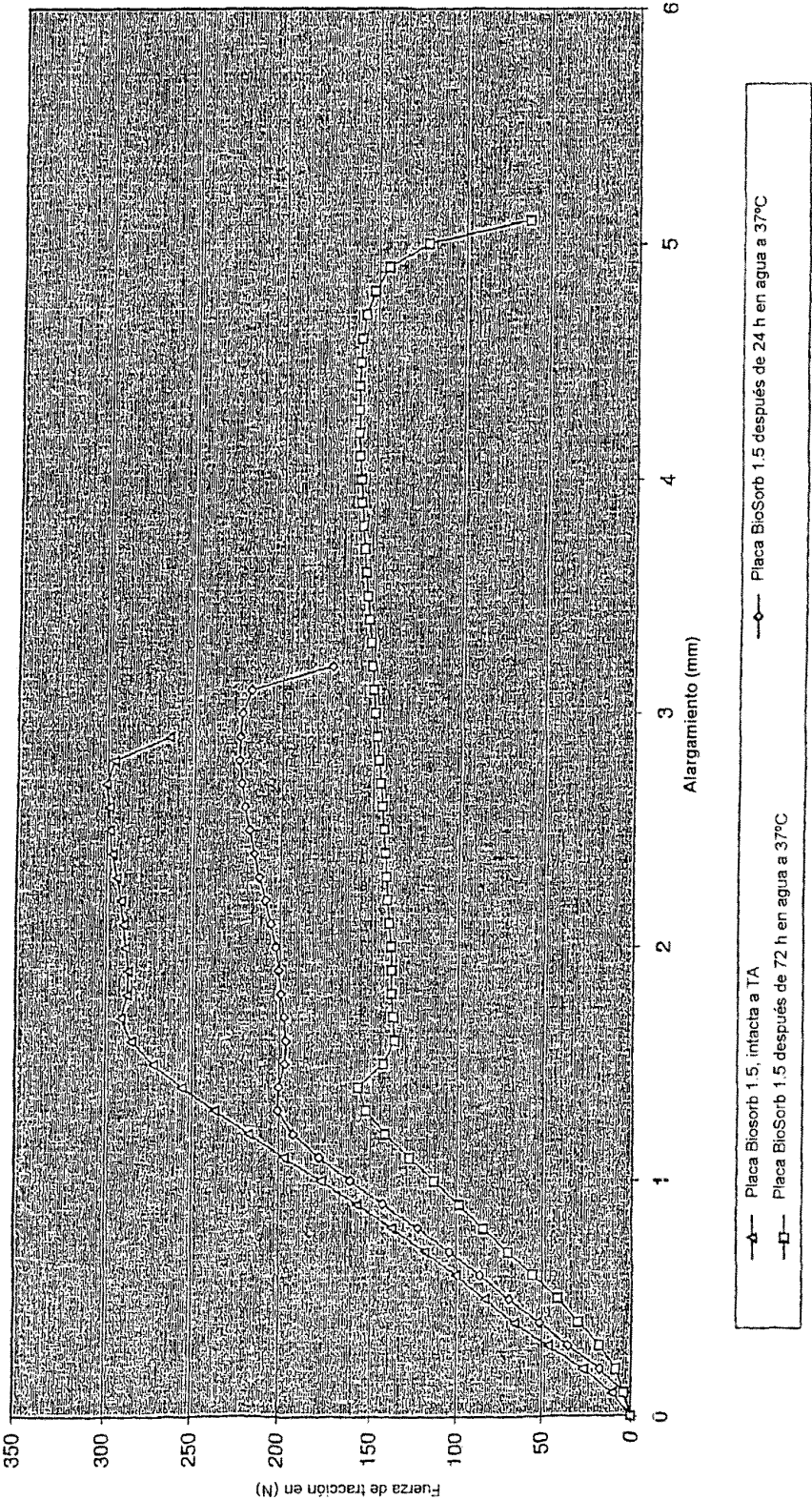


FIGURA 5

Serie de ensayos de tracción de PLLA/TMC + mezclas 70L/30DL PLA a temperatura ambiente

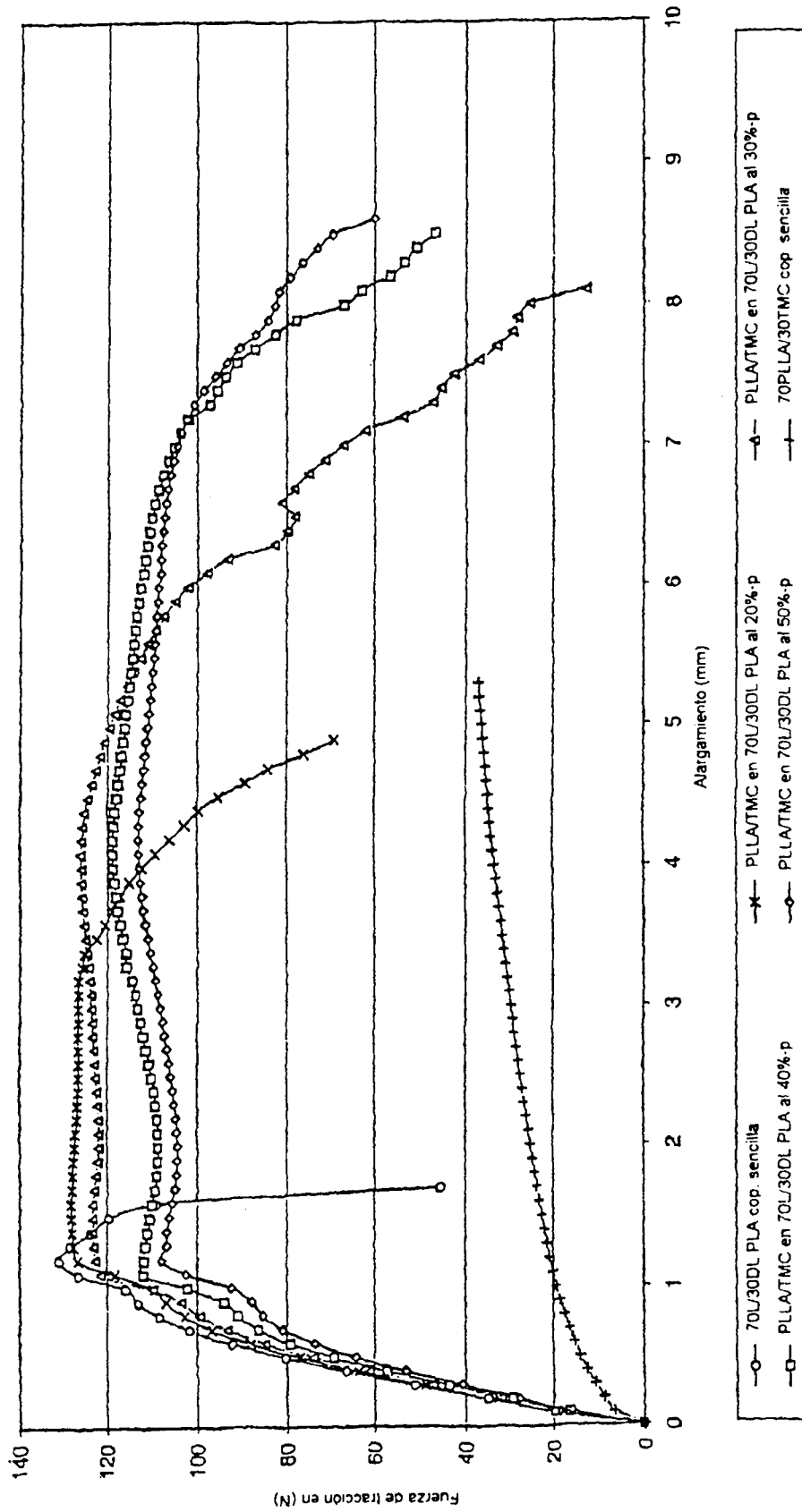


FIGURA 6

Serie de ensayos de tracción de PLLA/TMC + mezclas 70L/30DL PLA en agua a 37°C

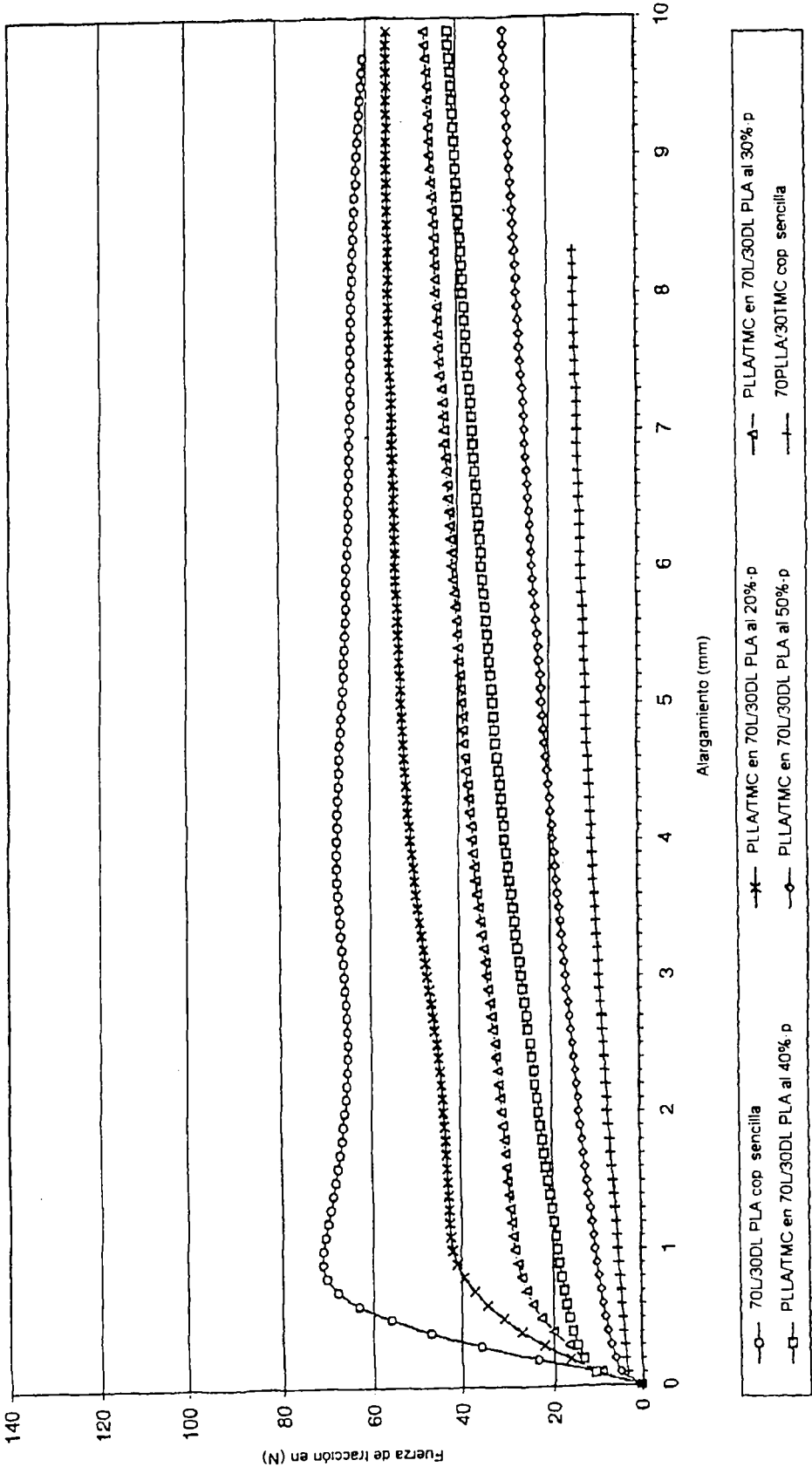


FIGURA 7

Efecto del contenido de PLLA/TMC en la resistencia a la tracción de la mezcla 70L/30DL PLA

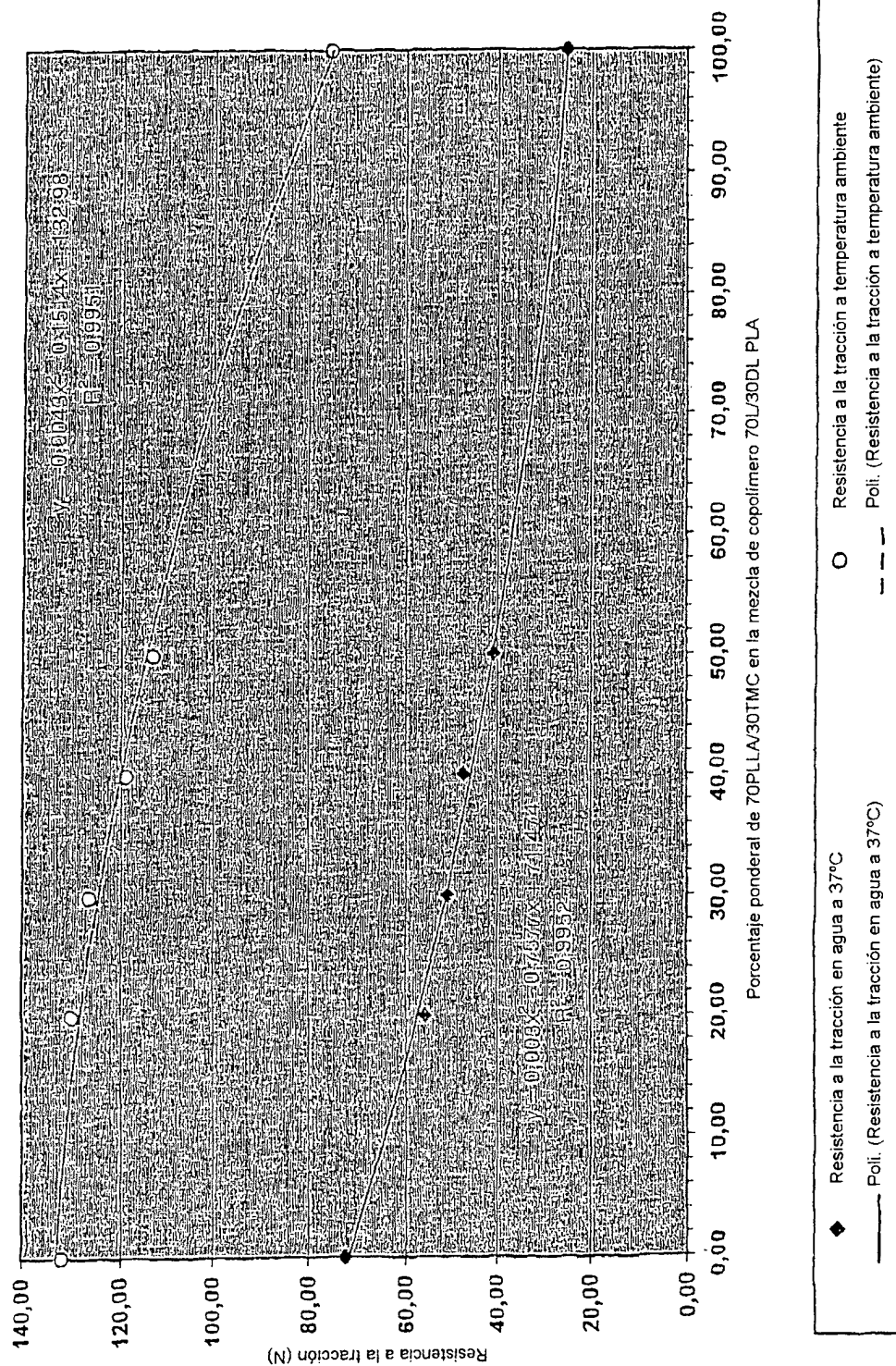


FIGURA 8

Efecto del contenido de PLLA/TMC en EAB de la mezcla 70L/30DL PLA

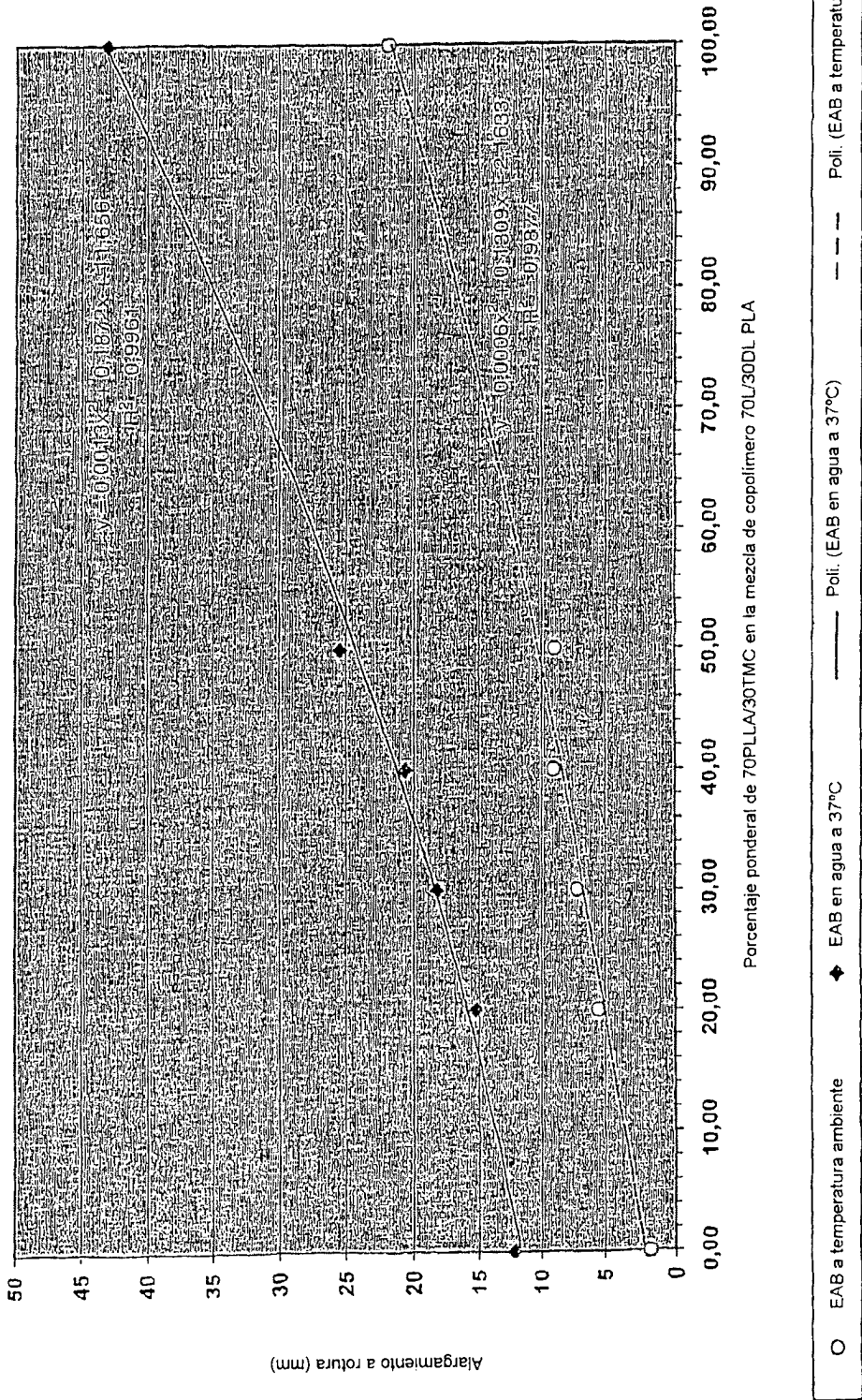


FIGURA 9

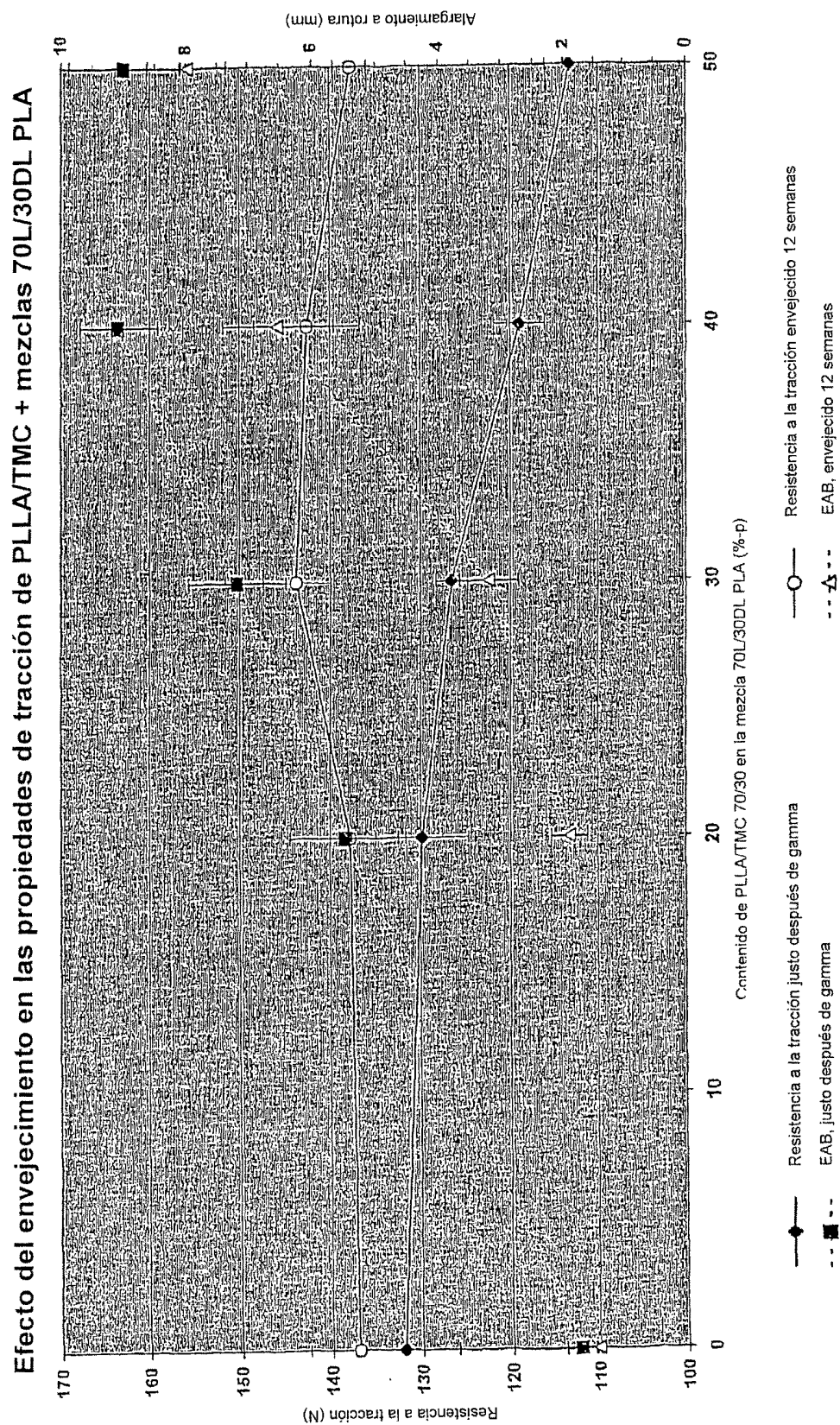


FIGURA 10

Recuperación de las propiedades de tracción iniciales de PLLA/TMC + mezcla 70L/30DL PLA (30 + 70) por tratamiento con calor durante 5 minutos a 50°C

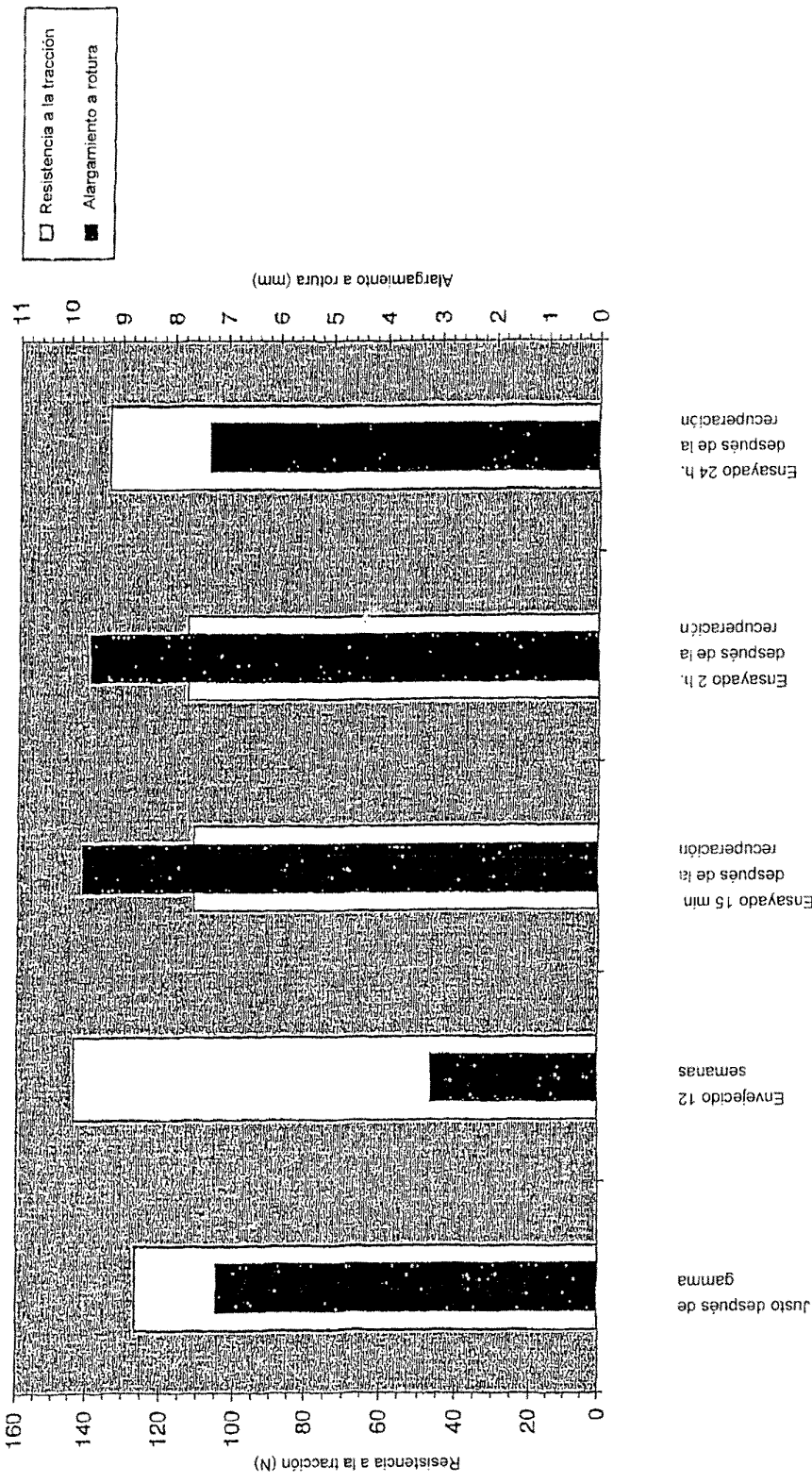


FIGURA 11