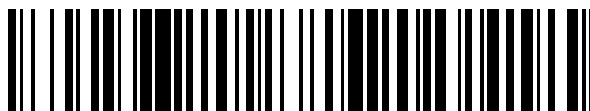


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 042**

51 Int. Cl.:

B01J 19/24 (2006.01)

C08G 63/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2006** **PCT/EP2006/061751**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2006** **WO06111578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2006** **E 06754788 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018** **EP 1871519**

54 Título: **Procedimiento de preparación de poliésteres re-absorbibles por polimerización en masa**

30 Prioridad:

21.04.2005 EP 05103243

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

23.05.2018

73 Titular/es:

PURAC BIOCHEM BV (100.0%)

ARKELSEDIJK 46

4200 AA GORINCHEM, NL

72 Inventor/es:

VAN DER WAL, ALBERT y

MOL, ARIE CORNELIS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 669 042 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de poliésteres re-absorbibles por polimerización en masa

La invención se refiere a un procedimiento para preparar poliésteres re-absorbibles por medio de polimerización en masa, en el que los componentes de reacción se funden y homogeneizan en un reactor agitado y a continuación se transfiere la mezcla al interior de un reactor de polimerización para polimerizar y posteriormente se retiran del reactor de polimerización.

Los poliésteres re-absorbibles para los fines del presente procedimiento son poliésteres alifáticos basados en lactida (L-lactida, D-lactida, DL-lactida, meso-lactida) o glicólido así como copolímeros con dos o más unidades comonoméricas diferentes de los monómeros anteriormente mencionados con otro y copolímeros de monómeros con carbonato de trimetileno (TMC) y/o epsilon-caprolactona. Este grupo de poliésteres se usa preferentemente para preparar implantes re-absorbibles para su uso en cuerpos animales o humanos, tales como por ejemplo elementos de fijación, películas, membranas, hilo de sutura o también para sistemas farmacéuticos de administración de fármacos.

Los procedimientos de polimerización para preparar poliésteres re-absorbibles se conocen a partir de la técnica anterior. Además de los procedimientos de policondensación que únicamente se pueden usar para producir poliésteres de peso molecular relativamente bajo, se preparan preferentemente por medio de polimerización con apertura de anillo de los correspondientes monómeros cíclicos, concretamente L-lactida, D-lactida, DL-lactida, meso-lactida, glicólido, carbonato de trimetileno, epsilon-caprolactona con adición de catalizadores metálicos. Se conocen una pluralidad de catalizadores en la técnica anterior. Preferentemente, se usan compuestos de estaño o cinc. De acuerdo con la técnica anterior, se pueden añadir aditivos que hacen posible controlar el peso molecular del polímero (moderadores de longitud de cadena) a la mezcla de reacción. Los alcoholes alifáticos tales como etanol, dodecanol, ácidos hidroxicarboxílicos, tales como ácido glicólico o láctico o también ácidos lácticos oligoméricos o agua se consideran apropiados.

También se conoce un número de técnicas para la polimerización con apertura de anillo de lactidas y lactonas relacionadas a partir de la técnica anterior. Se describen la polimerización por fusión o en masa fundida, la polimerización en masa, la polimerización en solución y la polimerización en suspensión, por ejemplo (por ejemplo, J. Nieuwenhuis, Clinical Materials, 10, 59-67, 1992). De éstas, la polimerización por fusión y en masa fundida son las de mayor importancia técnica. La diferencia entre las dos técnicas es la temperatura de reacción. Mientras que todos los componentes de reacción están en estado fundido en la polimerización por fusión, la polimerización en masa se lleva a cabo a una temperatura en la que los monómeros están en estado fundido y el polímero resultante está en estado sólido. Dependiendo del tipo de monómero/polímero, la temperatura durante la polimerización en masa puede estar entre aproximadamente 50 °C y 190 °C, mientras que para la polimerización con fusión, generalmente se tienen que seleccionar temperaturas dentro del intervalo de aproximadamente 190 °C a 230 °C.

La ventaja de la polimerización en masa con respecto a la polimerización por fusión es la temperatura de reacción más baja: debido a que tienen lugar reacciones secundarias a temperatura más moderada en considerablemente menor medida. Las reacciones secundarias durante la polimerización son negativas por un lado ya que provocan la terminación de cadena en la reacción de crecimiento y, de este modo, limitan el peso molecular del polímero. De igual modo, la distribución de peso molecular se amplía así como también el contenido de monómero residual. Los poliésteres re-absorbibles con un peso molecular muy elevado, por tanto, pueden únicamente producirse por medio de polimerización en masa y no en estado fundido. Las temperaturas de reacción elevadas de la polimerización por fusión también tienen el inconveniente de que los polímeros resultantes pueden tener cierta decoloración. Estas impurezas producidas a temperaturas elevadas, con frecuencia, están ligadas al polímero y, por tanto, no se pueden retirar del producto en una etapa de purificación posterior. Con respecto al uso preferido de los poliésteres en el cuerpo humano, resulta ventajoso evitar la contaminación de cualquier tipo.

Otra ventaja de una temperatura de reacción baja es el control de las transesterificaciones durante la polimerización. Por una parte, las reacciones de transesterificación son más lentas, por lo que, de este modo, es posible evitar la aleatorización fuerte de las secuencias de monómeros durante la copolimerización. Por otra parte, mediante el aumento del tiempo de reacción, se puede mejorar la distribución homogénea de los monómeros dentro del polímero. También debido a las diferentes reactividades de los monómeros individuales, se pueden producir copolímeros con una secuencia de tipo bloque a baja temperatura.

Se sabe, en particular con respecto a poli(L-lactida), por ejemplo a partir de las patentes de Estados Unidos Nos. 4.539.981 y 4.550.449, así como a partir de J. Leenslag, A. Pennings, Makromol. Chem., 188, 1809-1814, 1987, que mediante la elección apropiada de las condiciones de reacción tales como el tiempo de reacción y la temperatura, así como la concentración de catalizador y el moderador de longitud de cadena, se puede controlar la polimerización en masa, por consiguiente, en términos del peso molecular del producto de reacción y la velocidad de reacción.

Mientras que la polimerización por fusión se puede llevar a cabo de forma sencilla bien en continuo o bien en discontinuo a gran escala en un aparato de polimerización apropiado, la polimerización en masa presenta problemas principales cuando se lleva a cabo a gran escala. A medida que la masa de reacción solidifica durante la

polimerización, no es posible llevar a cabo la reacción en reactores agitados. El producto de reacción adopta la forma de la pared interna del reactor y tiene que retirarse del reactor en forma de bloque compacto. De ese modo, debido a que es posible el escalado de las mezclas de reacción, se producen bloques de material incluso más grandes. La manipulación y también la posterior molienda para dar lugar a gránulos aptos para procesado, por tanto, se vuelve imposible hasta cierto orden de magnitud. Una dificultad adicional es la retirada del calor de reacción. A medida que las reacciones de polimerización son fuertemente exotérmicas, y además la masa polimérica formada tiene conductividad térmica muy pobre, se pueden formar gradientes de temperatura en reactores grandes que pueden dar lugar a inhomogeneidades inaceptables y serias en el producto. Estas inhomogeneidades pueden adoptar la forma de diferentes pesos moleculares y, en el caso de los copolímeros, también de composiciones molares diferentes. De acuerdo con la referencia (1), el aumento de temperatura del interior puede ser de hasta 80 °C.

Mientras que la bibliografía contiene suficiente información sobre la elección de los parámetros de reacción apropiados para la polimerización en masa en una reacción de pequeñas escala, en particular para poli(L-lactidas), la técnica anterior no contiene consideraciones sobre el modo para llevar a cabo la reacción a escala industrial. Los ejemplos de la bibliografía se llevan a cabo a pequeña escala hasta un máximo de unos pocos cientos de gramos y, además, se llevan a cabo en tubos de ensayo en un laboratorio.

El documento WO 03/057756 intenta resolver este problema por medio de la transferencia de la mezcla monomérica a un número de pequeñas botellas de plásticos más pequeñas y polimerizando la mezcla de reacción en dichas botellas. Tras la polimerización y enfriamiento (al aire), se cortan los cuellos de las botellas y se retira el polímero.

Sobra decir que el uso de estas botellas de plástico, en ocasiones hasta 90, y la posterior retirada del polímero de dichas botellas es complicado, costoso y, de ninguna forma, apropiado para la producción a escala industrial.

El documento WO 03/006526 describe un procedimiento para la preparación de poliésteres re-absorbibles por medio de polimerización en masa. En la presente publicación de patente, se aborda el problema de la retirada del poliéster resultante del reactor. Los poliésteres se obtienen por medio de polimerización de la mezcla de reacción en un reactor tubular. La forma del reactor es ahusada de forma que tras la contracción del polímero resultante, se libere el polímero y se pueda retirar del reactor. Además, en el texto se describe que el diámetro del reactor tubular debería ser de 3 cm o más pequeño, con el fin de evitar la decoloración del polímero. El uso de reactores ahusados únicamente funciona cuando se preparan polímeros cristalinos: La contracción de los polímeros amorfos (es decir, copolímeros con más de un 50 % de monómeros diferentes de glicólido, D,L-polilactida, L,D,L-polilactida, etcétera) es demasiado pequeño para que resulte eficaz. Además, los polímeros amorfos tienden a ser más adherentes que los cristalinos y, de este modo, la retirada del reactor se vuelve más difícil. Además, como viene indicado en la página 6, renglones 23-27, este procedimiento únicamente proporciona una solución para la producción a pequeño volumen. En los ejemplos, los volúmenes se proporcionan en 100 g, 400 g y uno de 2 kg.

El documento US 2004/167297 se refiere a un procedimiento para preparar un polímero bajo condiciones de temperatura predeterminadas, comprendiendo el procedimiento llevar a cabo la polimerización en una cámara de reacción cerrada configurada de tal forma que la mayoría o la totalidad de una superficie interna tenga capacidad de intercambio de calor. Se pueden configurar múltiples placas para formar múltiples cámaras, y cada temperatura de polimerización de cámara, así como la mezcla de polimerización residente, se pueden predeterminar de forma individual.

El documento US 3,140,917 se refiere a un aparato eficaz para la polimerización en masa o polimerización en volumen, comprendiendo el aparato una pluralidad de compartimientos separados, en concreto, cámaras de polimerización para albergar el monómero líquido objeto de polimerización, y células de fluido de control térmico para confinar el fluido de control térmico con objeto de que fluya a través de ellas. Cada cámara de polimerización tiene un lado cerrado y se encuentra intercalada entre, y fijada a un par de células de fluido de control térmico.

Por tanto, el problema es proporcionar un procedimiento que se pueda usar a escala industrial para preparar poliésteres re-absorbibles por medio de polimerización en masa a temperaturas moderadas por medio del cual se puedan producir poliésteres re-absorbibles de alta calidad a gran escala.

Descripción detallada de la invención

Cuando se desarrolla el procedimiento, se descubrió que los problemas descritos anteriormente se podían solucionar mediante la adaptación de la forma y construcción del reactor de polimerización. Garantizando que el espesor de la mezcla de reacción que está presente en dicho reactor de polimerización se mantiene en un valor pequeño, el calor creado durante la polimerización se puede transferir a las paredes del reactor y no tiene lugar degradación alguna del polímero. Además la pared del reactor debería comprender dos o más componentes que puedan liberarse para retirar el polímero resultante.

En el presente procedimiento, se hacen reaccionar monómeros cíclicos, de manera conocida de por sí, con la adición de catalizadores metálicos y opcionalmente moderadores de longitud de cadena para formar los polímeros respectivos a temperaturas a las cuales el monómero está presente en forma fundida, pero el producto de reacción es sólido o virtualmente sólido.

La presente invención, de este modo, se refiere a un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

Como se ha indicado anteriormente, debido al hecho de que el orificio en el que tiene lugar la reacción tiene una forma específica, el espesor de la mezcla de reacción sigue siendo pequeño y todos el calor creado durante el procedimiento de polimerización se puede transferir de forma suficiente a las paredes del reactor sin que tenga lugar degradación alguna, y por tanto sin que aparezca ninguna inhomogeneidad. Preferentemente, la distancia más corta de cualquier punto dentro de dicho orificio hasta la pared de reacción es menor de 4 cm, más preferentemente la distancia más corta es menor de 3 cm.

Aunque el espesor de la mezcla de reacción debe mantenerse pequeño, todavía es posible crear reactores de polimerización con volúmenes grandes y, de este modo, el procedimiento de acuerdo con la invención es muy apropiado para su uso a escala industrial. Esto es porque la pared del reactor comprende al menos dos componentes que se encajan, de forma que se pueden liberar, juntos durante la polimerización y tras el enfriamiento de los componentes se liberan uno de otro para permitir la retirada del polímero. Resulta esencial que los componentes se configuren de manera que la liberación de la forma del polímero resultante quede expuesta en sentido longitudinal. Si este no es el caso, todavía que queda garantizado que la forma del polímero se pueda retirar de manera sencilla. En la técnica anterior, por ejemplo, los reactores tubulares se describen a partir de que la varilla de polímero resultante se mueve por medio de la retirada del tapón de caucho de silicona y manteniendo el reactor boca abajo. Sobre decir que este tipo de reactores únicamente se pueden usar con producciones de volumen relativamente pequeñas. Dichos encajes que se pueden liberar pueden comprender sistemas de tornillo/tuerca, bisagras, bridas, cubiertas o combinaciones de las mismos. Dichos componentes y sus encajes que se pueden liberar tienen la ventaja adicional de que la pared del reactor se pueden inspeccionar de forma sencilla. Además, debido a que la forma del polímero resultante no ha de ser retirada por medio de la entrada de la mezcla de reacción, se hacen posible diversas mejoras de la entrada de la mezcla de reacción, tales como disminución del tamaño de la entrada y reducción de la cantidad de entradas necesarias. Al contrario que los reactores en los cuales se preparan polímeros con forma ahusada, se pueden preparar formas poliméricas que se pueden procesar de manera sencilla para dar lugar a partículas pequeñas tales como briquetas o gránulos y, opcionalmente, se pueden eliminar posteriormente cualesquiera monómeros que no hayan reaccionado por medio de extracción o procedimientos de precipitación/solución.

Se pueden escoger diversas formas del reactor de polimerización para crear un orificio con la forma deseada y todavía un volumen total de reactor grande. En un ejemplo, el reactor de polimerización tiene un orificio con forma de varilla. Por medio de la expansión del orificio con forma de varilla, se puede expandir el volumen de reacción total sin que ello afecte negativamente a la transferencia de calor del sistema total. Debido a que los componentes de la pared del reactor se pueden liberar tras la polimerización y se pueden enfriar y, de este modo, se puede exponer la longitud de la varilla polimérica, la varilla polimérica resultante se puede retirar de forma sencilla incluso si la longitud de la misma es relativamente larga.

En otro ejemplo, el reactor de polimerización tiene al menos un orificio con forma anular. Esto se puede obtener con un reactor de polimerización que se construye a partir de dos o más formas cilíndricas encajadas una a la otra, de forma que el orificio con forma anular se forme entre las formas cilíndricas. Sobre decir que las formas cilíndricas no tienen que ser perfectamente cilíndricas, sino que su corte transversal puede ser aplanado, cónico o poligonal, etcétera, y combinaciones de los mismos. Con el uso de diversas formas cilíndricas encajadas unas a otras, se pueden obtener volúmenes de reactor enormes sin que ello afecte negativamente a la transferencia de calor del sistema. Los orificios con forma anular formados cuando se usan diversas formas cilíndricas encajadas unas a otras están conectados de forma que la mezcla de reacción se pueda transportar de forma sencilla al interior del reactor de polimerización por medio de una entrada, lo que simplifica la manipulación ya que solo se debe mantener una entrada inerte y, de hecho, se crea un gran reactor de polimerización. Debido que los componentes de la pared del reactor se pueden liberar tras la polimerización y enfriar y, de este modo, exponer las formas poliméricas en sentido longitudinal, las formas poliméricas resultantes se pueden retirar de forma sencilla incluso si el reactor está formado por diversas formas cilíndricas.

El reactor de polimerización de la invención reivindicada tiene orificios con forma de placa. Esto se puede obtener con un reactor de polimerización que está formado por dos o más formas de tipo placa encajadas juntas, opcionalmente con dos placas, para formar orificios con forma de placa. Sobre decir que las formas de tipo placa pueden tener cualquier forma tal como circular, rectangular, triangular, multi-angular, etcétera. Con el uso de diversas formas de tipo placa encajadas juntas, se pueden obtener volúmenes de reactor enormes sin que ello afecte negativamente a la transferencia de calor del sistema. Los orificios con forma anular formados cuando se usan diversas formas de tipo placa encajadas están conectados de forma que la mezcla de reacción se pueda transportar de forma sencilla al interior del reactor de polimerización por medio de una entrada, lo que simplifica la manipulación ya que solo se debe mantener una entrada inerte y, de hecho, se crea un gran reactor de polimerización.

En caso de diversas formas de tipo placa encajadas juntas, los componentes que se encajan de forma que se pueden liberar, preferentemente, son formas de tipo placa que, tras la liberación, exponen las placas poliméricas en sentido longitudinal (es decir, en su longitud más larga). Para las formas de tipo placa rectangular, esto hace referencia a la superficie definida por la longitud y la anchura de la placa y no por su espesor. Para las formas de tipo

placa circular, esto hace referencia a la superficie definida por el perímetro de la forma circular y no por el espesor del disco polimérico. De ese modo, se pueden crear volúmenes de reactor enormes sin que ello afecte negativamente a la retirada de las formas poliméricas resultantes. Las placas poliméricas resultantes se pueden procesar fácilmente para dar lugar a partículas más pequeñas.

- 5 Con el fin de facilitar la retirada de la forma polimérica resultante, puede resultar oportuno proporcionar divisores de compartimiento a los orificios, especialmente cuando se usan reactores de polimerización en los que se encajan diversas formas unas con otras. Dichos divisores de compartimientos son, por ejemplo, deflectores que se colocan en el orificio del reactor.

- 10 Otra medida que se puede adoptar para garantizar que el polímero resultante se pueda retirar de forma sencilla del reactor de polimerización es el revestimiento de las paredes internas del reactor de polimerización. Preferentemente, las paredes internas del reactor de polimerización están revestidas con material que es química y térmicamente estables a las temperaturas de reacción escogidas que se pueden usar para el procedimiento. Se prefieren los revestimientos formados por plásticos seleccionados entre poliolefinas, policarbonatos o plásticos fluorados o parcialmente fluorados. Se prefieren polipropileno y politetrafluoroetileno (Teflon®).

- 15 Debido a que el procedimiento de polimerización se lleva a cabo a una temperatura mayor y la temperatura se debería controlar de forma precisa, las paredes del reactor de polimerización están dotadas preferentemente con un dispositivo de calentamiento/equipamiento. Los dispositivos de calentamiento/enfriamiento apropiados son los que comprenden aceite como medio de calentamiento/enfriamiento y sistemas de vapor/agua/glicol. En la técnica anterior, se mencionan dispositivos de calentamiento que se colocan en el exterior del reactor, tales como baños de
20 aceite y camisas montadas sobre el exterior del reactor. Tan pronto como se deseen las operaciones a escala industrial, no aplicarán estas sugerencias de la técnica anterior.

Un procedimiento preferido comprende las siguientes etapas:

(a) fundir el(los) monómero en un reactor agitado;

- 25 (a1) añadir el catalizador;
(a2) opcionalmente añadir un moderador de longitud de cadena y/o un co-iniciador;
(a3) homogeneizar la mezcla de reacción usando un agitador;

(b) transferir la mezcla de reacción al interior del reactor de polimerización.

- (c) llevar a cabo la reacción de polimerización en el reactor de polimerización hasta lograr el grado deseado de la
30 reacción de polimerización;

(d) retirar el polímero sólido formado a partir del reactor de polimerización.

- 35 Se puede llevar a cabo un procesamiento adicional usando procedimientos conocidos de por sí, tales como por ejemplo molienda en gránulos y posteriormente mediante extracción y/o procedimientos de disolución/precipitación eliminar cualesquiera monómeros que no hayan reaccionado o mediante procedimientos de precipitación. Como se ha mencionado anteriormente, la forma en la que se prepara el polímero resultante es tal que el procedimiento adicional para dar lugar a partículas pequeñas tales como briquetas, gránulos, etcétera, es sencilla.

- 40 Los monómeros preferidos son los que se pueden polimerizar por medio de polimerización con apertura de anillo de los correspondientes monómeros cíclicos, por ejemplo L-lactida, D-lactida, DL-lactida, meso-lactida, glicólido, p-dioxano, carbonato de trimetileno, oxalato de etileno, lactonas tales como beta-propionlactona, beta-butirolactona, pivalactona, gamma-butirolactona, delta-valerolactona, beta-metil-delta-valerolactona y epsilon-caprolactona, 1,3-dioxano.

Se prefieren los homopolíesteres seleccionados entre polilactidas y poliglicólidos, en particular poli(L-lactida), poli(DL-lactida), poli-D-lactida y poli-TMC.

También se prefieren los copolíesteres (incluyendo dos o más tipos de monómeros) seleccionados entre los siguientes grupos:

- 45 polilactidas que se pueden obtener entre diversas lactidas estereoisoméricas, en particular copolíesteres de L-lactida y DL-lactida, copolíesteres de glicólido o lactida y carbonato de trimetileno, copolíesteres de lactida, en particular DL-lactida o L-lactida y glicólido, copolíesteres de lactida y epsilon-caprolactona.

- 50 El orden de las etapas (a1) y (a2) se puede invertir. Dependiendo de la naturaleza del catalizador y el moderador de longitud de cadena y/o el co-iniciador, el catalizador también se puede disolverse en el moderador de longitud de cadena.

Durante toda la reacción, el espacio de aire por encima de la mezcla de reacción se puede hacer inerte por medio de un gas anhidro inerte. Se prefieren argón, helio y nitrógeno, de los cuales se prefiere nitrógeno de forma particular. Esto es porque, se prefiere el uso de un reactor de polimerización con orificios múltiples conectados.

La mezcla de reacción se puede transferir desde el recipiente de masa fundida al interior del reactor de

polimerización usando bombas convencionales, por medio de gravedad o aplicando presión al reactor en masa fundida usando un gas inerte, en particular nitrógeno. Para eliminar cualesquiera contaminantes en forma de partículas de la masa fundida, se puede interponer un filtro en masa fundida formado por plásticos o acero inoxidable.

- 5 La capacidad del reactor de polimerización puede estar dentro del intervalo entre 1 litro y 1000 litros, preferentemente dentro del intervalo entre 5 y 500 litros, lo más preferentemente dentro del intervalo entre 10 y 300 litros.

El reactor para fundir y homogeneizar la mezcla de reacción puede ser un reactor convencional, cuya pared interna consiste en un material que es químicamente inerte con respecto a la mezcla de reacción, por ejemplo, acero inoxidable, acero al carbono, aluminio, cobre, plata, oro, platino, cromo, níquel y cinc, o sus aleaciones, vidrio, esmalte o aleación de Hastelloy. El tamaño preferido del reactor depende del tamaño de lote deseado y puede estar dentro del intervalo entre 1 y 1000 litros. Para la homogeneización, el reactor puede estar provisto de un agitador tal como un agitador magnético, pero también se pueden usar de forma apropiada extrusores, amasadores, mezcladores en el procedimiento de acuerdo con la invención.

- 10 Las reacciones generalmente se llevan a cabo a una temperatura entre 50 °C y 230 °C, preferentemente entre 70 °C y 170 °C, en particular entre 100 °C y 150 °C. En ocasiones, se usan, de forma óptima, esquemas de temperatura durante la reacción. Las temperaturas de reacción preferidas (y particularmente preferidas) dependen del monómero particular o de la mezcla monomérica y son, por ejemplo, para:

L-lactida:	de 105 a 150° C	(de 110 a 130° C)
D-lactida:	de 105 a 150° C	(de 110 a 130° C)
DL-lactida:	de 125 a 170° C	(de 125 a 160° C)
meso-lactida:	de 60 a 150° C	(de 90 a 140° C)
L/DL-lactida:	de 110 a 150° C	(de 110 a 140° C)
L-lactida/TMC:	de 105 a 150° C	(de 105 a 120° C)
L-lactida/epsilon-caprolactona:	de 105 a 150° C	(de 105 a 140° C)
DL-lactida/TMC:	de 110 a 150° C	(de 110 a 130° C)
L-lactida/glicólido:	de 105 a 170° C	(de 105 a 150° C)
DL-lactida/glicólido:	de 110 a 170° C	(de 110 a 150° C)
glicólido:	de 130 a 190° C	(de 140 a 180° C)
glicólido/TMC:	de 110 a 190° C	(de 120 a 160° C)

- 20 Las reacciones se llevan a cabo preferentemente de forma isotérmica. En algunos casos, sin embargo, resulta ventajoso comenzar a temperaturas bajas con el fin de evitar reacciones fuertemente exotérmicas, y elevar la temperatura a medida que transcurre la reacción con el fin de aumentar la velocidad de reacción de los monómeros. Esto aplica de forma particular a la polimerización que implica monómeros de reactividad comparativamente baja tales como carbonato de trimetileno o epsilon-caprolactona. También es posible, por supuesto, la disminución de temperatura durante la reacción.

- 25 Los catalizadores preferidos son compuestos de estaño o cinc, mientras que los haluros de estaño (II) tales como cloruro de estaño (II) y alcóxidos de estaño (II), tales como octanoato de estaño (II) o etilhexanoato de estaño (II) son los particularmente más preferidos. Los aditivos usados para regular la longitud de cadena y/o co-iniciar la reacción son compuestos tales como alcoholes (alifáticos), ácidos de polioles alifáticos, ácidos hidroxicarboxílicos y ésteres de los mismos, agua o lactidas oligoméricas. Se prefieren agua, ácido láctico, ácido láctico oligomérico, lactato de etilo, lactato de butilo, lactato de etilo y hexilo o dodecanol.

- 30 En el procedimiento, los catalizadores se usan preferentemente en concentraciones bajas con el fin de, por una parte, minimizar el desarrollo de calor durante la polimerización para mantener la velocidad de reacción en un valor bajo y, por otra parte, evitar que la masa de reacción polimerice, con un alcance apreciable, al tiempo que se encuentra todavía en el reactor de masa fundida, lo cual podría hacer que la transferencia al interior del reactor de polimerización resulte más difícil debido al aumento de viscosidad. Sin embargo, debería apreciarse que normalmente tiene lugar cierta polimerización en el reactor monomérico antes del transporte al reactor de polimerización. Además, el uso de pequeñas cantidades de catalizador resulta ventajoso con respecto al uso de los

poliésteres en el cuerpo humano. En el caso de los compuestos de estaño, las concentraciones preferidas son de 1 a 100 ppm, más preferentemente de 5 a 50 ppm (calculado en cada caso como estaño, basado en la masa de reacción total).

5 La concentración preferida del moderador de longitud de cadena depende de la estructura del moderador y del peso molecular deseado del polímero y está entre 0 y 100.000 ppm, más preferentemente entre 0 y 10.000 ppm, en particular de 50 a 9.000 ppm, basado en la masa total de reacción.

Los tiempos de reacción requeridos dependen de la reactividad del monómero o monómeros, la temperatura seleccionada y la concentración del catalizador y el grado de conversión requerido. Los tiempos de reacción de entre 0,5 y 25 días, más preferentemente entre 1 y 10 días, en particular de 2 a 9 días, resultan preferidos.

10 Como norma, el grado deseado de polimerización se alcanza cuando, de los monómeros usados, menos de un 10 %, preferentemente de un 0 a un 9 %, lo más preferentemente de un 0,1 a un 7 %, en particular de un 0,2 a un 5 % están presentes en el polímero obtenido por medio del procedimiento de acuerdo con la invención.

15 Los poliésteres preparados por medio del procedimiento de acuerdo con la invención, generalmente, tienen una viscosidad inherente (viscosímetros de Ubbelohde, cloroformo, al 0,1 %, 25° C) de entre 0,2 y 12 dl/g, preferentemente entre 0,5 y 10 dl/g, lo más preferentemente entre 1,0 y 9,0 dl/g.

Los reactores de polimerización apropiados se describen de forma adicional con ayuda de las Figuras 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4 y 5.

20 La Figura 1A es una vista en corte transversal de un reactor de polimerización con un orificio con forma de placa. La Figura 1B es una vista en corte transversal de un reactor de polimerización, que está formado por hasta tres formas de tipo placa encajadas con una placa terminal

La Figura 2A es una vista esquemática de un reactor de polimerización con un orificio con forma de varilla.

La Figura 2B es una vista en corte transversal del reactor de polimerización de la Figura 2A.

La Figura 3A es una vista esquemática de un reactor de polimerización con un orificio con forma anular.

La Figura 3B es una vista en corte transversal del reactor de polimerización de la Figura 3A.

25 La Figura 4 es una vista en corte transversal de un reactor de polimerización con dos orificios con forma anular obtenidos por medio de encaje de una forma cilíndrica pequeña para dar lugar a una forma cilíndrica más grande.

La Figura 5 es una vista en corte transversal de un reactor de polimerización con dos orificios con forma anular obtenidos por medio de encaje de una forma anular pequeña para dar lugar a una forma anular más grande.

30 La Figura 1A es una vista en corte transversal de un reactor de polimerización que comprende una forma de tipo placa (1) y la Figura 1B es una vista en corte transversal de dicho reactor de polimerización que comprende tres formas de tipo placa (1, 1' y 1'') y una placa terminal (3) encajadas juntas para formar orificios con forma de placa (2, 2' y 2''). La forma de tipo placa (1) está provista de una entrada (4) para la mezcla de reacción, y un sobreflujo (5) que crea la conexión entre los orificios con forma de placa (2, 2'') del reactor de polimerización. Las formas de tipo placa (1, 1' y 1'') y la placa terminal (3) se pueden encajar, de forma que se pueden liberar, juntas con encajes (6). Las formas de tipo placa (1, 1' y 1'') están provistas de un medio de calentamiento/enfriamiento (7).

40 En la Figura 2A, se muestra una vista esquemática de un reactor de polimerización con una forma anular (1) que crea un orificio con forma de varilla (2). En la Figura 2B se muestra una vista en corte transversal del reactor de polimerización de la Figura 2A, que está provisto de encajes (6). Dicha forma anular (1) comprende 2 componentes, que se encajan juntos de forma que se pueden liberar.

En la Figura 3A, se muestra una vista esquemática de un reactor de polimerización con dos formas anulares (1, 1'') encajadas una a la otra creando un orificio con forma anular (2). En la Figura 3B se muestra una vista en corte transversal del reactor de polimerización de la Figura 3A, que está provisto de encajes (6). Dicha forma anular (1) comprende 2 componentes que se encajan juntos de forma que se pueden liberar

45 En las Figuras 4 y 5, se proporcionan vistas en corte transversal de reactores de polimerización que comprenden tres formas anulares (1, 1', 1'') encajadas juntas para crear orificios (2, 2''). Las formas anulares están formadas por dos componentes que se encajan, de forma que se pueden liberar, juntos con encajes (6).

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar algunos procedimientos llevados a cabo por medio de un ejemplo para preparar los poliésteres re-absorbibles.

50 Ejemplo 1

Se llenó un reactor de tubo que tenía un orificio con forma de varilla (55,5 cm de largo, 16 cm de ancho) con 12,5 kg de monómero de L-lactida. Se polimerizó la mezcla de reacción a una temperatura de 99 °C durante 96 horas (PLA 1), respectivamente a 105 °C y 72 horas (PLA 2). Tras el enfriamiento, y la retirada del polímero, se midieron las propiedades (viscosidad inherente V.I. y peso molecular Mw) del polímero resultante con forma de varilla en varios puntos de la varilla, es decir,

- a 4 cm de la parte superior: A
- a 28 cm de la parte superior: B
- a 50 cm de la parte superior: C

5 Los puntos A1, B1 y C1 estuvieron a 20 mm del lado, Los puntos A2, B2 y C2 estuvieron a 30 mm del lado, Los puntos A3, B3 y C3 estuvieron a 50 mm del lado. Los resultados se presentan en la TABLA I

Puntos	PLA 1		PLA 2	
	V.I.(dl/g)	Mw	V.I.(dl/g)	Mw
A1	de 7,45	de 463.000	de 6,63	de 394.400
A2	de 7,43	de 461.300	de 6,67	de 398.000
A3	de 7,29	de 449.400	de 6,67	de 398.000
B1	de 7,57	de 473.200	de 6,68	de 398.000
B2	de 7,68	de 482.700	de 6,74	de 403.000
B3	de 7,75	de 488.600	de 6,62	de 393.500
C1	de 7,36	de 455.200	n.m.	n.m.
C2	de 7,48	de 465.300	de 6,60	de 392.200
C3	de 7,66	de 481.000	n.m.	n.m.
n.m es no medido				

A partir de estos datos resulta evidente que dentro de la varilla de polímero el polímero preparado es homogéneo.

Ejemplo 2

10 Se mezclaron los monómeros y se homogeneizaron en un reactor de monómero y se transportaron al interior de un reactor de polimerización provisto de un dispositivo de calentamiento/enfriamiento de aceite que comprendía 7 formas de placa y una placa terminal encajadas creando 7 orificios con forma de placa. Se polimerizó la mezcla de reacción y tras el enfriamiento, se liberaron las formas de placa una de otra y se retiraron las placas poliméricas resultantes del reactor. A continuación, se midieron las propiedades (viscosidad inherente V.I. y contenido de monómero residual RM %) de los diversos polímeros con forma de placa resultantes.

15 Los resultados se presentan en la TABLA II y la TABLA III

TABLA II

Fórmula de polímero	V.I. (dl/g)						
	Nº. de placa						
	de 1	de 2	de 3	de 4	de 5	de 6	de 7
D,L-lactida/glicólido (m:m 53/47)	de 0,98	de 1,01	de 1,00	de 0,99	-	-	-
L-lactida/D-lactida (m:m 96/4)	de 6,89	de 6,87	de 6,77	de 6,92	de 6,72	de 6,53	-
L-lactida/glicólido (m:m 85/15)	de 2,83	de 2,90	de 2,95	de 2,95	de 2,84	de 2,94	de 2,94
L,L-lactida	de 7,47	de 7,57	de 7,49	de 7,54	de 7,48	de 7,62	de 7,48

TABLA III

Fórmula de polímero	% RM						
	Nº. de placa						
	de 1	de 2	de 3	de 4	de 5	de 6	de 7
D,L-lactida/glicólido (m:m 53/47)	de 1,15	de 1,10	de 1,24	de 0,97	-	-	-
L-lactida/D-lactida (m:m 96/4)	de 1,77	de 1,75	de 1,74	de 1,76	de 1,89	de 2,15	-
L-lactida/glicólido (m:m 85/15)	de 3,05	de 3,08	de 3,02	de 2,90	de 3,19	de 3,02	de 3,04
L,L-lactida	de 0,72	de 0,70	de 0,81	de 0,69	de 0,69	de 0,74	de 0,90

Estos resultados muestran que los polímeros obtenidos en los diversos orificios con forma de placa del reactor tenían todos las mismas propiedades.

Ejemplo 3

- 5 En el reactor con forma de placa provisto de un dispositivo de calentamiento/enfriamiento de aceite, se preparó ácido poli-L,L-láctico (PLA) y copolímero de L-lactida/glicólido (m:m 85/15, PLG 85:15) con una temperatura de reacción de 150 °C y un tiempo de retención de 36 horas, y 150 °C y 48 horas, respectivamente.

Tras el enfriamiento se midieron las propiedades (viscosidad inherente V.I. y peso molecular Mw) del polímero resultante con forma de placa en diversos puntos de la placa (50x70x5 cm), es decir,

- 10 - a 5 cm de la parte superior y 5 cm del lado: A
 - a 35 cm de la parte superior y 25 cm del lado: B
 - a 65 cm de la parte superior y 5 cm del lado: C

Los puntos A1, B1 y C1 estuvieron en la superficie de la placa, Los puntos A2, B2 y C2 estuvieron a 1 cm de profundidad, Los puntos A3, B3 y C3 estuvieron a 2,5 cm de profundidad.

- 15 Los resultados se presentan en la TABLA IV

Puntos	IV	
	PLA	PLG 85/15
A1	de 2,09	de 2,79
A2	de 2,30	de 2,91
A3	de 2,28	de 2,91
B1	de 2,25	de 2,95
B2	de 2,24	de 3,06
B3	de 2,25	de 3,08
C1	de 2,22	de 3,06
C2	de 2,20	de 3,15
C3	de 2,25	de 3,09

Estos datos muestran que en ambas placas de polímero, el polímero es homogéneo en toda la placa.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de poliésteres re-absorbibles por medio de polimerización en masa, en la que:
 - los componentes de reacción se funden y homogeneizan en un reactor para formar una mezcla de reacción;
 - la mezcla de reacción se transfiere posteriormente a un reactor de polimerización que tiene múltiples orificios conectados con forma de placa, cada uno de ellos definido por una pared de reactor, en la que cada uno de dichas paredes de reactor comprende al menos dos componentes que se encajan de forma que se pueden liberar, uno a otro, y en el que la distancia más corta de cualquier punto dentro de dicho orificio a la pared del reactor es menor de 8 cm,
 - la mezcla de reacción se polimeriza y
 - el polímero resultante se retira del reactor de polimerización por medio de liberación de los componentes de la pared del reactor exponiendo el polímero resultante en sentido longitudinal.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la distancia más corta de cualquier punto dentro de dicho orificio a la pared del reactor es menor de 4 cm.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la distancia más corta de cualquier punto dentro de dicho orificio a la pared del reactor es menor de 3 cm.
4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el reactor de polimerización tiene un orificio con forma de varilla.
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el reactor de polimerización tiene un orificio con forma de anular.
6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el reactor de polimerización tiene al menos un orificio con forma de placa.
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las paredes internas del reactor de polimerización están revestidas con poliolefina.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las paredes internas del reactor de polimerización están provistas de un dispositivo de calentamiento/enfriamiento.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el dispositivo de calentamiento/enfriamiento comprende aceite.
10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero tiene una viscosidad inherente de entre 0,2 y 12.
11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el poliéster re-absorbible es una poli-lactida o poliglicólido.
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10, en el que el poliéster re-absorbible es una poli (L-lactida).
13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10, en el que el poliéster re-absorbible es un copolímero de diversas lactidas estereoisoméricas.
14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10, en el que el poliéster re-absorbible es un copolímero de L-lactida y D, L-lactida.
15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 -10, en el que el poliéster re-absorbible es una poli (D,L-lactida).
16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10, en el que el poliéster re-absorbible es un copolímero de glicólido y carbonato de trimetileno.
17. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10, en el que el poliéster re-absorbible es un copolímero de lactida y glicólido.
18. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10, en el que el poliéster re-absorbible es un copolímero de DL-lactida o L-lactida y glicólido.
19. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10, en el que el poliéster re-absorbible es un copolímero de lactida y carbonato de trimetileno.
20. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10, en el que el poliéster re-absorbible es un copolímero de lactida y epsilon-caprolactona.

21. Reactor de polimerización que tiene múltiples orificios conectados con forma de placa definidos por una pared de reactor, en la que cada una de dichas paredes de reactor comprende al menos dos componentes que se encajan de forma que se pueden liberar, uno a otro, y están configurados de forma que tras la liberación, el orificio queda expuesto en sentido longitudinal y en el que la distancia más corta de cualquier punto dentro de dicho orificio a la pared del reactor es menor de 8 cm.

5

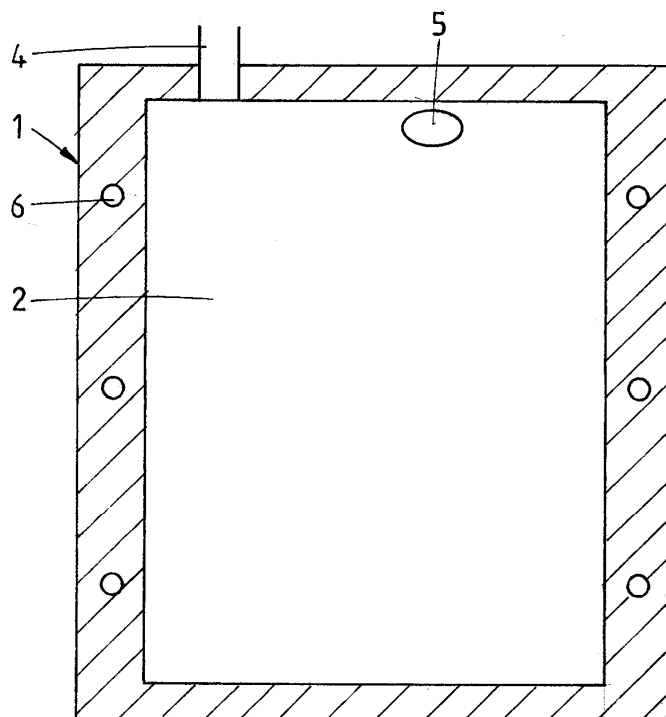


Fig.1A

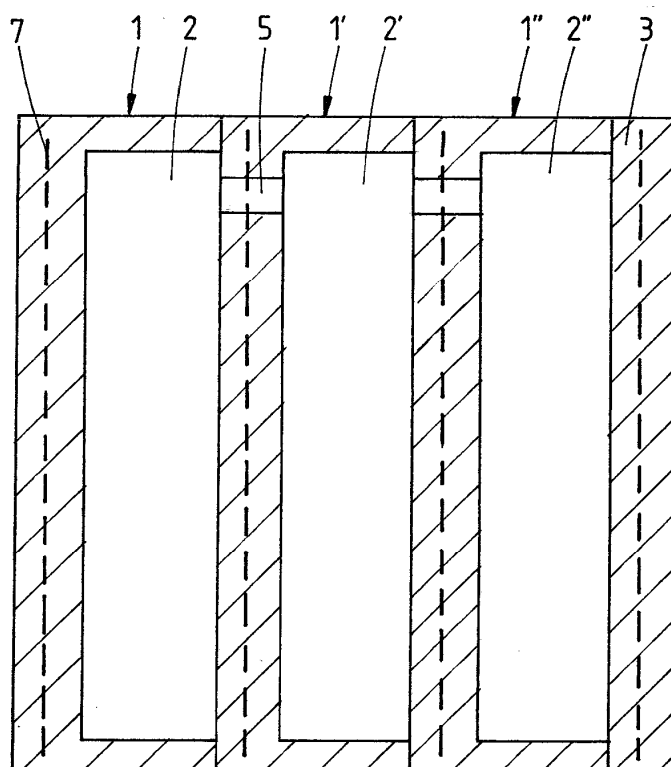


Fig.1B

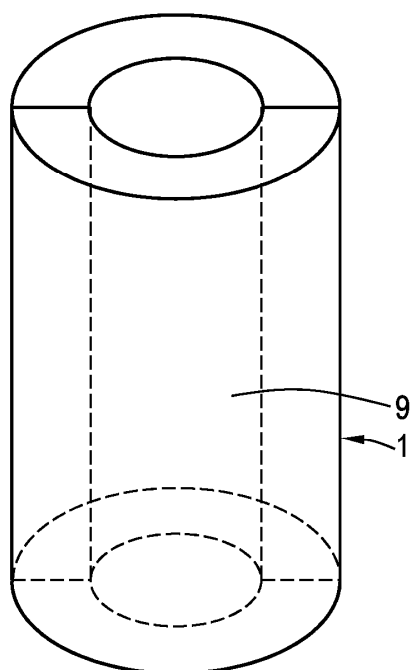


Fig. 2A

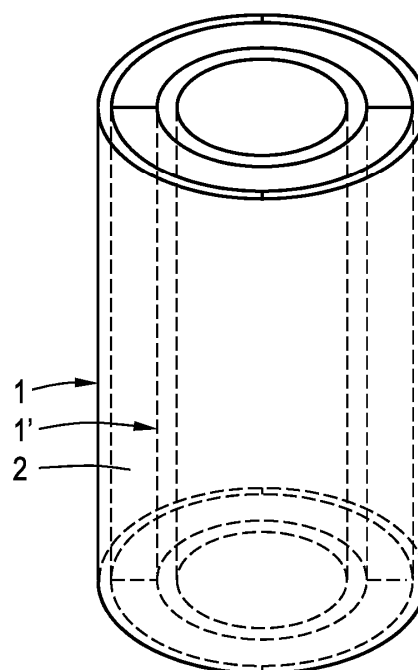


Fig. 3A

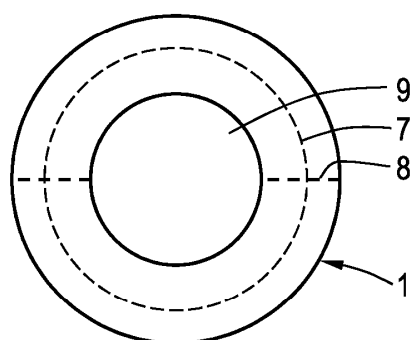


Fig. 2B

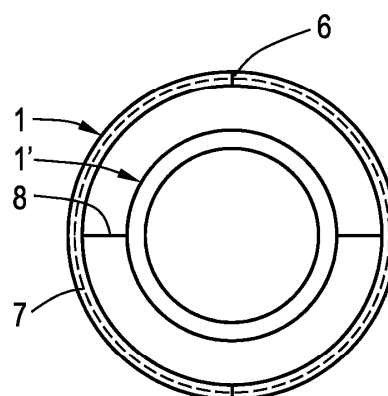


Fig. 3B

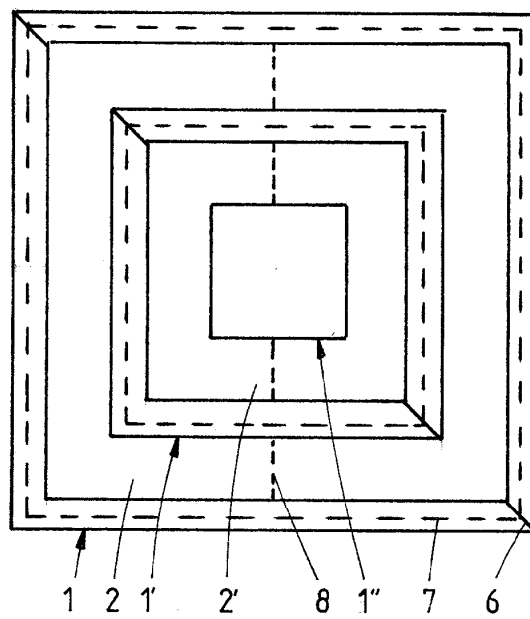


Fig. 5

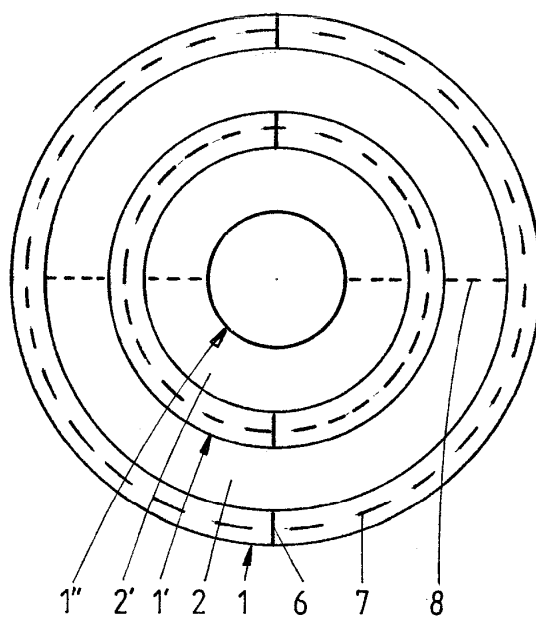


Fig. 4