

35

PATENTE DE INVENCION

Case No. 21.550.

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION GLICOLIDA  
SUSTANCIALMENTE PURA".-

-----



*Solicitante:* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,  
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado  
de New Jersey, EE.UU. de A.

-----

5. La presente invención se relaciona con un  
procedimiento para preparar una composición glicólida  
sustancialmente pura a partir de una composición gli-  
cólida parcialmente purificada, recristalizada, que  
contiene algunas impurezas, y que comprende calentar



- una capa de dicha composición parcialmente purificada, que contiene algunas impurezas, a una temperatura comprendida entre 75 y 130°C aproximadamente, bajo una presión absoluta no mayor de 2,5 mm de Hg, mientras se provee verticalmente una superficie de enfriamiento inmediatamente por encima de dicha composición glicólida, parcialmente purificada, a una distancia no superior a 25,4 cm aproximadamente y sin embargo físicamente separada de dicha capa, enfriándose constantemente dicha superficie de enfriamiento hasta una temperatura no superior a 42°C de manera que dicha composición glicólida sustancialmente pura es sublimada a partir de dicha composición glicólida parcialmente purificada, quedando depositada en forma sustancialmente pura sobre dicha superficie de enfriamiento, y recuperar dicha composición glicólida sustancialmente pura a partir de dicha superficie de enfriamiento.
- 5.
- 10.
- 15.

- Puede requerir alguna aclaración el uso, en esta descripción, de las expresiones "una composición glicólida sustancialmente pura" y "una composición glicólida parcialmente purificada que contiene algunas impurezas". Para determinar la pureza de una determinada composición glicólida, se ha establecido un ensayo que se lleva a cabo de la siguiente manera. Se dispone una muestra pesada de glicólida en un tubo herméticamente cerrado en su extremo inferior y que contiene una pequeña bolita de acero magnético. A la composición glicólida se agrega 0,0013%, en peso, respecto al peso de la composición glicólida, de cloruro estannoso dihidratado como catalizador y 0,66%, en peso, respecto
- 20.
- 25.
- 30.



- a la misma base, de alcohol laurílico. Se evacua entonces el tubo y se le cierra herméticamente en su extremo superior. Se dispone el tubo verticalmente en una cámara calentada a 222°C y se mide periódicamente la viscosidad de la glicólida que se polimeriza,
5. mediante el tiempo de caída en seg/cm de la bolita en caída libre hasta que se alcanza una viscosidad máxima en 60 a 90 min. aproximadamente. Cuando se ensaya de esta manera una muestra de una composición glicólida,
10. que ha sido recristalizada en acetato de etilo e isopropanol, y luego completamente secada, se obtiene una viscosidad máxima de 110 seg/cm del tiempo de caída. Se sublima entonces de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 descrito más adelante, una porción separada de la muestra de la glicólida dos veces recristalizada,
15. y se obtiene una viscosidad de 236 seg/cm a pesar de que se mantienen constantes las condiciones de la polimerización. De acuerdo con esto, se puede ver que el procedimiento de sublimación de la presente invención
20. elimina sustancialmente todas las impurezas que están presentes en la composición glicólida parcialmente purificada, permitiendo así la producción de un material polímero más viscoso, lo cual refleja a su vez un mayor peso molecular. Cualquier muestra que permite la producción de un material polímero que tenga una viscosidad
25. mayor de 217 seg/cm aproximadamente, mediante este ensayo, se considera que es una composición glicólida sustancialmente pura.

Al poner en práctica el procedimiento de

30. la presente invención, el ácido poliglicólico de bajo



- peso molecular reacciona en presencia de un catalizador apropiado que se sabe en la técnica que forma el dímero cíclico identificado como glicólida. Según se mencionó más arriba, esta composición glicólida
5. contiene ciertas impurezas no identificadas que dificultan la subsiguiente polimerización de glicólida a un polímero de alto peso molecular. Tal como se le usa aquí, el término "impurezas" indica la presencia de materiales que dificultan la subsiguiente polimerización de la composición de glicólida a un nivel
  10. seleccionado de alto peso molecular. Como consecuencia, es necesario hacer lo más pura posible la composición glicólida impura antes de emprender la etapa de polimerización. Como medida inicial en la purificación de
  15. la composición glicólida impura, es altamente deseable recrystalizar el material de glicólida impura, disolviendolo primeramente en un disolvente tal como alcohol ter-amílico, alcohol isoamílico, isopropanol, benceno y similares. Por recrystalización se elimina una cantidad
  20. significativa de las impurezas. Se prefiere que la composición glicólida original, que contiene las impurezas no identificadas, sea recrystalizada por lo menos dos veces en cualquiera de los disolventes mencionados más arriba. Si así fuera conveniente, se puede
  25. recurrir a una tercera, cuarta o quinta recrystalizaciones en estos disolventes pero, por regla general, no se logra separar una cantidad apreciable de impurezas adicionales después de la segunda recrystalización. En este punto se estima que todavía queda alrededor de
  30. 3 a 5% en peso, respecto al peso total de la composición



glicólida parcialmente purificada, recristalizada con ciertas impurezas no identificadas que no se subliman.

- Se introduce esta composición glicólida parcialmente purificada recristalizada, que contiene todavía una pequeña cantidad de impurezas, en un recipiente apropiado en forma de una capa sobre una superficie dentro del recipiente, calentándose dicha superficie a una temperatura comprendida entre 75 y 130°C aproximadamente a una presión absoluta no superior a 2,5 mm de Hg aproximadamente. Dentro del recipiente cerrado, está verticalmente dispuesta, inmediatamente por encima de la capa de la composición glicólida parcialmente purificada, una superficie de enfriamiento que está dispuesta a una distancia no superior a 25,4 cm aproximadamente con respecto a la capa calentada, y sin embargo dicha superficie de enfriamiento está físicamente separada de dicha capa calentada. Cuando se calienta la composición glicólida impura, una parte del material glicólida pura pasa a través de una etapa de transición desde una fase sólida hacia la fase vapor y se eleva como vapor desde la capa sólida, tomando contacto con la superficie de enfriamiento dispuesta inmediatamente por encima, siendo de inmediato recogido en una condición sustancialmente pura sobre la superficie de enfriamiento. Se mantiene la superficie de enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 42°C o menos. Se puede llevar a cabo el enfriamiento proveyendo un recipiente hueco con un área de superficie inferior comparativamente grande,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- introduciéndose un refrigerante en dicho recipiente hueco. Idealmente, se puede hacer circular agua corriente fría común, a través del recipiente hueco inyectando el agua fría a través de un conducto que conduce desde la parte superior del recipiente hueco hacia abajo hasta un área que se encuentra prácticamente en el fondo del recipiente donde existe la superficie de enfriamiento. Se llena el recipiente con el agua y se provee un tubo de salida en la parte superior del recipiente de manera que el agua fría entra y sale continuamente del recipiente de enfriamiento. Se puede usar fácilmente temperaturas tan bajas como 1 ó 3°C cuando se emplea agua fría como refrigerante. Sin embargo, se podría también usar un refrigerante que tenga un punto de fusión significativamente inferior a 0°C y, como consecuencia, estaría todavía en estado líquido y permitiría el uso de temperaturas inferiores a 0°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se prefiere calentar la capa de composición glicólida parcialmente purificada, recristalizada, hasta una temperatura de aproximadamente 95 y 110°C y, de preferencia, cuando se encuentra bajo una presión absoluta menor de 0,5 mm de Hg y de acuerdo con la eficacia de la presión reducida sobre el sistema y la capacidad del aparato para soportar una presión aún más baja, se podría utilizar presiones absolutas tales como 0,1 mm de Hg. La forma de realización más preferida sería utilizar presiones absolutas que varían aproximadamente entre 0,03 y 0,07 mm de Hg. Se prefiere además utilizar la baja presión mencionada más arriba mientras se utiliza también temperaturas para calentar la composición glicólida
- 20.
- 25.
- 30.



- parcialmente purificada, recristalizada, entre aproximadamente 95 y 110°C, mientras se provee una temperatura de la superficie de enfriamiento no mayor de aproximadamente 42°C. Se prefiere además que la superficie refrigerante esté dispuesta aproximadamente entre 2,54 y 10,2 cm de distancia entre la superficie de enfriamiento y la capa calentada de la composición glicólida parcialmente purificada, recristalizada, en que dicha superficie está verticalmente dispuesta inmediatamente por encima de dicha composición glicólida parcialmente purificada. El producto que queda depositado sobre la superficie de enfriamiento es una composición glicólida sustancialmente pura.
- 5.
- 10.

- Para que se pueda comprender más completamente el concepto de la presente invención, se dará los siguientes ejemplos en los cuales todas las partes son en peso, a menos que se indique lo contrario. Se dará estos ejemplos principalmente con finalidad ilustrativa y cualquier enumeración específica de detalles contenidos en ellos no deberá ser interpretada como una limitación del caso, excepto de acuerdo con lo que se define en las reivindicaciones que se acompaña.
- 15.
- 20.

#### EJEMPLO 1

- Sobre la superficie de fondo plano de un sublimador de vidrio, se dispone 3,5 partes de composición glicólida, parcialmente purificada dos veces recristalizada, en alcohol ter-amílico, lavado con Freon 11 y secado bajo presión reducida. Se prensa en condición plana la composición glicólida, en una capa sustancialmente uniforme en el fondo del subli-
- 25.
- 30.



- mador. Sobre el fondo del sublimador se dispone una parte superior, que consiste en una unidad de proyección fría integral, y se cierra herméticamente. Se levanta entonces verticalmente la proyección fría inmediatamente por encima del sublimado de manera de proveer una distancia, entre el fondo de la proyección fría y el sublimado, de aproximadamente 5,08 cm. Se dispone entonces la unidad de sublimador herméticamente cerrada, en un baño de aceite calentado a 90°C. Se conecta el sublimador a un sistema productor de presión reducida y se comienza a circular agua fría a 8°C a través de la proyección fría. Se pone en marcha la bomba productora de presión reducida y se ajusta a 99°C el controlador de la temperatura del baño de aceite. Después de unos pocos minutos, la presión absoluta del sistema se reduce a 0,5 mm de Hg. Quince minutos después de haber puesto en marcha la bomba productora de presión reducida, la presión absoluta en el sistema alcanza a 0,08 mm de Hg, y el sublimado comienza a fundirse. Después de 2 hr, la temperatura del baño de aceite alcanza 99°C y la presión absoluta es 0,07 mm de Hg. En este momento el sublimado ha quedado completamente fundido y avanza seudosublimación. Después de 17 1/2 hr se interrumpe la sublimación. Se descarga el sistema hasta la presión atmosférica y se enfría la unidad. Se retira entonces la tapa y se desprende el sublimado por raspado de la superficie fría como una torta de cristales duros de un espesor de aproximadamente 2,54 cm. Se recupera como sublimado 3,3 partes de glicólida. Se recupera aproximadamente 0,15 partes de residuo. Se recupera una porción de 95% de glicólida como sublimado, 4,4%
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



como residuo en el fondo, y se pierde 0,5%. Un ensayo del sublimado indica que es una composición glicólida sustancialmente pura.

EJEMPLO 2

5. Se arma un recipiente de sublimación apropiado, sustancialmente idéntico al utilizado en el Ejemplo 1, y se prepara 285 partes de una composición glicólida parcialmente purificada recristalizada, mediante descomposición térmica de 334 partes de polímero de ácido poliglicólico de bajo peso molecular. Se recristaliza la
10. composición glicólida impura en acetato de etilo y luego en isopropanol antes de la introducción en el sublimador. Se lava con éter y se seca el sólido cristalizado blanco. Se dispone entonces sobre el fondo plano del sublimador la glicólida resultante que tiene un punto de
15. fusión de aproximadamente 84 a 85°C y que pesa 184 partes. Se cierra entonces herméticamente el sublimador de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 1 y se coloca el sublimador, así cerrado, en un baño de aceite calentado entre 80 y 84°C,
20. y se mantiene la proyección fría a 10°C mediante circulación de agua fría. Se evacúa el sistema hasta una presión menor de 1,0 mm de Hg y se recoge la glicólida sublimada a través de un período de 24 hr, alcanzando a 175 partes de composición glicólida pura.

25. EJEMPLO 3

- En un sublimador sustancialmente idéntico al utilizado en el Ejemplo 1, se dispone 250 partes de una composición glicólida parcialmente purificada, recristalizada. Se obtiene la glicólida mediante descomposición
30. térmica de 400 partes de ácido poliglicólico de bajo peso



- molecular. Se recristaliza entonces la glicólida impura tanto en acetato de etilo como en benceno y se seca antes de introducirlo en el fondo del sublimador. Se cierra herméticamente el sublimador y se le evacúa hasta una presión absoluta menor de 0,05 mm de Hg, y se mantienen la proyección fría a 10°C mediante circulación de agua fría. Se sumerge entonces el sistema en un baño de aceite a 93-94°C. A través de un período de 12 hr se recoge la glicólida que permanece sólida bajo las condiciones mencionadas más arriba, y alcanza a 235 partes de una composición glicólida sustancialmente pura.

#### EJEMPLO 4

- En un sublimador como el descrito en el Ejemplo 1 se introduce 41 partes de una composición glicólida parcialmente purificada que fué recristalizada dos veces en alcohol de ter-amilo y lavado con Freon 11, y luego secado. Siguiendo el mismo procedimiento, se cierra el sublimador y se ajusta la proyección fría hasta aproximadamente 5,08 cm, verticalmente encima del sublimando. Se baja la unidad dentro de un baño de aceite a 124°C y la temperatura de enfriamiento es 20°C. Se pone en marcha la bomba productora de presión reducida y, después de 5 min, la presión absoluta es 0,11 mm de Hg. Después de 10 min, la presión absoluta es 0,07 mm de Hg, y el sublimado se está fundiendo. Después de 16 hr, la temperatura del baño de aceite aumentó gradualmente a 130°C. Se interrumpe la sublimación en este punto y la presión absoluta es 0,05 mm de Hg. De la proyección fría se recoge 39 partes de la composición glicólida sustancialmente pura, bajo la forma de un sublimado cristalino duro de un espesor de 2,54 cm. Del fondo del sublimador se recupera 1,4 unidades de un material de color canela. 95% de



la alimentación es sublimado, 3,4% es fondo y 1,6% se pierde.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,
5. debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. Y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en Es-
10. paña sobre: Procedimiento para preparar una composición glicólida sustancialmente pura; caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para preparar una composición glicólida sustancialmente pura, a partir de una composición glicólida parcialmente purificada, recristalizada,
15. que contiene algunas impurezas, caracterizado porque se calienta una capa de dicha composición parcialmente purificada a una temperatura de 75 a 130°C, bajo una presión absoluta no superior a 2,5 mm de Hg, mientras se provee
20. una superficie de enfriamiento verticalmente dispuesta inmediatamente por encima de dicha composición glicólida parcialmente purificada, a una distancia no superior a 25,4 cm y sin embargo físicamente separada con respecto a dicha capa, enfriándose constantemente la superficie
25. de enfriamiento hasta una temperatura no superior a 42°C de manera que dicha composición glicólida sustancialmente pura se sublima desde la composición glicólida parcialmente purificada, depositándose en forma sustancialmente pura sobre la superficie de enfriamiento, y a continuación se recupera, desde dicha superficie de enfriamiento,
- 30.



la composición glicólida sustancialmente pura.

2.- Procedimiento según la reivindicación

1, caracterizado porque la citada glicólida parcialmente purificada se calienta hasta una temperatura de 95 a 110°C.

5.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones

1 ó 2, caracterizado porque la presión absoluta se mantiene entre 0,03 y 0,1 mm de Hg aproximadamente.

4.- Procedimiento según cualquiera de las rei-

10.

vindicaciones anteriores, caracterizado porque la distancia entre dicha capa y dicha superficie de enfriamiento es 5,08 a 10,2 cm

5.- Procedimiento según cualquiera de las rei-

15.

vindicaciones anteriores, caracterizado porque se emplea una composición glicólida parcialmente purificada mediante por lo menos dos recristalizaciones.

6.- Procedimiento para preparar una composición

glicólida sustancialmente pura; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

20.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY

GÓMEZ ACEBO Y MODEI  
por Firmado: F. Hernández Ruiz