

300336

PATENTE DE INVENCION

Case No. 22.100.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de una lactona sustancialmente pura"

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

TECNICA
REGISTRACION L.P.C.
C 08
CLASE G

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

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

La glicólida y la láctida son monómeros útiles para preparar ácidos poliglicólico y poliláctico, respectivamente. Las características de estos polímeros varían considerablemente de acuerdo con la calidad del monómero.

5. Para producir polímeros de peso molecular suficientemente

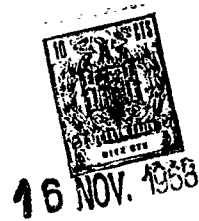


- elevado para el uso como fibras y películas autosopor-
tantes, es esencial comenzar con glicólida y láctida al-
tamente purificadas. Se conoce la necesidad de láctida
y glicólida de alta pureza, respectivamente, para prepa-
5. rar polímeros de alto peso molecular. Por ejemplo, la
presencia de agua o de impurezas ácidas en la glicólida,
tiende a retardar la polimerización, mientras que la po-
limerización de glicólida pura produce polímeros que
tienen viscosidades en estado de fusión, a 245°C , tan
10. elevadas como 50.000 poises, mientras que los polímeros
preparados con glicólida impura tienen viscosidades en
estado de fusión de 400 poises o menos, siendo estos úl-
timos polímeros inapropiados para el uso como fibras o
películas autosoportantes.
15. Los monómeros de glicólida y láctida son compues-
tos inestables. Tienden a degradarse en presencia de cier-
tas impurezas, particularmente agua. La degradación de
estos dos compuestos es errática; a veces una cierta par-
tida se degrada con mayor rapidez que otra partida simi-
20. lar, o una de las partidas se degrada y la otra no. Se
cree que este comportamiento errático es causado por la
existencia de diversas formas polimórficas de glicólida
y láctida, algunas de las cuales son susceptibles a la
degradación mientras que otras no lo son.
25. La degradación presenta dos problemas cuando se
requiere glicólida y láctida de alta pureza. En primer
lugar, cuando el producto es puro, la manera en que se le
puede mantener puro hasta el momento del uso. A menudo se
resuelve este problema usando el material puro brevemente
30. después de prepararlo. Sin embargo, no resulta práctica



1968

- la preparación de nueva glicólida o láctida para cada uso. En general, el almacenamiento en desecadores u otros dispositivos de esta clase no resulta satisfactorio o bien no es práctico. La simple apertura y cierre de un desecador, varias veces, ha llegado en ocasiones a degradar tan energicamente a la glicólida pura que, aún después de repetidas recristalizaciones, resulta inapropiada para preparar un polímero de alto peso molecular.
5. En segundo lugar, se prepara comúnmente la glicólida y
10. láctida mediante el cracking térmico de polímeros de condensación de bajo peso molecular de ácido glicólico o láctico para producir glicólida o láctida, y pequeñas cantidades de agua e impurezas orgánicas. Se recoge el producto bajo la forma de un destilado impuro que contiene
15. un condensado de agua retenida y otras impurezas orgánicas procedentes de la etapa de cracking. Por lo general, se solidifica el destilado y se le purifica por recristalización. La glicólida o láctida se encuentra, por lo tanto, en íntimo contacto con impurezas degradantes hasta
20. que se completa el procedimiento de purificación. Este contacto reduce los rendimientos en glicólida y láctida y complica más todavía la purificación del producto al crear impurezas adicionales a las cuales se debe eliminar. Existe siempre la posibilidad adicional de que, en el caso
25. que se produjera una degradación enérgica antes de la purificación, la partida completa puede resultar inútil como monómero para un polímero de alto peso molecular, puesto que la subsiguiente repurificación del material degradado podrá entonces resultar ineficaz. Cuanto más
30. porlongado es el intervalo de tiempo entre la formación



de la glicólida o láctida impura y su purificación, tanto más grave se hace el problema.

5. Por consiguiente existe la necesidad de medios para aislar glicólida y láctida puras e impuras con respecto a sustancias que instigan su degradación.

10. La presente invención se relaciona con una nueva composición de materia que es útil para impedir la degradación de lactonas puras o impuras elegidas del grupo consistente en glicólida y láctida. Bajo el término "lactona" debe entenderse aquí glicólida y láctida, incluyendo el término "láctida" todas las formas ópticamente isómeras ya conocidas de láctida o sus mezclas, como por ejemplo L (-) láctida y D (+) láctida. Bajo la expresión "lactona impura" debe entenderse aquí una lactona, que contiene suficientes cantidades de impurezas que, en cualquier manera, causan degradación química de la lactona.

20. Más particularmente la presente invención se relaciona con una lactona sólida pura o impura sumergida en un líquido elegido del grupo consistente en alcohol ter-amílico y alcohol ter-butílico o mezclas de los mismos. Antes de la inmersión de la lactona en el mismo, el líquido debe ser esencialmente anhidro y libre de impurezas reactivas para la lactona. La lactona no se degradará, siempre que permanezca sumergida en el líquido, durante hasta aproximadamente 3 meses. La estabilidad es particularmente sorprendente en el caso de lactona impura, en que hay contacto íntimo entre impurezas normalmente degradantes, tales como agua, y la lactona.

30. La presente invención se relaciona también con



- un método para preparar lactona sustancialmente pura a partir de lactona impura, de tal manera que la lactona impura es continuamente estabilizada, casi desde su formación, hasta que está purificada, y que comprende recoger un destilado de lactona impura en un baño agitado de alcohol ter-amílico y/o alcohol ter-butílico que se mantiene a una temperatura inferior al punto de fusión de la lactona, preparándose así una lechada de lactona sólida en partículas en el alcohol. El alcohol debe ser esencialmente anhidro y libre de impurezas reactivas para la lactona antes de reunir la lactona en el mismo. Se puede almacenar establemente la lactona en forma de lechada durante hasta 3 meses. Cuando se necesita lactona pura, se agrega a la lechada alcohol adicional, de acuerdo con lo caracterizado más arriba, y se calienta entonces la lechada para solubilizar los sólidos; se enfría la solución para producir cristales de lactona que, si fuera necesario, pueden ser similarmente recristalizados en nuevo alcohol ter-amílico o ter-butílico para producir lactona sustancialmente pura.
5. recoger un destilado de lactona impura en un baño agitado de alcohol ter-amílico y/o alcohol ter-butílico que se mantiene a una temperatura inferior al punto de fusión de la lactona, preparándose así una lechada de lactona sólida en partículas en el alcohol. El alcohol debe ser esencialmente anhidro y libre de impurezas reactivas para la lactona antes de reunir la lactona en el mismo. Se puede almacenar establemente la lactona en forma de lechada durante hasta 3 meses. Cuando se necesita lactona pura, se agrega a la lechada alcohol adicional, de acuerdo con lo caracterizado más arriba, y se calienta entonces la lechada para solubilizar los sólidos; se enfría la solución para producir cristales de lactona que, si fuera necesario, pueden ser similarmente recristalizados en nuevo alcohol ter-amílico o ter-butílico para producir lactona sustancialmente pura.
10. Se puede almacenar establemente la lactona en forma de lechada durante hasta 3 meses. Cuando se necesita lactona pura, se agrega a la lechada alcohol adicional, de acuerdo con lo caracterizado más arriba, y se calienta entonces la lechada para solubilizar los sólidos; se enfría la solución para producir cristales de lactona que, si fuera necesario, pueden ser similarmente recristalizados en nuevo alcohol ter-amílico o ter-butílico para producir lactona sustancialmente pura.
15. se calienta entonces la lechada para solubilizar los sólidos; se enfría la solución para producir cristales de lactona que, si fuera necesario, pueden ser similarmente recristalizados en nuevo alcohol ter-amílico o ter-butílico para producir lactona sustancialmente pura.
20. producir lactona sustancialmente pura.

Es una particularidad única del método descrito más arriba, que hay una estabilidad continua de la lactona impura casi desde el momento en que se la produce inicialmente bajo la forma del destilado impuro, hasta que emerge purificada para el uso, a pesar del contacto íntimo y prolongado con subproductos comúnmente reactivos.

25. hasta que emerge purificada para el uso, a pesar del contacto íntimo y prolongado con subproductos comúnmente reactivos.

Una de las finalidades de la presente invención es proveer medios para almacenar establemente lactonas puras e impuras.

30. nas puras e impuras.



16 NOV. 1968

Otra finalidad de la presente invención es estabilizar lactonas mediante inmersión en un líquido que es también un disolvente conveniente de recristalización para la lactona.

5. Otra finalidad de la presente invención es proveer estabilidad continua de lactona impura casi desde el momento en que se forma en un estado impuro hasta que queda purificada para el uso, mejorando así los rendimientos de lactona y reduciendo al mínimo los problemas de purificación durante el intervalo que transcurre entre la producción inicial de lactona impura y la emergencia de la lactona purificada.

10. Otra finalidad de la presente invención es estabilizar la lactona mediante inmersión en un líquido en que son por lo menos parcialmente solubles las impurezas normalmente asociadas con lactonas, asociando así una purificación parcial de la lactona con un almacenamiento estable.

15. Otra finalidad de la presente invención es estabilizar la lactona mediante inmersión en un líquido que tiene la capacidad de fijar agua de tal manera que el agua no alcanza a degenerar a la lactona pesar de su contacto íntimo con dicha lactona.

20. Estas y otras finalidades de la presente invención resultarán evidentes a través de la siguiente descripción.

25. Antes de preparar la composición de la presente invención, es necesario asegurar que los alcoholes ter-amílico y/o ter-butílico son esencialmente anhidros y libres de impurezas reactivas para la lactona.

- 30.



Bajo la expresión "esencialmente anhidros" debe entenderse aquí que el contenido en agua del alcohol no excede de 0,5 %, aunque se prefiere un contenido en agua de 0,1% o menos. Los alcoholes ter-amílico terciario y ter-butílico comerciales deben ser comúnmente presecados para asegurar un bajo contenido en agua empleando métodos convencionales como los ilustrados en el Ejemplo A que se dará más adelante.

Es igualmente importante que los alcoholes no contengan impurezas que son reactivas para la lactona. Es deseable pretratar los alcoholes con pequeñas cantidades de lactona para activar la reacción y la disipación de estas impurezas. Se separa entonces convencionalmente las impurezas reaccionadas. El Ejemplo A describe una técnica preferida para la separación de estas impurezas.

La lactona puede originarse de muchas fuentes. Por ejemplo, la lactona puede ser un material puro recién preparado al cual se debe almacenar para uso futuro. Se la puede sumergir como cristales o partículas amorfas de diversos tamaños y formas, o como trozos continuos grandes. Cuando sea necesario, se separa el alcohol y se seca el producto.

Por otra parte, la lactona puede encontrarse en una forma impura, como sucede por ejemplo típicamente en el método convencional para preparar estas lactonas mediante cracking térmico de polímeros de condensación de bajo peso molecular de ácidos glicólico o láctico, para formar un destilado de lactona impura. Un método particularmente conveniente para pre-



16 NOV. 1958

- parar la composición de la presente invención es, en este caso, recoger el destilado impuro en un baño agitado del alcohol al cual se mantiene a una temperatura inferior al punto de fusión de la lactona. A
5. medida que el destilado se encuentra con el alcohol más frío, se divide en partículas finas de formas irregulares de lactona sólida. En el caso de lactona impura, resulta ventajoso dividir finamente la lactona sumergida a fin de aumentar la extracción de impurezas por parte del alcohol y permitir una rápida solubilización del sólido en el alcohol para la subsiguiente recristalización de lactona pura. Si se desea partículas finas, es esencialmente agitar el alcohol para impedir la solidificación de la lactona en una
 10. masa continua. El tamaño de las partículas de la lactona es sensible a los cambios de variables operativas tales como temperatura del alcohol y grado de agitación. Cuando se agrega inicialmente destilado de lactona al alcohol, habrá una cierta solubilidad de la
 20. lactona en el alcohol hasta que el alcohol queda saturado. Las lactonas son solubles en los alcoholes en una medida de aproximadamente 15% o menos a las temperaturas que son de interés. Se puede agregar continuamente la lactona ya sea hasta que la agitación ya
 25. no es posible o bien hasta que ya no se puede sumergir más la lactona en el alcohol. Son operables las composiciones que contienen aproximadamente 15 a 75 % de lactona, preferiéndose un contenido en lactona de aproximadamente 50%.
 30. Se teoriza que los alcoholes seleccionados



- tienen dos propiedades particularmente útiles. En primer lugar son disolventes para el agua y para las impurezas orgánicas normalmente asociadas con la lactona impura. Como resultado, el alcohol extrae por lo
5. menos una porción de estos materiales de la lactona durante el almacenamiento dando por resultado una purificación parcial de la lactona y una dilución de las impurezas potencialmente reactivas. En segundo lugar, los alcoholes, en su condición esencialmente anhidra, tie-
10. nen una fuerte afinidad para el agua, creyéndose que el material ejerce el máximo efecto degradativo sobre las lactonas. Los alcoholes ter-amílico y ter-butílico fijan cantidades apreciables de agua de tal manera que el agua no está en libertad para degradar las lactonas
15. a pesar de su presencia y contacto prolongado con las lactonas. Esta propiedad se hace de mayor importancia cuando se recoge en el alcohol el destilado de lactona impura, puesto que el destilado contiene agua atrapada que se acumularía en la composición para eventualmente
20. iniciar la degradación de la lactona. En cambio el alcohol, al fijar esta agua, neutraliza el efecto de la acumulación de agua y mantiene a la lactona en una condición estable.

- Al preparar la composición de la presente
25. invención, se debe mantener el alcohol a una temperatura inferior al punto de fusión de la lactona. Sin embargo, resulta preferible una gama de temperatura más estrecha de aproximadamente 30 a 50^oC; una temperatura demasiado alta solubilizará una cantidad excesiva de lactona que cristalizará por enfriamiento hasta
- 30.



la temperatura ambiente para su almacenamiento. Estos cristales se aglutinan entre sí con la lactona solidificada de manera de producir una masa continua indeseable, que hace aún más difícil la purificación y manipulación posteriores. Por otra parte, una temperatura del alcohol que es demasiado baja impedirá la extracción de impurezas de la lactona dando por resultado una menor purificación de dicha lactona.

- En una forma preferida de llevar a la práctica la presente invención, se recoge un destilado de glicólida o láctida impura por cracking térmico de un polímero de condensación de bajo peso molecular de ácido glicólico o láctico, en alcohol ter-amílico agitado, al cual se mantiene entre 30 y 50°C respectivamente, hasta que el contenido en glicólida o en láctida de las composiciones es aproximadamente 50%. El alcohol ter-amílico ha sido previamente tratado con la lactona apropiada para separar las impurezas que son reactivas para la lactona y ha sido previamente secada hasta un contenido en agua de 0,1 % o menos.

La composición de la presente invención almacena establemente las lactonas durante hasta 3 meses a temperaturas inferiores al punto de fusión de la lactona. Cuando se prepara inicialmente la composición con destilado de lactona impura para un almacenamiento superior a un mes, es deseable reemplazar el alcohol cargado de impurezas, en que se sumergió primeramente la lactona, con alcohol recién purificado para el almacenamiento.

- Los alcoholes ter-amílico y ter-butílico son



16 NOV. 1904

- excelentes disolventes de recristalización para la lactona. Esta propiedad hace que la composición de la presente invención sea particularmente útil para almacenar lactona impura, puesto que se puede recristalizar lactona pura, cuando se la necesita, directamente a partir de la composición almacenada, sin un cambio molesto de disolventes. Esta conveniencia de recristalización hace también que la composición de la presente invención sea un vehículo particularmente útil para asegurar una estabilidad continua de la lactona casi desde el momento en que se la forma inicialmente como un destilado impuro, hasta que emerge en forma purificada lista para el uso. Después de preparar la composición, se puede almacenar en ella la lactona en forma impura hasta que se la necesita. Es entonces solamente necesario agregar nuevo alcohol adicional a la composición y calentarla hasta solubilizar los sólidos. Se enfría la solución para producir cristales de lactona que, si fuera necesario, pueden ser similarmente recristalizados en nuevo alcohol purificado. Un método preferido para purificar lactona impura, que incorpora la composición de la presente invención, está ilustrado más adelante en los ejemplos 1 y 2.
5. ...
10. ...
15. ...
20. ...

Se darán los siguientes ejemplos no limitativos para ilustrar mejor la presente invención.

25.

EJEMPLO A

Preparación de alcohol ter-amílico purificado

a) Separación de impurezas que son reactivas para el glicólico

30. A un recipiente apropiado se agregan 98 partes de alcohol ter-amílico comercial y 2 partes de glicólida. Se deja reposar la mezcla durante la noche a tem-



- peratura ambiente. Durante este período las impurezas que son reactivas para la glicólida, que están presentes en el alcohol ter-amílico, reaccionan con la glicólida de manera de causar su eliminación. Se separa entonces el alcohol con respecto a la glicólida y se carga 100 partes del alcohol puro en una unidad de destilación de columna de relleno convencional, la cual se opera a la presión atmosférica, para producir 93 partes de destilado de alcohol ter-amílico purificado y 7 partes de un residuo de color ambar oscuro que contiene las impurezas. El análisis del alcohol purificado mediante cromatografía en fase de vapor y técnicas de titulación no acuosa conductimétrica, indica una reducción del contenido en impurezas reactivas para la glicólida.

b) Separación de agua

- A un recipiente apropiado se agregan 70 partes de alcohol de (a) y 1 parte de tamiz molecular de tipo 4-A (linde, Inc.). Después de un tiempo de contacto de 12 a 24 horas a la temperatura ambiente, se separa el alcohol con respecto al tamiz. El contenido en agua es menor de 0,1% (gama usual 0,02-0,1%).

EJEMPLO 1

Preparación de composición de glicólida estable

- A un recipiente apropiado se agregan 400 partes de ácido glicólico comercial al cual se calienta a 170-180°C a la presión atmosférica hasta separar agua por destilación. Se reduce entonces lentamente la presión hasta el equivalente de 5 mm de Hg. manteniendo la temperatura indicada hasta que deja de destilar agua.



16 NOV. 1968

Se deja enfriar la mezcla resultante, se la recupera y se la muele hasta un polvo para obtener 280 partes del prepolímero.

- Se agrega lentamente alrededor de 280 partes del prepolímero a un frasco purgado con nitrógeno y se mantiene a una presión inferior a 15 mm de Hg y a una temperatura de aproximadamente 275-300°C. Se produce destilado de glicólida impura el cual se recoge en un recipiente receptor a una temperatura de aproximadamente 120°C. Casi de inmediato se agrega lentamente glicólida caliente a un baño agitado de alcohol ter-amílico purificado, preparado de acuerdo con el Ejemplo A y al cual se mantiene a una temperatura de 30 a 50°C. La glicólida se solidifica por contacto con el alcohol para producir pequeñas partículas de forma irregular. Se agrega continuamente glicólida hasta que se produce una lechada que contiene aproximadamente 1 parte de glicólida por cada parte de alcohol. A medida que la glicólida toma contacto con el alcohol, su color se aclara con un correspondiente oscurecimiento del alcohol ter-amílico. Se enfría entonces la lechada hasta 20-25°C con agitación para su almacenamiento hasta que se la necesita. Para un almacenamiento a corto plazo (hasta aproximadamente un mes), se puede almacenar la lechada tal cual. Para intervalos de almacenamiento más prolongados, es deseable separar el alcohol ter-amílico contaminado, reemplazándolo con nuevo alcohol ter-amílico preparado de acuerdo con el Ejemplo A. Durante el almacenamiento es importante que la glicólida esté totalmente sumergida en el alcohol.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



EJEMPLO 2

Purificación de glicólida cruda

5. A un recipiente de cristalización apropiado se agregan 220 partes de alcohol ter-amílico purificado, de acuerdo con la preparación del Ejemplo A, 48 partes de lechada de glicólida cruda de acuerdo con lo preparado en el Ejemplo 1, y 3 partes de carbón activado. Se deja hervir la solución a 103°C durante 5 min. Se la filtra entonces para separar el carbón y otros insolubles.
10. Se cristaliza glicólida mediante enfriamiento de la solución a 0°C. Se somete entonces los cristales de glicólida, así recogidos, a una segunda recristalización idéntica en alcohol ter-amílico purificado. Se lava la glicólida, de la segunda cristalización, con
15. 100 partes de tricloromonofluorometano y se seca durante la noche a 25-35°C bajo presión reducida para obtener 18 partes de glicólida sustancialmente pura.

EJEMPLO 3

Preparación de composición de láctida estable

20. Se separa la cantidad teórica de agua, que corresponde a la concentración y deshidratación, de 208 partes de una solución acuosa al 45% de ácido L-láctico, por destilación a través de un período de 2 horas a 70-80°C y bajo una presión que corresponde a 25 mm. de Hg.
25. Se calienta el concentrado restante hasta 230-235°C (temperatura del recipiente) a la presión atmosférica. Cuando se alcanza esta temperatura, se reduce la presión del sistema hasta 26 mm de Hg. A medida que continúa la destilación se produce destilado de láctida a
30. 136-137°C. Se recoge el destilado en alcohol ter-butí-



16

lico que ha sido pretratado en la manera descrita en el Ejemplo A.

EJEMPLO 4

Purificación de láctida cruda

5. Se prepara L-láctida pura siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero usando la lechada de láctida cruda del Ejemplo 3y alcohol ter-butílico preparado en la manera descrita en el Ejemplo A en lugar de la lechada de glicólida y alcohol ter-amílico.

10.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el número Ser.No. 683.480 de 16 de noviembre de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA LACTONA SUSTANCIALMENTE PURA", caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
- 20.
- 25.

- 1.- Procedimiento para la producción de una lactona sustancialmente pura, elegida del grupo consistente en glicólida y láctida, a partir de lactona impura, sin degradación intermedia de la lactona, caracterizado porque comprende recoger un destilado de
- 30.



- lactona impura en un líquido agitado seleccionado del grupo consistente en alcohol ter-amílico y alcohol ter-butílico, el cual se mantiene a una temperatura inferior al punto de fusión de la lactona, encontrándose el citado líquido en estado esencialmente anhidro y libre de impurezas que son reactivas con la lactona, antes de la inmersión de la lactona en el mismo, produciéndose así una lechada de sólidos en partículas sumergidos en el líquido; solubilizar los sólidos mediante la adición, a la lechada de líquido adicional consistente en uno de los alcoholes citados anteriormente; calentar y finalmente enfriar la solución para producir cristales de lactona, los cuales se someten a recristalizaciones similares adicionales hasta lograr una lactona sustancialmente pura.
- 5.
- 10.
- 15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el líquido, antes de la inmersión de la lactona en el mismo, contiene menos de 0,1% de agua aproximadamente.

20. 3.- Procedimiento para la producción de una lactona sustancialmente pura, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

16 NOV. 1968

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. GOMEZ AGENO Y MODEY
Firmado: E. Hernández Ruiz

