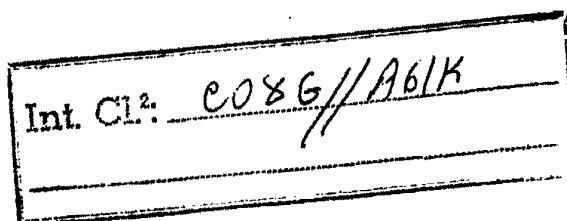


PATENTE DE INVENCION

Case No. 24.395

432150



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA RESINA DE
POLIESTER.

=====

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

=====

Con anterioridad las resinas de poliéster
han sido preparadas haciendo reaccionar ácidos car-
boxílicos tales como ácido glicólico con un alcohol
dihídrico tal como un glicol, pero estas resinas de
5. poliéster del arte anterior eran de un peso molecu-

- lar comparativamente bajo tal como de aproximadamente 3000 a 4000 y tenían una viscosidad inherente de aproximadamente 0,25. Estos poliésteres de ácido diglicólico y glicoles de bajo peso molecular no eran capaces de formar una película auto-soportante y eran propuestos para usarse entre otras cosas como un plastificante propulsor. Si fuese posible producir un poliéster de ácido diglicólico y un glicol de peso molecular suficientemente elevado como para proveer un material polímero que posee propiedades formadoras de película auto-soportante, podría producirse a partir del mismo una película que proporcionaría un sistema de suministro para una dosificación predeterminada de una droga mediante administración continua controlada. Tal película podría ser una película biodegradable que sería hidrolizable, y que podría implantarse o depositarse de alguna otra manera en el cuerpo de un animal vivo que podría liberar la dosis de una droga y cuando la función como un dispositivo de liberación de dosis hubiese servido su propósito la película biodegradable hidrolizable sería substancialmente absorbida por completo en periodos diversos de tiempo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La presente invención se encuentra en el campo de resinas de poliéster y más particularmente de resinas de poliéster biodegradable normalmente sólidas preparadas haciendo reaccionar ácido diglicólico con un glicol no obstaculizado para formar un material de alto peso molecular que tiene un peso molecular suficientemente elevado de manera de proveer un material polímero que posee propiedades formadoras de película auto-soportante. El concepto de la presente invención también se encuentra en el campo de dispositivos útiles para la alimentación continua controlada de una dosis predetermi-

25.

30.

nada de una droga a un animal vivo en donde se utiliza dicha resina de poliéster como un vehículo o portador.

- La presente invención se relaciona con una resina de poliéster biodegradable normalmente sólida preparada esterificando ácido diglicólico con un glicol no obstaculizado de manera de proveer un material polímero que tiene un peso molecular preferentemente elevado como para poseer propiedades formadoras de película auto-soportante. La presente invención también se relaciona con un procedimiento para preparar una resina de poliéster que comprende calentar a una temperatura entre aproximadamente 125°C y 250°C bajo una manta de un gas inerte tal como nitrógeno, ácido diglicólico y un glicol no obstaculizado en presencia de aproximadamente 0,01% y 0,5%, en peso, en base al peso del ácido diglicólico de bórico de antimonio hasta que se produce un poliéster que tiene un peso molecular suficientemente elevado como para proveer un material polímero que posee propiedades formadoras de película auto-soportante. La presente invención también se relaciona con el uso de dicha resina de poliéster de elevado peso molecular en la forma de un dispositivo para la administración continua controlada de una dosis predeterminada de una droga a un animal vivo. En tal dispositivo, la droga se dispersa a través del dispositivo desde una formulación de droga seleccionada.
5. Dentro de los glicoles que pueden utilizarse para esterificar el ácido diglicólico manteniendo el concepto de la presente invención se encuentran etilenglicol, dietilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol, 1,4-butilenglicol, dipropilenglicol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,7-heptanodiol, 1,8-octanodiol y similares. Estos y otros glicoles
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- pueden utilizarse individualmente o en combinación uno con el otro. Estos glicoles cuando reaccionan con el ácido diglicólico deben utilizarse en cantidades molares substancialmente equivalentes al ácido dicarboxílico si bien de manera de obtener una esterificación substancialmente completa es frecuentemente deseable utilizar un exceso de los componentes de glicol y una cantidad de aproximadamente 10 a 150 mol por ciento por encima y más allá de la cantidad estequiométricamente calculada necesaria para esterificar todos los grupos carboxilo del ácido diglicólico. A medida que el peso molecular del poliéster aumenta durante la reacción de esterificación, se elimina el exceso de glicol. Cuando la reacción de esterificación es completada, cualquier exceso de glicol puede ser eliminado.
- Si se desea preparar un poliéster de ácido diglicólico entrecruzable, se puede incorporar en la masa de reacción cantidades relativamente pequeñas de un ácido dicarboxílico α, β -etilenicamente insaturado tal como ácido maleico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido itacónico, ácido cloromaleico y similares. Cuando son obtenibles también pueden utilizarse los anhídricos de estos ácidos. Estos ácidos dicarboxílicos α, β -etilenicamente insaturados pueden utilizarse ya sea solos o en combinación uno con el otro en el poliéster de ácido diglicólico. La cantidad de estos ácidos dicarboxílicos utilizados con el ácido diglicólico puede estar presente en cantidades suficientes para proveer un contenido de reacción de hasta aproximadamente 25 mol % y preferiblemente 10 mol % del ácido dicarboxílico α, β -etilenicamente insaturado en donde dichos porcentajes molares son en base a los moles totales de todos los ácidos dicarboxílicos presentes.
- Al poner en práctica el procedimiento de la presente

- invención se puede utilizar como material catalítico trióxido de antimonio en una cantidad que varia entre aproximadamente 0,1% y 0,5%, en peso, en base al peso del ácido diglicólico, Se prefiere utilizar entre aproximadamente 0,05% y 0,25%, en peso, del trióxido de antimonio, en base al peso del ácido diglicólico. La reacción de esterificación puede llevarse a cabo a una temperatura entre aproximadamente 125°C y 250°C y preferiblemente entre aproximadamente 150°C y 225°C. De manera de obtener el poliéster de elevado peso molecular de la presente invención, la reacción de esterificación se lleva a cabo en tres etapas. Las gamas de temperatura señaladas anteriormente aquí son aplicables a todas las tres etapas. En la primera etapa el calentamiento puede llevarse a cabo durante un periodo de aproximadamente 1 a 5 horas a aproximadamente 175°C bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o dióxido de carbono. En la primera etapa, se utiliza generalmente presión atmosférica. En la segunda etapa, la presión en el sistema se reduce a aproximadamente 1,5 mm de mercurio y el calentamiento se lleva a cabo durante un periodo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas. Generalmente la temperatura es de aproximadamente 175°C. En la tercera etapa, se aplica un vacío más elevado (presión inferior) en el orden de magnitud de aproximadamente 0,4 mm de mercurio y el periodo de tiempo es generalmente entre aproximadamente 2 horas y 36 horas hasta que se produce una fusión muy viscosa. En la primera etapa se prefiere continuar el calentamiento durante un periodo que varia entre aproximadamente 2 horas y 3-1/2 horas. En la segunda etapa se prefiere utilizar un tiempo de calentamiento entre aproximadamente 15 horas y 18 horas y en la tercera etapa se prefiere utilizar un tiempo de calor

tamiento de entre aproximadamente 6 horas y 24 horas. La temperatura seleccionada variará inversamente con el tiempo, es decir, cuando más elevada la temperatura, más corto el intervalo de tiempo y viceversa.

5. Para que el concepto de la presente invención pueda ser más completamente entendido, se proporcionan los siguientes ejemplos en donde todas las partes son partes en peso a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

10. En un reactor apropiado de polimerización, equipado con un tubo T de manera que puede introducirse un burbujeador capilar a través de un orificio y los volátiles eliminarse a través de otro orificio, se introdujo una mezcla de 26,8 partes de ácido diglicólico (0,20 mol) (recristalizado en agua utilizando carbón vegetal descolorizante) y 0,040 partes de trióxido de antimonio. La mezcla de estos dos componentes se lavó en el recipiente de polimerización con 24,8 partes de etilenglicol (0,40 mol) que había sido purificado mediante tratamiento con sodio bajo nitrógeno seguido por destilación.
15. Se insertó un burbujeador capilar en el reactor de polimerización a través de un sello de goma de manera que el fondo del burbujeador estaba por encima del líquido en el recipiente de reacción. El sistema se purgó con argón y luego se sumergió en un baño de arena de lecha fluidificada calentado a 175°C. El recipiente se reguló hasta que la arena estaba justo por encima del nivel de los reaccionantes, y luego el tubo capilar se empujó hacia el fondo del líquido.
20. Los volátiles se separaron por destilación del reactor a través del orificio lateral y se recogieron en una trampa.
25. Luego de 2-3/4 horas a 175°C se redujo gradualmente de manera

- 30.

- que luego de 45 minutos la presión había alcanzado 1,5 mm de mercurio. La reacción se continuó durante 16-1/2 horas bajo estas condiciones. Luego el recipiente de reacción se sumergió hasta su cuello, y la presión se redujo adicionalmente hasta
5. aproximadamente 0,4 mm de mercurio. Luego de 8-1/2 bajo estas condiciones, la reacción se descontinuo. El producto produjo un material gomoso claro de color castaño oscuro que tenía una viscosidad inherente en sesquihidrato de hexafluoroacetona de 0,78 (0,5% de concentración, 30°C). El polímero también era
10. soluble en cloroformo.

Análisis: Calculado para $C_6H_8O_5$: C 45,00; H 5,04

Hallado: C 44,61; H 5,04

EJEMPLO 2

- En un recipiente apropiado de polimerización equipado como en el ejemplo 1, se introdujo una mezcla de 26,8 partes
15. (0,20 mol) de ácido diglicólico, 0,040 partes de trióxido de antimonio y 30 partes de 1,3-propilenglicol (0,40 mol) que había sido destilado bajo ácido. El sistema se purgó con argón y la mezcla se calentó durante 2 horas a 175°C luego de lo
20. cual la presión se redujo en un periodo de 25 minutos a 1 mm. La reacción se continuó durante 15-1/2 horas bajo estas condiciones. El tubo luego se insertó en el baño lo más posible y la presión se redujo adicionalmente hasta 0,4-0,5 mm. El calentamiento se continuó hasta aproximadamente 175°C bajo estas
25. condiciones de presión reducida durante 24-1/2 adicionales para producir un producto de color ámbar muy viscoso. Luego de enfriar la mezcla de reacción, se recuperan 24,2 partes de un polímero, fuerte, flexible y opaco. Este material tenía una viscosidad inherente de 0,65 en sesquihidrato de hexafluoro-
30. acetona (0,5% de concentración, 30°C).

Análisis: Calculado para $C_7H_{10}O_5$:

C, 48,27; H 5,79. Hallado: C 48,18; 47,71; H, 5,52, 5,77.

EJEMPLO 3

5. Se siguió el procedimiento del ejemplo 1 nuevamente pero en este caso se introdujeron en el recipiente de reacción de polimerización 13,4 partes (0,10 mol) de ácido diglicólico 0,020 partes de trióxido de antimonio y 16,7 partes de 1,2-propanodiol (0,22 mol, tratado con sodio bajo argón destilado).
10. Luego de 3 horas a 175°C y presión atmosférica bajo una manta de gas argón, la presión se redujo gradualmente y la reacción se continuó durante 24 horas adicionales a 0,3 mm de mercurio con el argón lentamente burbujeado a través de la mezola de reacción. El producto era un material de color ámbar, gomoso y
15. transparente con una viscosidad inherente de 0,68 en sesquihidrato de hexafluoro-acetona (0,5% de concentración, 30°C).
Análisis: Calculado para $C_7H_{10}O_5$: C 48,27; H 5,79: Hallado : C 48,15; H 5,75.

EJEMPLO 4

20. Se siguió el procedimiento del ejemplo 1 nuevamente excepto que se introdujeron en el recipiente de polimerización 25,20 partes de ácido diglicólico (0,188 mol), 1,40 partes de ácido fumárico (0,012 mol) y 0,040 partes de trióxido de antimonio seguido por la adición de 30 partes de 1,2-propanodiol
25. (0,40 mol). La carga se calentó a 175°C durante 2-1/2 horas bajo una manta de gas argón. La presión luego se redujo en un periodo de 20-30 minutos a aproximadamente 1 mm de mercurio y luego la reacción se continuó a 175°C durante 16 horas. El recipiente de reacción se sumergió lo más particable posible en
30. el baño de arena y la presión se redujo adicionalmente a 0,4-

0,5 mm de mercurio. El calentamiento se continuó bajo estas condiciones durante 15 horas, adicionales. El producto así producido era de color ámbar pálido, claro y gomoso y tenía una viscosidad inherente de 0,42 en sesquihidrato de hexafluoro-acetona (0,5% de concentración, 30°C). Un análisis por resonancia magnética nuclear indicó un 3,6 mol por ciento del fumarato.

EJEMPLO 5

Se repitió el ejemplo 4 en todos los detalles esenciales salvo que se utilizaron 5 mol por ciento de ácido fumárico. El análisis del producto por resonancia magnética nuclear indicó 4,2 mol por ciento de unidades de fumarato.

EJEMPLO 6

Se repitió el ejemplo 4 nuevamente en todos los detalles esenciales salvo que se utilizaron 10 mol por ciento de ácido fumárico. Un análisis de resonancia magnética nuclear indicó 7,3 mol por ciento de fumarato en el polímero resultante. La viscosidad intrínseca de este producto era de 0,77 cuando se midió en una solución de 0,5% de sólidos del polímero en sesquihidrato de hexafluoro-acetona a 30°C.

EJEMPLO 7

Se siguió el procedimiento del ejemplo 1 en todos los detalles salvo que se utilizó una mezcla de 25,5 partes de ácido diglicólico (0,190 mol), 1,16 partes de ácido maleico (0,010 mol) y 0,040 partes de trióxido de antimonio y 30 partes de 1,2-propanodiol (0,40 mol). El periodo de calentamiento inicial era de 3 horas a 175°C, y la presión atmosférica bajo una manta de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se calentó durante 7-1/2 horas a 0,3-0,5 mm de mercurio. El producto resultante era un sólido claro, rojizo, cauchoso, que

5. tenía una viscosidad inherente de 0,40 (0,5% de concentración 30°C). Análisis por resonancia magnética nuclear demostró que el ácido maleico había sido mayormente isomerizado para formar ésteres de fumarato. La porción molecular de ácido insaturado total presente era de aproximadamente 2,6 mol por ciento y la relación de fumarato a maleato era de aproximadamente 4,5:1.

EJEMPLO 8

10. Se repitió el procedimiento del ejemplo 1 en todos los detalles salvo que el orificio lateral se calentó para facilitar la eliminación del butanodiol usado en este ejemplo. En el recipiente de reacción se introdujeron 26,8 partes de ácido diglicólico (0,20 mol), 0,040 partes de trióxido de antimonio y 36,0 partes de 1,4-butanodiol (0,40 mol redestilado).

15. La carga se calentó bajo una purga de nitrógeno durante 2 horas a 175°C antes de que la presión se redujo a 0,8 mm de mercurio. La reacción se dejó continuar a 175°C y 0,5-0,8 mm durante 23 1/2 horas. Durante las últimas 7-1/2 horas, el recipiente de polimerización se sumergió hasta su cuello en el baño a 175°C.

20. Al término de la reacción la mezcla de polimerización se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Un enfriamiento adicional en el nitrógeno de líquido liberó la mayoría del polímero totalizando 36,5 partes (teóricamente 37,6 partes) del recipiente de vidrio; parte de polímero adicional se adhirió fuertemente al

25. recipiente de vidrio y no se recuperó. El polímero así recuperado se disolvió en cloroformo y la solución se filtró. Luego de diluirse siete veces la solución filtrada con acetona, el polímero precipitado se recuperó por filtración, se lavó

30. con acetona y se secó hasta un peso constante de 40-45°C bajo

presión reducida. El polímero tenía una viscosidad inherente de 0,65 (0,5% de concentración en cloroformo a 30°C), y un punto de fusión de 77°C. (Análisis térmico diferencial).

Análisis: Calculado para $C_8H_{12}O_5$: C 51,06; H 6,43. Hallado: C 51,03; H 6,17.

5.

EJEMPLO 9

En este ejemplo el recipiente de reacción utilizado en el ejemplo 1 se modificó con un tubo de brazo lateral de orificio ancho calentado de manera que el orificio de salida no sería taponado con el exceso de diol. Se introdujo en este

10.

recipiente de reacción modificado una mezcla compuesta de 16,8 partes de ácido diglicólico, (0,125 mol), 29,5 partes de hexametilenglicol (0,25 mol), y 0,025 partes de trióxido de antimonio. Luego de haberse calentado la mezcla de reacción

15.

durante 2 horas a 175°C la presión se redujo gradualmente a 0,8 mm de mercurio y el recipiente de polimerización se dejó bajar en el baño de arena de manera de mantener una evolución uniforme de exceso de diol. Luego de haberse eliminado la masa del exceso de diol, la presión se redujo adicionalmente a

20.

0,2-0,3 mm y la reacción se continuó hasta que se obtuvo una fusión muy viscosa. El polímero resultante, nebuloso, fuerte y de color ámbar tenía una viscosidad inherente de 0,70 en cloroformo (0,5% de concentración, 30°C). Reprecipitación de este material se efectuó enfriando en una solución de acetona

25.

del polímero a menos de 78°C y luego eliminando la acetona bajo presión reducida a -50°C a -60°C. El residuo aterronado se secó adicionalmente bajo presión reducida a temperatura ambiente. Análisis: Calculado para $C_{10}H_{16}O_5$:

C 55,54; H 7,46. Hallado: C 54,97; H, 7,43.

30.

EJEMPLO 10

- Una solución del polímero preparado de acuerdo con el ejemplo 3, es decir, el poliéster de 1,2-propileglicol y ácido diglicólico, se preparó disolviendo 0,9 partes de dicho polímero y 0,045 partes de benzofenona en 3 volúmenes de sesquihidrato de hexafluoro-acetona. Se moldeó una película a partir de esta solución, se secó en aire, y se irradió durante 12 horas con una lámpara de ultravioleta Hanovia de 100 vatios a una distancia de 8,25 cm. Luego de la irradiación, la película fuerte auto-soportante se volvió muy dilatada en sesquihidrato de hexafluoro-acetona pero no se volvió a redisolverse.

EJEMPLO 11

- El polímero preparado de acuerdo con el ejemplo 4 (1 parte) se disolvió en 1,5 volúmenes de acetona juntamente con 0,010 partes de peróxido de benzoilo. Una película moldeada a partir de esta solución se secó en aire y se curó durante 1 hora a 100°C en un horno bajo vacío. La película curada se volvió muy dilatada en cloroformo pero no se disolvió, mientras que el polímero no entrecruzado es soluble en cloroformo.

EJEMPLO 12

- Se repitió el ejemplo 11 en detalles esenciales salvo que se agregó a la solución 0,05 partes de dimetacrilato de etilenglicol. También se moldeó una película a partir de esta solución, se secó en aire y se curó durante 1 hora a 100°C en un horno bajo vacío. La película se volvió muy dilatada en cloroformo pero no se disolvió, si bien, como en el ejemplo 11, se observó que el polímero no entrecruzado era soluble en cloroformo.

- Las resinas de poliéster de la presente invención pueden utilizarse para producir un dispositivo para la administración de una dosis predeterminada de una droga.

Las composiciones polímeras biodegradables de la presente invención son particularmente útiles para formular composiciones farmacéuticas. Ilustrativos de tales compuestos farmacológicamente activos que pueden emplearse incluyen los siguientes: nitroglicerina, agentes anti-virósicos, triamcinolón acetónida, enzimas, es decir, estreptoquinasa, papaína, aspariginasa, etc., nitroimidazol, nitrofurantoina, 17 α -etil-17 β -hidroxi-5(10)-estren-3-ona, clorhidrato de α -ciclohexil- α -fenil-1-piepridin-propanol, pilocarpina, acetazolamida, prostaglandinas, y dietilcarbamazina.

Para un ejemplo específico, los regímenes de dosificación de los compuestos biológicamente activos aquí recitados no son proporcionados. Sin embargo, estos materiales son bien conocidos y los regímenes de dosificación están establecidos para los mismos en diferentes aplicaciones. A través de la aplicación de este conocimiento, aquellos expertos en el arte pueden formular posiciones biológicamente activas de liberación controlada de acuerdo con la presente invención.

Medicina, medicamentos y otras composiciones biológicamente activas incluyendo drogas pueden ser incorporadas en un dispositivo que comprende los ésteres de ácido polidiglicólico de la presente invención mediante diversas técnicas tales como por métodos de solución, métodos de suspensión o prensado por fusión.

Por ejemplo, 52 mg de clorhidrato de pilocarpina fueron disueltos en alcohol etílico al 95% (0,5 m.) y 0,5 ml de esta solución se agregó a una solución de poli-(1,4-butilendíglicolato) (0,95 g de polímero disuelto en 3 ml de cloroformo). La solución resultante se moldeó en una película y luego de secar en aire y luego bajo vacío, la película era nebulosa,

fuerte y estirable en frío.

5. Como un intento alternativo, clorhidrato de pilocarpina finamente molido, (50 mg) se agregó a una solución del polímero, como en el método anterior, excepto que el clorhidrato estaba en suspensión. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una buena dispersión y la dispersión luego se moldeó en una película y se secó como antes.

10. La película del método de la solución aquí señalado se cortó en trozos grandes y se colocó entre hojas de aluminio separadas por tiras de 0,15 mm. La "intercalación" se presó entre placas de acero revestidas con cromo a una temperatura de plancha de aproximadamente 100°C durante 30 segundos luego de precalentar durante 3 minutos. La intercalación se dejó reposar durante la noche en un desecador para dejar al polímero tiempo para cristalizarse.

15. Pueden producirse varios otros dispositivos suministradores a partir de estas composiciones de poliéster para administrar drogas mediante diversas maneras. Por ejemplo, un dispositivo intrauterino para liberar un agente contra la fertilidad a un régimen controlado durante un período prolongado de tiempo; un vendaje medicinal para uso en la administración continua de cantidades controladas de drogas sistemáticamente activas durante un período prolongado de tiempo por absorción a través de la piel del cuerpo externo o mucosa; una tira que puede insertarse entre la encía y la mejilla de manera que pueda efectuarse la absorción del medicamento a un intervalo predeterminado a través de la mucosa bucal hacia la corriente de sangre. Las drogas también pueden incorporarse en partículas finas de estas resinas de poliéster y luego puede inyectarse parenteralmente una inyección de estas partículas, subcutánea.
- 20.
- 25.
- 30.

mente, intramuscularmente, etc., en cuyo sitio el polímero lentamente sería biodegradado y liberaría la droga mediante un periodo prolongado de tiempo. Pueden contemplarse otros métodos de administración de droga y aquellos expertos en la materia podrán producir dispositivos de liberación controlada a través de estas composiciones de acuerdo con la presente invención.

5. Un regimen de dosificación continuo efectivo para terapia de glaucoma con clorhidrato de pilocarpina es aproximadamente 20 µg por hora y una cantidad predeterminada es incorporada en un dispositivo tal como un tapón de los poliésteres de la presente invención en la forma de un disco circular delgado. Se cree que el tapón se biodegrada solamente en la superficie, gastandose así gradualmente y simultáneamente liberando la droga de manera que el área de liberación permanece substancialmente constante durante la degradación. Puede derivarse una expresión simple que relaciona el área, espesor, concentración de droga, densidad, y el régimen de dosificación de la vida esperada del tapón, es decir, el tiempo requerido para completamente biodegradarse. Este simple expresión es la siguiente:

$$t = \frac{L A C \acute{o}}{48 d}$$

donde t = vida de tapón en días

L = espesor de tapón en micrones

25. A = área de tapón en cm²

C = concentración de droga, % en volumen

ó = densidad de la droga, g/cc

d = régimen de liberación, Mg/hr.

30. Los valores de vida/concentración fueron calculados para un tapón modelo con un área superficial total de 1,5 cm²

y un espesor de 1 mm, suministrando una droga con una densidad de unidad a un régimen de 20 µg por hora.

<u>Vida</u>	<u>Concentración de droga, % en Volumen</u>
1 día	0,64
5. 1 semana	4,48
7,8 días	5,0
1 mes (30 días)	19,2
3 meses	57,6

10. Así, dependiendo del tiempo de biodegradación del polímero, podría ser posible obtener dosificaciones razonables variando la concentración de la droga en una gama práctica.

15. Ciertos de los poliésteres de la presente invención tendrán características elastómeras mientras que otros poliésteres de la presente invención, con puntos superiores de fusión y cierta medida de cristalinidad, pueden formarse en filamentos que describan excelente resistencia a la tracción y así son utilizables individual o colectivamente, tal como en forma prensada, tal como una sutura o ligadura estéril. Adicionalmente, estos materiales de poliéster de diglicolato de

20. la presente invención pueden utilizarse como un material de recubrimiento sobre suturas y ligaduras ya sea como fibras individuales o estructuras prensadas. Por ejemplo, el poli(1, 4-butillendiglicolato) preparado de acuerdo con el ejemplo 8 que tiene un punto de fusión en la vecindad de 77°C sería

25. útil para utilizar en la preparación de una fibra de sutura dado que este material polímero es un polímero cristalino y para este propósito se desea que el material polímero tenga por lo menos una cierta medida de cristalinidad. Cuando los poliésteres de la presente invención deben ser utilizados como un recubrimiento prensado para mejorar las característi-

30.

- cas de nudo de la sutura o ligadura, el material polímero se disuelve en un solvente apropiado tal como cloroformo y el filamento y la estructura trenzada se recubren con la solución del polímero por inmersión, cepillado, rociado y similares y el solvente luego es evaporado, depositando así una película del polímero sobre los filamentos o la trenza. Los polímeros de fusión más bajo de la presente invención son particularmente buenos para recubrir las ligaduras y suturas de manera de impartir el grado deseado de lubricidad a las mismas. Este recubrimiento puede aplicarse a las suturas y ligaduras de ácido poliglicólico. Otro material de sutura tal como aquel hecho a partir de polietilentereftalato también puede recubrirse con películas de los polímeros de la presente invención.
- 5.
- 10.

- El siguiente ejemplo ilustra un método para recubrir filamentos de ácido poliglicólicos trenzados con poliésteres de diglicolato.
- 15.

EJEMPLO 13

- Una trenza filamentaria de ácido poliglicólico se recubrió por inmersión con el poli(etilen diglicolato) del ejemplo 1 haciendo pasar la trenza a través de ya sea una solución al 1%, 2% ó 4% (peso/volumen) de diglicolato en cloroformo. La trenza húmeda se secó a temperatura ambiente para volatilizar el solvente y dejar 0,93% a 4,6% en peso, de recubrimiento (en base al peso de la trenza) del poli(etilendiglicolato) depositado en la superficie trenzada. Otros poli(alquilen diglicolatos) y copolímeros de diglicolato fueron recubiertos en trenza de PGA de manera similar.
- 20.
- 25.

- Ensayos de nudo comparativos se hicieron con trenza recubierta con poli(alquilen diglicolato), trenza recubierta con cera de abeja, y un control de ácido poliglicólico no re-
- 30.

- cubierto. Estas evaluaciones se llevaron a cabo enlazando la trenza alrededor de una varilla rígida, moldeando un nudo en la parte superior de la trenza y estimando subjetivamente la facilidad relativa con la cual el nudo podría deslizarse hacia abajo a través de la longitud de la trenza y ajustarse alrededor de la varilla. En estos ensayos, se observó una mejora en el deslizamiento aproximadamente equivalente a la cera de abeja para poli[1,2-propilen diglicolato fumarato maleato], poli[1,2-propilen diglicolato fumarato], poli[1,3-propilen diglicolato], y poli[etilen diglicolato].

- Además de utilizar los poliésteres de ácido diglicólico de la presente invención como dispositivos para alimentación continua controlada de una dosis predeterminada de una droga y el uso para preparar filamentos para suturas y ligaduras en un estado estéril, el uso de los ésteres de ácido polidiglicólico como un recubrimiento para suturas y ligaduras diglicólico para preparar productos sólidos moldeando o maquinando de manera de producir broches ortopédicos, clavijas y similares, o productos fibrilares hechos de filamentos de los ésteres de ácido poliglicólico pueden tejerse o trenzarse para uso como vendajes para quemaduras, vendajes de gasa y similares.

NOTA

- 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 Estados Unidos número 418.138 de 21 de noviembre de 1973, aco

giendose 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 INVENCION por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA RESINA DE POLIÉSTER, caracterizandose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar una resina de poliéster, caracterizado porque comprende calentar, a una temperatura entre 125 y 250°C aproximadamente, ácido diglicólico y un glicol no impedido estericamente, en presencia de 0,01 a 0,5% en peso aproximadamente, basado en el peso de ácido diglicólico, de trióxido de antimonio, hasta que se obtiene un poliéster que tiene un peso molecular suficientemente alto para proporcionar un material polimérico que posee propiedades formadoras de película auto-soprtantes.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar adicionalmente en la resina de poliéster hasta 25 moles % de por lo menos un ácido dicarboxílico α, β -etilénicamente insaturado, basado en el total de moles de todos los ácidos dicarboxílicos presentes.

3.- Procedimiento para preparar una resina de poliéster, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 27 AGO. 1976
AMERICAN CYANAMID COMPANY.

HÓMEZ ABESO Y HUDET

Asesores L. García Fernández

