



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 269 925**

(51) Int. Cl.:

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/06 (2006.01)

C08G 63/78 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03254121 .1**

(86) Fecha de presentación : **27.06.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1375557**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

(54) Título: **Procedimiento de polimerización que usa iniciadores mono- y di-funcionales para preparar copolímeros polilactona de cristalización rápida.**

(30) Prioridad: **28.06.2002 US 185078**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

(73) Titular/es: **ETHICON, Inc.**
U.S. Route 22
Somerville, New Jersey 08876, US

(72) Inventor/es: **Newman, Hugh D., Jr.;**
Jamiolkowski, Dennis D.;
Andjelic, Sasa;
Bezwada, Rao S. y
Kelly, Brian M.

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 polimerización que usa iniciadores mono- y di-funcionales para preparar copolímeros polilactona de cristalización rápida.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar copolímeros de polilactona absorbibles adecuados para su uso en dispositivos médicos implantables, incluyendo dichos procedimientos incluyen el uso de iniciadores de polimerización tanto monofuncionales como difuncionales, conocidos de otra manera como agentes de control del peso molecular, a polímeros preparados por dichos procedimientos y a dispositivos médicos preparados a partir de dichos polímeros.

Antecedentes de la invención

Se conocen homopolímeros y copolímeros de *p*-dioxanona (PDO) para su uso en los campos de dispositivos médicos y farmacéutico debido a su baja toxicidad, suavidad y flexibilidad. Se ha sugerido el homopolímero poli(*p*-dioxanona) (PDS) en particular como un polímero absorbible para su uso en dispositivos quirúrgicos sintéticos. En los primeros años de la década de 1980 los cirujanos usaron el homopolímero PDS en forma de una sutura quirúrgica de monofilamento. Desde esa época, se han descrito muchos copolímeros de *p*-dioxanona para su uso en dichos dispositivos. Las suturas de monofilamento quirúrgicas basadas en un copolímero preparado a partir de carbonato de trimetileno (TMC), glicolida (GLY) y monómero de *p*-dioxanona (PDO) están disponibles actualmente para su uso. Los materiales poliméricos basados en PDO pueden también moldearse por inyección en varios dispositivos quirúrgicos no filamentosos tales como grapas quirúrgicas y cierres para su uso en, por ejemplo, reparaciones de menisco. Estos artículos quirúrgicos obtienen una gran ventaja de la dureza general mostrada por esta familia de homopolímeros y copolímeros conocidos hasta este momento.

Se pensó que los copolímeros de bloque de segmento compuestos de *p*-dioxanona y glicolida (a una proporción molar de PDO:GLY de aproximadamente 90:10) eran polímeros potencialmente adecuados para su uso como una sutura de monofilamento "blanda" que tiene un perfil de retención de resistencia a rotura (BSR) similar a las suturas Vicryl®, disponibles en Ethicon, Inc. Sin embargo, se descubrió que estos copolímeros cristalizaban de forma relativamente lenta por enfriamiento a partir del producto de fusión, haciendo el procedimiento de fabricación de fibras más difícil y desafiante, y por tanto dificultando la conversión de dichos polímeros en suturas de monofilamento "blandas". Sería ventajoso, entonces, determinar los parámetros del procedimiento de polimerización necesarios para producir dichos polímeros que tienen propiedades adecuadas para la conversión en suturas de monofilamento "blandas", así como otros dispositivos médicos implantables. La presente invención proporciona dichos procedimientos, polímeros preparados por dichos procedimientos y que tienen propiedades únicas, y dispositivos médicos preparados a partir de dichos polímeros.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de polimerización para preparar copolímeros de polilactona absorbibles, en el que se pone en contacto de aproximadamente el 2 al 80 por ciento en moles de un primer monómero de lactona que comprende glicolida y de aproximadamente el 98 al 20 por ciento en moles de un segundo monómero de lactona diferente a la glicolida con un iniciador de polimerización monofuncional y un iniciador de polimerización difuncional, a una proporción molar de iniciador monofuncional a difuncional que varía de 60:40 a 40:60, y la glicolida y el segundo monómero de lactona están en presencia de los iniciadores de polimerización monofuncionales y difuncionales en condiciones eficaces para copolimerizar los monómeros, proporcionando de este modo el copolímero de polilactona absorbible. Cuando se fabrican dispositivos médicos a partir de ciertos polímeros preparados por dichos procedimientos, la velocidad de cristalización durante la formación del dispositivo es al menos aproximadamente 2 veces más rápida, y preferiblemente mayor de aproximadamente 10 veces más rápida, que la velocidad de cristalización cuando se usa para formar el dispositivo un polímero de polilactona preparado por un procedimiento de polimerización sustancialmente similar o igual, pero utilizando el iniciador de polimerización monofuncional o difuncional solo. Por tanto, la presente invención proporciona velocidades de cristalización aumentadas comparadas con un procesamiento convencional, tomadas en las mismas o similares condiciones o técnicas de medida. La invención también se refiere a copolímeros de polilactona absorbibles preparados por procedimientos de la presente invención y a dispositivos médicos que comprenden dichos copolímeros.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una serie de representaciones a diversas temperaturas de cristalización del diámetro de la esferulita frente al tiempo para la cristalización isotérmica del copolímero ID.

La Figura 2 es una representación de las proporciones de crecimiento esferulítico obtenido experimentalmente, dD/dt (micrómetro/min), obtenidas a diversas temperaturas de cristalización isotérmica para los copolímeros 1A-1E y el homopolímero PDS y la relación esperada basándose en la teoría de Hoffman-Lauritzen (véase Hoffman, J.D., Davis, G.T., Lauritzen, J.I., 1976, Treatise on Solid State Chemistry, Hannay NB, editor, Plenum Press: New York, Capítulo 7).

La Figura 3 es una relación semi-logarítmica de las proporciones de nucleación (dN/dt) frente a la temperatura de cristalización para los copolímeros 1A-1E.

La Figura 4 muestra imágenes de Microscopía Óptica en Fase Caliente de los copolímeros 1A-1D, capturadas después de 60 minutos de cristalización isotérmica a 40°C.

La Figura 5 es un rastro DSC no isotérmico, incluyendo un valor de pendiente, obtenido durante la cristalización del producto fundido de copolímero 1C a una velocidad de enfriamiento constante de 0,5°C/minuto.

Descripción detallada de la invención

Se descubrió que las propiedades de las fibras de monofilamento producidas a partir de copolímeros de polilactona que comprenden glicolida copolimerizada con un segundo monómero de lactona diferente a la glicolida, incluyendo fuerza de la fibra, dureza y retención de resistencia a la rotura, variaban dependiendo de si la reacción de polimerización usada para preparar los copolímeros se iniciaba con iniciadores monofuncionales o iniciadores difuncionales. Ahora se ha descubierto inesperadamente que el uso de una combinación de iniciadores de polimerización monofuncionales y difuncionales en los procedimientos de polimerización, por ejemplo, polimerización de anillo abierto, puede proporcionar ciertos copolímeros de polilactona que, a su vez, proporcionan características de cristalización mejoradas durante la fabricación de ciertos dispositivos médicos preparados al menos en parte a partir de dichos copolímeros de polilactona.

Para producir un polímero de alto peso molecular por una polimerización de anillo abierto (ROP) de una manera oportuna, reproducible y económica, habitualmente se combina un catalizador con un iniciador mono o multifuncional. Estos iniciadores deseablemente son compuestos que contienen hidroxilo, habitualmente alcoholes primarios, que pueden usarse para generar polímeros lineales o ramificados. Si el iniciador contiene uno o dos grupos hidroxilo, producirá un material lineal. Se espera que tanto los iniciadores monofuncionales como los iniciadores difuncionales produzcan normalmente materiales lineales porque se produce una cadena, sin puntos de ramificación, a partir de cada molécula de iniciador. Si el iniciador contiene tres o más hidroxilos, se forman generalmente materiales ramificados. Se han usado diversos catalizadores para la polimerización de anillo abierto de lactonas. Están basados generalmente en metales e incluyen los titanatos y zirconatos orgánicos (vendidos por Dupont con el nombre comercial TYZOR). Se ha descubierto que los compuestos orgánicos de estaño tienen gran utilidad como catalizadores para la polimerización de anillo abierto de lactonas para aplicaciones médicas. Los catalizadores de estaño incluyen compuestos de Sn (IV) tales como óxido de dibutilestaño y compuestos de Sn (II) tales como cloruro de estaño. El octoato de estaño es particularmente ventajoso para su uso como un catalizador.

La polimerización se hace convenientemente por un procedimiento de masa, i.e. sin disolvente, aunque se puede realizar también en solución. La polimerización se realiza habitualmente en fusión, es decir, por encima de los puntos de fusión de los diversos monómeros que componen el suministro, así como por encima del punto de fusión del polímero que se forma. En algunos casos especiales, la polimerización de anillo abierto de ciertas lactonas puede realizarse en estado sólido, es decir, por debajo del punto de fusión del polímero que se forma. Un ejemplo de lo último es la homopolimerización del *p*-dioxanona. Aunque la proporción molar de monómero total-iniciador total puede variar de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 10.000:1, variando el intervalo preferido de la proporción molar de monómero total-iniciador total para el polímero a usar en los procedimientos de moldeo por extrusión e inyección de aproximadamente 400:1 a aproximadamente 2.000:1. Esto es porque la cantidad de iniciador influye enormemente sobre el peso molecular de la resina formada. En ausencia de reacciones secundarias, cada molécula de iniciador genera de forma ideal una cadena de polímero. Cuanto más iniciador relativo esté disponible, mayor número de cadenas se formarán y por consiguiente será menor el peso molecular de la resina formada. En el intervalo preferido de la proporción molar de monómero total-iniciador total de aproximadamente 400:1 a aproximadamente 2.000:1, el peso molecular del polímero resultante es más adecuado para las aplicaciones de modelo por extrusión e inyección.

Los ésteres cíclicos, es decir, las lactonas, que funcionan como monómeros adecuados, se pueden seleccionar entre el grupo que comprende anillos pequeños, especialmente anillos de 5, 6 y 7 miembros. Son de utilidad particular las lactonas que contienen un heteroátomo, especialmente oxígeno, adyacente al carbono α . Los ésteres cíclicos de 6 miembros preferidos incluyen glicolida, L(-)-lactida, D(+)-lactida, meso-lactida y *p*-dioxanona. Una lactona de 7 miembros preferida es ϵ -caprolactona (epsilon-caprolactona). Las características del monómero adecuado para la presente invención incluyen aquéllas que proporcionen velocidades de reacción razonables en las condiciones de reacción adecuadas. Los polímeros que se forman son ventajosamente biocompatibles, haciéndolos adecuados para la fabricación de dispositivos médicos.

Uno de los procedimientos característicos para la preparación de poliésteres alifáticos ramificados y altamente funcionales puede implicar funcionalidades hidroxilo como grupos colgantes en una cadena de polímero. Véase, por ejemplo, el trabajo de M. Trollsas, J.L. Hedrick, D. Mecerreyes, Ph. Dubois, R. Jerome, H. Ihre, y A. Hult, en *Macromolecules* 1998, 31, 2756. Estas moléculas que contienen una pluralidad de grupos hidroxilo colgantes pueden servir como macroiniciadores para la iniciación de monómeros que contienen anillos en una etapa de copolimerización posterior para preparar estructuras moleculares de injerto ramificado (tipo peine). De forma similar, los grupos hidroxilo de iniciadores multifuncionales pueden sustituirse completamente para producir polímeros en forma de estrella con dos, cuatro, cinco y seis brazos. Véase, por ejemplo, el trabajo de A. Schindler, Y.M. Hibionada, y C.G. Pitt en the

Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition 1982, 20, 319 así como el trabajo de C.A.P Joziassse, H. Grablowitz, y A.J. Pennings en Macromol. Chem. Phys. 2000, 201, 107.

Debido a su arquitectura molecular única, los compuestos ramificados muestran diferentes propiedades físico-químicas comparados con sus homólogos lineales. Se reconoce generalmente que las ramificaciones largas pueden disminuir la viscosidad, mejorando de este modo la procesabilidad en algunos casos, y aumentan la elasticidad, mientras que las ramificaciones de cadena corta afectan predominantemente a la cristalinidad. Por ejemplo, F. Tasaka, Y. Ohya, y T. Ouchi (Macromolecules 2001, 34, 5494) injertan l-lactida polimerizada (LA) en masa usando $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ en la presencia de poli[(Glc-Ser)-LA] que tiene un grupo hidroxilo colgante como macroiniciador. Tales polímeros tipo peine obtenidos mostraron una reducción sustancial en la cristalinidad comparados con poli(L-lactida), PLLA (15-22% vs. 55%) lineal. Se detectó una disminución brusca tanto en la temperatura de transición vítrea (40-43°C vs. 65°C) como en el punto de fusión (135-140°C vs. 167°C). Debido a la cristalinidad más baja, las propiedades biológicas también se ven afectadas. Se descubrió que la velocidad de degradación *in vitro* de PLLA tipo peine era significativamente más rápida que la de PLLA lineal.

La reología de un polímero fundido incluso dentro de una estructura o química, referida al procesamiento y fabricación, está influida por muchos factores tales como el peso molecular y la distribución del peso molecular, la arquitectura del polímero y la mezcla. En particular, las ramificaciones de cadena larga tienen una contribución significativa. Aunque la limitación de la síntesis a materiales lineales ayuda a simplificar los problemas de procesamiento y fabricación que podrían surgir debido a las contribuciones que aportarían las ramificaciones a la reología del producto de fusión, los problemas de cristalización son independientes de los materiales ramificados. Aunque no se desea limitarse por la teoría científica, los polímeros ramificados frecuentemente son más difíciles de cristalizar cuando se comparan con materiales no ramificados (lineales) del material.

Volviendo a los materiales lineales, se ha encontrado uso extensivo a los iniciadores mono o difuncionales, a los que ya se hecho referencia, en la producción de polímeros útiles para producir dispositivos quirúrgicos absorbibles. Se han usado dioles en "pre-polimerizaciones" de anillo abierto para producir α,ω -dihidroxi macroiniciadores (alfa, omega-dihidroxi macroiniciadores) que se usan después en una copolimerización posterior para producir polímeros con distribuciones de secuencia especiales. Esta adición secuencial ROP, en la que se añade una parte de suministro del monómero en una etapa posterior, es un procedimiento para preparar los así llamados copoliésteres de bloque segmentados. Un ejemplo es un copolímero de glicolida/epsilon-caprolactona que ha disfrutado de un éxito comercial considerable. Véase R.S. Bezwada, D.D. Jamiolkowski, y col., "MONOCRYL™ Suture, a New Ultra-Pliable Absorbable Monofilament Suture" Biomaterials, 16 (15), 1141-1148 (1995).

Dentro del alcance de la presente invención está el uso de iniciadores mono o difuncionales en polimerizaciones de anillo abierto de adición secuencial en las que el suministro de monómero se añade en orden. Es decir, se permite que entren porciones del monómero total en el reactor en secuencia o en etapas múltiples, de forma opuesta a añadir todo el monómero de una vez. También están dentro del alcance de la presente invención los procedimientos de polimerización en los que el monómero se añade al reactor sustancialmente en una etapa sencilla al comienzo de la polimerización. En todos los casos, debe entenderse que los monómeros empleados pueden añadirse al reactor en forma de sólidos, en el caso de que los monómeros sean de hecho sólidos a temperatura ambiente, o en forma de líquidos fundidos. Si la reacción se realiza en presencia de un disolvente, los monómeros pueden añadirse en solución. También está dentro del alcance de la presente invención los procedimientos de polimerización en los que los iniciadores se añaden en orden o se añaden independientemente como función del tiempo.

En ausencia de transesterificación, las distribuciones del peso molecular pueden ser ligeramente diferentes. Por ejemplo, se esperan valores de M_w/M_n de 2 y 1,5 para polímeros preparados con iniciadores mono y di-funcionales, respectivamente. En presencia de transesterificación sustancial, un valor de dos es aproximado para ambos tipos. Asimismo, la distribución de la secuencia de monómeros en copolimerizaciones puede también diferir ligeramente. Se investigó el uso de alcoholes mono y di-funcionales al estudiar el efecto de la funcionalidad del iniciador en la adición secuencial ROP de lactonas. Podría esperarse que las propiedades de polímeros preparados usando una mezcla de iniciadores monofuncionales y difuncionales se encontraran entre los extremos mostrados por materiales basados sólo en iniciadores mono o difuncionales. Contrariamente a tal suposición, se descubrió que emplear una mezcla de iniciadores mono y difuncionales puede producir estructuras que son inesperadamente diferentes y que tienen propiedades muy ventajosas. Incluyen características de cristalización mucho más rápida, con un impacto resultante en la procesabilidad, y comportamiento mecánico y biológico potenciado.

Los iniciadores de polimerizaciones de anillo abierto de lactona pueden ser, en las condiciones correctas, alcoholes alifáticos, fenoles, tioles o mercaptanos, tiofenoles, o aminas. Los alcoholes, por supuesto, poseen grupos hidroxilo, mientras que los tioles poseen grupos sulfhidrilo. Los alcoholes y aminas pueden ser primarios, secundarios o terciarios y pueden ser lineales o ramificados. Los alcoholes alifáticos, especialmente los alcoholes alifáticos primarios, son de particular utilidad. Los alcoholes alifáticos primarios de baja volatilidad son de incluso mayor utilidad. Una vez situados en el reactor, dichos iniciadores no se pierden fácilmente durante los ciclos de purga al vacío, permitiendo de este modo un control mucho mejor del peso molecular del polímero resultante en el procedimiento. Para los propósitos de la presente invención, en la determinación de si un iniciador se clasifica como un iniciador mono o di-funcional, sólo aquellos grupos funcionales capaces de iniciar polimerización de anillo abierto de lactona se considerarán como un grupo iniciador "funcional". Por tanto, los iniciadores pueden tener más de un grupo funcional y considerarse todavía que son un iniciador monofuncional para los propósitos de la presente invención. Por ejemplo, un iniciador puede

contener simultáneamente un grupo hidroxilo y un haluro. Como el hidroxilo es capaz de iniciar una polimerización de anillo abierto y el haluro no, dicho iniciador se consideraría monofuncional. Por tanto, para los propósitos de la presente invención, el 10-metoxioctanol ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) se considera monofuncional, aunque posea tanto un grupo hidroxilo como un grupo éter.

Los iniciadores monofuncionales preferidos son alcoholes alifáticos primarios C_4 o superiores, especialmente alcoholes alifáticos primarios lineales C_{10} o superiores tales como 1-dodecanol. Los alcoholes monofuncionales alifáticos primarios incluyen: 1-hexanol, 1-heptanol, 1-octanol, 1-nonanol, 1-decanol, 1-hendecanol, 1-dodecanol (alcohol laurílico), 1-tridecanol, 1-tetradecanol (alcohol miristílico), 1-pentadecanol, 1-hexadecanol (alcohol cetílico), 1-heptadecanol, 1-octadecanol (alcohol estearílico), y alcoholes monofuncionales alifáticos primarios tales como 10-metil-1-hendecanol (alcohol isolaurílico), 9-metil-1-hendecanol (alcohol anteisolaurílico), 12-metil-1-tridecanol (alcohol isomiristílico), 11-metil-1-tridecanol (alcohol anteisomiristílico), 14-metil-1-pentadecanol (alcohol isopalmitílico), 13-metil-1-pentadecanol (alcohol anteisopalmitílico), 16-metil-1-heptadecanol (alcohol isoestearílico), y 15-metil-1-pentadecanol (alcohol anteisoestearílico). Los alcoholes monofuncionales alifáticos primarios pueden estar multiramificados en la naturaleza tal como 2,6,10,14-tetrametil-1-pentadecanol ($\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}$, pristanol).

Algunos alcoholes grasos tienen un doble enlace (monoinsaturados). Su fórmula general es:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_2\text{OH}$. El doble enlace único puede encontrarse en posiciones diferentes: en el C-6: es decir, *cis*-6-octadecen-1-ol (alcohol petroselinílico), en el C-9 es decir, *cis*-9-octadecen-1-ol (alcohol oleílico) o en el C-11 es decir, *cis*-11-octadecen-1-ol (alcohol vaccenílico).

Algunos alcoholes tienen estructuras isoprenoides, tal como Geraniol, Farnesol, Geranilgeraniol, Solanesol, o Castaprenoles-Ficaprenoles. Estos alcoholes isoprenoides se conocen también como terpenoles o poliprenoles. Son moléculas importantes en la síntesis de diversos terpenos, la acilación de proteínas y la síntesis de vitaminas (Vitaminas E y K). El geraniol (del aceite de rosa), es un monoterpreno (2 unidades de isopreno), el farnesol (presente en pequeñas cantidades en aceites esenciales) es un sesquiterpreno (3 unidades de isopreno), el geranilgeraniol es un diterpreno. Se pueden obtener mono y sesquiterpenos por destilación por vapor de los tejidos de muchas plantas. Se conoce bien un tipo de alcoholes poliisoprenoides con una unidad saturada de isoprenoide (dolicol) por su importante papel como transportador glicosilo en la síntesis de polisacáridos en bacterias y animales (compuestos similares tienen la misma función en plantas).

Los iniciadores difuncionales contienen dos grupos o restos capaces de iniciar una polimerización de anillo abierto de lactona. Los grupos iniciadores difuncionales preferidos son compuestos C_4 o superiores que poseen dos grupos alcohol alifático primario, tales como 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,7-heptanodiol, 1,8-octanodiol, 1,9-nonanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanol, 1,16-hexadecanodiol, y especialmente dietilenglicol. El último es un ejemplo de un diol que contiene un heteroátomo adicional.

Puede ser necesario determinar la composición de los polímeros formados. Se conoce bien el uso de RMN (resonancia magnética nuclear) para dilucidar la estructura. Debido a que las cantidades de iniciador son relativamente pequeñas, puede ser difícil identificar qué iniciadores se emplearon en la polimerización. Una manera conveniente de hacer eso, sin embargo, es hidrolizar completamente el poliéster convirtiendo simultáneamente el resto iniciador de nuevo en el iniciador libre original correspondiente. Por ejemplo, un copolímero de *p*-dioxanona y glicolida iniciado con dodecanol y dietilenglicol podría convertir los alcoholes en ésteres en el transcurso de la polimerización. La hidrólisis del poliéster produciría la generación de ácido 2-hidroxietoxiglicólico (forma de anillo abierto de *p*-dioxanona), ácido glicólico, dodecanol y dietilenglicol. Después podría determinarse la composición analizando el hidrolizado por un medio adecuado. Estos incluyen procedimientos de CL (cromatografía líquida).

Los polímeros de la presente invención cristalizan a una velocidad más rápida, o cristalizan en mayor grado, o ambos, que sus homólogos preparados con un iniciador monofuncional solo o un iniciador difuncional solo. La cristalización a una velocidad mayor tiene ventajas en el procesamiento de los polímeros fundidos de la presente invención. Esto es especialmente cierto en la fabricación, por ejemplo, de dispositivos médicos, usando un procedimiento de moldeado por inyección. La cristalización rápida es particularmente ventajosa cuando se moldean por inyección artículos a partir de resinas con temperaturas bajas de transición vítrea, debido a que la estabilidad dimensional se consigue habitualmente por cristalización. En ausencia de cristalización, las partes moldeadas por inyección fabricadas a partir de polímeros que poseen temperaturas bajas de transición vítrea también presentan frecuentemente distorsión y deformación después de la retirada del molde debido a que no son capaces de resistir las fuerzas ejercidas, por leves que sean, durante el procedimiento de retirada. A medida que los artículos cristalizan más rápido, pueden disminuir los tiempos de ciclo. No sólo existe potencial para un impacto económico, es decir, disminución de costes, los tiempos de ciclo más rápidos reducen el tiempo que reside el polímero en la máquina a elevadas temperaturas. Esto reduce la cantidad de degradación que puede suceder, mejorando adicionalmente la calidad de las partes. La cantidad de cristalinidad necesaria en la parte previa a la eyección desde el molde depende de la temperatura de transición vítrea de la resina así como del peso molecular de la resina. A menor temperatura de transición vítrea, se requiere mayor nivel de cristalinidad. Es ventajoso tener un nivel de cristalinidad de al menos el 10% teniendo algunos polímeros absorbibles sintéticos temperaturas bajas de transición vítrea. En el caso de fibras, con mayor orientación molecular, el nivel de cristalinidad requerido es más alto. En tales casos, puede necesitarse al menos aproximadamente el 15% y deseablemente más de aproximadamente el 25% para proporcionar estabilidad dimensional.

Conseguir niveles más altos de cristalinidad también puede ser ventajoso, en los artículos fabricados a partir de polímeros, por ejemplo dispositivos médicos, que pueden mostrar mejor estabilidad dimensional, mayor resistencia y dureza. Las velocidades de nucleación en aumento proporcionan muchos más sitios para la iniciación de la formación del cristal. Esto, a su vez, aumenta el número de cristales. Con más cristales formándose en un volumen dado, es fácil ver que cada cristal debe ser necesariamente más pequeño en tamaño, una vez que la cristalización se ha acabado. Un tamaño de cristal más pequeño puede producir un material mucho más fuerte. Se ha observado a menudo que las morfologías poliméricas de los polímeros de la presente invención que se han desarrollado durante la cristalización a partir del producto de fusión están mucho más finamente granuladas que los polímeros preparados con un iniciador monofuncional solo, o un iniciador difuncional solo. Los tamaños de cristal más pequeños tienen un impacto positivo sobre ciertas características físicas. Por ejemplo, en el caso de grapas de sutura moldeadas por inyección, una resina absorbible fuerte con una transición vítrea por debajo de la temperatura ambiente permitiría diseñar una grapa en una pieza, articulada. La alta tensión sobre la articulación que se desarrolla durante el cierre, cuando la grapa está en su lugar y activada, sin embargo, puede limitar el uso de la grapa. Tener un granulado más fino (tamaño de cristal más pequeño) se permite a la grapa resistir cargas más altas durante más tiempo. Tales grapas se ejemplifican en las Patentes de Estados Unidos 5.409.499 y 5.234.449, cuyos contenidos se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

En el caso de copolímeros de bloque segmentados no teñidos 92/8 (% en moles) PDO/GLY, los tamaños del cristal funcionan habitualmente en el intervalo de 50 a 100 micrómetros. A menudo es ventajoso tener artículos moldeados granulados más finos para proporcionar, por ejemplo, dureza superior. Cuando se emplean los procedimientos de polimerización de la presente invención, se observó experimentalmente un tamaño de cristal promedio (diámetro) de menos de 10 micrómetros. Deseablemente, el tamaño promedio del cristal del copolímero de la invención es de aproximadamente 25 micrómetros o menos. Los tamaños del cristal del copolímero se midieron de acuerdo con los contenidos descritos en este documento. En casos en los que los copolímeros de la invención se han sometido a diversas técnicas de fabricación, por ejemplo, moldeado en un dispositivo o producto acabado, puede ser necesario aislar primero el polímero para analizar el tamaño del cristal.

Para explorar el efecto de usar combinaciones de iniciadores monofuncionales y difuncionales sobre las propiedades de cristalización de copolímeros de polilactona no teñidos y dispositivos médicos preparados a partir de los mismos, se evaluó la morfología cristalina supramolecular y la cinética de cristalización de los copolímeros de polilactona preparados de acuerdo con los procedimientos de la presente invención utilizando Microscopía Óptica en Fase Caliente (HSOM) y Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC), usando condiciones tanto isotérmicas como no isotérmicas. El desarrollo de esferulitas, en términos tanto de nucleación como de crecimiento, puede describirse con exactitud por medidas ópticas, mientras que los datos calorimétricos reflejan de forma más precisa la velocidad global de la cristalización. Una de las grandes ventajas de HSOM es que las velocidades de nucleación y de crecimiento esferulítico en, por ejemplo, copolímeros de bloque segmentados de PDO/glicolida pueden determinarse por separado; descomponiendo el procedimiento de cristalización en las dos partes. Con estas dos técnicas complementarias, se puede examinar el alcance completo del procedimiento de cristalización.

Los resultados calorimétricos se generaron en un Calorímetro de Exploración Diferencial TA Instruments, Modelo 2910 MDSC, usando N₂ seco como gas de purga. Se realizaron estudios de cristalización tanto no isotérmica como isotérmica. En las condiciones no isotérmicas, después de fundir el copolímero de polilactona, el copolímero se enfrió a una velocidad controlada; o, después de fundirlo, el copolímero se inactivó por debajo de su temperatura de transición vítrea, después se calentó a una velocidad controlada. En los estudios isotérmicos, después de fundir el copolímero, el copolímero fundido se enfrió rápidamente a una temperatura de interés y se midió la cristalización en esas condiciones isotérmicas.

En una cristalización no isotérmica típica de copolímeros de polilactona utilizando una velocidad de enfriamiento constante, se calentó primero una muestra de polímero que pesaba aproximadamente 4 mg a aproximadamente 35-40°C por encima de su temperatura de fusión y se mantuvo en el estado fundido durante cinco minutos para eliminar cualquier cristalinidad en el polímero. Se realizó una etapa de enfriamiento posterior a una velocidad constante, q, y se registró la exoterma de cristalización. En una cristalización no isotérmica realizada utilizando una velocidad de calentamiento constante, la muestra de polímero se calentó primero a aproximadamente 34-40°C por encima de su punto de fusión y después se inactivó a partir de su estado amorfo, fundido, por debajo de su temperatura de transición vítrea, seguido por una etapa de calentamiento controlado.

En una cristalización isotérmica de copolímeros de polilactona, se calentó primero una muestra de polímero de aproximadamente 4 mg a una temperatura de aproximadamente 34-40°C por encima de su punto de fusión y se mantuvo como un producto de fusión durante cinco minutos para retirar cualquier vestigio de los sitios de nucleación presentes originalmente en una muestra. Posteriormente, el polímero fundido se enfrió rápidamente, por ejemplo, a una velocidad de 35°C/min, hasta la temperatura de ensayo (cristalización) constante. El procedimiento isotérmico supone que no sucede cristalización antes de que la muestra alcance la temperatura de ensayo. El comportamiento de cristalización se caracterizó sobre un amplio intervalo de temperaturas, por ejemplo entre 20°C y 80°C. La curva de flujo de calor isotérmico se integró después para determinar la cristalinidad como función del tiempo. La evolución de la cristalinidad con el tiempo puede evaluarse a partir del grado de cristalización, α , que se expresa por la proporción:

$$\alpha = \frac{\Delta H_t}{\Delta H_\infty} = \frac{\int_0^t \frac{dQ}{dt} dt}{\int_0^\infty \frac{dQ}{dt} dt} \quad (1)$$

en la que dQ/dt es el flujo de calor respectivo, ΔH_t es el área parcial entre la curva DSC y el eje del tiempo a tiempo t , mientras que ΔH_∞ es el área total bajo el pico y corresponde con el calor total de cristalización. El grado de cristalización, α , es la fracción de volumen cristalina desarrollada a tiempo t .

La estabilidad dimensional de un artículo puede determinarse fácilmente. En el caso de artículos moldeados por inyección, la comparación dimensional con el molde puede hacerse para determinar la deformación. La estabilidad dimensional de las partes es importante durante el transporte y almacenamiento donde la parte puede exponerse a temperaturas ligeramente elevadas, causando de nuevo deformación o contracción de ciertas dimensiones clave. La fuerza que conduce a la deformación, distorsión o contracción está relacionada con la cantidad de orientación molecular (tensión) generada durante el procedimiento de moldeo. A mayor cantidad de orientación, mayor es la distorsión al subir las temperaturas. La evaluación de la estabilidad dimensional puede hacerse sometiendo muestras de ensayo a temperaturas en aumento, seguido por la medida y registro de los cambios dimensionales. El perfil resultante proporciona una caracterización útil.

Se realizó HSOM usando un procesador central Mettler FP90 con una fase caliente Mettler FP82HT para controlar las condiciones de la muestra. La fase caliente, con flujo de nitrógeno, se montó en un microscopio Nikon SMZ-U equipado con un objetivo 1X y un zoom 1:10. Las imágenes del microscopio se obtuvieron usando una videocámara con luz reducida integrada Microimage i308. Las imágenes digitales se capturaron y analizaron usando el software de formación de imágenes Image Pro Plus (versión 4.0).

Las medidas de la velocidad de crecimiento a cada temperatura se realizaron sobre películas poliméricas recién preparadas para evitar posibles problemas de degradación que pudieran surgir con estos polímeros de polilactona hidrolíticamente inestables. Las muestras de película polimérica se prepararon de la siguiente manera. Se colocó una pequeña cantidad de polímero molido en el portaobjetos de vidrio del microscopio y una cubierta de vidrio delgado sobre el mismo. El sándwich resultante se insertó después dentro de un bloque de fase caliente regulado al punto de fusión de equilibrio, o por encima, para fundir la muestra. En el caso de los polímeros del Ejemplo 1 (Polímeros 1A a 1E), esta temperatura fue de 140°C. La muestra polimérica se calentó después durante dos minutos en una purga de nitrógeno para fundirla. Se obtuvo una película delgada aplicando una presión ligera sobre la cubierta de vidrio. Controlando con un micrómetro digital, se ajustó el grosor de la película polimérica a 0,135 mm para cada procesamiento de muestra. Las muestras de película delgadas se fundieron después durante cinco minutos adicionales a la temperatura de fusión de equilibrio, o por encima (140°C en el caso de los polímeros del Ejemplo 1) en un aparato de fase caliente diferente. Después se llevaron rápidamente a un segundo dispositivo de medida pre-calentado para realizar las medidas isotérmicas.

Se obtuvieron algunas pruebas acreditativas por análisis de Difracción de Rayos X de Amplio Ángulo (WAXD). Las medidas de WAXD de las películas que han crecido de forma isotérmica se realizaron en una unidad Siemens Hi-Star™ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ a la longitud de onda de 1,542 Å. El instrumento se hizo funcionar a 40 kV y 40 mA con un tamaño de colimador de 0,5 mm de Ø. La circunvolución de las imágenes de rayos X y el cálculo del contenido de cristalinidad se realizaron usando el software DIFFRAC PLUS™ desarrollado por Siemens.

Ejemplo 1

Se preparó una serie de copolímeros en bloque segmentados no teñidos 92/8 (% en moles) PDO/GLY por polimerización de anillo abierto en un reactor metálico equipado con un agitador adecuado, como se describe a continuación, usando octoato de estaño a una proporción molar de monómero a catalizador de 30.000:1, utilizando diversas proporciones de iniciador monofuncional, por ejemplo, dodecanol (DD), e iniciador difuncional, por ejemplo, dietilenglicol (DEG), (véase la tabla 1).

El procedimiento de polimerización usado en la preparación del copolímero en bloque PDO/GLY 1C es una copolimerización en bloque de dos fases que comprende una primera fase de homopolimerización usando *p*-dioxanona al 100% y una segunda fase de copolimerización en bloque con una composición monomérica añadida de glicolida al 100% en moles. La composición final global proporciona un polímero que comprende el 92% en moles de *p*-dioxanona polimerizado y el 8% en moles de glicolida polimerizada. El catalizador e iniciadores se añaden con el monómero de la primera fase. La proporción de monómero total a catalizador es de 30.000 moles de monómero por mol de catalizador. La proporción monómero a catalizador basada en el monómero de la primera fase y la cantidad de catalizador añadido es 27.600 moles de monómero por mol de catalizador. La proporción de monómero a iniciadores para este ejemplo es 1.000 a 1. Por tanto, para esta mezcla 50/50% en moles de DD y DEG como iniciadores, la proporción de monómero a DD es de 2.000 a 1 y la proporción de monómero a DEG es 2.000 a 1.

ES 2 269 925 T3

En la primera etapa, se cargaron en una purga de nitrógeno 10,26 kilogramos de *p*-dioxanona, 10,18 gramos de DD, 5,8 gramos de DEG y 11,0 ml de una solución catalizadora de octoato con estaño al 12,6% p/v a un reactor encamisado, limpio, de acero inoxidable seco y calentado con aceite, equipado con un agitador mecánico. El recipiente se evacuó a menos de 1.000 mTorr durante aproximadamente 20 minutos, después de lo cual se introdujo gas nitrógeno para elevar la presión ligeramente por encima de la atmosférica (aproximadamente +34,46 kPa (5 psi)). El procedimiento de evacuación/purga de nitrógeno se repitió usando un periodo mantenido al vacío de 25 minutos. Los constituyentes se calentaron en agitación constante a 110°C y después se mantuvieron a esta temperatura durante aproximadamente cuatro horas y media. La temperatura del aceite que entraba en la camisa exterior del reactor se aumentó a 135°C. Después se añadió el monómero de la segunda etapa (1.014 gramos de glicolida) en purga de nitrógeno. La glicolida puede añadirse en forma de un sólido o en forma fundida, aunque ésta última se prefiere frecuentemente. La velocidad de agitación se aumentó a 20 RPM durante los primeros 15 minutos de la segunda etapa para potenciar la mezcla de los ingredientes. La polimerización se continuó durante tres horas y media. El polímero se descargó en bandejas. Cuando el polímero estuvo frío al tacto, el polímero se puso en bolsas de almacenamiento alquitranadas, se pesaron y se transfirieron a un congelador de almacenamiento. El polímero congelado se molió posteriormente y se tamizó -reducción del tamaño y clasificación- y se secó al vacío a temperatura elevada.

El polímero seco 1C tenía las siguientes propiedades:

Viscosidad inherente	1,61 dl/g, determinada a 25°C en hexafluoroisopropanol (HFIP) a una concentración de 0,1 g/dl.
Índice de fusión	0,120 g/10 minutos (150°C, 6.600 gramos de peso, diámetro de apertura del troquel de 660,40 μ m (0,026") con una longitud de troquel de 0,80 cm (0,315")) usando un Plastómetro de Extrusión Tinius Olsen.
Mw	68.000 g/mol.
Mn	24.000 g/mol.
Composición:	% en moles, por RMN: PDO polimerizado 91,6, PDO residual 0,3, GLY polimerizada 8,1, GLY residual 0,0.

El polímero seco se almacenó en vacío hasta que estuvo preparado para su uso o evaluación.

Se evaluaron las características de cristalización de los polímeros y las películas preparadas a partir de ellos.

TABLA 1

Polímero ID	Proporción Molar (%) DD/DEG	Proporción monómero a iniciadores	IV (dl/g)	M _w (g/mol)
1A	100/0	~1.200:1	1,73	80.000
1B	75/25	~1.000:1	1,77	73.000
1C	50/50	~1.000:1	1,61	68.000
1D	25/75	~1.000:1	1,55	55.000
1E	0/100	~800:1	1,41	49.000

Ejemplo 2

Se preparó una serie de cinco copolímeros aleatorios de 150 g no teñidos 95/5 (% en moles de L(-)-lactida/glicolida) por polimerización de anillo abierto en un reactor de vidrio de fondo redondo equipado con un agitador adecuado, usando octoato de estaño a una proporción molar de monómero a catalizador de 160.000:1 y utilizando diversas proporciones de iniciador monofuncional, por ejemplo dodecanol (DD), a iniciador difuncional, por ejemplo dietilenglicol (DEG). Véase la Tabla 2. Se evaluaron las características de cristalización de los polímeros y las películas preparadas a partir de ellos.

ES 2 269 925 T3

TABLA 2

Copolímeros aleatorios de L(-)LAC al 95% en moles - GLY al 5% en moles

Polímero ID	Proporción Molar (%) DD/DEG	Proporción monómero a iniciadores	IV (dl/g)	M _w (g/mol)
2A	100/0	~570:1	1,72	110.000
2B	75/25	~570:1	1,72	110.000
2C	50/50	~570:1	1,64	102.000
2D	25/75	~570:1	1,60	98.000
2E	0/100	~570:1	1,52	92.000

Ejemplo 3

Se preparó una serie de seis copolímeros de bloque segmentados de 10 kg no teñidos 76/24 (% en moles de glicolida/e-caprolactona) por polimerización de anillo abierto en un reactor metálico equipado con un agitador adecuado, usando octoato de estaño a una proporción molar de monómero a catalizador de 60.000:1 y utilizando diversas proporciones de iniciador monofuncional, por ejemplo dodecanol (DD), a iniciador difuncional, por ejemplo dietilenglicol (DEG). Véase la Tabla 3. Se evaluaron las características de cristalización de los polímeros y las películas preparadas a partir de ellos.

TABLA 3

Copolímeros de bloque de GLY al 76% en moles - CAP al 24% en moles

Polímero ID	Proporción Molar (%) DD/DEG	Proporción monómero a iniciadores	IV (dl/g)	M _w (g/mol)
3A	100/0	~1.000:1	1,79	90.000
3B	75/25	~1.000:1	1,82	92.000
3C	50/50	~1.000:1	1,87	94.000
3D	25/75	~1.000:1	1,87	97.000
3E	0/100	~1.300:1	1,86	93.000
3F	0/100	~1.300:1	1,98	95.000

La cinética de cristalización durante el crecimiento esferulítico se expresa habitualmente por las proporciones de crecimiento del radio o del diámetro, dR/dt o dD/dt , donde t es el tiempo y R (D) el radio (diámetro) de la esferulita, medida por medio de un micrómetro óptico. La expresión general del crecimiento del cristal se describe por Lauritzen y Hoffman como:

$$G = \frac{dR}{dt} = G_0 \exp\left(-\frac{U^*}{R_0(T_c - T_\infty)}\right) \exp\left(-\frac{K_g}{T_c \Delta T f}\right) \quad (2)h$$

donde G es la velocidad de crecimiento dR/dt , G_0 es la constante de velocidad de crecimiento, U^* represente la energía de activación para la difusión del polímero, R_0 la constante del gas y T_c la temperatura de cristalización. T_∞ es la temperatura a la que se congela el movimiento molecular y la viscosidad se aproxima a un valor infinito. Hoffman y col. sugieren usar un valor para U^* de 1500 cal/mol y que T_∞ puede aproximarse por $T_g - 30$, donde T_g es la temperatura

de transición vítrea del polímero ($T_g = -7^\circ\text{C}$ para los polímeros 92/8 de PDO/GLY). El término ΔT en la Ecuación 2 representa la cantidad de sobreenfriamiento ($\Delta T = T_m^\circ - T_c$), donde T_m° es la temperatura de fusión de equilibrio ($T_m^\circ = 140^\circ\text{C}$ para los copolímeros 92/8 de PDO/GLY y para PDS, como se encontró por microscopía óptica). El parámetro f es un término adimensional expresado por $f = 2T_c/(T_c + T_m^\circ)$. K_g es la constante de la velocidad de nucleación.

Como se muestra en la Figura 1, el diámetro de las esferulitas se representó frente al tiempo para el polímero 1D cristalizado a diversas temperaturas constantes. Estos datos muestran claramente que el radio de las formaciones supramoleculares creció linealmente con el tiempo en el intervalo completo de temperaturas de cristalización investigadas. El coeficiente de correlación lineal promedio encontrado en estas representaciones sugiere una linealidad casi perfecta, que implica que las velocidades de crecimiento eran independientes del tamaño de las esferulitas. Las pendientes de las curvas generadas (véase la Figura 2) eran una función suave de la temperatura de cristalización, en la que dD/dt aumentaba sistemáticamente hasta un valor máximo, después disminuía al aproximarse al punto de fusión. El crecimiento radial cesó sólo cuando todas las superficies estaban unidas o muy juntas.

Para correlacionar los datos que se obtuvieron durante diversas medidas del crecimiento esferulítico con la teoría de Lauritzen-Hoffman, la Ecuación 2 puede reescribirse de la siguiente forma:

$$\ln G + \frac{U^*}{R_0(T_c - T_\infty)} = \ln G_0 - \frac{K_g}{fT_c\Delta T} \quad (3)$$

Se puede obtener una representación lineal dibujando la parte izquierda de la Ecuación 3 como una función de $1/fT_c\Delta T$. El corte de esta representación es $\ln G_0$ y su pendiente es la constante de nucleación K_g . Las velocidades de crecimiento G se determinaron anteriormente a partir de las pendientes de las líneas mostradas en la Figura 1.

En la Figura 2 se representan las velocidades de crecimiento determinadas experimentalmente, $G=dD/dt$, frente a la temperatura para la serie de copolímeros del Ejemplo 1 y un homopolímero PDS como una comparación. Los resultados mostraron una dependencia característica en “forma de campana” entre la velocidad de crecimiento del cristal y la temperatura de cristalización, con la velocidad máxima observada en zonas de temperatura intermedia. Los datos indican claramente que para cualquier temperatura de cristalización dada, la velocidad de crecimiento esferulítico del homopolímero PDS es significativamente mayor ($\sim 8x$) que la obtenida de la serie de copolímeros del Ejemplo 1. La razón de este comportamiento puede atribuirse al papel perjudicial que el comonomero de ácido glicólico juega en la capacidad global de las cadenas macromoleculares del copolímero para alinearse apropiadamente para la formación del cristal. En la serie de copolímeros del Ejemplo 1, no existe prácticamente diferencia en la cinética de cristalización para el intervalo de temperaturas usado excepto para la muestra 1C, cuyo crecimiento del cristal se encontró ligeramente más lento que el de los otros copolímeros de la serie. Las líneas ininterrumpidas que conectan los puntos de datos de PDS y polímeros del Ejemplo 1 se calcularon de acuerdo con la Ecuación 2, usando los valores obtenidos previamente para K_g y $\ln G_0$ de la Figura 3. Se destaca particularmente el excelente ajuste del modelo (obsérvese que no están implicados parámetros no ajustables) sobre un intervalo muy amplio de temperaturas.

La segunda parte de un análisis de cristalización supramolecular isotérmica implica la evaluación de la densidad de nucleación. La densidad de nucleación, el número de núcleos por unidad de volumen, aumenta generalmente con el aumento del peso molecular, pero disminuye al disminuir la temperatura de cristalización. Una estimación de la velocidad de nucleación usando HSOM habitualmente requiere un recuento manual de los sitios de nucleación presentes en un campo de la muestra elegido arbitrariamente como una función del tiempo. Para determinar las velocidades de nucleación, se calcularon las pendientes iniciales de estar curvas como función de las temperaturas de cristalización. Tales velocidades de nucleación obtenidas, dN/dt , se representan en la Figura 3 por encima de un intervalo de temperaturas limitado. Estos datos sugieren que, dentro de la región experimentalmente accesible, es decir, de 60° a 80°C , el polímero 1B muestra las velocidades de nucleación más altas.

Se descubrieron propiedades de cristalización excepcionales del polímero 1C cuando se estudió en esas condiciones. Primero, las velocidades de nucleación para el polímero 1C, observado a temperaturas más altas, se encontraron más lentas que en el polímero 1B, pero aumentaron bastante bruscamente cuando se bajó la temperatura de cristalización (véase la Figura 3). Cuando se estudió a un intervalo de temperaturas menores, una inspección visual de la morfología cristalina del copolímero indicó que, debido al procedimiento de nucleación extensiva, sucedió una intromisión total del cristal casi instantáneamente (véase la Figura 4). Se descubrió que la densidad de nucleación del polímero 1C era extremadamente alta comparada con el equilibrio de copolímeros descrito en la Tabla 1. Aunque no se pretende limitar por esta teoría, dicho alto grado de nucleación controlaba aparentemente el crecimiento del cristal por un procedimiento de intromisión, incluso en etapas muy tempranas del procedimiento. Por tanto, los límites de las estructuras desarrolladas se aproximaron entre sí, causando que los cristales dejaran de crecer. Esto produce, a su vez, un gran número de cristales con un tamaño muy pequeño. Se estimó que el diámetro promedio de los cristales en las condiciones de estudio (40°C después de 60 minutos) era de aproximadamente 8 micrómetros. El equilibrio de copolímeros descrito en la Tabla 1 tuvo un valor significativamente mayor de aproximadamente 70 micrómetros.

Las velocidades de cristalización globales dependen en gran medida de dos factores: la concentración de esferulitas en crecimiento con el tiempo (velocidad de nucleación) y la velocidad de crecimiento de las esferulitas. Se prevé que estos procedimientos tengan un efecto medible sobre los datos calorimétricos. DSC tiene varias ventajas técnicas incluyendo tamaño de muestra pequeño, aparatos fáciles de manejar, y más importante, la capacidad de lograr un

equilibrio térmico rápido, especialmente en sobreenfriamiento elevado. Debido a estas características, DSC ha sido uno de los procedimientos más convenientes y populares para estudiar el comportamiento de cristalización de polímeros, usando procedimientos tanto isotérmicos como no isotérmicos.

- 5 Los datos de DSC generados sobre los copolímeros del Ejemplo 1 durante el enfriamiento del producto de fusión apoyan las evidencias más prematuras de HSOM, que indican claramente el magnífico comportamiento de cristalización del copolímero 1C. En la Figura 5 se muestra un termograma capturado durante el experimento de velocidad de enfriamiento constante (0,5°C/min) para este copolímero. Se pueden extraer varios parámetros importantes de esta figura. La pendiente de temperatura elevada del pico representa la velocidad de cristalización en condiciones dadas.
- 10 El área bajo el pico es proporcional a la cristalinidad global del material. La temperatura en el pico máximo indica la localización de los procedimientos de cristalización a la velocidad de enfriamiento dada. En la Tabla 3 se enumera un resumen de las características térmicas para todos los copolímeros del Ejemplo 1 y un homopolímero PDS obtenido por el mismo procedimiento.

TABLA 4

Datos de cristalización no isotérmica obtenidos durante la velocidad de enfriamiento constante de 0,5°C/min para una serie de copolímeros VLM y un homopolímero PDS

Polímero	T _c (°C)	Área del pico a T _c (J/g)	α (%)*	Valor absoluto de la pendiente** (Wg ⁻¹ °C ⁻¹)	Velocidad relativa***
Copolímero 1A	52,5	8,2	6,7	0,000265	0,9 X
Copolímero 1	52,1	8,9	7,2	0,000219	0,8 X
Copolímero 1	46,8	43,9	35,3	0,00694	24,7 X
Copolímero 1	48,5	9,3	7,5	0,000154	0,5 X
Copolímero 1	48,7	10,2	8,2	0,000298	1,1 X
Homopolímero PDS	57,8	39,3	31,7	0,00381	13,5 X

* Medida del nivel de cristalinidad, basada en un valor de calor de fusión para material 100% cristalino de 124 J/g.

** Medida de la velocidad de cristalización.

*** Velocidad relativa a la media de la velocidad observada para un copolímero preparado con un iniciador monofuncional puro y para un copolímero preparado con un iniciador difuncional puro.

- Para este conjunto de condiciones, el copolímero 1C cristaliza radicalmente más rápido, por ejemplo 25x, y en mucho mayor grado, por ejemplo, 4-5x que el resto de los copolímeros del Ejemplo 1. Además, una temperatura de cristalización de aproximadamente 2-6°C menor a la observada para el polímero 1C sugiere que, en este caso particular,
- 50 la nucleación extensiva a temperaturas más bajas es el mecanismo de cristalización más dominante. Se descubrió inesperadamente que tanto la capacidad de cristalizar como la cinética no isotérmica de este material son incluso mayores que las calculadas para el homopolímero PDS solo. Una comparación de los datos de cristalización DSC entre el copolímero 1C y el homopolímero PDS obtenido usando un amplio intervalo de velocidades de enfriamiento reveló la misma tendencia. El copolímero 1C mostró una cristalización más rápida y una cristalinidad global mayor
- 55 que el homopolímero PDS y el equilibrio de los copolímeros del Ejemplo 1.

- La segunda parte del estudio de cristalización DSC no isotérmica se realizó sobre los copolímeros del Ejemplo 1 utilizando etapas de calentamiento controlado. Las muestras se inactivaron inicialmente desde el estado fundido para obtener una morfología completamente amorfa y posteriormente se calentaron a velocidades de 2,5, 5,0, 7,5 y
- 60 10°C/min, respectivamente.

- Los termogramas DSC sugirieron que el área bajo los picos de cristalización iguala aproximadamente a aquella para un procedimiento de fusión, que sugiere que la exploración de calentamiento comenzó a partir de muestras completamente amorfas. Para los copolímeros del Ejemplo 1 ensayados, a la velocidad de calentamiento constante de 10°C/min, la T_gs de los copolímeros en los estados semi-cristalino y amorfo fueron de 3°C y 7°C, respectivamente.
- 65 A la misma velocidad de calentamiento empleada, el material no condensado se funde a aproximadamente 90°C (aproximadamente 8°C menor que PDS). Para todos los copolímeros del Ejemplo 1 estudiados, las localizaciones del punto de fusión obtenidas después de la primera (condensado) y la segunda (no condensado) realización de calenta-

miento, así como el calor de fusión generado en las muestras condensadas, se encontraron casi constantes para las condiciones de ensayo usadas. Por otra parte, debido a la tara de cristalización significativamente mayor, el área del pico de fusión (correspondiente al nivel de cristalinidad) del copolímero 1C fue mayor que el del equilibrio de los copolímeros del Ejemplo 1. Además, a la velocidad de calentamiento dada usada, el copolímero cristalizaba a un grado considerablemente mayor que el homopolímero PDS. Este descubrimiento inusual, obtenido en condiciones de calentamiento no isotérmico, se debe a las velocidades de cristalización relativas observadas anteriormente para las muestras cristalizadas en experimentos no isotérmicos de velocidad de enfriamiento controlada.

Los datos cinéticos de la cristalización de fusión isotérmica del copolímero 1C se analizaron usando una aproximación de Avrami clásica. De acuerdo con el modelo de Avrami, la dependencia temporal de α puede describirse por la siguiente expresión cinética:

$$-\ln(1 - \alpha) = K \times t^n \quad (4)$$

en la que K es la constante de velocidad del compuesto y n el exponente de Avrami, que varía típicamente de 2 a 4 para polímeros semicristalinos. Estas constantes están relacionadas con el tiempo medio de cristalización, $t_{1/2}$, y con el tipo de nucleación y la geometría del crecimiento del cristal. El tiempo medio de cristalización, $t_{1/2}$, es el tiempo necesario para que la cristalinidad alcance el 50% de conversión. El exponente de Avrami, n, se determinó a partir de la pendiente de la curva $\log[-\ln(1-\alpha)]$ frente a $\log t$. Finalmente, la constante de velocidad del compuesto, K, puede evaluarse a partir del punto de corte o calcularse usando la siguiente expresión:

$$K = \frac{\ln 2}{t_{1/2}^n} \quad (5)$$

El valor $t_{1/2}$ se determinó ajustando cada conjunto de datos a la Ecuación 4 y después localizando gráficamente el tiempo de cristalización que corresponde a $\alpha=0,5$. Usando esta aproximación, se descubrió que existe una excelente concordancia entre los datos experimentales reales y la teoría. En la Tabla 5 se enumera un resumen de parámetros cinéticos importantes para el intervalo de temperatura entre 35 a 60°C. También se proporciona en la tabla una comparación de datos con el homopolímero PDS.

TABLA 5

Datos de cristalización isotérmica del copolímero 1C y del homopolímero PDS

Polímero	T (°C)	$T_{1/2}$ (s)	N	K (t^{-n})	ΔH_c (J/g)	α (%)*
1C	35	1140	2,60	7,81e-9	42,1	34,0
	40	930	2,60	1,42e-8	41,2	33,2
	45	1000	2,59	1,10e-8	41,1	33,2
	50	1110	2,85	1,49e-9	44,0	35,5
	60	~2500	/	/	/	/
Homopolímero PDS	35	570	2,57	5,73e-8	32,0	25,8
	40	525	2,51	1,03e-7	31,3	25,2
	45	400	2,41	3,71e-7	31,2	25,2
	50	470	2,42	2,37e-7	31,4	25,3
	60	800	2,53	3,24e-8	39,5	31,8

* Medida del nivel de cristalinidad, basado en un valor de calor de fusión para material 100% cristalino de 124 J/g.

El análisis de los valores de tiempo medio indica que son una función fuerte de T_c . La velocidad de cristalización isotérmica más rápida (el valor de $t_{1/2}$ más bajo) para el copolímero 1C se detectó a 40°C. Esta temperatura es menor que la del homopolímero (45°C), debido al mecanismo de nucleación extensiva observado para el copolímero a temperaturas más bajas. A pesar de las velocidades de nucleación significativamente más altas, se encontraron velocidades de cristalización global para el copolímero más lentas en todas las condiciones isotérmicas estudiadas. Las velocidades de cristalización global no siguen exactamente las tendencias de nucleación observadas anteriormente por

medidas de HSOM, porque la segunda parte del procedimiento de cristalización del homopolímero PDS, es decir, el crecimiento esferulítico, es más de ocho (8) veces más rápida a cualquier temperatura dada (véase la Figura 2). Sin embargo, todavía es muy pronunciado un efecto sobre la nucleación del copolímero en la cristalización isotérmica global. La velocidad de cristalización global (valores de $t_{1/2}$ en la Tabla 5) es sólo aproximadamente la mitad de la del homopolímero PDS:

La geometría del hábito cristalino durante la cristalización isotérmica del copolímero 1C, expresada mediante el exponente de Avrami, n , también se enumera en la Tabla 5. Los valores de n fueron relativamente constantes a 2,6, que indica que el crecimiento del cristal fue tridimensional. Se encontró un valor casi idéntico anteriormente para el homopolímero PDS (2,5).

Finalmente, los datos de la Tabla 5 sugieren que el contenido de cristalización del copolímero 1C tratado isotérmicamente fue significativamente más alto que en el homopolímero PDS a cualquier temperatura de cristalización dada. Esto está también en concordancia con los resultados obtenidos durante las medidas de cristalización no isotérmica utilizando velocidades de calentamiento y enfriamiento controladas. El porcentaje de cristalinidad determinado a partir del calor de fusión DSC se confirmó adicionalmente por la técnica de WAXD. Una gran ventaja de los copolímeros que tienen un alto contenido en cristal es el refuerzo en las propiedades mecánicas, que a su vez, pueden mejorar el funcionamiento de muchos productos actuales y futuros basados en estos materiales absorbibles.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de polimerización para preparar un copolímero de polilactona cristizable absorbible, que comprende:
 - proporcionar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 80 por ciento en moles de un primer monómero de lactona que comprende glicolida y de aproximadamente el 98 a aproximadamente el 20 por ciento en moles de un segundo monómero de lactona diferente a la glicolida,
 - combinar los monómeros de glicolida y lactona con un iniciador de polimerización monofuncional y un iniciador de polimerización difuncional a una proporción molar de iniciador monofuncional:iniciador difuncional de 60:40 a 40:60;
 - polimerizar los monómeros de glicolida y lactona en presencia de los iniciadores de polimerización monofuncionales y difuncionales, proporcionando de este modo el copolímero de polilactona absorbible.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el iniciador monofuncional se selecciona entre el grupo constituido por alcoholes alifáticos primarios C₄ o superiores y el iniciador difuncional se selecciona entre el grupo constituido por compuestos C₄ o superiores que poseen dos grupos alcohol alifático primario.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el iniciador monofuncional es dodecanol y el iniciador difuncional dietilenglicol.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el monómero comprende de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10 por ciento en moles del monómero glicolida.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la mezcla de monómeros comprende aproximadamente el 92 por ciento en moles del monómero *p*-dioxanona y aproximadamente el 8 por ciento en moles del monómero glicolida y la proporción molar de dodecanol:dietilenglicol es aproximadamente 50:50.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la velocidad de cristalización es al menos 2 veces mayor que la velocidad de cristalización de un polímero preparado a partir de un procedimiento de polimerización que utiliza el iniciador monofuncional o el iniciador difuncional solo.
7. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la velocidad de cristalización es al menos 15 veces mayor que la velocidad de cristalización de un polímero preparado a partir de un procedimiento de polimerización que utiliza dodecanol o dietilenglicol solo.
8. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en el que la velocidad de polimerización es al menos aproximadamente 15 veces mayor que la velocidad de polimerización de un procedimiento de polimerización que utiliza dodecanol o dietilenglicol solo.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la velocidad de polimerización es al menos aproximadamente 10 veces mayor que la velocidad de polimerización de un procedimiento de polimerización que utiliza el iniciador monofuncional o el iniciador difuncional solo.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho monómero de lactona se selecciona de entre el grupo constituido por L(-)-lactida, D(+)-lactida, meso-lactida, carbonato de trimetileno, *p*-dioxanona, epsilon-caprolactona y combinaciones de los mismos.
11. Un copolímero de polilactona absorbible que tiene un tamaño de cristal promedio (diámetro) de aproximadamente 25 micrómetros o menos preparado por el procedimiento que comprende las etapas de:
 - proporcionar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 80 por ciento en moles de un primer monómero de lactona que comprende glicolida y de aproximadamente el 98 a aproximadamente el 20 por ciento en peso de un segundo monómero de lactona diferente a la glicolida,
 - combinar los monómeros de glicolida y lactona con un iniciador monofuncional y un iniciador difuncional a una proporción molar de iniciador monofuncional:iniciador difuncional de 60:40 a 40:60;
 - polimerizar los monómeros de glicolida y lactona en presencia de los iniciadores de polimerización monofuncionales y difuncionales, proporcionando de este modo el copolímero de polilactona absorbible.

Título: PROCEDIMIENTO DE POLIMERIZACIÓN USANDO INICIADORES MONO Y DIFUNCIONALES PARA PREPARAR COPOLÍMEROS DE POLILACTONA DE CRISTALIZACIÓN RÁPIDA
Inventores: Newman, y col. - Hoffmann y Baron, expediente LLP 1264-3

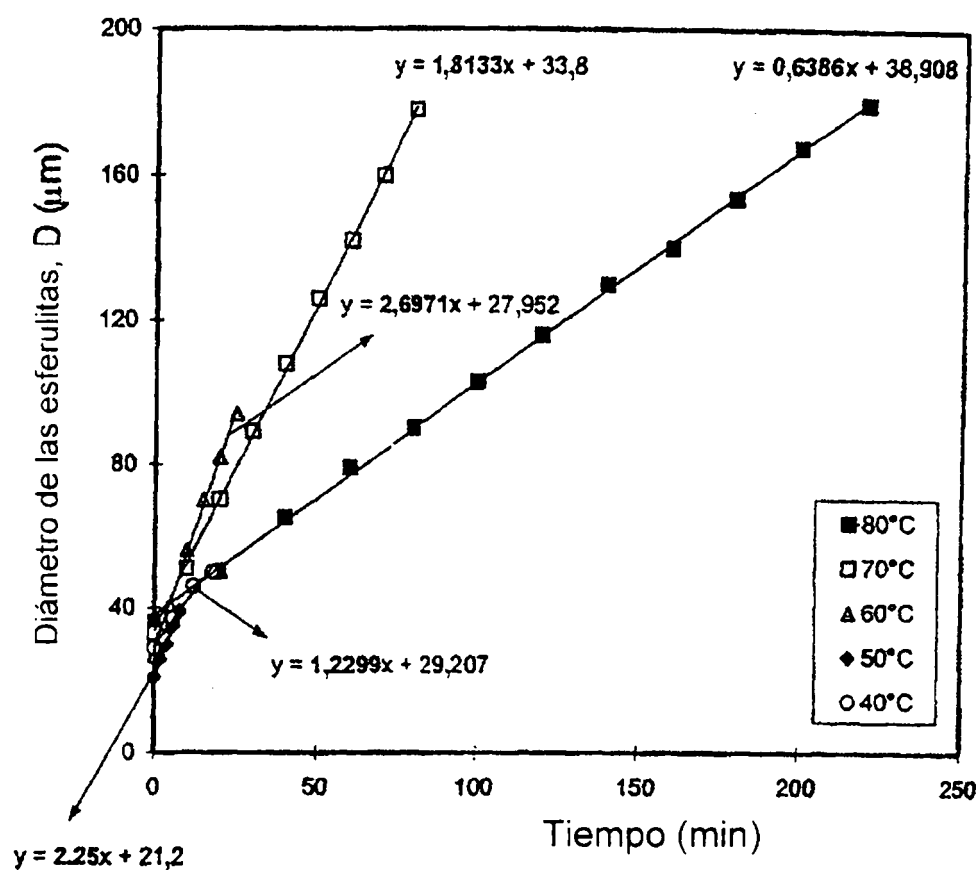


Figura 1

Título: PROCEDIMIENTO DE POLIMERIZACIÓN USANDO INICIADORES MONO Y DIFUNCIONALES PARA PREPARAR COPOLÍMEROS DE POLILACTONA DE CRISTALIZACIÓN RÁPIDA

Inventores: Newman, y col. - Hoffmann y Baron, expediente LLP 1264-3

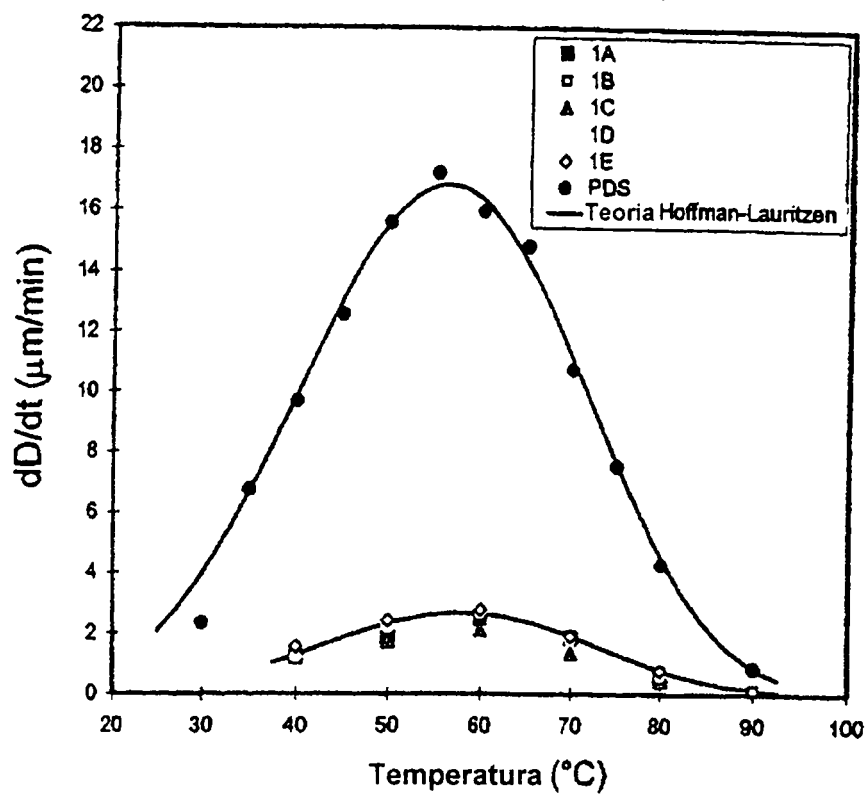


Figura 2

Título: PROCEDIMIENTO DE POLIMERIZACIÓN USANDO INICIADORES MONO Y DIFUNCIONALES PARA PREPARAR COPOLÍMEROS DE POLILACTONA DE CRISTALIZACIÓN RÁPIDA
Inventores: Newman, y col. - Hoffmann y Baron, expediente LLP 1264-3

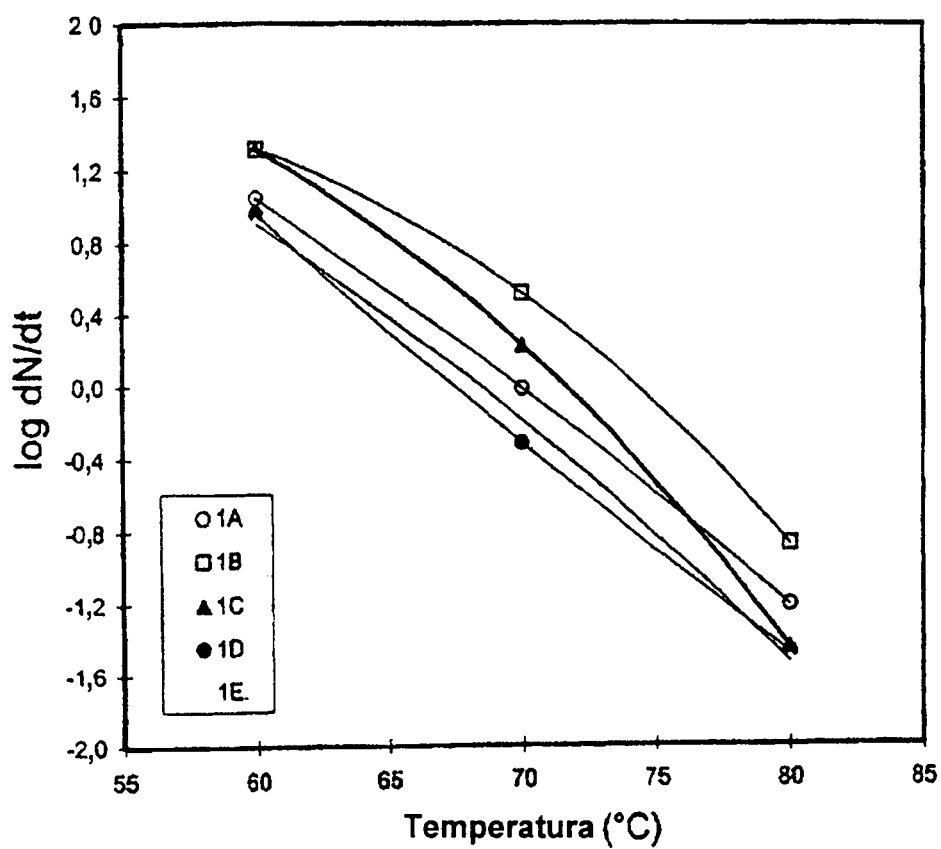


Figura 3

Título: PROCEDIMIENTO DE POLIMERIZACIÓN USANDO INICIADORES
MONO Y DIFUNCIONALES PARA PREPARAR COPOLÍMEROS DE
POLILACTONA DE CRISTALIZACIÓN RÁPIDA

Inventores: Newman, y col. - Hoffmann y Baron, expediente LLP 1264-3

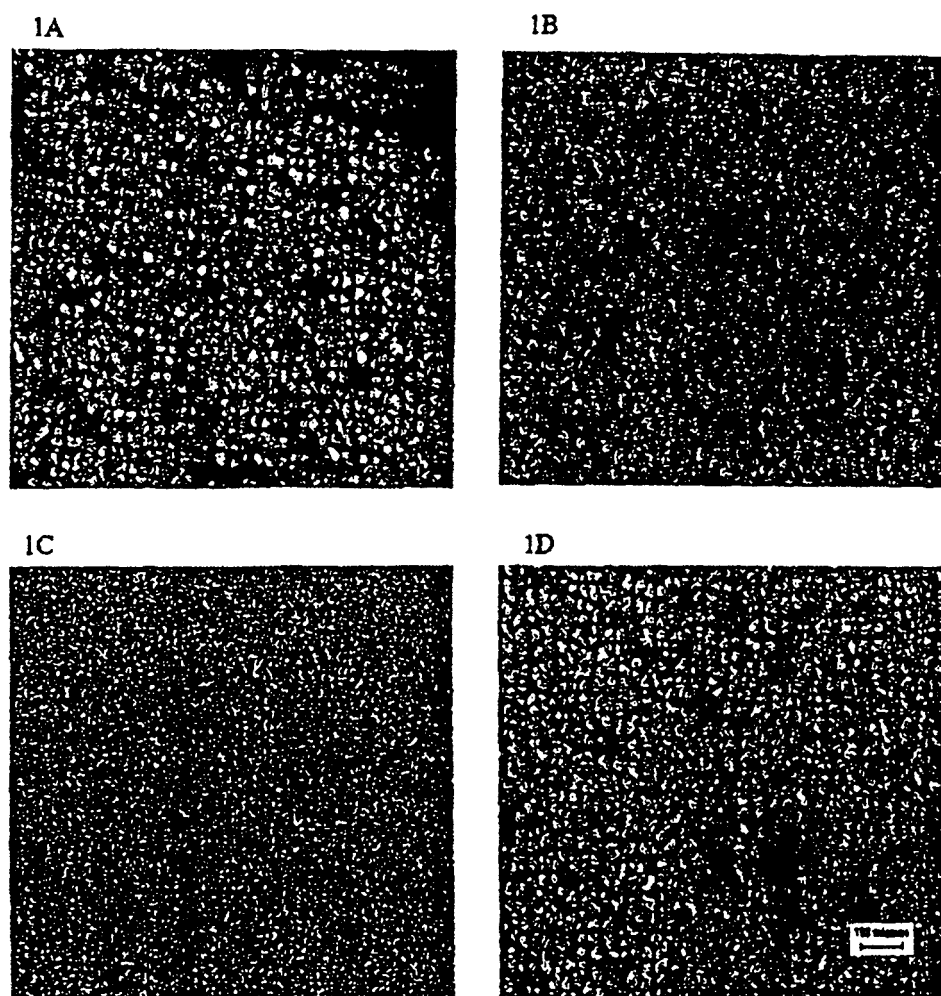


Figura 4

Título: PROCEDIMIENTO DE POLIMERIZACIÓN USANDO INICIADORES MONO Y DIFUNCIONALES PARA PREPARAR COPOLÍMEROS DE POLILACTONA DE CRISTALIZACIÓN RÁPIDA
Inventores: Newman, y col. - Hoffmann y Baron. expediente LLP 1264-3

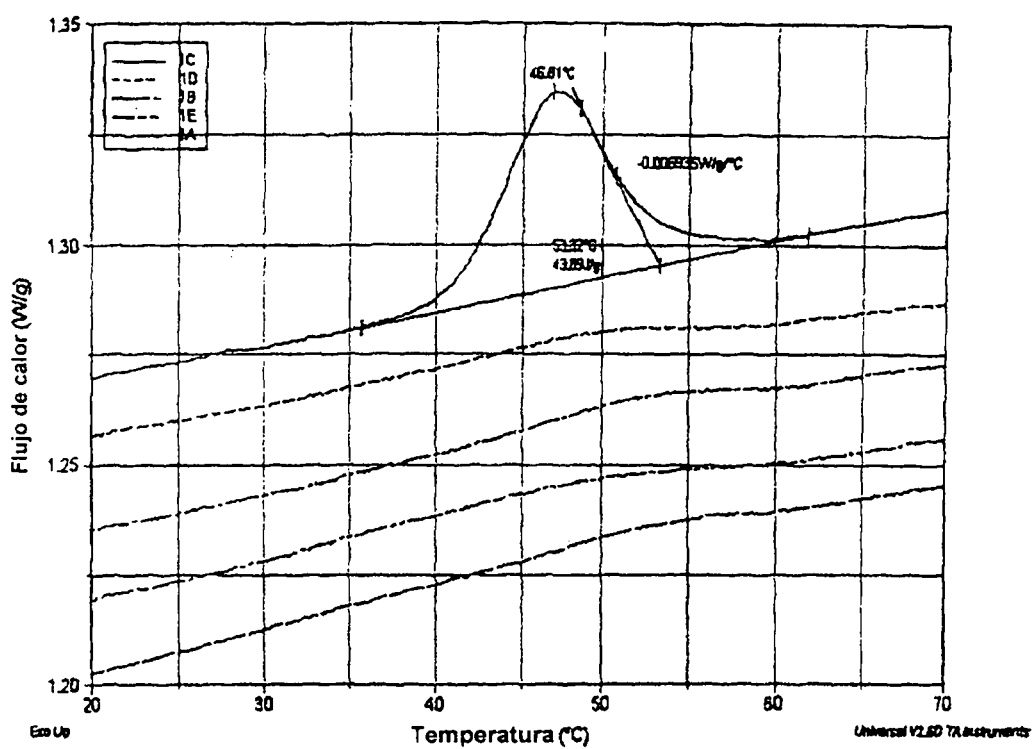


Figura 5