



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0610024-4 B1

(22) Data do Depósito: 21/04/2006

(45) Data de Concessão: 05/09/2017



(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE POLIÉSTERES REABSORVÍVEIS POR POLIMERIZAÇÃO EM MASSA E REATOR DE POLIMERIZAÇÃO

(51) Int.Cl.: B01J 19/24; C08G 63/78

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2005 EP 05 103243.1

(73) Titular(es): PURAC BIOCHEM B.V.

(72) Inventor(es): ALBERT VAN DER WAL; ARIE CORNELIS MOL

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE POLIÉSTERES REABSORVÍVEIS POR POLIMERIZAÇÃO EM MASSA E REATOR DE POLIMERIZAÇÃO"**.

[001] A presente invenção refere-se a um processo para preparação de poliésteres reabsorvíveis por polimerização em massa, em que os componentes reacionais são fundidos e homogeneizados em um reator sob agitação e a mistura reacional é então transferida para um reator de polimerização para ser polimerizada e subsequentemente removida do reator de polimerização.

[002] Poliésteres reabsorvíveis para os fins do presente processo são poliésteres alifáticos baseados em lactídeo (L-lactídeo, D-lactídeo, DL-lactídeo, meso-lactídeo) ou glicolídeo, bem como copolímeros com duas ou mais unidades comonoméricas diferentes dos monômeros acima mencionados com um outro e copolímeros dos monômeros com carbonato de trimetileno (TMC) e/ou épsilon-caprolactona. Esse grupo de poliésteres é preferencialmente usado para preparar implantes reabsorvíveis para uso em corpos humanos ou animais, tal como, por exemplo, para elementos de fixação, filmes, membranas, fios de sutura ou também para sistemas de transporte de fármaco.

[003] Processos de polimerização para preparação de poliésteres reabsorvíveis são conhecidos do estado da técnica. Além de processos de policondensação que podem somente ser usados para produzir poliésteres de pesos moleculares relativamente baixos, eles são preferencialmente preparados por polimerização por abertura de anel dos monômeros cíclicos correspondentes, a saber L-lactídeo, D-lactídeo, DL-lactídeo, meso-lactídeo, glicolídeo, carbonato de trimetileno, épsilon-caprolactona, com a adição de catalisadores metálicos. Uma pluralidade de catalisadores é conhecida do estado da técnica. Preferencialmente, compostos de estanho ou zinco são utilizados. De

acordo com o estado da técnica, aditivos que tornam possível controlar o peso molecular do polímero (moderadores de comprimento de cadeia) poderão ser adicionados à mistura reacional. Álcoois alifáticos tais como etanol, dodecanol, ácidos hidroxicarboxílicos, tal como ácido glicólico ou láctico, ou também ácidos lácticos oligoméricos ou água têm provado ser adequados.

[004] Várias técnicas para a polimerização por abertura de anel de lactídeos e lactonas afins são também conhecidas do estado da técnica. Polimerização por fusão ou em massa fundida, polimerização em massa, polimerização em solução e polimerização em suspensão são descritas, por exemplo (por exemplo, J. Nieuwenhuis, *Clinical Materials*, 10, 59-67, 1992). Dessas, polimerização por fusão e polimerização em massa são da maior importância técnica. A diferença entre as duas técnicas é a temperatura de reação. Considerando que todos os componentes reacionais estão em um estado fundido na polimerização por fusão, a polimerização em massa é realizada a uma temperatura em que os monômeros estão no estado fundido e o polímero resultante encontra-se em um estado sólido. Dependendo do tipo de monômero/polímero, a temperatura durante polimerização em massa poderá situar-se entre cerca de 50°C e 190°C, considerando que para polimerização por fusão temperaturas na faixa de cerca de 190°C a 230°C geralmente têm de ser selecionadas.

[005] A vantagem de polimerização em massa sobre polimerização por fusão está na temperatura de reação mais baixa: devido à temperatura mais moderada, reações secundárias ocorrem em um grau consideravelmente menor. Reações secundárias durante polimerização são prejudiciais por um lado, na medida em que elas causam terminação de cadeia na reação em desenvolvimento e, desse modo, limitam o peso molecular do polímero. Também, a distribuição de pesos moleculares é ampliada, bem como o teor de monômeros residu-

ais. Poliésteres reabsorvíveis com um peso molecular muito alto podem, portanto, somente ser produzidos por polimerização em massa e não por uma polimerização por fusão. As altas temperaturas de reação da polimerização por fusão também apresentam a desvantagem de que os polímeros resultantes poderão apresentar alguma descoloração. Essas impurezas produzidas a altas temperaturas são frequentemente ligadas ao polímero e, portanto, não podem ser removidas do produto em uma etapa de purificação subsequente. Com respeito ao uso preferido dos poliésteres no corpo humano, esse uso é vantajoso para evitar contaminação de cada espécie.

[006] Uma outra vantagem é uma temperatura de reação baixa é o controle de transesterificações durante a polimerização. Por um lado, reações de transesterificação são mais lentas; desse modo, é possível impedir randomização intensa das sequências de monômeros durante copolimerização. Por outro lado, aumentando o tempo de reação, distribuição homogênea de monômeros no polímero pode ser também aumentada. Também devido às diferentes reatividades dos monômeros individuais, copolímeros com uma sequência semelhante a blocos podem ser produzidos a baixa temperatura.

[007] Sabe-se, particularmente com relação a poli(L-lactídeo), por exemplo das Patentes U.S. Nºs 4.539.981 e 4.550.449, bem como de J. Leenslag, A. Pennings, *Makromol. Chem.*, 188, 1809-1814, 1987, que por meio de uma escolha adequada das condições de reação tais como tempo de reação e temperatura, bem como a concentração do catalisador e o moderador de comprimento de cadeia, a polimerização em massa pode ser controlada conseqüentemente em termos do peso molecular do produto reacional e da velocidade da reação.

[008] Considerando que polimerização por fusão pode prontamente ser realizada contínua ou descontinuamente em grande escala em um aparelho de polimerização adequado, polimerização em massa

apresenta importantes problemas quando realizada em grande escala. Como a massa reacional solidifica durante a polimerização, não é possível realizar a reação em reatores agitados. O produto de reação toma a forma da parede interna do reator e tem de ser removido do reator como um bloco compacto. Assim, à medida que as misturas reacionais aumentam gradualmente, blocos de material cada vez maiores são produzidos. A manipulação e também subsequente moagem em grânulos processáveis, portanto, tornam-se impossíveis no sentido de uma certa ordem de magnitude. Uma dificuldade adicional é a remoção do calor da reação. Na medida em que essas reações de polimerização são intensamente exotérmicas, e, além disso, a massa polimérica formada apresenta condutividade térmica muito pobre, em reatores maiores poderão se formar gradientes de temperatura que dão origem a sérias e inaceitáveis inhomogeneidades no produto. Essas inhomogeneidades poderão tomar a forma de diferentes pesos moleculares e, no caso de copolímeros, em diferentes composições molares também. De acordo com a referência (1), a elevação de temperatura interna poderá ser de até 80°C.

[009] Considerando que a literatura contém informação suficiente sobre a escolha de parâmetros de reação adequados para polimerização em massa em uma reação em pequena escala, particularmente para poli(L-lactídeos), o estado da técnica não contém ensinamento quanto a como a reação pode ser realizada em uma escala industrial. Os Exemplos na literatura são realizados em uma pequena escala até um máximo de algumas centenas de gramas e são, além disso, realizados em tubos de ensaio em laboratório.

[0010] WO 03/057756 tenta resolver esse problema transferindo a mistura de monômeros para várias garrafas plásticas menores e polimerizando a mistura reacional nessas garrafas. Após polimerização e resfriamento (ao ar), os gargalos das garrafas são cortados e o polí-

mero é removido.

[0011] Subentende-se que o uso dessas garrafas plásticas, às vezes até 90, e a subsequente remoção do polímero dessas garrafas são minuciosos, caros e de modo algum adequados para produção em escala industrial.

[0012] WO 03/006526 descreve um processo para a preparação de poliésteres reabsorvíveis por polimerização em massa. Nessa publicação de patente, o problema refere-se à remoção do poliéster resultante do reator. Os poliésteres são obtidos polimerizando a mistura reacional em um reator tubular. A forma do reator é cônica de modo que durante contração do polímero resultante o polímero seja liberado e possa ser removido do reator. Adicionalmente, no texto descreve-se que o diâmetro do reator tubular deve ser de 3 cm ou menos a fim de impedir descoloração do polímero. O uso de reatores cônicos somente funciona quando polímeros cristalinos são preparados: a contração de polímeros amorfos (isto é, copolímeros com mais de 50% de monômeros diferentes de glicolídeo, D,L-polilactídeo, L,D,L-polilactídeo, etc.) é pequena demais para ser eficaz. Além disso, polímeros amorfos tendem a ser mais viscosos do que polímeros cristalinos e, assim, remoção do reator mostra-se ser mais difícil. Adicionalmente, como é indicado à página 6, linhas 23-27, esse processo apenas proporciona uma solução para produção em pequenos volumes. Nos exemplos, são dados volumes de 100 g, 400 g e um de 2 kg.

[0013] O problema é, portanto, proporcionar um processo que possa ser usado em uma escala industrial para preparar poliésteres reabsorvíveis por polimerização em massa a temperaturas moderadas por meio do qual poliésteres reabsorvíveis de alta qualidade possam ser produzidos em grande escala.

Descrição Detalhada da Invenção

[0014] Quando do desenvolvimento do processo, verificou-se que

os problemas descritos acima podem ser superados adaptando a forma e construção do reator de polimerização. Assegurando-se de que a espessura da mistura reacional que está presente nesse reator de polimerização seja mantida pequena, o calor gerado durante a polimerização pode ser transferido para as paredes do reator e nenhuma degradação do polímero ocorre. Além disso, a parede do reator deve compreender dois ou mais componentes que podem ser liberados para remover o polímero resultante.

[0015] Nesse processo, os monômeros cíclicos são reagidos, de maneira conhecida de per si, com a adição de catalisadores metálicos e opcionalmente moderadores de comprimento de cadeia para formar os respectivos polímeros a temperaturas em que o monômero está presente sob forma fundida, mas o produto de reação é sólido ou virtualmente sólido.

[0016] A presente invenção, assim, refere-se a um processo para preparação de poliésteres reabsorvíveis por polimerização em massa, enquanto os componentes reacionais são fundidos e homogeneizados em um reator sob agitação, em seguida a mistura reacional é convertida em um reator de polimerização que apresenta um lúmen definido por uma parede do reator, parede esta do reator que compreende pelo menos dois componentes que são fixados um no outro de forma passível de liberação e em que a distância mais curta de qualquer ponto nesse lúmen à parede do reator é menor que 8 cm, a mistura reacional é polimerizada e o polímero resultante é removido do reator de polimerização mediante liberação dos componentes da parede do reator, expondo longitudinalmente o perfil do polímero resultante.

[0017] Como indicado acima, devido ao fato de que o lúmen em que a reação ocorre apresenta uma forma específica, a espessura da mistura reacional permanece pequena e todo o calor gerado durante o processo de polimerização pode ser suficientemente transferido para

as paredes do reator e sem degradação, e, portanto, sem que possa ocorrer inomogeneidade. Preferencialmente, a distância mais curta de qualquer ponto nesse lúmen à parede de reação é menor que 4 cm, mais preferencialmente a distância mais curta é menor que 3 cm.

[0018] Embora a espessura da mistura reacional tenha de ser mantida pequena, será todavia possível criar reatores de polimerização com grandes volumes e, desse modo, o processo de acordo com a invenção é muito adequado para uso em escala industrial. Isso se deve ao fato de que a parede do reator compreende pelo menos dois componentes que são fixados de forma passível de liberação juntamente durante polimerização e após resfriamento os componentes são liberados um do outro para permitir remoção do polímero. É essencial que os componentes sejam configurados de modo que após liberação a forma do polímero resultante seja exposta longitudinalmente. Se esse não é o caso, ainda não está assegurado que a forma do polímero pode imediatamente ser removida. No estado da técnica, por exemplo, são descritos reatores tubulares dos quais a vareta de polímero resultante é deslocada removendo o tampão de borracha de silicone e mantendo o reator de cabeça para baixo. Subtende-se que esse tipo de reatores pode somente ser usado com produções de volumes relativamente pequenos. Essas conexões passíveis de liberação poderão compreender sistemas parafuso/cavilha, dobradiças, flanges, tampas ou combinações destes. Esses componentes e suas conexões passíveis de liberação apresentam a vantagem adicional de que a parede do reator pode facilmente ser inspecionada. Adicionalmente, como o perfil do polímero resultante não tem de ser removido via entrada da mistura reacional, diversos aperfeiçoamentos na entrada da mistura reacional tornam-se também possíveis, tais como diminuição do tamanho da entrada e redução da quantidade de entradas necessárias. Em contraste com reatores em que polímeros são preparados de forma cônica, po-

dem ser preparados perfis de polímeros que podem imediatamente ser processados em partículas menores tais como lascas ou grânulos e opcionalmente de modo subsequente eliminando quaisquer monômeros não-reagidos por extração ou por métodos de dissolução/precipitação.

[0019] Várias formas do reator de polimerização podem ser escolhidas para criar um lúmen com a forma desejada e ainda um grande volume total no reator. Em uma modalidade, o reator de polimerização apresenta um lúmen em forma de vareta. Expandindo o comprimento do lúmen em forma de vareta, o volume total de reação pode ser expandido sem afetar prejudicialmente a transferência de calor do sistema total. Porque os componentes da parede do reator podem ser liberados após polimerização e resfriamento e, desse modo, expondo a vareta de polímero longitudinalmente, a vareta de polímero resultante pode facilmente ser removida mesmo que o comprimento da vareta seja relativamente longa.

[0020] Em uma modalidade preferida, o reator de polimerização possui pelo menos um lúmen de forma anular. Isso pode ser obtido com um reator de polimerização que é composto de duas ou mais formas cilíndricas fixadas umas nas outras, de modo que um lúmen de forma anular se forme entre as formas cilíndricas. Subtende-se que as formas cilíndricas não têm de ser perfeitamente cilíndricas, mas que suas seções transversais podem ser planas, cônicas ou poligonais, etc., e combinações das mesmas. Com o uso de diversas formas cilíndricas fixadas umas nas outras, outros volumes enormes de reator podem ser obtidos sem afetar prejudicialmente a transferência de calor do sistema. Os lúmens de forma anular formados quando se utilizam diversas formas cilíndricas fixadas umas nas outras são ligados de modo que a mistura reacional possa ser facilmente transportada para o reator de polimerização por uma entrada, o que simplifica a manipu-

lação porque apenas uma entrada tem de ser mantida inerte e pelo fato de que um grande reator de polimerização é criado. Porque os componentes da parede do reator podem ser liberados após polimerização e resfriamento e, desse modo, expondo as formas do polímero longitudinalmente, as formas do polímero resultante podem facilmente ser removidas mesmo que o reator seja composto de diversas formas cilíndricas.

[0021] Em uma outra modalidade preferida de acordo com a invenção, o reator de polimerização possui um lúmen em forma de placa. Isso pode ser obtido com um reator de polimerização que é composto de duas ou mais perfis em forma de placa fixadas juntamente, opcionalmente com placas laterais, para um lúmen em forma de placa. Subtende-se que as formas semelhantes a placas podem apresentar qualquer forma tais como circulares, retangulares, triangulares, multiangulares, etc. Com o uso de diversas formas semelhantes a placas fixadas juntamente, enormes volumes de reator podem ser obtidos sem afetar prejudicialmente a transferência de calor do sistema. Os lúmens em forma de placa formados quando se utilizam diversas formas semelhantes a placas são ligados de modo que a mistura reacional possa ser facilmente transportada para o reator de polimerização por uma entrada, o que simplifica a manipulação porque apenas uma entrada tem de ser mantida inerte e pelo fato de que um grande reator de polimerização é criado.

[0022] No caso de diversas formas semelhantes a placas fixadas juntamente, os componentes que são fixados de modo passível de liberação preferencialmente são as formas semelhantes a placas que durante liberação expõem placas de polímero longitudinalmente (isto é, em seu maior comprimento). Para formas semelhantes a placas retangulares, isso significa na superfície definida pelo comprimento e largura da placa e não por sua espessura. Para formas semelhantes a

placas circulares, isso significa a superfície definida pelo perímetro da forma circular e não a espessura do disco de polímero. Assim, enormes volumes de reator podem ser obtidos sem afetar prejudicialmente a remoção das formas do polímero resultante. As placas de polímero resultantes podem facilmente ser processadas em partículas menores.

[0023] A fim de facilitar remoção da forma polimérica resultante poderá ser oportuno proporcionar os lúmens com divisores de compartimento, especialmente quando reatores de polimerização são usados, nos quais diversas formas são ajustadas umas com as outras. Esses divisores de compartimento são, por exemplo, placas defletoras que são colocadas no lúmen do reator.

[0024] Uma outra medida que pode ser tomada para assegurar que o polímero resultante pode ser removido facilmente do reator de polimerização é revestir as paredes internas do reator de polimerização. Preferencialmente, as paredes internas do reator de polimerização são revestidas com material que é química e termicamente estável sob as temperaturas de reação, escolhido poderá ser usado para o processo. Revestimentos produzidos de plásticos selecionados dentre as poliolefinas, policarbonatos ou plásticos fluorados e parcialmente fluorados são preferidos. Polipropileno e politetrafluoretileno (*Teflon®*) são preferidos.

[0025] Porque o processo de polimerização é conduzido sob temperatura elevada e a temperatura deve ser controlada precisamente, as paredes do reator de polimerização são preferencialmente ajustadas com um dispositivo de aquecimento/resfriamento. Dispositivos de aquecimento/resfriamento adequados são aqueles que compreendem óleo como meio de aquecimento/resfriamento e sistemas de vapor/água/glicol. No estado da técnica menciona-se que dispositivos de aquecimento são colocados na parte externa do reator tais como banhos de óleo e camisas montadas na parte externa do reator. Logo

que operações da escala industrial são desejadas não se fará essas sugestões no estado da técnica.

[0026] Um processo preferido compreende as seguintes etapas:

- (a) fundir o(s) monômero(s) em um reator agitado;
 - (a1) adicionar o catalisador;
 - (a2) opcionalmente adicionar um moderador e/ou co-iniciador de comprimento de cadeia;
 - (a3) homogeneizar a mistura reacional usando um agitador;
- (b) transferir a mistura reacional para o reator de polimerização.
- (c) realizar a reação de polimerização no reator de polimerização até que o grau desejado de reação da polimerização seja obtido;
- (d) remover o polímero sólido formado a partir do reator de polimerização.

[0027] Processamento adicional pode ser realizado usando métodos conhecidos intrinsecamente, tais como, por exemplo, métodos de trituração para grânulos e subsequentemente extração e/ou por dissolução/precipitação eliminam quaisquer monômeros não-reagidos ou por meio de métodos de precipitação. Conforme mencionado acima, a forma em que o polímero resultante é preparado é como tal que processamento adicional para partículas menores tais como cavacos, grânulos, etc., torna-se fácil.

[0028] Monômeros preferidos são aqueles que podem ser polimerizados por meio de polimerização por abertura de anéis dos monômeros cíclicos correspondentes, por exemplo, L-lactídeo, D-lactídeo, DL-lactídeo, meso -lactídeo, glicolídeo, p-dioxanona, carbonato de trimetileno, oxalato de etileno, lactonas tais como beta-propionolactona, beta-butirolactona, pivalolactona, gama-butirolactona, delta-

valerolactona, beta-metil-delta-valerolactona e epsilon-caprolactona, 1,3-dioxano.

[0029] Homopoliésteres selecionados dentre os polilactídeos e poliglicolidas, particularmente poli(L-lactídeo), poli(DL-lactídeo), poli-D-lactídeo e poli-TMC são preferidas.

[0030] Também preferidos são copoliésteres (incluindo dois ou mais tipos de monômeros) selecionados dos seguintes grupos:

[0031] polilactídeos que poderão ser obtidos de vários lactídeos estereoisoméricos, particularmente copoliésteres de L-lactídeo e DL-lactídeo, copoliésteres de glicolídeo ou lactídeo e carbonato de trimetileno, copoliésteres de lactídeo, particularmente DL-lactídeo ou L-lactídeo e glicolídeo, copoliésteres de lactídeo e epsilon-caprolactona.

[0032] A ordem das etapas (a1) e (a2) poderá ser invertida. Dependendo da natureza do catalisador e moderador e/ou co-iniciador de comprimento de cadeia, o catalisador poderá também ser dissolvido no moderador de comprimento de cadeia.

[0033] Em toda a reação, o espaço aéreo acima da mistura reacional torna-se inerte por meio de um gás anidro inerte. Argônio, hélio e nitrogênio são preferidos, dos quais nitrogênio é particularmente preferido. Isso é porque, prefere-se o uso de um reator de polimerização com lúmens múltiplos conectados.

[0034] A mistura reacional poderá ser transferida do recipiente de fusão para o reator de polimerização usando bombas convencionais, por meio de gravidade ou aplicando pressão ao reator de fusão usando um gás inerte, particularmente nitrogênio. Para eliminar quaisquer contaminadores particulados da fusão, um filtro de fusão produzido de plásticos ou aço inoxidável poderá ser interposto.

[0035] A capacidade do reator de polimerização poderá situar-se na faixa entre 1 litro e 1.000 litros, preferencialmente na faixa entre 5 e 500 litros, mais preferencialmente na faixa entre 10 e 300 litros.

[0036] O reator para fusão e homogeneização da mistura reacional poderá ser um reator convencional cuja parede interna consiste de um material que é quimicamente inerte à mistura reacional, por exemplo, aço inoxidável, aço carbono, alumínio, cobre, prata, ouro, platina, cromo, níquel e zinco, ou suas ligas, vidro, esmalte ou *Hastelloy*[®]. O tamanho preferido do reator depende do tamanho de batelada desejado e poderá situar-se na faixa entre 1 e 1.000 litros. Para homogeneização, o reator poderá ser proporcionado com um agitador tal como um agitador mecânico, mas também extrusoras, amassadores, misturadores podem adequadamente ser usados no processo de acordo com a invenção.

[0037] As reações são geralmente realizadas sob uma temperatura entre 50°C e 230°C, preferencialmente entre 70°C e 170°C, particularmente entre 100°C e 150°C. Algumas vezes usam-se mais favoravelmente programas de temperatura durante a reação. As temperaturas de reação preferidas (e particularmente preferidas) dependem do monômero particular ou mistura de monômeros e são, por exemplo, de:

L-lactídeo:	105 a 150°C	(110 a 130°C)
D-lactídeo:	105 a 150°C	(110 a 130°C)
DL-lactídeo:	125 a 170°C	(125 a 160°C)
meso-lactídeo:	60 a 150°C	(90 a 140°C)
L/DL-lactídeo:	110 a 150°C	(110 a 140°C)
L-lactídeo/TMC:	105 a 150°C	(105 a 120°C)
L/lactídeo/		
Epsílon-caprolactona:	105 a 150°C	(105 a 140°C)
DL/lactídeo/TMC:	110 a 150°C	(110 a 130°C)
L-lactídeo/glicolídeo:	105 a 170°C	(105 a 150° C)
DL-lactídeo/glicolídeo:	110 a 170°C	(110 a 150 °C)
Glicolídeo:	130 a 190°C	(140 a 180°C)

Glicolídeo/TMC: 110 a 190°C (120 a 160°C)

[0038] As reações são preferencialmente realizadas isotermicamente. Em alguns casos, contudo, é vantajoso iniciar sob temperaturas mais baixas a fim de impedir reações fortemente exotérmicas, e elevar a temperatura à medida que a reação prossegue a fim de aumentar a velocidade de reação dos monômeros. Isso se aplica particularmente à polimerização que envolve monômeros de reatividade comparativamente baixa tal como carbonato de trimetileno ou epsílon-caprolactona. Diminuição da temperatura durante a reação é naturalmente, também possível.

[0039] Catalisadores preferidos são compostos de estanho ou zinco, embora haletos de estanho (II) tais como cloreto de estanho (II) e alcóxidos de estanho (II) tal como octanoato de estanho (II) ou etilexanoato de estanho (II) sejam mais particularmente preferidos. Os aditivos usados para regular o comprimento de cadeia e/ou co-iniciar a reação são compostos tais como álcoois (alifáticos), ácidos polióis alifáticos, ácidos hidroxicarboxílicos e os ésteres dos mesmos, água, ou lactídeos oligoméricos. Água, ácido láctico, ácido láctico oligomérico, lactato de etila, lactato de butila, lactato de etil hexila ou dodecanol são preferidos.

[0040] No processo os catalisadores são preferencialmente usados em baixas concentrações a fim de, por um lado, minimizar o desenvolvimento de calor durante a polimerização mantendo a velocidade de reação baixa e, por outro lado, impedir que a massa da reação se polimerize a qualquer grau apreciável enquanto ela está ainda no reator de fusão, o que tornaria a transferência para o reator de polimerização mais difícil devido a aumento na viscosidade. Contudo, deve-se observar que alguma polimerização usualmente tenha ocorrido no reator de monômero antes de transporte para o reator de polimerização. Além disso, o uso de pequenas quantidades de catalisador é van-

tajoso com relação ao uso dos poliésteres no corpo humano. No caso de compostos de estanho, as concentrações preferidas são de 1 a 100 ppm, mais preferencialmente de 5 a 50 ppm (calculadas em cada caso como estanho, com base na massa total de reação).

[0041] A concentração preferida do moderador de comprimento de cadeia depende da estrutura do moderador e do peso molecular do polímero desejado e situa-se entre 0 e 100.000 ppm, mais preferencialmente entre 0 e 10.000 ppm, particularmente 50 a 9.000 ppm, com base na massa total de reação.

[0042] Os tempos de reação exigidos dependem da reatividade do monômero ou monômeros, da temperatura selecionada e da concentração de catalisador e do grau de conversão exigido. Tempos de reação de entre 0,5 e 25 dias, mais preferencialmente entre 1 e 10 dias, particularmente 2 a 9 dias, são preferidos.

[0043] Como uma regra o grau de polimerização desejado é atingido quando, dos monômeros usados, menos de 10%, preferencialmente de 0 a 9%, mais preferencialmente de 0,1 a 7%, particularmente de 0,2 a 5%, estão presentes no polímero obtido pelo processo de acordo com a invenção.

[0044] Os poliésteres preparados pelo processo de acordo com a invenção geralmente apresentam uma viscosidade inerente (viscosímetro *Ubbelohde*, clorofórmio, 0,1%, 25° C) de entre 0,2 e 12 dl/g, preferencialmente entre 0,5 e 10 dl/g, mais preferencialmente entre 1,0 e 9,0 dl/g.

[0045] Reatores de polimerização adequados são adicionalmente descritos com o auxílio das Figuras 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4 e 5.

[0046] A Figura 1A é uma vista da seção transversal de um reator de polimerização com um lúmen em forma de placas.

[0047] A Figura 1B é uma vista da seção transversal de um reator de polimerização que é montado de três formas semelhantes à placa

ajustadas juntamente com uma placa final.

[0048] A Figura 2A é uma vista esquemática de um reator de polimerização com um lúmen em forma de vareta.

[0049] A Figura 2B é uma vista da seção transversal do reator de polimerização da Figura 2A.

[0050] A Figura 3A é uma vista esquemática de um reator de polimerização com um lúmen em forma anular.

[0051] A Figura 3B é uma vista da seção transversal do reator de polimerização da Figura 3A.

[0052] A Figura 4 é uma vista da seção transversal de um reator de polimerização com dois lúmens em forma anular obtido por meio de ajuste de uma pequena forma cilíndrica para uma grande forma cilíndrica.

[0053] A Figura 5 é uma vista da seção transversal de um reator de polimerização com dois lúmens em forma anular obtido por meio de ajuste de uma pequena forma anular para uma grande forma anular.

[0054] A Figura 1A é uma vista da seção transversal de um reator de polimerização que compreende uma forma semelhante à placa (1), e a Figura 1B é uma vista da seção transversal desse reator de polimerização que compreende três formas semelhantes à placa (1, 1' e 1'') e placa final (3) ajustado juntamente para formar lúmens em forma de placas (2, 2' e 2''). A forma semelhante à placa (1), é proporcionada com uma entrada (4), para a mistura de reação, e uma passagem (5) que produz a conexão entre os lúmens em forma de placas (2, 2') do reator de polimerização. As formas semelhantes à placa (1, 1' e 1'') e placa final (3) são liberalmente ajustadas juntamente com acessórios (6). As formas semelhantes à placa (1, 1', 1'') são proporcionadas com dispositivos de aquecimento/resfriamento (7).

[0055] Na Figura 2A é representada uma vista esquemática de um reator de polimerização com uma forma anular (1) originando um lú-

men em forma de vareta (2). Na Figura 2B é proporcionada uma vista da seção transversal do reator de polimerização da Figura 2A, o qual é proporcionado com acessórios (6). Essa forma anular (1) compreende 2 componentes, as quais são liberalmente ajustadas juntamente.

[0056] Na Figura 3A é representada uma vista esquemática de um reator de polimerização com duas formas anulares (1, 1') ajustadas reciprocamente originando um lúmen em forma anular (2). Na Figura 3B é proporcionada uma vista da seção transversal do reator de polimerização da Figura 3A, o qual é proporcionado com acessórios (6). Essa forma anular (1) compreende 2 componentes que são liberalmente ajustados juntamente.

[0057] Nas Figuras 4 e 5 são proporcionadas vistas da seção transversal de reatores de polimerização que compreendem três formas anulares (1,1',1'') ajustadas reciprocamente para originar lúmens (2,2'). As formas anulares são montadas a partir de dois componentes que são liberalmente ajustados juntamente com acessórios (6).

[0058] Os Exemplos seguintes servem para ilustrar alguns processos realizados à guisa de exemplo para preparação dos poliésteres passíveis de reabsorver. Eles são pretendidos unicamente como métodos possíveis descritos à guisa de exemplo sem limitar a invenção com seu conteúdo.

Exemplo 1

[0059] Encheu-se um reator de tubo que apresenta um lúmen em forma de vareta (55,5 cm de comprimento, 16 cm de largura) com 12,5 kg de monômero L-lactídeo. A mistura reacional foi polimerizada sob uma temperatura de 99°C por 96 horas (PLA 1), respectivamente a 105°C e 72 horas (PLA 2). Após resfriamento, e remoção do polímero, as propriedades (viscosidade inerente V.I. e peso molecular Pm) do polímero resultante em forma de vareta foram medidas em diversos pontos da vareta, isto é,

- sob 4 cm do topo: A
- sob 28 cm do topo: B
- sob 50 cm do topo: C

pontos A1, B1 e C1 estavam a 20 mm do lado,

pontos A2, B2 e C2 estavam a 30 mm do lado,

pontos A3, B3 e C3 estavam a 50 mm do lado.

Os resultados são compilados na TABELA I

Pontos	PLA 1		PLA 2	
	V.I. (dl/g)	Pm	V.I. (dl/g)	Pm
A1	7,45	463.000	6,63	394.400
A2	7,43	461.300	6,67	398.000
A3	7,29	449.400	6,67	398.000
B1	7,57	473.200	6,68	398.000
B2	7,68	482.700	6,74	403.000
B3	7,75	488.600	6,62	393.500
C1	7,36	455.200	n.m.	n.m.
C2	7,48	465.300	6,60	392.200
C3	7,66	481.000	n.m	n.m.

n.m.: não é medido

[0060] A partir desses dados é evidente que dentro da vareta de polímero, o polímero preparado é homogêneo.

Exemplo 2

[0061] Monômeros foram misturados e homogeneizados em um reator de monômero e transportados para um reator de polimerização proporcionado com um dispositivo de aquecimento/resfriamento em óleo compreendendo 7 formas em placas e uma placa final ajustada juntamente produzindo 7 lúmens em forma de placas. A mistura reacional foi polimerizada e após resfriamento, as formas em placas foram liberadas umas as outras e as placas de polímero resultantes foram removidas do reator. Em seguida, foram medidas as propriedades

(viscosidade inerente V.I. e teor de monômero residual % de MR) dos vários polímeros em forma de placa resultantes.

Os resultados são compilados na TABELA II e TABELA III

Tabela II

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

Tabela III

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

[0063] Esses resultados mostram que os polímeros obtidos nos vários lúmens em forma de placa do reator, todos apresentam as mesmas propriedades.

Exemplo 3

[0064] Em um reator em forma de placa proporcionado com um

dispositivo de aquecimento/resfriamento em óleo preparou-se ácido poli-L,L-láctico (PLA) e copolímero L-lactídeo/glicolídeo (m:m 85/15, PLG: 85:15) com uma temperatura de reação de 150°C e tempo de reação de 36 horas, e 150°C e 48 horas, respectivamente.

[0065] Após resfriamento, foram medidas as propriedades (viscosidade inerente V.I., e peso molecular Pm) do polímero em forma de placa resultante sob diversos pontos da placa (50 x 70 x 5 cm), isto é,

- sob 5 cm do topo e 5 cm do lado: A
- sob 35 cm do topo e 25 cm do lado: B
- sob 65 cm do topo e 5 cm do lado: C

pontos A1, B1 e C1 estavam na superfície da placa,
pontos A2, B2 e C2 estavam a 1 cm de profundidade,
pontos A3, B3 e C3 estavam a 2,5 cm de profundidade,

[0066] Os resultados são compilados na TABELA IV

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

[0067] Esses dados mostram que em ambas as placas de polímero, o polímero é homogêneo em toda a placa.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de poliésteres reabsorvíveis por polimerização em massa, caracterizado pelo fato de que os componentes reacionais são fundidos e homogeneizados em um reator, a mistura reacional é então transferida para um reator de polimerização que apresenta lúmens múltiplos conectados, em que cada lúmen é definido por uma parede do reator, parede esta do reator que compreende pelo menos dois componentes que são fixados um no outro de forma passível de liberação e em que a distância mais curta de qualquer ponto nesse lúmen à parede de reação é menor que 8 cm, a mistura reacional é polimerizada e o polímero resultante é removido do reator de polimerização mediante liberação dos componentes da parede do reator, expondo longitudinalmente o polímero resultante.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a distância mais curta de qualquer ponto nesse lúmen à parede de reação é menor que 4 cm.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a distância mais curta de qualquer ponto nesse lúmen à parede de reação é menor que 3 cm.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o reator de polimerização apresenta um lúmen em forma de vareta.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o reator de polimerização apresenta pelo menos um lúmen de forma anular.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o reator de polimerização apresenta pelo menos um lúmen em forma de placa.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que as paredes internas do rea-

tor de polimerização são revestidas com poliolefina.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que as paredes do reator de polimerização são dotadas de um dispositivo de aquecimento/resfriamento.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de aquecimento/resfriamento compreende óleo.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o polímero apresenta uma viscosidade inerente entre 0,2 e 12 dl/g.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é uma poli-lactídeo ou poliglicolida.

12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é poli(L-lactídeo).

13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é um copolímero de vários lactídeos estereoisoméricos.

14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é um copolímero de L-lactídeo e D,L-lactídeo.

15. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é poli(D,L-lactídeo).

16. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é um copolímero de glicolídeo e carbonato de trimetileno.

17. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é um copolímero de lactídeo e glicolídeo.

18. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é um copolímero de DL-lactídeo ou L-lactídeo e glicolídeo.

19. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é um copolímero de lactídeo e carbonato de trimetileno.

20. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que o poliéster reabsorvível é um copolímero de lactídeo e épsilon-caprolactona.

21. Reator de polimerização caracterizado pelo fato de que apresenta lúmens múltiplos conectados, em que cada lúmen é definido por uma parede do reator, parede esta do reator que compreende pelo menos dois componentes que são fixados um no outro de forma passível de liberação e que são configurados de modo que após liberação o lúmen é exposto longitudinalmente e em que a distância mais curta de qualquer ponto nesse lúmen à parede de reação é menor que 8 cm, mediante liberação dos componentes da parede do reator, expondo longitudinalmente o polímero resultante.

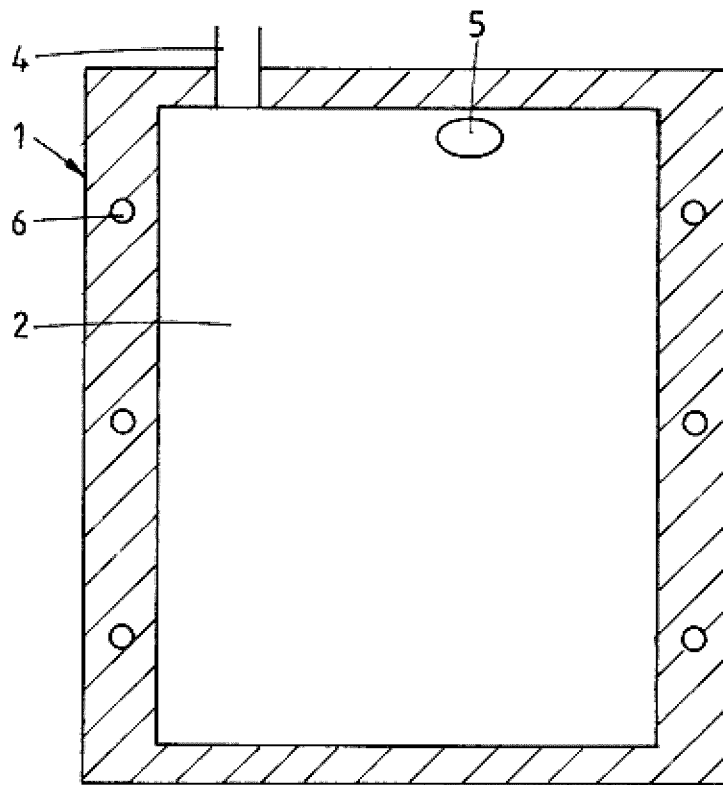


Fig.1A

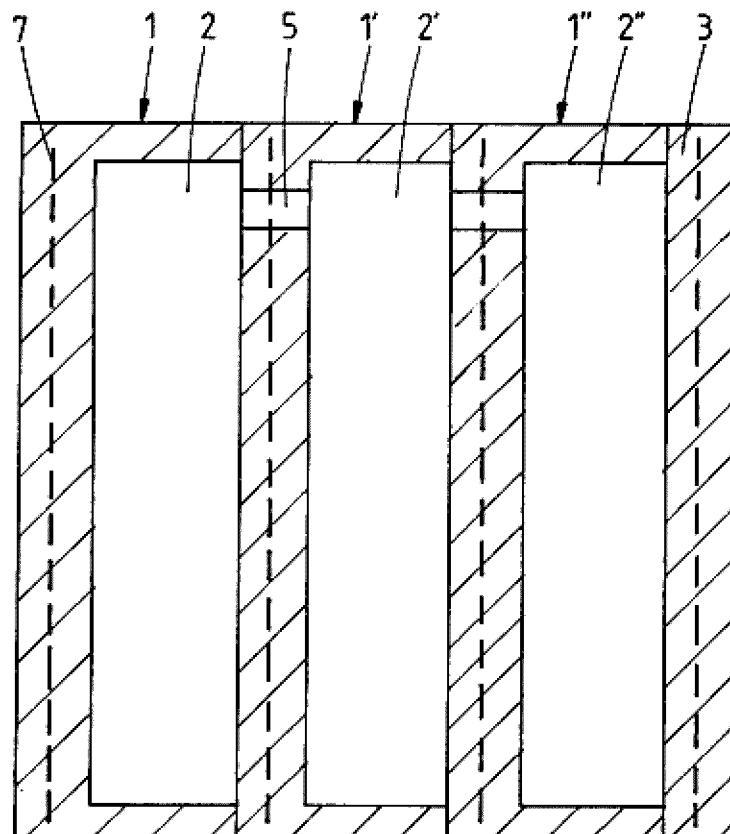


Fig.1B

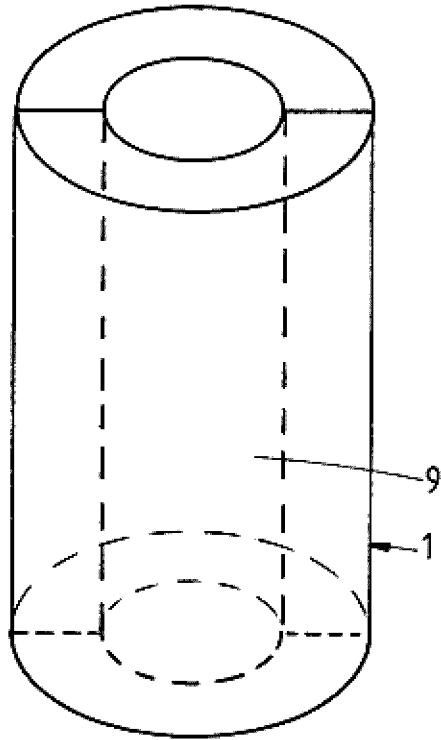


Fig. 2A

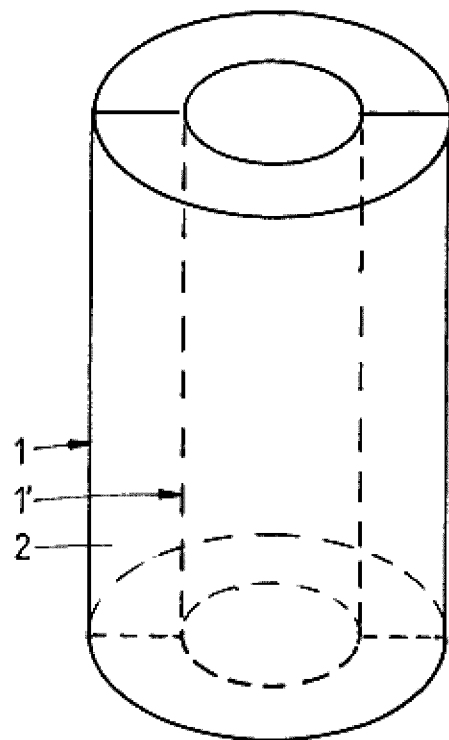


Fig. 3A

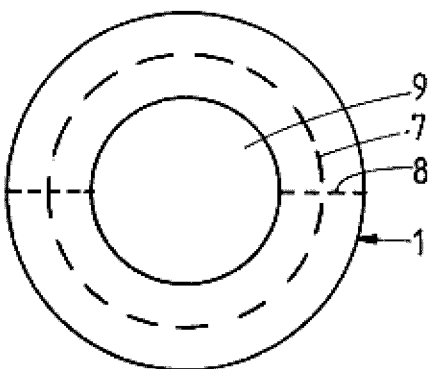


Fig. 2B

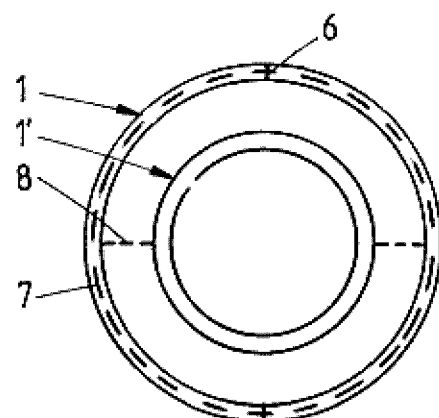


Fig. 3B

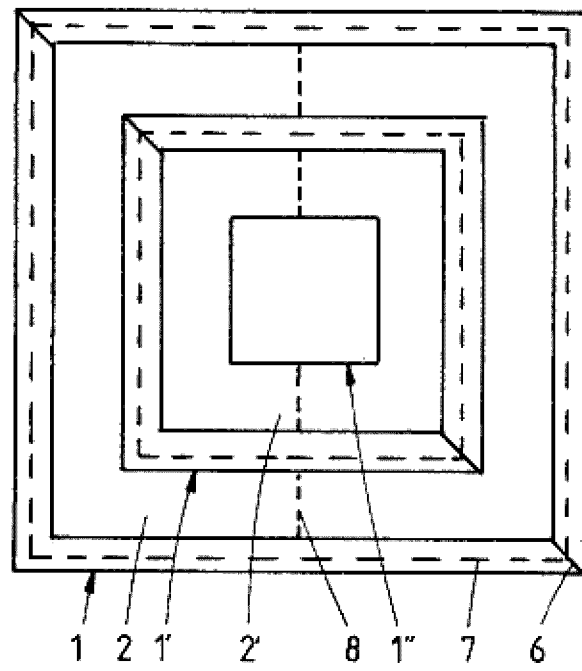


Fig. 5

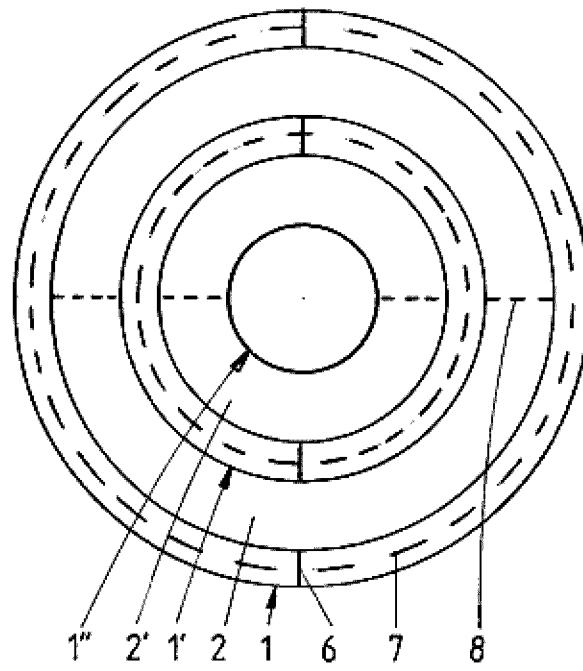


Fig. 4