

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 835**

51 Int. Cl.:

C08F 6/10 (2006.01)

C08G 63/90 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

C08G 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07712113 .5**

96 Fecha de presentación: **25.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1979381**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Método para la purificación de polímeros reabsorbibles a partir de monómeros residuales**

30 Prioridad:
31.01.2006 EP 06101101

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2012

73 Titular/es:
**PURAC BIOCHEM BV
ARKELSEDIJK 46
4206 AC GORINCHEM, NL**

72 Inventor/es:
**KRUL, Raymon, Reinier;
VAN ALST, Michiel y
UITSLAG, Tom, John**

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

ES 2 378 835 T3

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

Método para la purificación de polímeros reabsorbibles a partir de monómeros residuales

- 5 [0001] Esta invención se refiere a un método para la purificación de un polímero reabsorbible a partir de monómeros residuales.
- 10 [0002] La patente US 4,810,775 divulga un proceso de purificación para polímeros reabsorbibles donde el polímero es disuelto en un solvente y la solución polimérica se añade a un agente de precipitación en una unidad de dispersión mecánica. El polímero precipita y es separado del compuesto acuoso comprendiendo dicho agente de precipitación y el polímero precipitado. Por ejemplo, el proceso resulta en el polímero purificado poli(D,L-láctido) con un contenido de monómero residual de 0.5 % en peso de D,L-láctido, y para D,L-láctido, copolímero de glicólido el contenido residual de monómero sigue siendo entre 0.13 y 0.3 % en peso.
- 15 [0003] El proceso como descrito en la patente mencionada arriba produce polímeros con un contenido de monómero residual relativamente alto. Especialmente cuando dichos polímeros tienen que ser usados para aplicaciones farmacéuticas y médicas en seres humanos o animales el contenido de monómero residual mencionado arriba es inaceptablemente alto. Cuando se usan para aplicaciones farmacéuticas y médicas, los polímeros deberían contener un contenido de monómero residual tan bajo como posible, más preferiblemente cantidades no detectables en absoluto, puesto que tal impureza puede causar efectos secundarios indeseables y potencialmente peligrosos. Los polímeros usados para estas aplicaciones frecuentemente implican polímeros reabsorbibles como por ejemplo poliésteres reabsorbibles. Polímeros reabsorbibles se usan por ejemplo en la liberación controlada de fármacos y/o diferentes tipos de implantes como por ejemplo suturas y dispositivos de fijación de hueso para ser usados en el cuerpo humano o animal.
- 20 [0004] Polímeros o poliésteres basados en ácido láctico o láctido y/o ácido glicólico o glicólido son en particular usados para aplicaciones mencionadas arriba puesto que dichos polímeros degradan en el cuerpo humano o animal bajo la influencia de líquidos biológicos y así no dejan ningún rastro. Este evita por ejemplo la necesidad de una segunda cirugía para eliminación de dichos dispositivos de fijación de hueso del cuerpo después de haber conseguido el propósito.
- 25 [0005] Un contenido de láctido residual o de monómero de glicólido por ejemplo en polímeros reabsorbibles hidrolizarán relativamente rápido y serán formados ácidos. Estos ácidos pueden afectar negativamente la eficiencia de un medicamento y/o los ácidos conducen a irritación de la piel u otras partes del cuerpo humano o animal. Además, monómeros residuales puede tener un efecto perjudicial en los ingredientes activos usados para medicinas, en particular medicinas a base de proteína, y/o para liberación de fármaco controlada en aplicaciones farmacéuticas. Además, monómeros residuales pueden tener un impacto fuerte negativo en la termoestabilidad y/o fuerza mecánica de polímeros e incluso pueden acelerar la descomposición o degradación de los polímeros cuando los polímeros se usan como implantes en el cuerpo humano o animal. Polímeros a base de glicólido y de láctido son preferiblemente usados para implantes médicos tales como dispositivos de fijación de huesos que requieran una alta fuerza mecánica y para implantes médicos de no apoyo que no tengan necesidad de esta fuerza mecánica debida a su degradabilidad en el cuerpo humano y animal. Dichos polímeros no se pueden usar para este tipo de aplicación cuando contienen cantidades significativas de glicólido residual, ácido glicólico, láctido o monómero de ácido de láctido.
- 30 [0006] La presente invención proporciona un método para polímeros reabsorbibles de purificación donde el polímero contenga al menos una de las fracciones derivadas de glicólido, caprolactona, l-láctido, d-láctido, D,L-láctido, meso-láctido monómero, 1,4-dioxanona, y trimetilenecarbonato de monómeros residuales, preferiblemente hacia un contenido de monómero residual de menor límite de detección por GC (cromatografía de gas). Tal contenido residual de monómero fuertemente reducido hace a los polímeros obtenidos muy adecuados para aplicaciones médicas y otras puesto que estarán desprovistos de los efectos secundarios mencionados arriba. Se descubrió que la viscosidad cinemática del polímero jugaba un papel crucial en la eficiencia de separación de polímero y monómeros residuales. Se descubrió además que resultados óptimos fueron obtenidos cuando la concentración polimérica está en o cercana a la concentración denominada crítica (C_{crit}).
- 35 [0007] Con este fin la invención se refiere a un método para la purificación de un polímero reabsorbible de monómeros residuales por precipitación del polímero, comprendiendo la adición de una solución de dicho polímero a un solvente y la adición de un agente de precipitación a una cámara de mezcla, caracterizado por el hecho de que la concentración del polímero en la solución es $\log C_{crit} \pm 0.3$ unidades logarítmicas, donde C_{crit} es la concentración crítica.
- 40 [0008] El concepto de concentración crítica C_{crit} es muy básico en la química polimérica y pertenece al conocimiento básico del químico polimérico. Los principios pueden, por ejemplo, encontrarse en la edición estándar para estudiantes de G. Challa; "Polymerchemie"; Het spectrum, Utrecht, Antwerpen (Prisma Technica 52); 1973 (páginas 96-99). C_{crit} es la concentración donde la distribución de los segmentos de cadena se vuelve uniforme a través de la solución. A esta concentración las cadenas individuales ya son distinguibles. A concentraciones más altas que C_{crit} las soluciones poliméricas contienen cadenas poliméricas enredadas que no pueden comportarse individualmente y por lo tanto ya se comportan como polímeros. Esta C_{crit} se puede determinar marcando el logaritmo de la viscosidad cinemática ($2 \log \eta$
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

5 contra el logaritmo de la concentración polimérica ($c \log$). La viscosidad cinemática puede ser en cierto modo determinada de una forma común para el experto, tal como con un viscosímetro de Ubbelohde. Debido a que la viscosidad cinemática por encima de C_{crit} más o menos aumenta exponencialmente con concentración este gráfico proporciona prácticamente dos líneas rectas que se cruzan una con la otra en un punto de cruce. El punto de cruce es el valor $\log C_{crit}$, que da la C_{crit} como la concentración de % en peso.

10 [0009] La concentración polimérica según la invención es alrededor de C_{crit} . Según la invención se descubrió que una concentración polimérica hasta 0.3 unidades logarítmicas de C_{crit} es óptima para separar monómeros residuales del polímero en la precipitación. Más preferiblemente la concentración polimérica es 0.2 unidades logarítmicas, de la forma más preferible hasta 0.1 unidades logarítmicas de C_{crit} .

15 [0010] Los polímeros adecuados para el método de purificación según la invención son polímeros reabsorbibles, que son amorfos o altamente cristalinos (con una cristalinidad superior a 70%) o son de una cristalinidad entremedias. Polímeros cristalinos reabsorbibles se pueden purificar con una variedad de diferentes métodos de purificación. El método de purificación según la invención es particularmente adecuado para purificación de polímeros amorfos y parcialmente cristalinos reabsorbibles de una cristalinidad entre cero y 70% y más preferiblemente entre cero y 20% debido a que se ha descubierto que el método es más eficaz, más simple, y más barato que los otros métodos conocidos para purificación para dichos tipos de polímeros reabsorbibles. Además, especialmente los tipos de polímeros mencionados anteriormente se usan en aplicaciones médicas y por lo tanto requieren un grado altísimo de purificación con respecto al contenido residual de monómero, que es alcanzable con el método de purificación según la invención.

25 [0011] Poliésteres y poliésteres más particulares basados en ácido láctico o láctido y/o ácido glicólico o glicólido, son preferiblemente usados para aplicaciones médicas tal como la liberación de fármaco controlada, implantes de no soporte e implantes de soporte tales como dispositivos de fijación de hueso para aplicación en el cuerpo humano o animal. Dichos polímeros incluyen homopolímeros de glicólido y de láctido y además copolímeros o termopolímeros basados en láctido y/o glicólido y/o caprolactona. El láctido incluye L-, D-, meso o D,L-láctido o mezclas de estos. Otros homo- y Co-ter-polímeros basados en ácidos hidroxicarboxílicos son también adecuados para el método de purificación según la invención. Preferido son polímeros de o basados en metilglicólido, dimetilglicólido, polimetilglicólido, dietilglicólido, dibutilglicólido, caprolactona, valerolactona, decalactona, propiolactona, butirolactona y pivalolactona así como polímeros basados en trioxanona (1,3 y 1,4), dioxanona (1,3 y 1,4), dioxanona sustituida, trimetilenecarbonato, etilenocarbonato y propilenocarbonato. Dichos polímeros son también frecuentemente aplicados en aplicaciones (médicas) donde es requerido un contenido muy bajo, preferiblemente ninguno residual de monómero.

35 [0012] Otros (co)monómeros adecuados incluyen compuestos como tetrametil glicólido, xilitol, sorbitol, lactitol, adonitol, pentaeritritol, fructosa y/o epiclorohidrina, isopropil morfolina, isopropilmetilmorfolidina, ácido beta propiólico, ácido de alfa-hidroxi(iso)butírico, ácido de alfa-hidroxi(iso)valérico, ácido de alfa-hidroxi(iso)caproico, ácido alfa-hidroxi-alfa-etilbutírico, ácido alfa-hidroxi-alfa-metilvalérico, ácido alfa-hidroxiheptanoico, ácido alfa-hidroxi octanoico, ácido alfa-hidroxi(tetra)decanoico y/o ácido alfa-hidroxiesteárico.

40 [0013] Según el método de purificación de la invención, el polímero es disuelto en un solvente y precipitado con un agente de precipitación. La solución polimérica se añade a una cámara de mezcla de una unidad de dispersión mecánica. Dicho agente de precipitación es un líquido y/o una mezcla de líquidos donde el polímero no o ' apenas' se disuelve y donde el solvente se disuelve. Puesto que la solución polimérica entra en contacto con el agente de precipitación en dicha cámara de mezcla, el solvente y agente de precipitación se disuelve uno en el otro dando como resultado un nuevo solvente o fase líquida donde el polímero se precipitó debido a la solubilidad fuertemente reducida del polímero en la fase líquida. Impurezas en el polímero como por ejemplo monómeros residuales se disuelven o permanecen en la fase líquida y son así separados del polímero de precipitación. El resultado es un compuesto acuoso de dicha fase líquida y de una fase sólida comprendiendo el polímero precipitado y purificado.

50 [0014] El polímero puede ser disuelto en varios tipos de solventes incluyendo, por ejemplo, acetona, 1,4-dioxano, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, tolueno, metilformamida, dimetilsulfóxido o hidrocarburos clorados como cloroformo y cloruro de metileno. La acetona es preferida como solvente ya que es benigna para el medio ambiente (p. ej. degradabilidad buena en tratamientos de aguas residuales) y solvente económico y menos tóxico en comparación con por ejemplo solventes basados en hidrocarburo clorado.

55 [0015] Agentes de precipitación adecuados son agua, metanol, etanol, freones, hidrocarburos y mezclas de hidrocarburo como por ejemplo éter de petróleo y solventes orgánicos en los que el polímero tiene una solubilidad muy baja. El agente de precipitación más preferido es agua, al ser bueno para el medio ambiente, fácil de manejar, no-tóxico, etc. Además, combina muy bien con acetona cuando se usa como solvente, puesto que ambos se disuelven muy bien una en el otro mientras el polímero es eficazmente precipitado debido a la baja solubilidad del sistema final de acetona-agua.

60 [0016] Si el agua se usa como agente de precipitación cantidades pequeñas de compuestos inorgánicos o orgánicos, agentes de influencia de tensión superficial, o agentes complejos se pueden adicionar para establecer un efecto en aumento en la eficiencia del proceso de purificación facilitando por ejemplo el proceso de precipitación o separación de la fase líquida y sólida.

65

[0017] Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Materiales

5 [0018] Un copolímero de 53 % mol de D,L-láctido y 47 % mol de glicólido fue usado en los experimentos. El polímero crudo contenía 1.16 % en peso de monómero residual.

[0019] El polímero fue disuelto en la acetona para otros experimentos (mezclas de acetona-polímero A-D) (véase Tabla I)

10 Tabla I

Mezcla	Concentración de % en peso
A	3.9
B	6.0
C	8.0
D	10.5

Precipitación

15 [0020] En el paso de precipitación el agua fue usada como agente de precipitación y acetona como solvente. Las soluciones de acetona-polímero A-D fueron alimentadas a un homogenizador Turrax Ultra de IKA UTL 25, equipado con un elemento de dispersión S 25 KV-25-G-IL. El agua es el flujo del proceso principal, y fluye a través de la cámara de mezcla. En la cámara de mezcla el sistema estator de rotor causa un campo de corte. La solución polimérica se añade al agua en la proximidad del campo de corte. La expresión "alrededores" significa en o cerca de las partes del mezclador que causa las fuerzas de corte, es decir, en un sitio donde la fuerza de corte es al menos el 25% de la fuerza de corte máxima del mezclador. La cantidad de agua añadida a la cantidad de solución de polímero-acetona se puede cambiar para obtener los mejores resultados (proporción de flujo). El compuesto acuoso de precipitado fue enviado a una centrifugadora, para recopilar el precipitado polimérico en una bolsa de filtrar. Una corriente de agua con las impurezas fue sacada de la centrifugadora y desechada. El pastel de filtración fue lavado con agua en una centrifugadora de giro lento, después de lo cual la velocidad de rotación fue maximizada para eliminar la cantidad en masa de los líquidos. El pastel restante fue molido y el material secado en un horno de vacío a 25-30°C y el contenido de monómero residual fue determinado por GC.

Mediciones de viscosidad

30 [0021] Las viscosidades cinemáticas η de las varias mezclas de polímero-acetona con polímero de diferente % en peso fueron medidas con un viscosímetro de Ubbelohde (Schott Geräte tipo II) a 25°C según procedimientos estándar. El valor logarítmico η fue fijado contra el valor logarítmico de la concentración (en % en peso) dando dos líneas rectas con un punto de cruce C_{crit} .

35 [0022] Viscosidad inherente del polímero per se fue de forma similar medida en el cloroformo a 25 °C (Schott Geräte tipo OC).

Mediciones GC

40 Materiales y equipamiento:

[0023] Un cromatógrafo de gas Varian Star 3600 VX, equipado con una columna de sílice fundida y un detector de ionización de llama, fue usado para el análisis de monómero residual. Las muestras poliméricas fueron disueltas en el cloroformo con 1-octanol como estándar interno (1 g de 1-octanol en 100 mL de solvente). El contenido de monómero residual fue calculado a partir del valor máximo del monómero.

Condiciones Gc:

[0024]

Temperatura del inyector:	180 °C
Temperatura del detector:	300 °C
Temperatura de columna inicial:	150 °C
Tiempo de retención:	2 min
Temperatura de columna final:	200 °C
Tiempo de retención:	3 min
Índice:	10 °C/min
Flujo de gas de portador:	1.5 mL/min
Presión:	0.552 bar
División:	60

ES 2 378 835 T3

De los resultados de la solución normal, el factor de respuesta R de monómero en comparación con 1-octanol puede ser determinado usando la siguiente fórmula:

$$R = (\text{Cantidad M}/\text{Área M}) / (\text{Cantidad IS}/\text{Área IS})$$

donde:

Cantidad M = cantidad de monómero adicionado (mol)

Area M = área del valor máximo de monómero

10 Cantidad es = cantidad de estándar adicionado interno (1-octanol) (mol)

Area es = área del valor máximo de estándar interno

Puesto que el área del valor máximo se refiere al número de moles de una sustancia, la cantidad de monómero puede ser calculada usando la siguiente fórmula:

15

$$\frac{\text{Cantidad de monómero (\% p/p)}}{(\text{Cantidad IS}/\text{Área IS}) \cdot R \cdot \text{Área M} \cdot \text{fwM} \cdot 100 / \text{Cantidad de la muestra (mg)}}$$

20 donde

Cantidad IS = cantidad de estándar interno adicionado (mmol)

Area IS = área del valor máximo estándar interno

R = factor de respuesta

Area M = área del valor máximo de monómero

25 fwM = peso molecular del monómero (g/mole)

Resultados

30 [0025]

Solución	Proporción de flujo polímero/agua (vol/vol)	Log C _{crit}	Log C	Contenido de monómero residual (% p)	Dentro de la reivindicación 1-3
A	1:8.6	-1.40	-1.41	Bdl*	3
A	1:14.2	-1.40	-1.41	Bdl	3
A	1:15.1	-1.40	-1.41	Bdl	3
A	1:26.8	-1.40	-1.41	Bdl	3
B	1:34.6	-1.90	-1.22	Bdl	2
B	1:10.6	-1.40	-1.22	Bdl	2
B	1:16.1	-1.40	-1.22	Bdl	2
B	1:15.7	-1.40	-1.22	Bdl	2
B	1:26.3	-1.40	-1.22	Bdl	2
B	1:47.8	-1.40	-1.22	Bdl	2
C	1:15.3	-1.90	-1.10	Bdl	1
C	1:16.4	-1.40	-1.10	0.01	1
C	1:23.9	-1.40	-1.10	0.01	1
C	1:47.8	-1.40	-1.10	0.07	1
C	1:65.2	-1.40	-1.10	Bdl	1
D	1:26	-1.40	-0.98	0.03	comparativo
D	1:46	-1.40	-0.98	0.08	comparativo
D	1:97	-1.90	-0.98	0.08	comparativo

* Bdl = debajo del límite de detección por GC

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para la purificación de un polímero reabsorbible, en el que el polímero contiene al menos una de las fracciones derivadas de glicólido, caprolactona, L-láctido, D-láctido, D,L-láctido, monómero meso-láctido, 1,4-dioxanona, y trimetilenocarbonato, a partir de monómeros residuales comprendiendo la adición de una solución de dicho polímero en un solvente, y la adición de un agente de precipitación en una cámara de mezcla para precipitar el polímero, **caracterizado por el hecho de que** la concentración de polímero en la solución es $\log C_{crit} \pm 0.3$ unidades logarítmicas, donde C_{crit} es la concentración crítica.
- 10 2. Método según la reivindicación 1 en el que la concentración del polímero en la solución es $\log C_{crit} \pm 0.2$ unidades logarítmicas.
- 15 3. Método según la reivindicación 1 en el que la concentración del polímero en la solución es $\log C_{crit} \pm 0.1$ unidades logarítmicas.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que el polímero se purifica para contener una cantidad de monómeros residuales que está por debajo del límite de detección por cromatografía de gases.
- 20 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que el solvente es acetona y el agente de precipitación es agua.
6. Método según la reivindicación 5 en el que la viscosidad inherente del polímero es 0.1 a 6 dl/g en cloroformo a 25 °C.
- 25 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que el agente de precipitación es agua, que se añade en un sitio en el que la fuerza de corte es al menos el 25% de la fuerza de corte máxima del mezclador conduciendo a una corriente de compuesto acuoso de polímero acuoso.