

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 695**

51 Int. Cl.:

C08G 63/90 (2006.01)

C08J 7/02 (2006.01)

C08J 11/08 (2006.01)

C08L 67/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2007 E 07839468 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2079767**

54 Título: **Preparación de poliésteres biodegradables con bajas propiedades de absorción rápida mediante extracción de fluido supercrítico**

30 Prioridad:

11.10.2006 US 850744 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.10.2014

73 Titular/es:

**TOLMAR THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
701 Centre Avenue
Fort Collins, CO 80526, US**

72 Inventor/es:

**MOORE, LESTER y
NORTON, RICHARD L.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 516 695 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

Preparación de poliésteres biodegradables con bajas propiedades de absorción rápida mediante extracción de fluido supercrítico.

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional Estadounidense de Serie No. 60/850,744, presentada el 11 de octubre de 2006.

Antecedentes

10 Actualmente se emplean métodos tales como extracción y precipitación con solvente para purificar diversos tipos de polímeros, tales como aquellos poliésteres biodegradables utilizados en formulaciones de liberación controlada para implante dentro del tejido corporal. Se ha utilizado la disolución de una muestra de un poliéster en un solvente y la precipitación de determinadas fracciones con un solvente no miscible para preparar materiales con propiedades ventajosas. Por ejemplo, se ha encontrado que determinados métodos de purificación que incluyen precipitación selectiva de solvente pueden proporcionar poliésteres biodegradables en donde la "absorción rápida inicial", un excesivamente alto índice de liberación inicial de un compuesto medicinal incorporado en el poliéster luego de implante en los tejidos corporales, se reduce en relación con aquel observado utilizando el poliéster no purificado.

20 Por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 4,728,721 describe la presencia de monómeros sin reaccionar solubles en agua y oligómeros de bajo peso molecular solubles en agua dentro de copolímeros que se utilizan para formar microcápsulas en las que se incorporan agentes bioactivos. De acuerdo con los inventores de la misma, la presencia de estas impurezas tiende a aumentar absorción rápida inicial. La patente proporciona métodos para la eliminación de algunas de estas impurezas mediante lavado de una forma sólida del poliéster con agua, o al disolver el poliéster en un solvente orgánico soluble en agua y agregar la solución al agua.

25 La Patente Estadounidense No. 5,585,460 describe el procesamiento de poliésteres utilizados para la preparación de microcápsulas, en donde los poliésteres se disuelven en un solvente orgánico soluble en agua y se precipitan en agua para proporcionar poliésteres que se indica tienen componentes con pesos moleculares por debajo de 1.000 (1 kDa) de menos de aproximadamente 3%.

30 La Patente Estadounidense No. 4,810,775 describe un procedimiento para purificar poliésteres parcialmente cristalinos o amorfos, en donde se aplican altas fuerzas de corte en el momento de contactar el poliéster con un agente de precipitación tal como agua, de tal manera que se obtienen partículas diminutas del poliéster. Esta patente describe que dicho tratamiento resulta en la eliminación de monómeros residuales y catalizadores del poliéster.

35 La Patente Estadounidense No. 7,019,106 describe un proceso para producir un poliéster de ácido láctico de 15.000 a 50.000 de peso molecular promedio ponderado, el contenido de materiales poliéster que tienen no más de aproximadamente 5.000 de peso molecular promedio ponderado aquí, no es mayor de aproximadamente 5% en peso. El proceso se caracteriza por hidrólisis de un poliéster de ácido láctico de alto peso molecular y la precipitación del producto hidrolizado, que se indica proporciona una absorción rápida reducida.

La solicitud de patente Estadounidense de Serie No. 60/901,435, presentada el 15 de febrero de 2007 por los inventores de esta, describe un proceso de precipitación de solvente para producir una fracción de poliéster de poli (láctido glicólido) ("PLGP") que es ventajoso en términos de reducción de absorción rápida inicial.

40 Un inconveniente de los procesos de extracción o precipitación de solventes es que normalmente requieren cantidades relativamente grandes de solventes orgánicos que son peligrosos, difíciles de manejar, o difíciles de eliminar. Los solventes orgánicos típicos, que incluyen cloruro de metileno y cloroformo, son peligrosos para los humanos (es decir, son tóxicos o cancerígenos) y son peligrosos para el ambiente. Considerando la escala industrial a la que los procesos de extracción necesitarían ser realizados con el fin de proporcionar cantidades industriales (por ejemplo, kilogramos o toneladas) de polímeros, se necesitarían grandes cantidades de solventes orgánicos. El alto coste de la eliminación de los solventes orgánicos es una desventaja adicional de los procesos de extracción actuales.

50 La extracción de fluido supercrítico se refiere a una extracción en donde se emplea un fluido a una temperatura y presión por encima de su punto crítico; o se emplea un fluido por encima de su temperatura crítica, independientemente de la presión. Por debajo del punto crítico, el fluido puede coexistir en las fases de gas y líquido, pero por encima del punto crítico sólo existe una fase. Se conoce el equipo, técnicas, procedimientos, solventes y condiciones (por ejemplo, tiempo, temperatura y presión) para llevar a cabo la extracción de fluido

supercrítico por aquellos expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Supercritical Fluid Science and Technology*, ACS Symposium Series: 406, K.P. Johnston, et al., editor, American Chemical Society, (1989), pp. 1-550; *Supercritical Fluid Extraction-Principals and Practice*, Second Edición, M.A. McHugh, et al., editors, Butterworth-Heinemann, (1994), pp. 1-512; Johnston, K.P. et al., "Supercritical Fluid Science and Technology", ACS Symposium Series 406, American Chemical Society, (1989), 1-550; McHugh, Mark J., *Supercritical Fluid Science and Technology*, ACS Symposium Series: 406, K.P. Johnston, et al., editor, American Chemical Society, (1989), pp. 1-550; McHugh, M., et al., *Supercritical Fluid Extraction-Principles and Practice*, Second Edición, M.A. McHugh, et al., editors, Butterworth-Heinemann, (1994), pp. 1-512; McHugh, M., et al., *Supercritical Fluid Extracción*, 2nd Edición, (1994); Taylor, L. T., "Properties of Supercritical Fluids", *Supercritical Fluid Extraction*. Chapter 2, John Wiley & Sons, New York, (1996), pp. 7-27; and Vilegas, J.H., et al., "Extraction of Low-polarity Compounds with Emphasis on Coumarin and Kaurenoic Acid from Mikania glomerata

(Guaco) Leaves", *Phytochem. Anal.*, 8, Resumen Obtenido de CAPLUS, Documento No. 127:316461, (1997), pp. 266-270.

Los solventes adecuados útiles en la extracción de fluido supercrítico se describen, por ejemplo, en *Supercritical Fluid Science and Technology*, ACS Symposium Series: 406, K.P. Johnston, et al., editor, American Chemical Society, (1989), pp. 1-550; *Supercritical Fluid Extraction-Principals and Practice*, Second Edición, M.A. McHugh, et al., editors, Butterworth-Heinemann, (1994), pp. 1-512; Johnston, K.P. et al., "Supercritical Fluid Science and Technology", ACS Symposium Series 406, American Chemical Society, (1989), 1-550; McHugh, Mark J., *Supercritical Fluid Science and Technology*, ACS Symposium Series: 406, K.P. Johnston, et al., editor, American Chemical Society, (1989), pp. 1-550; McHugh, M., et al., *Supercritical Fluid Extraction-Principles and Practice*, Second Edición, M.A. McHugh, et al., editors, Butterworth-Heinemann, (1994), pp. 1-512; McHugh, M., et al., *Supercritical Fluid Extracción*, 2nd Edición, (1994); Taylor, L. T., "Properties of Supercritical Fluids", *Supercritical Fluid Extraction*. Chapter 2, John Wiley & Sons, New York, (1996), pp. 7-27; and Vilegas, J.H., et al., "Extraction of Low-polarity Compounds with Emphasis on Coumarin and Kaurenoic Acid from Mikania glomerata (Guaco) Leaves", *Phytochem. Anal.*, 8, Resumen Obtenido de CAPLUS, Documento No. 127: 316 461, (1997), pp 266-270. Uno de dichos fluidos supercríticos, que no está disponible para uso como un solvente bajo condiciones de temperatura y presión estándar, es dióxido de carbono. El dióxido de carbono es un componente de origen natural de la atmósfera, producido por organismos vivos, y aunque puede haber preocupación acerca de los niveles excesivos en la atmósfera en relación con el calentamiento global, de ninguna forma se considera de manera general que el dióxido de carbono es tóxico o dañino para el ambiente en la forma en que, por ejemplo, lo es el cloroformo. Por lo tanto, subsiste la necesidad de procesos industriales que puedan sustituir el dióxido de carbono relativamente no tóxico como un solvente de extracción para los halocarbonos más tóxicos y similares, en procesos de purificación de polímeros tal como poliésteres biodegradables que proporcionan un producto con propiedades deseables. El documento US 6,966,990 B describe un método para producir partículas compuestas utilizando una técnica de extracción de fluido supercrítico en una emulsión. Se disuelven o suspenden primeros y segundos materiales (por ejemplo, un polímero y un material biológicamente activo) preferiblemente en un solvente para formar una solución o dispersión. La solución o dispersión se emulsiona en un solvente polar para formar una emulsión de aceite en agua o agua en aceite en agua. La emulsión se pone en contacto con un fluido supercrítico para extraer el solvente. La eliminación del solvente mediante el fluido supercrítico de la emulsión al menos supersaturada por lo menos el primer material en la solución lo que provoca que el primer material se precipite fuera de la solución como partículas compuestas que incluyen el primer y segundo material.

Yeo et al. Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review. *J. of Supercritical Fluids* 2005, 34:pp 287-308 describe desarrollos en la formación de partículas de polímeros utilizando fluidos supercríticos con un énfasis en los artículos publicados en durante el 2000 al 2003. En primer lugar, se presenta una breve descripción de los principios de operación básicos de los diversos procesos de formación de partículas. Estos incluyen la rápida expansión de las soluciones supercríticas (RESS), el proceso antisolvente de gas (GAS), proceso de antisolvente supercrítico (SAS) y sus diversas modificaciones, y las partículas de solución saturada con gas (PGSS). Luego se proporciona una relación de los artículos de revisión generales que se han publicado en años anteriores. Las publicaciones que han aparecido durante los últimos 4 años se han revisado en dos grupos, uno que involucra la producción de partículas a partir de polímeros puros, y el otro que involucra la producción de partículas de polímero que contienen ingredientes activos, especialmente aquellas que pertenecen a productos farmacéuticos. La mayoría de esfuerzos en la tecnología actual de formación de partículas supercríticas actual es necesaria en la producción de partículas de polímero que tienen importancia farmacéutica. En cada grupo, las publicaciones se clasifican adicionalmente de acuerdo con la función principal desempeñada por el fluido supercrítico en el proceso, a saber, si se utiliza como un solvente, o como un antisolvente, o como un soluto.

El documento US 2006/0074010 A1 describe un método y un aparato para eliminar impurezas a partir de polímeros biodegradables y/o compuestos farmacéuticos. De acuerdo con el método, se utiliza una corriente de fluido supercrítico y, opcionalmente, un modificador de co-solvente para disolver las impurezas. La presión y temperatura del fluido supercrítico o mezcla de fluido supercrítico/co-solvente se controlan de tal manera que el fluido supercrítico o mezcla actúa como un solvente para las impurezas, pero no para los polímeros biodegradables y/o compuestos farmacéuticos.

5 El documento US 5,981,694 A describe una composición de polímero de láctido que combina limitaciones de composición y pureza, y optimización de catalizador o adición de agentes de estabilización lo que resulta en un polímero estable a la fusión. El polímero de láctido estable a la fusión comprende una pluralidad de cadenas de polímero de poliláctido, láctido residual en concentración de menos de 2 por ciento y agua en concentración de menos de 1000 partes por millón. Un agente de estabilización en una cantidad suficiente para reducir la despolimerización del polímero de láctido durante el procesamiento de fusión o, alternativamente, el control del nivel de catalizador en una relación molar de monómero con catalizador de más de 3000:1 también se incluye en la composición estable a la fusión. Un proceso para la fabricación de una composición de polímero de láctido estable a la fusión incluye polimerizar una mezcla de láctido y agregar agentes estabilizantes suficientes para reducir la despolimerización del poliláctido durante el proceso de fusión, seguido por la desvolatilización del poliláctido para eliminar el monómero y agua.

15 El documento US 5,478,921 A describe un método para purificar un material que contiene un polímero bioabsorbible que implica poner en contacto el polímero con un agente de extracción bajo condiciones supercríticas de temperatura y presión para extraer las impurezas residuales del polímero y, después de esto, recuperar el polímero purificado. El método reduce drásticamente los niveles de monómero residual en polímeros bioabsorbibles sin alterar la viscosidad del polímero o punto de fusión.

Resumen de la Invención

20 Una realización de acuerdo con la presente invención se dirige a un método para preparar un poliéster biodegradable purificado, por ejemplo un poli(láctido-glicólido) purificado denominado en adelante como un copolímero PLG, mediante extracción del poliéster con un fluido supercrítico que comprende dióxido de carbono. El poliéster biodegradable purificado obtenido de esta manera tiene una distribución de peso molecular más estrecha que la muestra de partida. Cuando se incorpora en una formulación de liberación controlada para una sustancia bioactiva, se puede proporcionar el copolímero purificado para una absorción rápida reducida de la sustancia bioactiva.

25 De forma explícita, la invención proporciona un método para obtener un poliéster biodegradable purificado, el método comprende extraer un poliéster con un fluido supercrítico que comprende dióxido de carbono para obtener el poliéster biodegradable purificado, en donde el poliéster biodegradable purificado se disuelve en el fluido supercrítico y se recupera mediante evaporación del fluido supercrítico, y en donde el poliéster se fracciona por una serie de extracciones sucesivas con el fluido supercrítico, en donde cada extracción sucesiva se lleva a cabo a una mayor presión.

30 Una realización de la invención proporciona un método en donde el poliéster biodegradable es poli(DL-láctido glicólido) (PLG) y el poliéster biodegradable purificado es un copolímero PLG purificado. El poliéster biodegradable también puede ser un PLG purificado previamente mediante un proceso de precipitación de solvente, tal como un PLGp.

35 En una realización de la invención, se puede llevar a cabo la extracción de forma repetida a diferentes temperaturas o presiones para fraccionar el poliéster biodegradable tal como PLG.

40 Una realización de la invención proporciona un método para obtener poli(DL-láctido-glicólido) purificado (PLG) al extraer una material de poli(DL-láctido-glicólido) que tiene un peso molecular promedio (Pm) de aproximadamente 15 kDa a aproximadamente kDa con un fluido supercrítico que comprende dióxido de carbono a una temperatura aproximadamente por encima de 40° C y una presión aproximadamente por encima de 1,000 psi (68,947-105 Pa), para obtener un copolímero PLG purificado en donde el copolímero PLG purificado tiene una distribución de peso molecular más estrecha (índice de polidispersión) que el PLG. El índice de polidispersión del copolímero PLG purificado puede ser menor de aproximadamente 1.7.

45 Otra realización proporciona un poliéster purificado obtenido por el método de la invención, o, más específicamente, un copolímero PLG purificado de acuerdo con el método de la invención. El copolímero SFE-PG purificado puede tener una distribución más estrecha de pesos moleculares de cadena de polímero individual, un contenido de oligómero reducido, y un contenido de monómero reducido

50 Otra realización de la invención proporciona una formulación de liberación controlada que comprende una composición que puede fluir que comprende el copolímero SFE-PLG biodegradable purificado o poliéster, un solvente orgánico que tiene por lo menos algo de solubilidad en fluidos corporales, y una sustancia bioactiva. La sustancia bioactiva puede ser, por ejemplo, octreotida, GHRP-1, o risperidona.

Breve descripción de los dibujos

Se pueden entender mejor las realizaciones de la invención al hacer referencia a la siguiente descripción y a los dibujos acompañantes que ilustran dichas realizaciones. El esquema de numeración de las Figuras incluidas aquí es tal que el número principal para un número de referencia dado en una Figura se asocia con el número de la Figura. En los dibujos:

5 La Figura 1 es un diagrama esquemático de un aparato adecuado para extracción de fluido supercrítico de acuerdo con el método de la invención.

La Figura 2 representa una gráfica de temperaturas de transición vítrea para Extracción de Fluido Supercrítico (SFE) fracciones de poli(DL-láctido- glicólido) fraccionados.

10 La Figura 3 representa una gráfica de un perfil de 24 horas de liberación de acetato de octreotida en ratas a partir de una formulación de liberación controlada que comprende un copolímero PLG no purificado (PLGH), un copolímero PLG purificado mediante precipitación de solvente (PLGHp), y fracciones 5 y 6 (de la Tabla 1) de la extracción de fluido supercrítico (SFE) de copolímero PLG purificado de acuerdo con el método de la invención.

Descripción Detallada de la Invención

15 Ahora se hará referencia en detalle a determinadas reivindicaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá en conjunto con las reivindicaciones enumeradas, se entenderá que no se destinan a limitar la invención a aquellas reivindicaciones. Por el contrario, la invención está destinada a cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones.

20 Las referencias en la especificación a "una realización", "una realización", "una realización de ejemplo", etc., indican que la realización descrita puede incluir un rasgo, estructura o característica particular, pero cada realización puede no incluir necesariamente el rasgo, estructura, o característica particular. Más aún, dichas frases no se refieren necesariamente a la misma realización. Adicionalmente, cuando se describe un rasgo, estructura, o característica particular en relación con una realización, se afirma que está dentro del conocimiento del experto en la técnica para afectar dicho rasgo, estructura, y característica en relación con otras realizaciones sea o no que se describan de forma explícita. La presente invención se relaciona con métodos de purificación de poliésteres. Al describir los métodos de purificación de poliésteres, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

Definiciones

30 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases como se utilizan aquí están destinadas a tener los siguientes significados:

"Extracción de fluido supercrítico" se refiere a una extracción en donde se emplea un fluido a una temperatura y presión por encima de su "punto crítico"; o se emplea un fluido por encima de su temperatura crítica, independientemente de la presión. El "punto crítico" de un fluido es el punto definido por la temperatura o una combinación de temperatura y presión, en donde por debajo del punto crítico, el fluido puede coexistir en las fases de gas y líquida, pero por encima del punto crítico solo existe una fase. En una extracción de fluido supercrítico, las propiedades termodinámicas y de transporte del fluido supercrítico son una función de la densidad, que depende fuertemente de la presión y temperatura del fluido. Se puede ajustar la densidad desde un valor similar a gas de 0.1 g/ml hasta un valor similar a líquido tan alto como 1.2 g/ml. Adicionalmente, cuando las condiciones alcanzan el punto crítico, el efecto de temperatura y presión sobre la densidad llega a ser mucho más significativo. Por ejemplo, aumentando la densidad del solvente supercrítico (por ejemplo, dióxido de carbono) desde 0.2 hasta 0.5 g/ml requiere elevar la presión desde 85 atm hasta 140 atm (8.megapascales hasta 14.2 megapascales) a 158° F. (70° C), pero a 95° F. (35° C) el cambio requerido es solo desde 65 atm hasta 80 atm (6.61 Mpa hasta 8.1 Mpa).

45 Como se utiliza aquí, la extracción de fluido supercrítico incluye extracción de fluido supercrítico fraccional. Como se utiliza aquí, "extracción de fluido supercrítico fraccional" (en adelante "FSFE") se refiere a un procedimiento de múltiples etapas en donde la extracción de fluido supercrítico se lleva a cabo a una temperatura y presión para un periodo de tiempo dado y luego se lleva a cabo a una o más de otras temperaturas y/o una o más presiones. Estas temperaturas y/o presiones se pueden aumentar en forma gradual para una serie secuencial de extracciones. Por "secuencial" se entiende que el poliéster se extrae bajo un grupo de condiciones, se elimina la solución de la fracción de soluto en el fluido supercrítico, por ejemplo mediante filtración o centrifugación, luego se extrae el poliéster residual bajo un segundo, tercero, etc. conjunto de condiciones, que repiten la operación. Cuando se emplean temperaturas y/o presiones en aumento en extracciones secuenciales, normalmente diferentes fracciones de poliéster se recuperan a partir de diversos extractos secuenciales, que se pueden mantener separados uno del otro para este propósito.

Como se utiliza aquí, un “co-solvente” se refiere a cualquier solvente (por ejemplo, solución acuosa, solvente orgánico o gas), adicionalmente al dióxido de carbono, que se puede emplear en una extracción de fluido supercrítico (SFE). Ejemplos de co-solventes incluyen hidrocarburo, alcoholes, gases inertes, y otros compuestos relativamente volátiles como se discute en mayor detalle adelante.

5 Una “formulación de liberación controlada” como se utiliza el término aquí se refiere a una formulación adaptada para liberar una sustancia bioactiva contenida en los tejidos corporales durante un periodo de tiempo. Un ejemplo de una formulación de liberación controlada dentro del significado aquí es “sistema de suministro líquido” o un “sistema de suministro que puede fluir”, una combinación de un poliéster biodegradable, un agente bioactivo y un solvente orgánico, tal como en el sistema Atrigel®. El solvente orgánico tiene por lo menos algo de solubilidad en agua y en fluidos corporales. Un ejemplo es N-metilpirrolidona (RMN). Luego de inyección del material que puede fluir en el tejido, el solvente se dispersa en el tejido y el fluido corporal se difunde en el bolo inyectado, provocando de este modo la coagulación del poliéster en una masa sólida o semi-sólida. Los solventes que se pueden utilizar con los poliésteres de la invención para un sistema de suministro líquido o que puede fluir incluyen N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, triacetina, polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, o metoxipolietilenglicol 350, todos los cuales tienen por lo menos algo de solubilidad en agua y en fluidos corporales. Véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 6,773,714; 6,630,155; 6,565,874; 6,528,080; RE37,950; 6,461,631; 6,395,293; 6,261,583; 6,143,314; 5,990,194; 5,744,153; 5,702,716; 5,324,519; 4,938,763 y las referencias citadas aquí.

20 A menudo, una dispersión inicial del solvente fuera de la masa llevará el agente bioactivo en los tejidos circundantes, produciendo de esta manera una absorción rápida. Un implante sólido, del tipo monolítico o de micropartículas, también muestra una absorción rápida debido a la presencia de agente bioactivo en y cerca de la superficie del implante, y debido a la presencia de agente bioactivo fácilmente lixiviado dentro de microcanales y mesoporos que se forman dentro del implante como resultado de su interacción inicial con el fluido corporal.

25 Los términos “poliéster” o “copolímero” como se utilizan aquí se refieren a poliésteres sustancialmente lineales, también denominados aquí como “copolímeros PLG”, predominantemente formados de lactato monomérico e hidroácidos de glicolato, o hidroxiácidos diméricos de láctido y glicólido, e incluyen las composiciones mencionadas en la técnica como poli(lactato-glicolato), poli(lactato co)glicolato), poli(láctido-glicólido), poli(láctido (co)glicólido), PLG, PLGH, y similares, con el entendimiento de que se pueden incluir unidades estructurales adicionales, tales como grupos de núcleo/iniciador (por ejemplo, dioles, trioles, polioles, hidroxiácidos, y similares), grupos de terminación de cadena (por ejemplo, ésteres de grupos de terminal carboxilo, y similares) y otros grupos laterales o grupos de extensión de cadena ligados de forma covalente a o dentro de una estructura principal de poliéster, que incluyen grupos que reticulan las cadenas moleculares de poliéster sustancialmente lineal sin apartarse del significado asignado aquí. Los copolímeros PLG, como se utiliza el término aquí, incluyen cadenas moleculares con grupos de terminal hidroxilo, grupos de terminal carboxilo (es decir, terminados en ácido, algunas veces denominados PLGH) y grupos de terminal éster (es decir, de terminación de cadena).

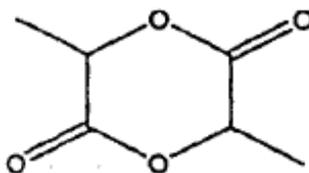
35 Como se utiliza aquí, el término “material de poliéster” o “material de copolímero” se refiere al montaje físico o la masa combinada de una pluralidad de moléculas de poliéster o copolímero PLG individuales (cadenas moleculares) en una muestra dada, respectivamente, cada una de las moléculas (cadenas moleculares) tiene su propio peso molecular definido en el sentido químico habitual de la palabra. Un “material de poliéster” o “material de copolímero PLG” como se utiliza aquí usualmente se compone de un conjunto de moléculas de poliéster o copolímero PLG individuales que tienen diversos pesos moleculares individuales diferentes. Por lo tanto, cuando se refiere al peso molecular de dicho material de poliéster o un material de copolímero, es un peso molecular promedio. Sin caracterización adicional, dicho peso molecular promedio es un peso molecular promedio ponderado como se utiliza aquí. En la descripción completa, se puede utilizar el peso molecular promedio ponderado como sinónimo. Si se hace referencia al peso molecular promedio es el peso molecular promedio en número, este se indicará de forma explícita en esta especificación. Cuando se refiere a pesos moleculares individuales de las moléculas individuales de componentes (cadenas moleculares), se utiliza el término “peso molecular individual” en esta especificación. Se determinan los pesos moleculares promedio ponderados mediante el uso de cromatografía de permeación en gel (GPC) con referencia a estándares de poliestireno, como se conoce bien en la técnica.

50 El término “índice de polidispersión” como se utiliza aquí se define como el peso molecular promedio ponderado de una muestra de un material de poliéster dividido por el peso molecular promedio en número de la muestra del material de poliéster. Las definiciones de los términos “peso molecular promedio ponderado” y “peso molecular promedio ponderado” son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. También se sabe que el índice de polidispersión caracteriza la distribución de pesos moleculares en un poliéster. A mayor valor del índice de polidispersión, más amplia la propagación de pesos moleculares individuales de cadenas moleculares de poliéster que componen el material de poliéster. A menor valor del índice de polidispersión, se agrupan más uniforme y estrechamente los pesos moleculares individuales de las moléculas de poliéster individuales que componen el material de poliéster en cuestión. En el evento poco probable de que cualquier molécula de poliéster en el material de poliéster sea idéntica, el peso molecular promedio ponderado y el peso molecular promedio en número serían idénticos, y así el índice de polidispersión (“PDI”) sería una unidad.

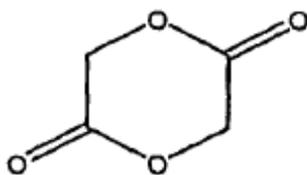
Los términos "lactato" y "glicolato" como se utilizan aquí, dependiendo del contexto, se refieren a cualquiera de los hidroxilácidos, ácido láctico y ácido glicólico respectivamente, o sus sales (lactatos y glicolatos) que se utilizan como reactivos en la preparación de los copolímeros de la invención, o se refiere a aquellas unidades estructurales como residuos incorporadas a través de enlaces de éster en las cadenas moleculares de poliéster de la invención. Cuando se forma un copolímero mediante polimerización de ácido láctico (lactato) y ácido glicólico (glicolato), cada cadena molecular que consiste de unidades monoméricas de lactato y glicolato individuales se incorpora en la cadena molecular de copolímero. Los términos "láctido" y "glicólido" como se utiliza aquí, dependiendo del contexto, se refieren a cualquiera de los ésteres diméricos cíclicos de lactato y glicolato respectivamente cuando se refiere a reactivos utilizados en la preparación de los copolímeros de la invención, o se refiere a aquellos segmentos como dímeros de anillo abierto incorporados en las cadenas moleculares de poliéster formadas. De esta manera, una afirmación a cerca de la polimerización de láctido y glicólido se refiere a una reacción de polimerización de los ésteres diméricos cíclicos, mientras que una afirmación acerca de un residuo de láctido o glicólido dentro de una cadena molecular de copolímero se refiere a ese grupo de átomos, de anillo abierto, e incorporados en la cadena de copolímero. Cuando se forma un copolímero mediante polimerización de láctido y glicólido, se considera que cada residuo de láctido o glicólido consiste de un par de unidades monoméricas de lactato o glicolato, respectivamente. Se entiende que cuando se refiere a un residuo de láctido y glicólido en una cadena molecular de copolímero, los términos significan unidades dobles (diméricas) de dos residuos de lactato (L-L), o dos residuos de glicolato (G-G), en la cadena molecular, respectivamente, tal como se considera que resulta de la polimerización de láctido y glicólido. Cuando se refiere a un residuo de lactato (L) o de glicolato (G) en una cadena molecular de copolímero, los términos significan residuos de lactato (L) o glicolato (G) únicos en la cadena molecular, respectivamente, que pueden estar dentro de un residuo de láctido (L-L) o de glicólido (G-G) si el lactato o glicolato dado está adyacente a otro residuo de lactato o glicolato, respectivamente, independientemente del método utilizado para preparar la cadena molecular de copolímero. Como en la mayoría de los sistemas poliméricos, esta disposición de los residuos no es todo o nada. En cambio, la disposición es un predominio. Por lo tanto, para los copolímeros de láctido y glicólido, estará presente un predominio de residuos L-L y G-G con algunos residuos L y G (únicos) que también están presentes. La razón química que subyace a esta caracterización es el proceso de polimerización. Durante la polimerización, se rompen y reforman las cadenas de poliéster que crecen. Esta escisión puede dividir los residuos de dímero y recombinar residuos individuales. Para los copolímeros de lactato y glicolato, estará presente un predominio de residuos L y G (únicos). Esta clase de poliéster tendrá relativamente pocas secuencias que incluyen repeticiones de residuos de dímero debido a factores de entropía.

Se entiende que cuando se utilizan aquí los términos "ácido láctico", "lactato", o "láctido", que cualquiera y todas las formas quirales de los compuestos se incluyen dentro de los términos. Por lo tanto, "ácido láctico" incluye ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido DL-láctico, o cualquier combinación de los mismos; "láctido" incluye DD-láctido, DL-láctido, LD-láctido, LL-láctido, o cualquier combinación de los mismos.

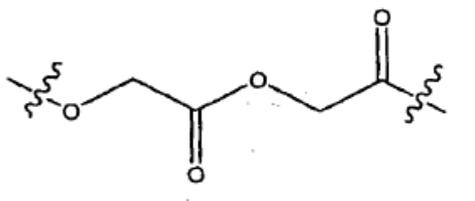
"Láctido", como se utiliza el término aquí cuando se refiere a un reactivo monomérico, es un dímero cíclico de ácido láctico como se muestra:



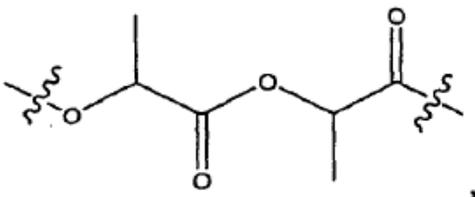
"Glicólido", como se utiliza el término aquí cuando se refiere a un reactivo monomérico, es un dímero cíclico de ácido glicólico como se muestra:



Cuando se refiere a poliésteres como "poli(láctido-glicólido)" o "copolímeros PLG", se incorpora un copolímero que comprende ambas unidades de láctido lineal y glicólido lineal en una cadena de poliéster lineal a través de reacciones de apertura de anillo que contienen dominios que incluyen las siguientes dos estructuras:



un segmento de poliglicólido, y



un segmento de poliláctido. Estos segmentos se pueden distribuir de forma aleatoria a lo largo de la longitud de la cadena de copolímero PLG. También se entiende que el copolímero PLG se puede preparar mediante polimerización de ácido láctico y ácido glicólico, en cuyo caso las unidades de lactato y glicolato individuales se distribuyen de forma aleatoria a lo largo de la cadena. Sin embargo, un copolímero PLG preparado mediante copolimerización de apertura de anillo de dímeros cíclicos de láctido y glicólido se prefiere para llevar a cabo el método de la invención.

5 Un copolímero PLG de acuerdo con el uso aquí tiene un peso molecular promedio ponderado, como se conoce bien en la técnica, de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 55 kDa. Las cadenas de poliéster de menos de aproximadamente 5 kDa de peso molecular se denominan aquí como "oligómeros." El término "monómeros" abarca ácido láctico y ácido glicólico, y láctido y glicólido, dímeros cíclicos como se mostró anteriormente.

15 En la presente solicitud, los términos "absorción rápida" o "efecto de absorción rápida inicial" se utilizan para referirse a las absorciones rápidas en las que un índice mayor que el índice óptimo de difusión de un agente bioactivo fuera de una formulación de liberación controlada ocurre durante la solidificación de un sistema de suministro líquido y/o durante el periodo inicial luego de implante de un implante sólido preformado tal como un implante monolítico o microparticulado. Los copolímeros de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuados para controlar esta absorción rápida inicial.

20 El término "baja absorción rápida" como se utiliza aquí, tal como un "material de copolímero de baja absorción rápida", se refiere a un fenómeno en donde esta absorción rápida se minimiza o se reduce con relación a aquella observada a partir de la composición de copolímero composición de la técnica comparable, mientras que mantiene un perfil de liberación a largo plazo deseable. Cuando se utilizan las frases "absorción rápida inicial reducida" o "se reduce la absorción rápida inicial de la sustancia bioactiva luego de implante dentro de los tejidos corporales", se refieren a la absorción rápida inicial de una formulación de liberación controlada que comprende una composición que puede fluir que comprende un poliéster purificado SFE o un copolímero PLG purificado SFE después de implante en tejidos corporales que se reducen con respecto a la formulación comparable utilizando un copolímero PLG o poliéster no purificado o.

30 Por el término "biodegradable" se entiende aquí la propiedad que un poliéster de la invención, que cuando se implanta en el tejido corporal, expuesto a fluidos corporales de un organismo vivo, o accionado mediante enzimas normalmente presentes en el cuerpo vivo de un mamífero, experimenta hidrólisis y despolimerización de tal manera que una masa del poliéster eventualmente, durante el tiempo, se erosiona, disuelve, disipa y desmaterializa. Preferiblemente los productos de degradación no son tóxicos y son solubles agua.

Métodos de purificación de poliésteres que emplean SFE

35 Con referencia a la Figura 1, se muestra un aparato adecuado para practicar los métodos de la invención para purificar un poliéster biodegradable por medio de extracción de fluido supercrítico (SFE). El poliéster de partida, tal como PLG, se puede introducir en un tanque de carga, también denominado como un recipiente de extracción, (1) a través de la tapa abierta en la parte superior. El poliéster se calienta a una presión elevada en un solvente baja condiciones supercríticas (por ejemplo, dióxido de carbono, o un solvente que incluye dióxido de carbono). Se transfiere la solución de la fracción de poliéster disuelta en el fluido a un depósito de producto (2). El fluido se elimina, tal como mediante evaporación, a partir de la solución, que lleva la fracción de poliéster extraída, que se puede recuperar. El fluido evaporado se pasa a través de un condensador (3) y posteriormente se recicla en el recipiente de extracción (1) a través de un reciclador (4). El poliéster no disuelto sólido que queda en el recipiente de

extracción opcionalmente luego se puede extraer de nuevo, por ejemplo con un fluido supercrítico bajo mayor presión, mantenido a una mayor temperatura, o ambos, en un grupo secuencial de extracciones. De nuevo, la fracción de poliéster que se disuelve se puede transferir en la en el depósito del producto, cuando se puede eliminar el fluido mediante evaporación como anteriormente, proporcionando un poliéster que puede tener diferentes propiedades, tales como peso molecular promedio ponderado (Pm), e índice de polidispersión, diferente de la primera fracción de poliéster obtenida en la extracción a baja temperatura/presión. Este proceso se puede repetir de forma iterativa, proporcionando una serie de fracciones del poliéster biodegradable, por ejemplo, copolímero PLG. Cada fracción puede tener propiedades únicas, debido a la diferencia de pesos moleculares promedio ponderados, índices de polidispersión, y composiciones moleculares de cada fracción obtenida en múltiples extracciones secuenciales.

Se puede purificar cualquier poliéster biodegradable como se describe aquí. Ejemplos de poliésteres biodegradables adecuados se encuentran, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,773,714; 6,630,155; 6,565,874; 6,528,080; RE37,950; 6,461,631; 6,395,293; 6,261,583; 6,143,314; 5,990,194; 5,744,153; 5,702,716; 5,324,519; 4,938,763 y las referencias citadas aquí.

Un poliéster biodegradable que se puede purificar como se describe aquí puede ser un PLG que se ha purificado por una etapa de precipitación de solvente antes de llevar a cabo la extracción de fluido supercrítico de la invención. Por ejemplo, un PLG que se ha purificado al disolver en un solvente y precipitación con un no solvente, tal como se describe en la solicitud de patente Estadounidense No. de Serie 60/901,435, presentada el 15 de febrero de 2007 por los inventores del presente documento, denominado en adelante como un "PLG(p)" o un "PLGp", se puede purificar adicionalmente mediante el método de la invención aquí. La purificación puede incluir la eliminación de residuos de solvente y/o no solvente.

Se puede purificar un poliéster de acuerdo con el método de la invención empleando extracción de fluido supercrítico. La extracción de fluido supercrítico emplea un fluido en un estado supercrítico, como se define por la composición de fluido particular en términos de presión y temperatura. Cada material de fluido tiene una combinación característica de presión y temperatura denominada un "punto crítico", como se definió anteriormente, y una vez se exceden aquellos parámetros, el fluido existe en el estado supercrítico. El fluido o solvente empleado en la extracción de fluido supercrítico puede ser un compuesto único o puede ser una mezcla de compuestos. Co-solventes de ejemplo adecuados incluyen Xenón (Xe), Freón-23, etano, N₂O, SF₆, propano, amoniaco, etileno, n-C₄H₁₀, cloruro de metileno, cloroformo, C₆H₅CF₃, p-Cl-C₆H₄CF₃, alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y 1-hexanol), 2-metoxietanol, éteres (por ejemplo, éter de dietilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), hidrocarburos sustituidos (por ejemplo, acetonitrilo), carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido fórmico), agua, disulfuro de carbono, cetonas inferiores (por ejemplo, acetona), hidrocarburos no sustituidos (por ejemplo, hexanos y pentanos), aromáticos no sustituidos (benceno), y aromáticos sustituidos (por ejemplo, tolueno). El co-solvente puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Normalmente, el co-solvente puede estar presente en por lo menos aproximadamente 1% en peso, en aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 50% en peso, en aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso, o en aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso del sistema de solvente.

Las propiedades físicas del dióxido de carbono lo hacen particularmente atractivo como un solvente para la extracción de fluido supercrítico. El dióxido de carbono es un componente principal de la atmósfera y por lo tanto es relativamente seguro y abundante. Adicionalmente, el dióxido de carbono es relativamente barato. En comparación con la mayoría de los otros solventes adecuados, el dióxido de carbono es ambientalmente amigable que no perjudicará la atmósfera en las cantidades utilizadas en los métodos de la invención. Más aún, el dióxido de carbono no es inflamable y no es explosivo. Adicionalmente, el dióxido de carbono no deja residuos sustanciales o remanentes luego de evaporación.

El dióxido de carbono también posee propiedades físicas que permiten cambiar la polaridad para el rango de temperatura y rango de presión empleado normalmente en la extracción de fluido supercrítico. Como resultado, el dióxido de carbono puede actuar como un solvente no polar a una temperatura y presión pero puede actuar como un solvente polar a otra temperatura y presión. Al variar la temperatura y presión, se pueden modificar las propiedades del solvente. Esto permite el aislamiento de más de un compuesto utilizando un sistema de solvente único, por ejemplo utilizando múltiples extracciones secuenciales en temperaturas y/o presiones en aumento.

Se puede emplear el co-solvente por varias razones prácticas. El co-solvente puede modificar las propiedades físicas del solvente. Por ejemplo, un co-solvente puede ser útil para modificar la polaridad, temperatura crítica, presión crítica, etc., del solvente. El co-solvente puede reducir el tiempo necesario para la extracción, lo que reduce los costos incurridos para el proceso de extracción y aumenta la eficiencia del proceso de extracción. Adicionalmente, el uso de por lo menos un cosolvente puede reducir la probabilidad de que el poliéster deseado se cristalice o se vuelva goma luego de evaporación del solvente altamente volátil tal como dióxido de carbono. Cuando el aparato de extracción de fluido supercrítico se desmonte y se obtenga el poliéster deseado, el solvente (por ejemplo, dióxido de carbono) normalmente se evaporará muy rápidamente, dejando el poliéster deseado como un

sólido o alquitrán similar a goma. Como tal, el uso del co-solvente permite que el poliéster deseado permanezca soluble en un sistema de solvente para recuperación y manipulación posterior.

En una realización de la invención, el poliéster biodegradable purificado es un residuo sólido que permanece luego de una extracción con un fluido supercrítico. La extracción de fluido supercrítico puede eliminar las fracciones del poliéster no purificado de partida que tiende a ser perjudicial para la absorción rápida inicial, es decir, que provoca alta absorción rápida inicial. El poliéster que no se disuelve en el fluido supercrítico puede tener contenidos menores de estos constituyentes no deseables y por consiguiente una distribución de peso molecular más estrecha.

En otra realización de la invención, el poliéster biodegradable purificado se disuelve en el fluido supercrítico, y se recupera del mismo. Por ejemplo, en una serie de múltiples extracciones secuenciales, determinadas fracciones obtenidas en la secuencia pueden tener propiedades deseables en términos de baja absorción rápida, que tienen, por ejemplo, una distribución de peso molecular estrecha. Más específicamente, las fracciones obtenidas después de una o más de las primeras extracciones, por último en la secuencia de múltiples extracciones, pueden tener excelentes propiedades en términos de baja absorción rápida inicial cuando se incorpora en formulaciones de liberación controlada tal como sistemas de suministro que puede fluir como Atrigel®. Estas fracciones obtenidas por último en la secuencia de múltiples extracciones también, por virtud de su disolución en el fluido supercrítico, puede tener bajos contenidos de excesivamente componentes de excesivamente alto peso molecular, tales como moléculas de polímero que tienen pesos moleculares individuales en exceso de aproximadamente 55 kDa, que permanecen como un residuo insoluble y por lo tanto están ausentes en las fracciones que contienen molécula de poliésteres con las propiedades de peso molecular deseadas.

En esta forma, los poliésteres biodegradables purificados deseados se pueden obtenerla sea de materiales que se disuelven en el medio de extracción de fluido supercrítico bajo determinadas condiciones definiciones ("fracciones"), o se pueden obtener a partir de materiales que no se disuelven en el medio de extracción de fluido supercrítico ("residuos") bajo otras determinadas condiciones definidas.

Presión

Para los métodos de purificación de poliésteres descritos aquí, la extracción de fluido supercrítico se puede llevar a cabo de forma conveniente a una presión de aproximadamente 750 psi (51,710-105 Pa) a aproximadamente 12,000 psi (827,364-105 Pa). Se aprecia que aquellos expertos en la técnica entienden que mayores presiones pueden permitir extracción más rápida o más completa. Adicionalmente, mayores presiones pueden permitir una extracción de poliéster que tiene un rango de peso molecular definido y relativamente estrecho. Específicamente, la extracción de fluido supercrítico se puede llevar a cabo de forma conveniente a una presión de aproximadamente 1,000 psi (68,947-1Pa) a aproximadamente 10,000 psi (689,470-105 Pa). Más específicamente, se puede llevar a cabo de forma conveniente la extracción de fluido supercrítico a una presión de aproximadamente 4,000 psi (275,788-105 Pa) a aproximadamente 9,000 psi (620,523-105 Pa).

Como la extracción de fluido supercrítico (SFE) del método de la invención es una extracción de fluido supercrítico fraccional (FSFE), que se afecta por múltiples extracciones secuenciales, cada una de las extracciones de fluido supercrítico individuales se puede llevar a cabo independientemente a presiones de aproximadamente 750 psi (51,710-105 Pa) a aproximadamente 12,000 (827,364-105 Pa); aproximadamente 1,000 psi (68,947-105 Pa) a aproximadamente 10,000 psi (689,470-105 Pa); o aproximadamente 4,000 psi (275,788-105 Pa) a aproximadamente 9,000 psi (620,523-1Pa). Llevar a cabo la extracción de fluido supercrítico fraccional (FSFE) en múltiples presiones permite el aislamiento o purificación de uno o más poliésteres, cada uno independientemente tiene un rango de peso molecular definido y relativamente estrecho. Cada extracción en la secuencia de extracciones secuenciales se puede realizar con una muestra sucesiva del fluido supercrítico, es decir, una muestra fresca del fluido supercrítico. Alternativamente, se pueden llevar a cabo extracciones secuenciales utilizando muestras del fluido supercrítico de diferentes composiciones. Por ejemplo, se puede llevar a cabo una serie de extracciones secuenciales con dióxido de carbono supercrítico, en donde cada extracción sucesiva contiene un contenido regularmente en aumento de un cosolvente.

Temperatura

Para los métodos de purificación de poliésteres descritos aquí, la extracción de fluido supercrítico se puede llevar a cabo de forma conveniente a cualquier temperatura adecuada. Se aprecia que aquellos expertos en la técnica entienden que mayores temperaturas pueden permitir extracción más rápida o más completa. Adicionalmente, mayores temperaturas pueden permitir una extracción de poliéster que tiene un rango de peso molecular definido y relativamente estrecho. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la extracción de fluido supercrítico a una temperatura de por lo menos aproximadamente 25° C. Específicamente, la extracción de fluido supercrítico se puede llevar a cabo de forma conveniente a una temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 200° C. Más específicamente, extracción de fluido supercrítico se puede llevar a cabo de forma conveniente a una temperatura de aproximadamente 50° C a aproximadamente 100° C.

5 Cada extracción en la secuencia de extracciones secuenciales se puede realizar con una muestra sucesiva del fluido supercrítico, es decir, una muestra fresca del fluido supercrítico. Alternativamente, se pueden llevar a cabo extracciones secuenciales utilizando muestras del fluido supercrítico de diferentes composiciones. Por ejemplo, se puede llevar a cabo una serie de extracciones secuenciales con dióxido de carbono supercrítico, en donde cada extracción sucesiva contiene un contenido regularmente en aumento de un cosolvente.

10 Como la extracción de fluido supercrítico (SFE) es una extracción de fluido supercrítico fraccional (FSFE), cada una de las extracciones de fluido supercrítico individuales secuenciales se pueden llevar a cabo independientemente a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, cada una de las extracciones de fluido supercrítico individuales se puede llevar a cabo independientemente a una temperatura de por lo menos aproximadamente 25° C; aproximadamente 40° C a aproximadamente 200° C; o aproximadamente 50° C a aproximadamente 100° C. Llevar a cabo la extracción de fluido supercrítico fraccional (FSFE) a múltiples temperaturas puede permitir el aislamiento o purificación de uno o más poliésteres, cada uno independientemente tiene un rango de peso molecular definido y relativamente estrecho.

Formulación de liberación controlada

15 Se puede utilizar un poliéster, tal como un copolímero PLG, purificado por el presente método SFE en la preparación de una formulación de liberación controlada tal como una composición que puede fluir del tipo Atrigel®, que comprende el copolímero PLG, un solvente orgánico que tiene por lo menos algo de solubilidad en agua o fluidos corporales, y una sustancia bioactiva. Ejemplos de dichas composiciones y los polímeros que se ha utilizado se describen en, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,773,714; 6,630,155; 6,565,874; 6,528,080; 20 RE37,950; 6,461,631; 6,395,293; 6,261,583; 6,143,314; 5,990,194; 5,744,153; 5,702,716; 5,324,519; 4,938,763 y referencias citadas aquí.

25 El uso de un copolímero PLG purificado por el método de la invención puede servir para proporcionar una formulación de liberación controlada, tal como del tipo Atrigel®, que exhibe una absorción rápida inicial reducida en donde una cantidad no deseablemente alta de la sustancia bioactiva se libera en los tejidos corporales en aproximadamente las primeras 24 horas después de implante, con relación a una formulación de liberación controlada que utiliza un copolímero PLG que no ha experimentado dicha purificación.

Un solvente orgánico que tiene por lo menos algo de solubilidad en agua o fluidos corporales puede ser, por ejemplo, N-metilpirrolidona (NMP), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), o dimetilsulfóxido (DMSO).

30 Una sustancia bioactiva que está contenida dentro de la composición que puede fluir adaptada para implante en tejidos corporales puede ser, por ejemplo, octreotida, GHRP-1, o risperidona.

Rangos específicos, valores, y realizaciones

En una realización, el poliéster polímero es biodegradable.

35 En otra realización, el poliéster es un polímero fabricado a partir de una o más de D-láctido, L-láctido, DL-láctido, ácido láctico, glicólido, ácido glicólico, y e-caprolactona.

En otra realización, el poliéster es por lo menos sustancialmente insoluble en medio acuoso o fluido corporal.

En otra realización, el poliéster es termoplástico, es decir, se suaviza o funde luego de un aumento en la temperatura.

40 En otra realización, el poliéster incluye uno o más grupos funcionales sobre por lo menos un extremo de cadena molecular, en donde el grupo funcional se selecciona de ácido carboxílico, hidroxilo, alquilo, acrililo, éster, polietilenglicol (PEG), maleato, succinato, y citrato.

En otra realización, el poliéster incluye uno o más grupos funcionales adheridos a la cadena de la molécula de poliéster, en donde el grupo funcional se selecciona de ácido carboxílico, hidroxilo, alquilo, acrililo, éster, polietilenglicol (PEG), maleato, succinato, y citrato.

45 En otra realización, el poliéster es un homopolímero de láctido, glicólido, o caprolactona, o un copolímero de cualquier combinación de láctido, glicólido y caprolactona.

En otra realización, el poliéster es poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLG).

En otra realización, el poliéster es PLG que tiene una relación molar de ácido láctico con ácido glicólico de aproximadamente 50/150 a aproximadamente 99/1.

En otra realización, el poliéster es 100% de PLA.

En otra realización, el poliéster es 50/50 poli (DL-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal carboxi.

5 En otra realización, el poliéster es 75/25 poli (DL-láctido-co-glicólido) sin un grupo terminal carboxi.

En otra realización, los grupos terminales del poli(DL-láctido-co-glicólido) pueden ser hidroxilo, carboxilo, o éster.

En otra realización, el poliéster tiene un peso molecular promedio (Pm) de aproximadamente 15 kDa a aproximadamente 45 kDa.

De acuerdo con la invención el fluido supercrítico incluye dióxido de carbono.

10 En otra realización, el fluido supercrítico incluye por lo menos aproximadamente 99% en peso dióxido de carbono.

En otra realización, el fluido supercrítico es dióxido de carbono sustancialmente puro.

En otra realización, el fluido supercrítico es dióxido de carbono es decir por lo menos aproximadamente 99% en peso puro.

15 En otra realización, el fluido supercrítico es dióxido de carbono que incluye por lo menos aproximadamente 1% en peso de un co-solvente.

En otra realización, el fluido supercrítico es dióxido de carbono que incluye por lo menos aproximadamente 5% en peso de un co-solvente.

20 En otra realización, el fluido supercrítico es dióxido de carbono que incluye por lo menos uno de Xenón (Xe), Freón-23, etano, N₂O, SF₆, propano, amoníaco, etileno, n-C₄H₁₀, (C₂H₅)₂O, THF, cloruro de metileno, cloroformo, C₆H₅CF₃, p-Cl-C₆H₄CF₃, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-hexanol, 2-metoxi etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, ácido fórmico, agua, disulfuro de carbono, acetona, propano, tolueno, hexanos, y pentanos; como un co-solvente.

En una realización, el poliéster se extrae con el fluido supercrítico a aproximadamente temperatura ambiente.

25 En otra realización, el poliéster se extrae con el fluido supercrítico por debajo de aproximadamente temperatura ambiente.

En otra realización, el poliéster se extrae con un solvente a una temperatura elevada (es decir, por encima de la temperatura ambiente).

En otra realización, el poliéster se extrae con el fluido supercrítico a una única temperatura elevada.

30 En otra realización, el poliéster se extrae de forma secuencial con el fluido supercrítico en múltiples temperaturas elevadas, tales como extracciones en una serie de temperaturas en aumento.

En una realización, la temperatura elevada está por lo menos por encima de aproximadamente 50° C.

De acuerdo con la invención, el poliéster se extrae de forma secuencial con el fluido supercrítico en múltiples presiones elevadas, es decir extracciones en una serie de presiones en aumento.

35 En una realización, el poliéster biodegradable purificado tiene una distribución de peso molecular más estrecha que el poliéster antes de extracción con el fluido supercrítico.

En una realización, el poliéster biodegradable purificado tiene un índice de polidispersión de menos de aproximadamente 1.7.

En una realización, el poliéster purificado incluye menos de aproximadamente 10% en peso de oligómeros que tienen un peso molecular de hasta aproximadamente 5 kDa.

En una realización, el poliéster purificado incluye menos de aproximadamente 2% en peso de monómeros.

En una realización, una formulación de liberación controlada adaptada para implante dentro de los tejidos corporales comprende un copolímero SFE-PG purificado de acuerdo con la invención, un solvente orgánico que tiene por lo menos algo de solubilidad en agua o fluidos corporales, y una sustancia bioactiva. El solvente orgánico puede ser NMP. La sustancia bioactiva puede ser octreotida, o GHRP-1, o risperidona. La formulación de liberación controlada se adapta para liberar la respectiva sustancia bioactiva durante un periodo de tiempo a un índice sustancialmente constante. El uso de un copolímero PLG de la invención en una formulación de liberación controlada de este tipo puede reducir la absorción rápida inicial de la sustancia bioactiva con relación a una formulación de liberación controlada utilizando un polímero biodegradable que no ha experimentado el método de purificación de la invención.

La presente invención se puede ilustrar por los siguiente ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento de Fraccionamiento y Resultados

El fraccionamiento de la extracción de fluido supercrítico (SFE) de un copolímero PLG se examina como un método para estrechar la distribución de peso molecular de este poliéster para obtener fracciones de copolímero PLG con una absorción rápida inicial reducida en formulaciones de liberación controlada tal como Atrigel®. Se fracciona un simple lote de poliéster utilizando condiciones de procesamiento SFE genéricas sin desarrollo de proceso u optimización. El poliéster examinado en el experimento es un PLG de láctido/ glicólido de 85:15 (Parte No. 01280, Lote 2137) con un peso molecular promedio ponderado (Pm) de 25 kDa, utilizando un aparato como se ilustra en la Figura 1.

Una muestra de 20.4 g del poliéster PLG se carga en el recipiente de extracción y se procesa por múltiples extracciones secuenciales de dióxido de carbono supercrítico puro, utilizando un perfil de presión de CO₂ para fraccionar el poliéster en siete fracciones secuenciales (véase Tabla 1, adelante). La primera fracción que se recolecta resulta de la extracción supercrítica a una presión relativamente baja, y cada fracción posterior que se recolecta resulta de la extracción supercríticas a presiones consecutivamente mayores. Cada fracción soluble se precipita y se recolecta en un tubo en forma de U abajo de una válvula de reducción de presión en donde el CO₂ se evapora a presión atmosférica. Todo el poliéster cargado en el recipiente de extracción se recupera en las siete fracciones, con 103% de recuperación de masa, con la mayor parte de la masa recuperada en números de fracción 5 y 6.

La Tabla 1 muestra el Pm de GPC del PLG obtenido a partir de cada fracción, y la resonancia magnética nuclear (RMN) derivada de contenidos de monómeros y copolímeros, para cada una de las siete fracciones SFE y para el material de control original, y el material de control después de una purificación con precipitación de disolvente estándar. La Tabla 2 y la Figura 2 muestran las temperaturas de transición vítrea DSC (Tg) de inicio, punto medio, y las temperaturas de extremo para el control (lote 2137), cinco de las siete fracciones SFE, y el control después de purificación con precipitación de solvente estándar (lote 2137A). La Tabla 3 muestra el peso molecular promedio ponderado, índice de polidispersión, % en peso del polímero (oligómero) que tiene pesos moleculares promedio ponderados de <1 kDa, <3 kDa, <5 kDa y <10 kDa, la suma de esos valores, % en peso de monómeros, y el % en moles de láctido y de glicólido.

Los datos muestran que el poliéster se fracciona con éxito de acuerdo con el peso molecular y que las fracciones tienen generalmente una distribución de peso molecular más estrecha que el material de partida de control. Las fracciones también contienen menos monómeros de láctido y glicólido residuales que el material de control original con niveles similares a los del material purificado con precipitación de solventes. La relación molar de ácido láctico con ácido glicólico en el poliéster no se cambia significativamente por el fraccionamiento, sin embargo, como se muestra en la Figura 2, la Tg de las fracciones es significativamente diferente de los controles.

La Tabla 3 muestra inesperadamente que un contenido de oligómero reducido no es suficiente para explicar las propiedades mejoradas de las dos fracciones purificadas 5 y 6 con respecto al PLG no purificado. Por ejemplo, la fracción 5 parece tener aproximadamente el mismo contenido de oligómeros, es decir, el % en peso de polímeros de <3 kDa, <5 kDa, y <10 kDa, que hace el polímero no purificado, aunque la fracción 6 tiene menores contenidos de estos materiales de oligómero. Sin embargo, ambas fracciones 5 y 6 exhiben propiedades mejoradas en términos de absorción rápida inicial. Esto parece estar en desacuerdo con los documentos descritos en la sección de Antecedentes, en donde la mejora de las propiedades de absorción rápida inicial de diversos copolímeros PLG purificados se atribuyen a un contenido reducido de oligómero. Las razones de las propiedades de absorción rápida inicial mejoradas de estas fracciones 5 y 6 no se entienden completamente, pero se pueden relacionar con su distribución de peso molecular más estrecho (índice de polidispersión).

Tabla 1 – Resultados de Peso Molecular para PLGH fraccionado por SFE

Fracción	Resultados GPC		% de masa total	Resultados de RMN			
	Pm (kDa)	Pm/Mn		Láctido % p/p	Glicólido % p/p	% de mol PLA	% de mol PGA
Control	25	1.84	n.a.	2.36%	0.10%	83.88%	16.12%
1	0	1.23	1.5%	0.00%	0.00%	76.48%	23.52%
2	1	1.15	2.5%	0.00%	0.00%	71.12%	28.88%
3	8	2.28	7.0%	0.71%	0.00%	85.57%	14.43%
4	12	2.11	12.0%	1.35%	0.03%	85.06%	14.94%
5	20	1.65	39.0%	0.61%	0.05%	84.31%	15.69%
6	35	1.44	36.0%	0.32%	0.00%	83.46%	16.54%
7	36	1.43	5.0%	0.54%	0.06%	83.19%	16.81%
Precip.	25	1.76	n.a.	0.6%	0.0%	-	-

Tabla 2 – Temperaturas de Transición vítrea para PLGH fraccionado por SFE

IDE de Muestra	Inicio	Punto medio	Extremo	Rango
2137 Control	44.26	44.98	45.67	1.41
2137A Control	36.81	39.04	41.30	4.49
QLT-1-3	23.62	32.35	41.01	17.39
QLT-1-4	36.07	40.94	45.79	9.72
QLT-1-5	51.99	52.49	52.99	1.00
QLT-1-6	54.75	55.00	55.29	0.54
QLT-1-7	53.04	53.61	54.16	1.12

5 Véase también la Figura 2 para representación gráfica de estos resultados.

Tabla 3 – Composiciones de PLGH fraccionado por SFE

Fracción	Pm (kDa)	Pm/Mn	% de Poli <1kDa	% de Poli <3kDa	% de Poli <5 kDa	% de Poli <10kDa	% de Peso Total	Láctido % p/p	Glicólido % p/p	% de mol PLA	% de mol PGA
Ctr	25	1.84	0.0%	2.2%	6.0%	19.0%	n.a.	2.36%	0.10%	83.88%	16.12%
1	0	1.23	96.9%	98.8%	98.8%	100.0%	1.5%	0.00%	0.00%	76.48%	23.52%
2	1	1.15	30.0%	99.0%	100.0%	100.0%	2.5%	0.00%	0.00%	71.12%	28.88%
3	8	2.28	4.1%	25.2%	43.7%	72.2%	7.0%	0.71%	0.00%	85.57%	14.43%
4	12	2.11	1.6%	10.9%	22.8%	52.0%	12.0%	1.35%	0.03%	85.06%	14.94%
5	20	1.65	0.0%	2.1%	6.7%	24.4%	39.0%	0.61%	0.05%	84.31%	15.69%
6	35	1.44	0.0%	0.1%	0.7%	4.5%	36.0%	0.32%	0.00%	83.46%	18.54%
7	36	1.43	0.0%	0.0%	0.6%	4.2%	5.0%	0.54%	0.06%	83.19%	16.81%

Ejemplo 2: Método para medir los pesos moleculares (Pm) de poliésteres.

1. Preparar poliestireno estándar A y B de rango estrecho de Polyester Laboratories PS-2 EasiCal al disolver espátulas estándar preformadas A y B en frascos separados con 5.0 ml de THF.
- 5 2. Preparar todos los controles requeridos al disolver cada poliéster en bruto en THF para hacer aproximadamente 0.5% p/v de las soluciones de cada control.
3. Preparar todas las muestras de materia prima de poliéster al disolver cada uno en THF para hacer aproximadamente 0.5% p/v de las soluciones de cada muestra.
4. Transferir cada estándar, control, solución de muestra, y algunos THF blanco en frascos de muestreador automático para análisis separados.
- 10 5. Condición de un sistema de HPLC para alcanzar un valor inicial estable con los siguientes parámetros:

 Columna - PLgel MIXED-D de Polyester Laboratories, columna GPC de 5 micras X 30 cm X 7.5 mm, o equivalente de columna de Seguridad - columna de seguridad PLgel de 5 micras, o HPLC equivalente - equipado con detector de índice de refracción diferencial con temperatura controlada, compartimiento de columna de temperatura controlada, y software capaz de evaluación GPC, o equivalente
- 15 Fase móvil – THF

 Índice de flujo – 1.0 ml/min

 Temperatura de columna - 40° C

 Temperatura de detector - 40° C
- 20 6. Crear una secuencia de análisis para utilizar los frascos en el siguiente orden utilizando los parámetros enumerados adelante: blanco, estándar a y B, controles, muestras (reanalizar el blanco y los controles después de cada 20 muestras y al final de la secuencia) Volumen de inyección - 50 microlitros

 Tiempo de ejecución - 15 minutos
- 25 7. Calibrar con estándar a y B utilizando la regresión de tercer orden y procesar los controles y muestras utilizando el software de evaluación de GPC para determinar el promedio de peso y números de pesos moleculares promedios (Pm y Mn, respectivamente) y polidispersidad (Pm/Mn).

 Disolver cada estándar de poliestireno en 5.0 mL de THF. Disolver todos los controles y muestras en THF a una concentración de aproximadamente 0.5% p/v.

 Transferir estándares, controles, muestras y THF blanco en frascos de muestreadores automáticos separados.
- 30 Acondicionar un sistema HPLC configurado de acuerdo con los parámetros anteriormente mencionados para lograr una línea de base estable.

 Crear una secuencia de análisis para utilizar los frascos en el siguiente orden usando los parámetros anteriormente mencionados: blanco, estándares, controles, muestras (reanalizar el blanco y los controles después de cada 20 muestras y al final de la secuencia).
- 35 Calibrar con los estándares mediante regresión de tercer orden y procesar los controles y las muestras utilizando el software de evaluación de GPC para determinar el promedio de peso y número de pesos promedios moleculares (Pm y Mn, respectivamente) y la polidispersidad (Pm/Mn).

 Observe que, los estándares A y B se preparan para ser 0.1% p/v de material total para cada estándar. Cada uno de estos estándares tienen cinco picos de diferente Pm lo que significa que cada uno de los picos individuales es 0.02% p/v (es decir, 200 ppm) en la concentración.
- 40 Observe que, uno de los controles que se ejecuta es un estándar de poliestireno de Rango Medio-Rango Amplio (MRBR) elaborado por la misma compañía que fabrica los estándares A y B. Este control particular está a una concentración de 0.1% p/v mientras que los otros controles internos que se ejecutan están en 0.5% p/v.

Ejemplo 3: Reducción de absorción rápida inicial de composiciones de liberación controlada que puede fluir PLG biodegradable purificada en ratas

La Tabla 4, adelante, y la Figura 3 muestran los resultados de un estudio en ratas de 24 horas de liberación de octreotida a partir de formulaciones de liberación controlada que puede fluir que contienen el mismo porcentaje en peso de muestras PLG de láctido/glicólido purificadas y no purificadas 85/15. Cada sistema de suministro tiene 50% de polímero y 50% de N-metilpirrolidona (NMP) y se irradia en gamma a 18-28 kGray. Justo antes de inyección se mezcla el sistema de suministro con los contenidos de una jeringa con fármaco. Cada jeringa con fármaco contiene el producto de liofilización de una solución acuosa de acetato de octreotida y ácido cítrico como se describe en la solicitud de patente Estadounidense No. 11/667,443, presentada el 9 de mayo de 2007 En este estudio, las composiciones que puede fluir que contienen octreotida se implantan en ratas, y se determina la cantidad de octreotida contenida liberada en las primeras 24 horas después de implante. Por lo tanto, mayores porcentajes de liberación inicial dentro de este período de tiempo indican una alta absorción rápida inicial, mientras que los porcentajes más bajos indican una baja absorción rápida inicial deseable. El Grupo I, que utiliza lote de copolímero PLG estándar 2137, no purificado, se inyecta en cinco individuos, y se encuentra que el porcentaje de liberación promedio de octreotida en las primeras 24 horas de implante es el 41.9%, con una desviación estándar de 8.0%. El Grupo II, que utiliza PLG purificado con precipitación de disolvente (lote 2137 PLG se disuelve en diclorometano y se precipita con metanol) muestra una liberación inicial promedio de octreotida de 30.8% con una desviación estándar de 8.6%. Los Grupos III y IV, dos muestras PLG purificadas con precipitación de solvente adicional, muestran porcentajes de liberación iniciales de 22.7% (SD 3.5%) y 28.2% (SD 7.7%), respectivamente. Grupo V, Fracción 5, un poliéster PLG purificado SFE preparado como se describe en el Ejemplo 1, muestra una liberación inicial de 19.5% (SD 4.6%), y el Grupo VI, Fracción 6 del procedimiento SFE secuencial del Ejemplo 1, muestran una liberación inicial de 26.8% (SD 5.8%).

En la Figura 3, el cuadrado sólido muestra la post-irradiación Pm y el porcentaje de liberación de octreotida a 24 horas de un lote 2137 PLG ("PLGH"), el diamante sólido muestra el Pm y el porcentaje de liberación de octreotida a 24 horas el lote PLG 2137 purificado mediante precipitación de solvente, y el triángulo sólido y el círculo sólido muestran los Pms y los porcentajes de liberación de octreotida a 24 horas a partir de fracciones 5 y 6, respectivamente, del Ejemplo 1 (anterior) de PLG de lote 2137 purificado SFE. El triángulo abierto y el círculo abierto muestran Pm a 24 horas de liberación de octreotida de otras dos muestras PLG 85/15 purificadas con precipitación de disolvente.

TABLA 4. Perfil de liberación de acetato de octreotida a 24 horas en ratas

Grupo	Lote de Polímero	Post- Peso molecular Irradiación (kDa)	Muestra	Liberación acumulativa	Promedio	Desviación estándar
I	2137	22	S-001	37.6%	41.9%	8.0%
			S-002	51.9%		
			S-003	48.7%		
			S-004	32.7%		
			S-005	38.8%		
II	2137a (solvente purificado)	22	S-006	28.4%	30.8%	8.6%
			S-007	42.6%		
			S-008	30.8%		
			S-009	33.4%		
			S-010	18.9%		

ES 2 516 695 T3

(continuación)

Grupo	Lote de Polímero	Post- Peso molecular Irradiación (kDa)	Muestra	Liberación acumulativa	Promedio	Desviación estándar
III	1826-58 (solvente purificado)	18	S-011	26.7%	22.7%	3.5%
			S-012	21.8%		
			S-013	22.1%		
			S-014	17.7%		
			S-015	25.1%		
IV	2190-28a (solvente purificado)	24	S-616	41.9%	28.2%	7.7%
			S-017	23.2%		
			S-018	25.4%		
			S-019	25.6%		
			S-020	24.9%		
V	Fracción 5 (a partir de purificación SFE de lote 2137)	19	S-021	19.6%	19.5%	4.6%
			S-022	23.6%		
			S-023	24.7%		
			S-024	14.8%		
			S-025	15.0%		
VI	Fracción 6 (a partir de purificación SFE de lote 2137)	28	S-026	33.7%	26.8%	5.8%
			S-027	32.0%		
			S-028	22.2%		
			S-029	25.4%		
			S-030	20.8%		

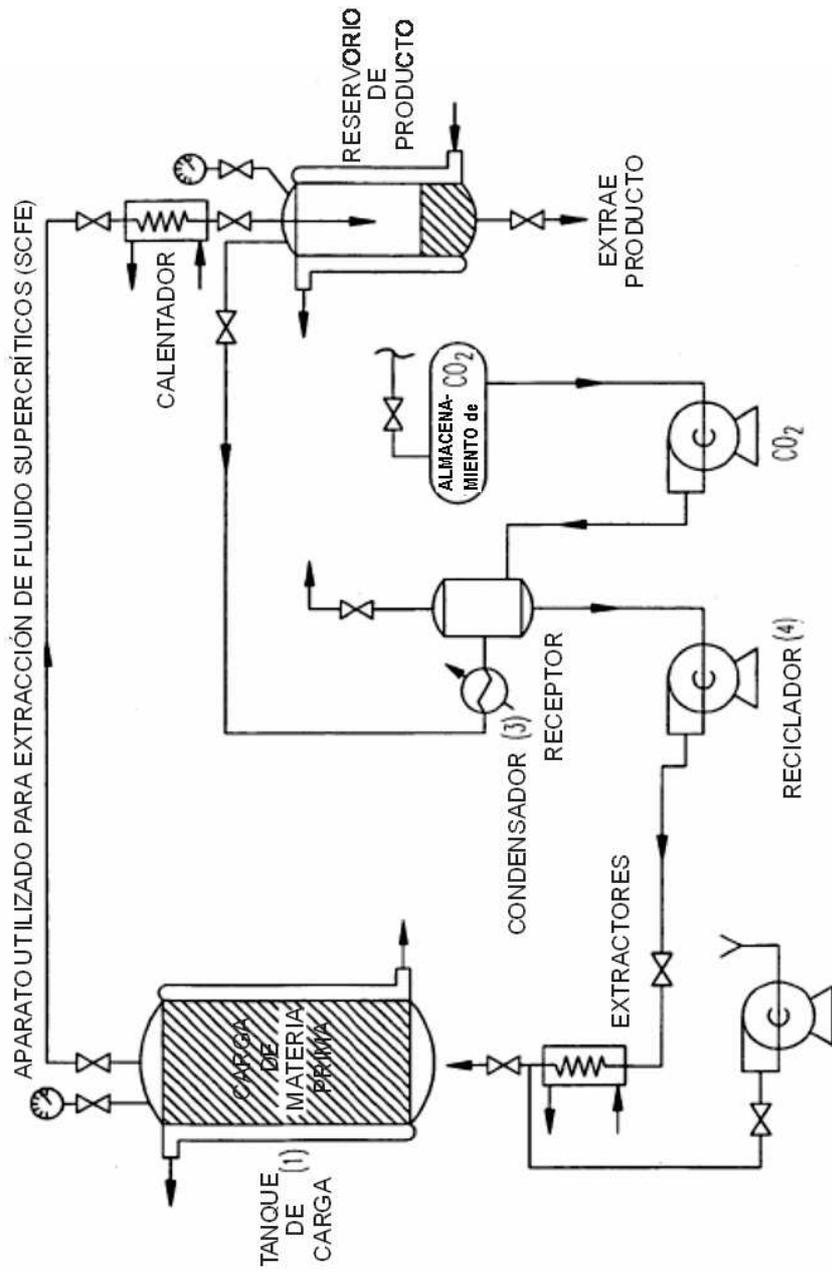
Ejemplo 4: Reducción de absorción rápida inicial de composiciones de liberación controlada que puede fluir de PLG Biodegradable purificado que Incorpora GHRP-1 o risperidona

Una composición que puede fluir se prepara a partir de un copolímero PLG de láctico /glicólico 85/15 de láctido que es SFE purificado se disuelve en un mismo peso de N-metilpirrolidona y se esteriliza por radiación en una jeringa como se describe en el Ejemplo 3. Una jeringa con fármaco que contiene una muestra liofilizada de GHRP-1 (péptido 1 de liberación de hormona de crecimiento), o una muestra liofilizada de la risperidona, respectivamente, se mezcla con la solución del copolímero PLG purificado SFE en N-metilpirrolidona al intercambiar de forma recíproca los contenidos de las dos jeringas . La formulación de liberación controlada luego se inyecta en el tejido del cuerpo de un mamífero vivo, en donde el GHRP-1 o la risperidona se libera a un índice sustancialmente constante durante un período de tiempo, tal como durante aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días. Se observa una absorción rápida inicial reducida, es decir, una cantidad reducida de liberación inmediata, dentro de las primeras 24 horas aproximadamente después de implante, en relación con una formulación de liberación controlada que incorpora un copolímero PLG no purificado.

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener un poliéster biodegradable purificado, el método comprende extraer un poliéster con un fluido supercrítico que comprende dióxido de carbono para obtener el poliéster biodegradable purificado, en donde el poliéster biodegradable purificado se disuelve en el fluido supercrítico y se recupera mediante evaporación del fluido supercrítico, y en donde el poliéster se fracciona por una serie de extracciones sucesivas con el fluido supercrítico, en donde cada extracción sucesiva se lleva a cabo a una mayor presión.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster comprende como unidades monoméricas D-láctido, L-láctido, DL-láctido, ácido láctico, glicólido, ácido glicólico, o ϵ -caprolactona, o cualquier combinación de los mismos.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster es poli(DL-láctido-glicólido) (PLG) y el poliéster biodegradable purificado es un copolímero PLG purificado.
4. El método de la reivindicación 3, en donde el poli(DL-láctido-glicólido) se ha purificado previamente por una etapa de precipitación de solvente.
5. El método de la reivindicación 3, en donde el copolímero PLG purificado tiene una relación molar de ácido láctico con ácido glicólico de 50/50 a 99/1.
6. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster biodegradable purificado comprende uno o más grupos funcionales sobre por lo menos un extremo de cadena molecular, o uno o más grupos funcionales adheridos a la cadena de la molécula de poliéster, o ambos, en donde el grupo funcional es un grupo ácido carboxílico, hidroxilo, alquilo, acrililo, éster, polietilenglicol (PEG), maleato, succinato, o citrato, o cualquier combinación de los mismos.
7. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster tiene un peso molecular promedio (Pm) de 15 kDa a 45 kDa.
8. El método de la reivindicación 1, en donde el dióxido de carbono comprende por lo menos 1% en peso de un co-solvente.
9. El método de la reivindicación 1, en donde el fluido supercrítico comprende adicionalmente un cosolvente que comprende por lo menos uno de Xenón (Xe), Freón-23, etano, N₂O, SF₆, propano, amoníaco, etileno, n-C₄H₁₀, (C₂H₅)₂O, THF, cloruro de metileno, cloroformo, C₆H₅CF₃, p-Cl-C₆H₄CF₃, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-hexanol, 2-metoxietanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, carbonato de propileno, N,N-dimetilaceamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, ácido fórmico, agua, disulfuro de carbono, acetona, tolueno, hexanos, o pentanos, o cualquier combinación de los mismos.
10. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster se extrae con el fluido supercrítico a una única temperatura, en donde la temperatura está por lo menos por encima de 50° C.
11. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster se extrae de forma secuencial en múltiples temperaturas en aumento con muestras sucesivas del fluido supercrítico, en donde las múltiples temperaturas varían desde 50° C hasta 100° C.
12. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster se extrae de forma secuencial en múltiples presiones en aumento con muestras sucesivas del fluido supercrítico, en donde las múltiples presiones varían desde 1,000 psi (68,947 · 10⁵ Pa) hasta 12,000 psi (827, 364 · 10⁵ Pa).
13. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster biodegradable purificado tiene una distribución de peso molecular más estrecha que el poliéster.
14. El método de la reivindicación 1 en donde el poliéster biodegradable purificado tiene un índice de polidispersión de menos de 1.7.
15. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster biodegradable purificado, cuando se incorpora en una formulación de liberación controlada, proporciona una absorción rápida inicial reducida.
16. El método de la reivindicación 1, en donde el poliéster purificado comprende menos de 10% en peso de oligómeros que tienen un peso molecular de hasta 5 kDa, menos de 2% en peso de monómeros, o ambos.

17. Un copolímero PLG biodegradable purificado preparado por el método de la reivindicación 3.
 18. Una formulación de liberación controlada que comprende una composición que puede fluir que comprende el poliéster biodegradable purificado de la reivindicación 1, un solvente orgánico que tiene por lo menos algo de solubilidad en fluidos corporales, y una sustancia bioactiva.
- 5 19. La formulación de liberación controlada de la reivindicación 18 en donde la sustancia bioactiva comprende octreotida, GHRP-1, o risperidona.



SISTEMA DE ARRASTRE (2)

Fig. 1

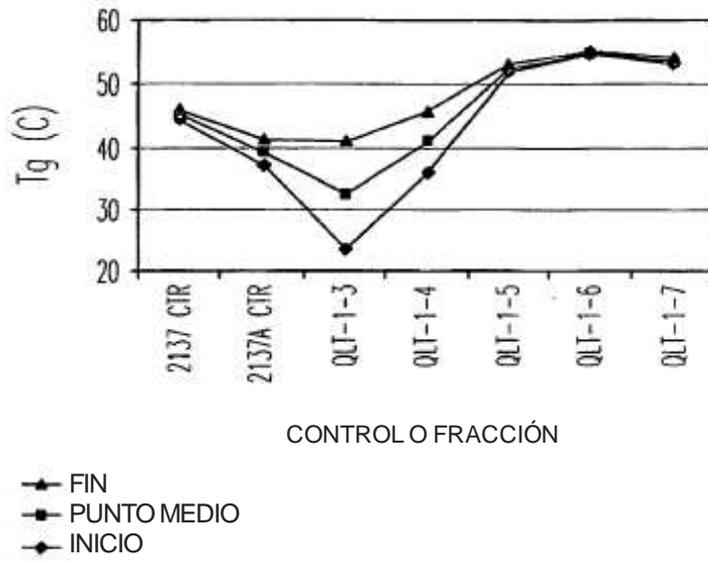
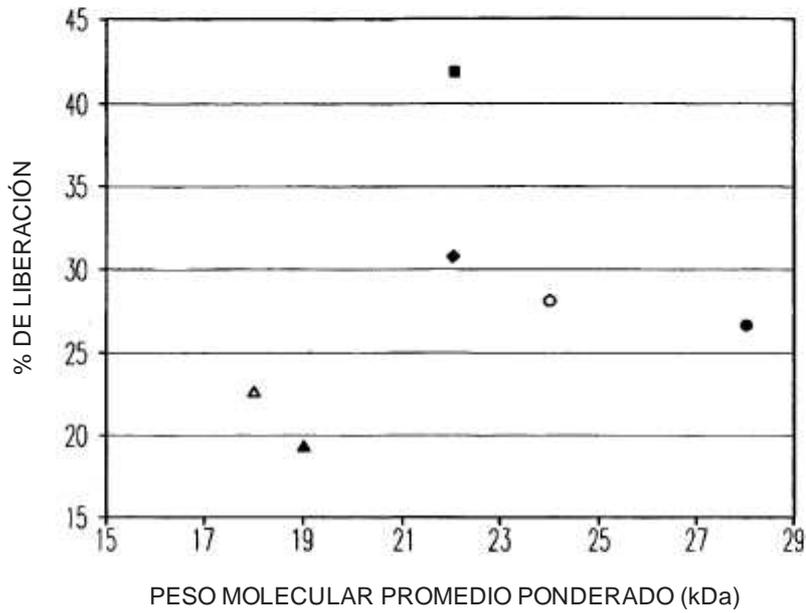


Fig.2



- GRUPO I, LOTE 2137 PLG ESTÁNDAR
- ◆ GRUPO II, LOTE 2137 PLG SOLVENTE PRECIPITADO
- ▲ GRUPO III, LOTE 1826-58 PLG SOLVENTE PRECIPITADO
- GRUPO IV, LOTE 2190-28A PLG SOLVENTE PRECIPITADO
- ▲ GRUPO V, LOTE 2137 PLG PURIFICADO FRACCIÓN 5 SCF
- GRUPO VI, LOTE 2137 PLG PURIFICADO FRACCIÓN 6 SCF

Fig. 3