(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 710 603**

(51) Int. CI.:

A61L 31/06 (2006.01)
C08G 63/88 (2006.01)
C08J 3/12 (2006.01)
A61L 17/10 (2006.01)
C08J 3/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2015 PCT/EP2015/076040**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16075071**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2015 E 15791606 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3218422**

(54) Título: **Procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas**

(30) Prioridad:

14.11.2014 EP 14193199

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2019

(73) Titular/es:

EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es:

BÄR, HANS y
BRUNNENGRÄBER, CHRISTIAN

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas

Campo técnico

La invención se refiere a un procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas con una densidad aparente especificada, densidad compactada y área superficial por medio de extrusión y posterior trituración.

Técnica de Antecedentes

El documento US4810775 describe un procedimiento para la purificación de poliésteres reabsorbibles. El documento US5007923 describe copoliésteres cristalinos de lactida/glicolida amorfa y dioxanona. El documento US6706854 describe un procedimiento para preparar poliésteres reabsorbibles mediante polimerización en masa. El documento US2010/0137550A1 describe un método y un dispositivo para limpiar poliéster absorbente o reabsorbible. El procedimiento para purificar un poliéster reabsorbible comprende las etapas de disolver el poliéster reabsorbible en un primer disolvente para formar una solución de polímero, poner en contacto íntimamente la solución de polímero con un segundo disolvente bajo la acción de altas fuerzas de cizallamiento en un campo de cizallamiento turbulento para formar un suspensión polimérica, en donde el segundo solvente es un no disolvente para el poliéster reabsorbible y es ilimitadamente miscible con el primer solvente, transportando la suspensión de polímero sobre o dentro de un cuerpo de tamiz cilíndrico y secando la masa de polímero.

El documento WO2015/028060 describe un procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de un polvo con poros microscópicos reducidos.

El documento WO2007/088135 describe un método para la purificación de polímeros reabsorbibles a partir de monómeros residuales mediante un procedimiento de precipitación.

El documento EP2455415 describe un procedimiento para preparar poliésteres bio-reabsorbibles de alto peso molecular.

Problema y solución

Los poliésteres bio-reabsorbibles son bien conocidos en la técnica para preparar ingredientes activos farmacéuticos bio-degradables que contienen formas de dosificación adecuadas para aplicaciones de liberación sostenida in situ en el cuerpo humano o en un cuerpo animal. Los poliésteres bio-reabsorbibles también se utilizan para preparar artículos quirúrgicos biodegradables, tales como filamentos, varillas, stents o prótesis. La preparación de artículos de liberación controlada o dispositivos médicos requiere habitualmente una determinada especificación de materia prima de poliésteres bio-reabsorbibles que habitualmente se suministra en forma de partículas, por ejemplo, en forma de un polvo o granulado. Aunque se conocen varios métodos para preparar poliésteres bio-reabsorbibles, a menudo es difícil cumplir con determinadas especificaciones. Un problema general es la formación de poros microscópicos en el material durante los procesos de secado, probablemente inducido por la evaporación de gases incluidos, especialmente la evaporación del agua. Este tipo de poros no son deseados en el procesamiento posterior. Los autores de la invención describen en esta memoria un procedimiento según se reivindica para preparar poliésteres bio-reabsorbibles, en el que poros microscópicos existentes o la formación de poros microscópicos en el material en partículas se reduce notablemente o se evita totalmente. Esta reducción de microporos está indicada por una alta densidad aparente de 0,3 g/ml o más, una alta densidad compactada de 0,4 g/ml o más y una superficie específica baja de 2,0 m^2/g o menos. Esta especificación es beneficiosa, ya que el procesamiento adicional de los poliésteres bio-reabsorbibles, por ejemplo, mediante moldeo por inyección en artículos de cirugía, tales como stents u otros artículos implantables, se vuelve más reproducible y fiable. Se puede reducir la cantidad de artículos fuera de la especificación en los procedimientos de producción.

El problema se resuelve mediante un procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas, que comprende las etapas

a) proporcionar un poliéster bio-reabsorbible en forma de una masa polimérica seca o en forma de una masa polimérica húmeda,
b) alimentar la masa polimérica de la etapa a) a una extrusora con al menos una zona de desgasificación en donde la masa polimérica es fundida, extrudida y desgasificada,
c) descargar la masa polimérica desgasificada fuera de la extrusora
d) triturar la masa polimérica descargada en partículas con una densidad aparente de 0,3 g/ml o más, una densidad compactada de 0,4 g/ml o más y una superficie específica de 2,0 m^2/g o menos.

No se pudo prever de modo alguno que esta especificación particular pudiera lograrse mediante el procedimiento tal como se describe en esta memoria.

Definiciones y métodos analíticos

Densidad aparente/compactada

Las determinaciones de la densidad aparente/compactada se realizan de acuerdo con el Capítulo <616> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.15 de la Farmacopea Europea (EP). Las interacciones interparticuladas que influyen en las propiedades a granel de un polvo son también las interacciones que interfieren con el flujo de polvo, una comparación de las densidades aparente y compactada puede dar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado. La densidad aparente del polvo "tal como se vierte" o se llena pasivamente en un recipiente de medición. La densidad compactada es una densidad limitante que se obtiene después de "compactar", habitualmente en un dispositivo que levanta y deja caer una probeta graduada volumétrica que contiene el polvo a una distancia fija.

Densidad aparente

La densidad aparente se determina midiendo el volumen de una masa conocida de muestra de polvo que se ha hecho pasar sin aglomerados a una probeta graduada (Método I) o a través de un aparato de medición del volumen a una tapa (Método II). Para los fines de la invención descrita, solo el Método I se utilizó para determinaciones de la densidad aparente.

Densidad compactada

La densidad compactada se logra golpeando mecánicamente una probeta graduada que contiene una muestra de polvo. Después de observar el volumen inicial, la probeta se golpea mecánicamente y se toman las lecturas de volumen hasta que solo se observa un pequeño cambio de volumen. La compactación mecánica se logra elevando la probeta y permitiendo que caiga por su propio peso a una distancia especificada.

Superficie específica

La determinación de la superficie específica se realiza preferiblemente de acuerdo con el Capítulo <846> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.26 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP). La superficie específica se determina utilizando un equipo de detección de la superficie específica (p. ej., Quantachrome Nova 2000e BET).

Viscosidad inherente (IV)

La determinación de la viscosidad inherente se realiza preferiblemente en un viscosímetro Ubbelohde del tipo 0c a 25 ± 0,1°C utilizando una concentración de muestra de 0,1% disuelta en cloroformo.

Determinación del contenido de agua

El contenido de agua se puede determinar por coulometría por el método de Karl Fischer o por gravimetría por el método de pérdida en el secado.

Método Karl Fischer / Titulación Coulométrica

La determinación del contenido de agua se puede realizar de acuerdo con el Capítulo <921> de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Método Ic y el Capítulo 2.5.32 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP). La reacción de Karl Fischer (KF) se utiliza en la determinación coulométrica del agua. Sin embargo, el yodo no se añade en forma de una solución volumétrica, sino que se produce en una solución que contiene yoduro por oxidación anódica. En el método del horno de KF, la sustancia de ensayo se calienta en un recipiente herméticamente sellado en un horno. El agua expulsada de la muestra se transporta a la celda de titulación con la ayuda de una corriente de gas nitrógeno seco; allí se determina, habitualmente mediante titulación coulométrica de KF. Como referencia se utilizan muestras estándares de lactosa. Debido a que la muestra propiamente dicha permanece en el recipiente y solo el agua penetra en la celda de titulación, se pueden descartar reacciones secundarias y los efectos de la matriz.

Gravimetría / Pérdida por Secado (LOD)

El contenido de agua se puede realizar de acuerdo con el Capítulo <921> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) Método III y el procedimiento para los productos químicos - proceder según lo indicado en la monografía individual que prepara el producto químico tal como se indica en Pérdida por Secado (LOD) <731> y también de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.0 (EP) Capítulo 2.2.32. Sin embargo, este método tiene el inconveniente de que determina no solo el contenido de agua, sino también otros constituyentes volátiles en la muestra.

Análisis térmico

El análisis térmico puede realizarse de acuerdo con el Capítulo <891> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.2.34 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP).

$T_{v, 0,1}$ = Temperatura a una tasa de descomposición de 0,1%/K
$T_{0, pico\ 1}$= Temperatura de descomposición especie 1
$T_{0, pico\ 2}$= Temperatura de descomposición especie 2

La Tabla 1 resume las diferentes temperaturas de descomposición de un cierto número de poliésteres bio-reabsorbibles ampliamente utilizados del tipo poli(D,L-lactida) y poli (D,L-lactida-co-glicolida) que están disponibles comercialmente con el nombre comercial RESOMER®.

Tabla 1: Temperaturas de Descomposición de Poliésteres Bio-reabsorbibles del tipo poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicolida)

RESOMER®	**Composición Polimérica**	**IV (dl/g)**	**Tv0,1 [°C]**	**$T_{0,pico\ 1}$ [°C]**	**$T_{0,pico\ 2}$ [°C]**
RG 502 H	Poli(D, L-lactida-co-glicolida) 50:50	0,20	172	271	335
RG 504 H	Poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50	0,59	186	276	311
RG 752 H	Poli(D,L-lactida-co-glicolida) 75:25	0,20	220	357	n/d

Distribución del tamaño de partícula

El tamaño de partícula puede determinarse por difracción de la luz (dispersión por láser) o por análisis de imagen.

Superficie específica

La superficie específica se determina preferiblemente de acuerdo con el Capítulo <846> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.26 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP). La superficie específica se determina utilizando un equipo de detección de la superficie específica (p. ej., Quantachrome Nova 2000e BET). La superficie específica se midió utilizando la determinación de puntos múltiples y puntos únicos utilizando el método volumétrico estático (Método II). Antes de la medición, la muestra se desgasifica a 20°C y se aplica vacío.

Viscosidad inherente IV

La viscosidad inherente (IV) se determina preferiblemente en un viscosímetro Ubbelohde del tipo 0c a 25 ± 0,1°C utilizando una concentración de muestra de 0,1% disuelto en cloroformo.

Temperaturas de transición vítrea

Las diferentes temperaturas de transición vítrea se determinan preferiblemente de acuerdo con el Capítulo <891> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP), el Capítulo 2.2.34 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP) y la norma DIN 53765:1994-03 (D).

T_g = temperatura de transición vítrea
T_{g0}: temperatura de inicio de la transición vítrea
T^E_{g0}: temperatura de inicio de la transición vítrea extrapolada
T_{gE}: temperatura final de la transición vítrea
T^E_{gE}: temperatura final de la transición vítrea extrapolada

Temperaturas de transición vítrea de poliésteres bio-reabsorbibles

La Tabla 2 resume las diferentes temperaturas de transición vítrea de un cierto número de poliésteres bio-reabsorbibles ampliamente utilizados de tipo poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicolida) que están disponibles comercialmente bajo el nombre comercial RESOMER®.

Tabla 2: Temperaturas de Transición Vítrea de Poliésteres Bio-reabsorbibles del tipo poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicolida)

RESOMER®	**Composición Polimérica**	**IV (dl/g)**	**Grupo extremo**	T_{gO} [°C]	T^{E}_{g0} [°C]	T_g [°C]	T^{E}_{gE} [°C]	T_{gE} [°C]
R 202 S	Poli(D,L-lactida)	0,22	Éster	34,3	37,8	40,3	43,2	48,3
R 202 H	Poli(D,L-lactida)	0,23	Ácido	44,0	47,0	48,8	50,5	55,4
R 203 S	Poli(D,L-lactida)	0,32	Éster	39,1	44,0	46,2	48,5	54,4
R 203 H	Poli(D,L-lactida)	0,33	Ácido	46,1	48,9	50,5	52,1	57,5
RG 502	Poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50	0,22	Éster	36,6	39,7	41,4	43,1	48,2
RG 502 H	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 50:50	0,20	Ácido	38,2	42,6	44,1	45,7	51,2
RG 503	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 50:50	0,43	Éster	41,8	44,9	46,5	48,1	53,2
RG 503 H	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 50:50	0,35	Ácido	40,6	44,9	46,6	48,3	54,6
RG 504	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 50:50	0,59	Éster	41,9	46,1	48,1	50,0	56,2
RG 504 H	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 50:50	0,59	Ácido	41,1	45,6	47,6	49,6	56,2
RG 653 H	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 65:35	0,37	Ácido	39,2	45,9	47,8	49,8	57,0
RG 752 H	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 75:25	0,20	Ácido	38,8	44,1	46,0	48,0	53,8
RG 752 S	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 75:25	0,19	Éster	31,0	33,9	36,5	39,1	44,7
RG 750 S	Poli(D,L-lactida-co- glicolida) 75:25	1,11	Éster	45,8	49,3	51,1	52,9	59,1

Poliéster bio-reabsorbible

Un poliéster bio-reabsorbible en el sentido de la invención es preferiblemente un polímero de ácido láctico o un polímero a base de ácido láctico en un sentido amplio, por ejemplo un homopolímero o copolímero basado, por ejemplo, en lactida (L-lactida, D-lactida, DL-lactida, mesolactida), glicolida, épsilon caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetileno, delta-valerolactona, gamma-butirolactona y heterociclos polimerizables similares. Estos polímeros pueden estar compuestos de uno o más de una pluralidad de diferentes módulos de monómeros en la cadena del polímero, tal como, por ejemplo, etilenglicol. Los poliésteres bio-reabsorbibles son materias primas que son ampliamente utilizadas para la producción de implantes quirúrgicos bio-reabsorbibles y también como un vehículo farmacéutico para la formulación de sistemas de liberación parenteral.

El poliéster bio-reabsorbible puede ser un ácido poliláctico, un ácido poliglicólico, una poli-caprolactona, un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, un copolímero de bloques de ácido láctico-ácido glicólico-polietileno, un terpolímero de ácido láctico-ácido glicólico-caprolactona, un copolímero de ácido láctico-caprolactona, una poli dioxanona o un copolímero de ácido láctico-carbonato de trimetileno o cualquier mezcla de los polímeros antes mencionados.

El poliéster bio-reabsorbible se selecciona preferiblemente de polímeros o copolímeros de ácido láctico sintetizados a partir de componentes monoméricos o de una mezcla de componentes monoméricos seleccionados del grupo que consiste en a) a l):

a) D y L-lactida,
b) L-lactida y glicolida,
c) D,L-lactida y glicolida,
d) L-lactida y épsilon-caprolactona,
e) L-lactida y dioxanona,
f) L-lactida y carbonato de trimetileno,
g) L-lactida, D-lactida, meso-lactida o D,L-lactida,
h) L-lactida,
i) DL-lactida,
j) unidades monoméricas distribuidas estadísticamente de L-lactida, D-lactida, meso-lactida o DL-lactida y épsilon caprolactona,
k) unidades monoméricas distribuidas estadísticamente de L-lactida, D-lactida, meso-lactida o DL-lactida y dioxanona,
l) unidades monoméricas distribuidas estadísticamente de L-lactida, D-lactida, meso-lactida o DL-lactida y carbonato de trimetileno.

Este tipo de polímeros o copolímeros de ácido láctico son polímeros de poliéster biodegradables y bien conocidos en la técnica, por ejemplo, de los documentos EP1468035, US6706854, WO2007/009919A2, EP1907023A, EP2263707A, EP2147036, EP0427185 o US5610266. Dependiendo del procedimiento de producción, los polímeros pueden tener diferentes grupos extremos tales como grupos extremos éster o ácido.

Preferiblemente, el poliéster bio-reabsorbible es un copolímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) preferiblemente con una viscosidad inherente IV de 0,1 – 2,0, 0,12 – 1,2, 0,14 – 1,0, 0,16 – 0,44, 0,16 – 0,24 [dl/g].

Un poliéster bio-reabsorbible preferido es un copolímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con una proporción de D,L-lactida : glicólida en el copolímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) de 80 : 20 a 20 : 80, 70 : 30 a 30 : 70, 60 : 40 a 40 : 60 u 80 : 20 a 60 : 40 partes en peso, en donde las partes de D,L-lactida : glicolida se añaden hasta el 100%.

Poliésteres bio-reabsorbibles preferidos son del tipo de RESOMER® RG 502 o RESOMER® RG 502 H, que son copolímeros de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con una relación D,L-lactida : glicolida de 45 : 55 a 55 : 45, preferiblemente 50 : 50) y con una viscosidad inherente IV en el intervalo de 0,16 – 0,44 o 0,16 – 0,24 [dl/g].

El poliéster bio-reabsorbible se puede caracterizar por una temperatura de transición vítrea T_g de aproximadamente 30 a 60, 35 a 55ºC.

El término "bio-reabsorbible" en "poliéster bio-reabsorbible" significa que el poliéster, que es preferiblemente un polímero a base de ácido láctico, después de la implantación o inyección en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal en contacto con los fluidos corporales, se descompone en oligómeros en una reacción hidrolítica lenta. Los productos finales de la hidrólisis, tales como el ácido láctico o el ácido glicólico, se metabolizan en dióxido de carbono y agua. Otras expresiones intercambiables para la expresión "poliéster bio-reabsorbible" que se utilizan a menudo son "poliéster reabsorbible", "poliéster biodegradable" o "poliéster adsorbente".

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas, preferiblemente en forma de un granulado o en forma de un polvo, con una densidad aparente de 0,3 g/ml o más, 0,35 g/ml o más , 0,4 g/ml o más, 0,45 g/ml o más, 0,5 g/ml o más, preferiblemente de 0,3 a 0,75, 0,35 a 0,65, 0,4 a 0,6, 0,4 – 0,45, 0,5 – 0,6 g/ml.

La invención se refiere a un procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas, preferiblemente en forma de un granulado o en forma de un polvo, con una densidad compactada de 0,4 g/ml o más, 0,5 g/ml o más, preferiblemente de 0,4 a 0,75, 0,45 a 0,65, 0,5 a 0,55, 0,55 -0,7 g/ml.

La invención se refiere a un procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas, preferiblemente en forma de un granulado o en forma de un polvo, con una superficie específica (BET, método BET) de 2,0 m^2/g o menos, 1,5 m^2/g o menos, 1,0 m^2/g o menos, 0,01 - 2 m^2/g, 0,1 -1 m^2/g.

El procedimiento comprende las etapas a a d

Etapa a:

Se proporciona un poliéster bio-reabsorbible en forma de una masa polimérica seca o en forma de una masa polimérica húmeda.

Masa polimérica seca

El poliéster bio-reabsorbible se puede proporcionar en forma de una masa polimérica seca en forma de un polvo o granulado, preferiblemente con

una densidad aparente de menos de 0,3, 0,05 a menos de 0,3, 0,1 – 0,25 g/ml,
una densidad compactada de menos de 0,4, 0,1 a menos de 0,4, 0,15 – 0,3 g/ml y
una superficie específica de más de 2,0, 2,0 - 25, 2,5 a 15, 10 - 25 m^2/g.

Una masa polimérica seca de este tipo está disponible, por ejemplo, después del proceso de polimerización de un poliéster bio-reabsorbible, cuando la masa polimérica húmeda se seca en un procedimiento que emplea un secador de lecho fluidizado. La masa polimérica seca puede tener, antes del proceso de extrusión tal como se describe en esta memoria, un contenido de agua en el intervalo de 0,2 - 2, 0,25 - 1 o 0,3 – 0,8% p/p (método de Karl Fischer (KF)).

Masa polimérica húmeda

Una masa polimérica húmeda está disponible después del proceso de polimerización del poliéster bio-reabsorbible. Después de la polimerización, el poliéster bio-reabsorbible se procesa adicionalmente disolviéndolo en un primer disolvente que da como resultado una solución de polímero. El primer disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico, por ejemplo hexano, acetona, dioxano, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o hidrocarburos clorados, tales como cloroformo o cloruro de metileno, o cualquier mezcla de los mismos. Preferiblemente, el primer disolvente no contiene agua o puede contener agua solo en pequeñas cantidades de menos de 1,0% (p/p), o en intervalos de 0 a 0,5, 0,01 a 0,25% (p/p). Para este propósito, el poliéster bio-reabsorbible ya se puede proporcionar como una solución en dicho primer disolvente. Alternativamente, el poliéster bio-reabsorbible se puede proporcionar en forma sólida como una masa polimérica seca y luego disolver en el primer disolvente para formar la solución de polímero.

La solución de polímero puede entonces ponerse en contacto con un segundo disolvente que no es disolvente para el poliéster bio-reabsorbible y que es o comprende agua, de preferencia principalmente agua, para dar como resultado la precipitación del poliéster bio-reabsorbible en forma de una masa polimérica húmeda. Principalmente, agua significará que el segundo disolvente comprende al menos 95% (p/p) o más, 98% o más, 99% o más de agua, a la cual se pueden añadir pequeñas cantidades de hasta 5% (p/p) o menos, 2% o menos, 1% o menos de auxiliares de procesamiento, tales como ácidos inorgánicos u orgánicos, bases inorgánicas u orgánicas, disolventes orgánicos, tales como isopropanol o acetona, agentes para variar la tensión superficial o agentes complejantes. Preferiblemente, el segundo disolvente es (100%) agua. La mayor parte del segundo disolvente en exceso se puede separar por filtración. Después de la filtración, queda una masa polimérica húmeda o acuosa. La masa polimérica húmeda todavía puede mostrar un contenido de agua residual de alrededor del 50% o más, 60% o más, 70% o más, 80% o más, 90% o más, 50 - 90%, 60 - 80% en peso/peso (p/p). Habitualmente, la masa polimérica húmeda puede tener la forma de un terrón, un coágulo o una pepita. Las expresiones "comprende agua" o "comprende principalmente agua" significarán que el segundo disolvente es 100% agua o una mezcla de más de 50, más de 60, más de 70, más de 80 o más de 90% de agua con disolventes solubles en agua tales como acetona, etanol o isopropanol. Preferiblemente, el segundo disolvente es agua.

Etapa b):

En la etapa b) la masa polimérica, que puede ser una masa polimérica seca o una masa polimérica húmeda, de la etapa a) se alimenta a una extrusora con al menos una zona de desgasificación. En la extrusora, la masa polimérica se funde, se extrude y se desgasifica, por lo que los gases o las sustancias volátiles incluidos, respectivamente, se separan como vapor de agua en las una o más zonas de desgasificación para obtener una masa polimérica desgasificada con un contenido de agua de 1% o menos, 0,8% o menos o 0,5% o menos, 0,3% o menos en peso/peso (medida como pérdida por secado (LOD)).

La extrusora es preferiblemente una extrusora de doble husillo.

La extrusora es preferiblemente una extrusora de doble husillo con barriles de rotación contraria.

Una extrusora que se puede utilizar en la etapa b) tiene habitualmente diferentes zonas de temperatura, tal vez de cinco a 12 zonas de temperatura, y una o más zonas de desgasificación. La zona de alimentación es habitualmente la primera zona de temperatura al comienzo de la extrusora y tiene habitualmente la temperatura más baja, por ejemplo, enfriada a 10-15°C. En esta zona, la masa polimérica se alimenta y transporta a la segunda zona, la primera zona de calentamiento. La segunda zona se calienta, por ejemplo, a 45 - 60°C. Luego, la temperatura y la presión aumentan en el curso de las siguientes zonas de temperatura, por ejemplo a 80, luego a 100 y luego a 120°C. En estas zonas, la masa polimérica se amasa y se mezcla con los tornillos rotativos de la extrusora, la viscosidad de la masa fundida disminuye y se acumula una alta presión. Una o más zonas de desgasificación suelen seguir aguas abajo a estas zonas de alta temperatura y alta presión. En la una o más zonas de desgasificación, las sustancias volátiles, tales como el agua, se separan bajo presión negativa de la masa polimérica fundida. Al final de la extrusora, la masa de polímero fundida o la masa polimérica fundida se escurre, preferiblemente como una hebra de polímero y, por lo tanto, se descarga y se deja enfriar. El contenido de agua se reduce notablemente. Si el contenido de agua fuera todavía demasiado alto, la masa de polímero descargada puede extrudirse y con ello desgasificarse una vez más en la misma o en otra extrusora.

La temperatura de fusión en la extrusora debe ser lo suficientemente alta como para proporcionar una viscosidad de la masa fundida del polímero lo suficientemente baja como para permitir que la masa de polímero sea procesada por las fuerzas de la extrusora. Por otro lado, la temperatura de fusión debe ser lo suficientemente baja como para evitar la degradación térmica del poliéster biodegradable. La masa polimérica en la etapa c puede extrudirse a la temperatura de la masa fundida del polímero en el intervalo de aproximadamente 80 a 170, 90 a 150, 95 a 130 °C. Dicha temperatura estará presente en al menos una de las diferentes zonas de temperatura de la extrusora, preferiblemente en una zona de temperatura directamente antes de la una o más zonas de desgasificación.

La presión de fusión puede estar en el intervalo de 10 a 100, 20 a 80 bar en la matriz de la extrusora.

La presión en la una o más zonas de desgasificación de la extrusora puede caracterizarse por una presión negativa de menos 100 a menos 900, menos 100 a menos 500, menos 200 a menos 400 mbar.

El rendimiento en masa de la masa polimérica a través de la extrusora puede ser de aproximadamente 0,1 a 10, de 0,2 a 5, de 0,5 a 2,5 kg/h. Una velocidad típica del barril o los barriles de la extrusora puede estar en el intervalo de aproximadamente 100 a 200 rpm.

Etapa c):

En la etapa c) la masa polimérica desgasificada se escurre, se descarga o se saca de la extrusora, preferiblemente en forma de una hebra de polímero. La masa polimérica descargada puede abandonar la extrusora en forma de una hebra de polímero que todavía está en forma cálida y elástica y luego se deja enfriar. La hebra de polímero descargada puede pasar sobre una cinta transportadora y puede enfriarse mediante una descarga de aire comprimido de la cinta transportadora. La cinta transportadora puede colocarse directamente después de la salida de descarga en el extremo opuesto a la zona de alimentación de la extrusora.

Etapa d):

En la etapa d) la masa polimérica descargada se tritura para formar un granulado o un polvo.

Preferiblemente, la masa polimérica descargada se tritura primero para formar un granulado y luego el granulado se tritura adicionalmente para formar un polvo. También puede ser posible triturar la masa descargada en una etapa directamente para formar un polvo.

La masa polimérica descargada puede triturarse, preferiblemente en forma de hebra, cortarse para formar un granulado mediante un equipo granulador. Dicho equipo granulador puede colocarse directamente después de la cinta transportadora en el extremo opuesto a la zona de alimentación de la extrusora. Las partículas de granulado

pueden tener una forma cilíndrica con un diámetro en un intervalo de aproximadamente 1 a 5, 1,5 - 3 mm y una longitud en un intervalo de aproximadamente 0,5 a 50, 1 - 20 mm.

La trituración para formar un polvo puede ser realizada mediante un molino de polvo, preferiblemente un molino de chorro de agua que evita la absorción de demasiada energía del poliéster bio-reabsorbible a temperaturas por encima de T_{g0}. Las partículas de polvo son generalmente de una forma esférica regular.

Un polvo de este tipo puede tener preferiblemente un tamaño de partícula con una d_{50} de 1 a 300 µm y una d_{90} de más de 30 y hasta 3000, una d_{50} de 10 a 100 µm y una d_{90} de más de 50 y hasta 1000 µm o menos, una d_{50} de 1 a 30 y una d_{90} de más de 30 y hasta 60 µm. El valor de d_{10} es preferiblemente menor que 100, menor que 10, por ejemplo 1 a menos de 10 µm.

Poliéster bio-reabsorbible

El procedimiento de acuerdo con la invención proporciona un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas, preferiblemente en forma de un granulado o en forma de un polvo, preferiblemente con un tamaño de partícula con una d_{50} de 1 a 300 µm y una d_{90} de más de 30 y hasta 3000, una d_{50} de 10 a 100 µm y una d_{90} de más de 50 y hasta 1000 µm o menos, una d_{50} de 1 a 30 y una d_{90} de más de 30 y hasta 60 µm. El valor de d_{10} puede ser de menos de 100, menos de 10, por ejemplo de 1 a menos de 10 µm. Un poliéster bio-reabsorbible preferido es un polímero de ácido láctico que incluye copolímeros o un ácido poliláctico.

El valor de d_{10} es siempre menor que el valor de d_{50}. El valor de d_{50} es siempre más bajo que el valor de d_{90}. Por lo tanto, los intervalos de d_{10}, d_{50} y d_{90} mencionados aquí pueden solaparse sin ser parcialmente idénticos, ilógicos o ilegítimos, ya que en todos los casos de una distribución de partículas el valor de d_{10} es menor que el valor de d_{50} y el valor de d_{50} es más bajo que el valor de d_{90}. En el caso de un solapamiento de los intervalos de d_{50} y d_{90}, el valor de d_{50} es menor que el valor de d_{90}. En el caso de un solapamiento de los intervalos de $d_{10,}$ de d_{50} o de d_{90}, el valor d_{10} es menor que el valor de d_{50} y el valor de d_{50} es menor que el valor de d_{90}.

Por lo tanto, un poliéster bio-reabsorbible en forma de un polvo con un tamaño de partícula medio d_{50} de 1 -300 µm y d_{90} de más de 30 - 1000 µm, una densidad aparente de menos de 0,3 g/ml o más, una densidad compactada de 0,4 g/ml o más y una superficie específica de 2,0 m^2/g o menos se puede obtener del procedimiento tal como se describe en esta memoria.

Uso

El poliéster bio-reabsorbible se puede utilizar para preparar un ingrediente farmacéutico bio-reabsorbible que contiene una forma de dosificación adecuada para una aplicación de liberación sostenida in-situ en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal.

El poliéster bio-reabsorbible se puede utilizar para preparar un artículo quirúrgico bio-reabsorbible, tal como un filamento, una varilla, un stent o una prótesis.

Ejemplos

Densidad aparente

La densidad aparente se determinó de acuerdo con el Capítulo <616> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.15 de la Farmacopea Europea (EP) midiendo el volumen de una masa conocida de muestra de polvo que se ha pasado sin aglomerados a una probeta graduada (Método I).

En una probeta de 100 ml (legible a 1 mm), sin compactación, se introduce un volumen aparente entre 50 ml y 100 ml, ponderado [M] con una precisión del 0,1%. Con cuidado, la muestra de polvo se nivela sin compactar, si es necesario, y el volumen aparente sin resolver [V_0] se lee a la unidad graduada más cercana. La densidad aparente se calcula en gramos por mililitro [g/ml], mediante la fórmula:

$$\rho_{aparente} = \frac{M}{V_0}$$

Densidad compactada

La densidad compactada se determinó de acuerdo con el Capítulo <616> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.15 de la Farmacopea Europea (EP) al compactar mecánicamente una probeta graduada que contiene una muestra de polvo.

En una probeta de 100 ml (legible a 1 mm), sin compactación, se introduce un volumen aparente entre 50 ml y 100 ml, ponderado [M] con una precisión del 0,1%. Con cuidado, la muestra de polvo se nivela sin compactar, si es necesario, y el volumen aparente sin resolver [V_0] se lee a la unidad graduada más cercana.

La probeta que contenía la muestra se compacta mecánicamente elevando la probeta y permitiendo que caiga por su propio peso utilizando un medidor de densidad compactada adecuado (p. ej., JV1000; razón social Copley) que proporciona una caída fija de 3 mm ± 10% a una tasa nominal de 250 gotas por minuto. La probeta se compactó inicialmente 500 veces y el volumen compactado [V_a] se midió a la unidad graduada más cercana. La compactación se repitió 750 veces más y el volumen compactado [V_b] se midió a la unidad graduada más cercana. Si la diferencia debe repetirse incrementalmente de 1250 compactaciones, según sea necesario, hasta que la diferencia de volumen entre las mediciones siguientes sea inferior al 2%. Este volumen compactado final [$V_{compactado}$] se consideró para el cálculo de la densidad compactada. La densidad compactada se calculó en gramos por mililitro [g/ml], mediante la fórmula:

$$\rho_{compactada} = \frac{M}{V_{compactado}}$$

Superficie Específica

La determinación de la superficie específica se realizó de acuerdo con el Capítulo <846> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.26 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP). La superficie específica se determina utilizando un equipo de detección de la superficie específica (p. ej., Quantachrome Nova 2000e BET).

La superficie específica de una muestra de polvo se determina mediante la adsorción física de un gas (p. ej., nitrógeno) en la superficie del sólido y calculando la cantidad de gas adsorbido correspondiente a una capa monomolecular en la superficie. La adsorción física resulta de fuerzas relativamente débiles (fuerzas de van der Waals) entre las moléculas de gas adsorbidas y la superficie adsorbente del polvo de ensayo. La determinación se realiza habitualmente a la temperatura de nitrógeno líquido. La cantidad de gas adsorbido se puede medir mediante un proceso de flujo volumétrico o continuo.

La superficie específica se midió utilizando la determinación de múltiples puntos y puntos únicos utilizando el método estático-volumétrico (Método II).

Antes de la medición, la muestra se desgasificó a 20°C y se aplicó vacío.

Análisis Térmico

El análisis térmico puede realizarse de acuerdo con el capítulo <891> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.2.34 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP). El análisis térmico se realizó de acuerdo con el método de análisis termogravimétrico (TGA). Las muestras no se acondicionaron, sino que se almacenaron a 5°C ± 3°C antes del análisis térmico. La vigilancia del peso de la muestra comenzó con el inicio de la medición. Las mediciones por TGA comenzaron a la temperatura ambiente (22°C ± 3°C) y se detuvieron a 505°C con una tasa de calentamiento de 5 K/min.

Tamaño de partícula-/ Distribución-medición del tamaño de partícula

Difracción de luz

La determinación del tamaño de partícula se realizó de acuerdo con el Capítulo <429> de Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.31 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP). La distribución del tamaño de partícula se determinó utilizando un instrumento de dispersión láser (p. ej., razón social Sympatec GmbH, tipo HELOS equipado con una unidad de dispersión seca RODOS). El método de difracción láser se basa en el fenómeno de que las partículas dispersan la luz en todas las direcciones con un patrón de intensidad que depende del tamaño de las partículas. Una muestra representativa, dispersada a una concentración adecuada en un líquido o gas adecuado, se hace pasar a través del haz de una fuente de luz monocromática, habitualmente desde un láser. La luz dispersada por las partículas en diversos ángulos se mide mediante un detector de múltiples elementos, y los valores numéricos relacionados con el patrón de dispersión se registran entonces para su posterior análisis. Los valores de dispersión numérica se transforman luego, utilizando un modelo óptico y un procedimiento matemático apropiados, para proporcionar la proporción del volumen total a un número discreto de clases de tamaño que forman una distribución volumétrica del tamaño de partículas (p. ej., d_{50} describe un diámetro de partícula correspondiente al 50% de la distribución de tamaño insuficiente acumulativa).

Las muestras secas se transfirieron a aerosoles mediante el uso de dispersores de polvo, que aplican fuerzas mecánicas para la desaglomeración. El dispositivo de dosificación alimenta al dispersador con un flujo de masa

constante de muestra. El dispersador utiliza la energía del gas comprimido (p. ej., 2 bar) o la presión diferencial a un vacío (p. ej., 90 - 100 mbar) para dispersar las partículas. La precisión requerida del método depende de las características del material de la muestra (molido frente a no molido, robusto frente a frágil). Las condiciones de medición apropiadas se establecen experimentalmente, en relación con la precisión deseada. Se realizó al menos una detección por triplicado de muestras representativas. La repetibilidad del parámetro distribución del tamaño de partícula fue la siguiente: para cualquier valor central de la distribución (p. ej., d_{50} mediana) el coeficiente de variación fue inferior al 10%. Para valores alejados de la mediana (p. ej., d_{10} y d_{90}) el coeficiente de variación no excedió el 15%. Por debajo de un tamaño de partícula de 10 µm, se duplicó el coeficiente de variación.

Distribución del tamaño de partícula / Análisis de imágenes

Alternativamente al método de difracción por láser se utilizó un análisis de imagen dinámico después de la calificación con referencia al método de difracción de luz. El concepto básico es la combinación de unidad de dispersión seca con análisis de imagen dinámico (razón social Sympatec GmbH, tipo QICPIC equipado con unidad de dispersión seca RODOS/L). Una muestra representativa se dispersa en seco y el flujo de partículas se conduce a través del plano de la imagen. Debido a la dispersión, las partículas se separan entre sí por el fluido de transporte y se evitan ampliamente las partículas superpuestas.

Las muestras secas se transfirieron a aerosoles mediante el uso de dispersores de polvo, que aplican fuerzas mecánicas para la desaglomeración. El dispositivo dosificador alimenta al dispersador con un flujo de masa constante de muestra. El dispersador utiliza la energía del gas comprimido (p. ej., 1 bar) o la presión diferencial a un vacío (p. ej., 90 - 100 mbar) para dispersar las partículas. La precisión requerida del método depende de las características del material de la muestra (molido frente a no molido, robusto frente a frágil). Las condiciones de medición apropiadas se establecieron experimentalmente, en relación con la precisión deseada. Se realizó al menos una detección por triplicado de muestras representativas. La repetibilidad del parámetro distribución del tamaño de partícula fue la siguiente: para cualquier valor central de la distribución (p. ej., d_{50} mediana) el coeficiente de variación fue inferior al 10%. Para valores alejados de la mediana, (p. ej., d_{10} y d_{90}) el coeficiente de variación no excede del 15%. Por debajo de un tamaño de partícula de 10 µm, se duplicó el coeficiente de variación.

Las muestras se analizan utilizando un módulo de intervalos para el sensor DIA de 5 - 1,705 µm. El cálculo de los datos medidos se realizó utilizando el diámetro mínimo de Ferret y el modo "EQPC" del paquete de programa Sympatec QX. "EQPC" es el diámetro de un círculo que tiene el mismo área que el área de proyección de la partícula analizada. El diámetro Ferret en general se define como la distancia entre las dos tangentes perpendiculares a una dirección de medición particular.

Determinación del Contenido de Agua

a. Método de Karl Fischer / Titulación Coulométrica

La determinación del contenido de agua se realizó de acuerdo con el Capítulo <921> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) Método Ic y el Capítulo 2.5.32 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP). La reacción de Karl Fischer (KF) se utiliza en la determinación coulométrica del agua. Sin embargo, el yodo no se añade en forma de una solución volumétrica, sino que se produce en una solución que contiene yoduro por oxidación anódica. En el método del horno de KF, la sustancia de ensayo se calienta en un recipiente herméticamente sellado en un horno. El agua expulsada de la muestra se transporta a la celda de titulación con la ayuda de una corriente de gas nitrógeno seco; allí se determina, habitualmente mediante titulación de KF coulométrica. Como referencia se utilizan muestras estándares de lactosa. Debido a que la propia muestra permanece en el recipiente y solo el agua penetra en la celda de titulación, se pueden descartar reacciones secundarias y los efectos de la matriz.

Los siguientes parámetros de determinación se utilizaron para la titulación de KF coulométrica. El valor en blanco se determinó por triplicado. La referencia se determinó con 100 - 150 mg de lactosa estándar (p. ej., Apura Lactose-Standard de Merck, Darmstadt, Nº de Art. 1.12939). La muestra se determinó por duplicado con una cantidad de 0,5 - 0,6 mg. La temperatura del horno se ajustó a 150°C, si los copolímeros de PEG se determinaron a 125°C. El flujo de nitrógeno se ajustó a 50 - 70 ml/min.

El número respectivo de viales se acondicionaron al aire libre durante al menos 10 minutos. Los viales para la configuración del sistema y el valor en blanco se sellaron antes de que las muestras de referencia se pesaran en viales y se sellaran. Los viales preparados no deben almacenarse durante más de 72 horas. La detección de muestras se realizó de acuerdo con el manual del equipo (p. ej., razón social Methrom KF-Coulometer 756, razón social Metrohm KF-Oven Sample Processor con conexión de nitrógeno, razón social Metrohm Dosino 700 y razón social Metrohm Magnetic Stirrer 728).

El análisis del contenido de agua detectado coulométricamente utilizó la siguiente ecuación:

Valor en blanco

$$B = W_B - \left(\frac{Z}{60 \cdot K}\right)$$

B = Valor en blanco [µg]
K = Deriva al final del acondicionador [µg/min]
W_B = Masa de agua de blanco sin deriva [µg]
Z = Tiempo de titulación [s]

Desviación estándar

$$SD = \frac{W_S \cdot 100}{S}$$

W_S= Determinado contenido de agua de patrón de lactosa
S = Proveedor de contenido de agua de patrón de lactosa certificado

Contenido de agua

$$W_{[\%]} = \frac{\left(W_S - \left(\frac{Z}{60 \cdot K}\right) - B\right) \cdot 100}{10000 \cdot E}$$

$$W_{[ppm]} = \frac{\left(W_S - \left(\frac{Z}{60 \cdot K}\right) - B\right) \cdot 100}{E}$$

W = contenido de agua
W_s = masa de agua del blanco sin deriva [µg]
Z = Tiempo de titulación [s]
E = Muestra ponderada [g]
B = Valor en blanco [µg]

El contenido medio de agua se calculó como la media de la determinación por duplicado. Los valores del contenido de agua se expresan aquí como % en peso/peso (p/p)

a. Gravimétrico / Pérdida por Secado (LOD)

El contenido de agua se determinó de acuerdo con el Capítulo <921> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) Método III y el procedimiento para los productos químicos - proceder según lo indicado en la monografía individual que prepara el producto químico tal como se indica en Pérdida por Secado (LOD) <731> y también de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.0 (EP) Capítulo 2.2.32. Sin embargo, este método tiene el inconveniente de que determina no solo el contenido de agua, sino también otros constituyentes volátiles en la muestra.

La detección del contenido de agua mediante el método gravimétrico se realizó con un analizador de la humedad de halógeno (p. ej., razón social Mettler Toledo, Tipo HG63). Este tipo de equipo funciona de acuerdo con el principio termogravimétrico. Eso significa que el contenido de agua se analiza a través del parámetro sustituto de la pérdida de peso detectada mientras se calienta una muestra que contiene agua.

Al comienzo de la detección, la muestra se colocó en un bol de aluminio y se detectó el peso neto de la muestra considerando el peso de tara del bol de aluminio. Sin embargo, si la muestra presenta un tamaño medio de partículas de más de 2 mm, la muestra debería triturarse, evitando la absorción excesiva de energía de la muestra para evitar la pérdida de agua durante la preparación de la muestra. El peso requerido de la muestra depende de la desviación deseada de la reproducibilidad (Tabla 3).

Tabla 3: Reproducibilidad de la medición

Reproducibilidad de los Resultados	Peso Mínimo de la muestra
± 0,02%	10 g
± 0,05%	4 g
± 0,1%	2 g
± 0,2%	1 g

Después, la muestra se calentó hasta 110°C y se mantuvo a esta temperatura durante el período de detección utilizando el módulo de calentamiento de halógeno del analizador de la humedad de halógeno. La humedad se volatilizará y el balance de precisión detectará una pérdida de peso de la muestra. La muestra se secó hasta que se observó una masa constante predefinida por una pérdida de peso de la muestra de menos de 1 mg por cada 50 s (p. ej., razón social Mettler Toledo, Tipo HG63; criterios de apagado 3).

El análisis del contenido de agua detectado gravimétricamente utilizó la siguiente ecuación:

$$MC = \frac{m_w - m_D}{m_w} \cdot 100$$

$$DC = \frac{m_D}{m_w} \cdot 100$$

MC = Contenido de constituyentes volátiles [%]
DC = Contenido seco [%]
m_w = Masa de muestra húmeda [g]
m_D = Masa de muestra seca [g]

Los valores de contenido de agua se expresan en esta memoria como % en peso/peso (p/p)

Viscosidad inherente (IV)

La determinación de la viscosidad inherente se realizó en un viscosímetro Ubbelohde de tipo 0c a 25 ± 0,1°C utilizando una concentración de muestra de 0,1% disuelta en cloroformo. La viscosidad inherente representa la relación del logaritmo natural de la viscosidad relativa [η_r] a la concentración de masa del polímero [c]. La cantidad [η_{ln}] con la que la viscosidad inherente es sinónima es el número de viscosidad logarítmica.

$$\eta_{IV} \equiv \eta_{ln} = \frac{\ln \eta_r}{c}$$

Se introdujeron 100 ± 5 mg de muestra en un matraz aforado de 100 ml. El matraz aforado se llenó con aproximadamente 9/10 de cloroformo y se sumergió una varilla de agitación de ferrita. La muestra se disolvió mientras se agitaba con la varilla de agitación de ferrita utilizando un campo magnético giratorio (agitador magnético). La velocidad de rotación de la varilla de agitación de ferrita se ajustó adecuadamente con respecto a las dimensiones de la varilla de agitación y las características de la muestra. Muestras con una IV esperada de no más de 1 dl/g se agitaron durante al menos 6 horas y las muestras con una IV esperada igual o más de 1 dl/g se agitaron durante al menos 12 horas para asegurar la disolución de las muestras en cloroformo. Después del período de agitación respectivo, se retiró la varilla de agitación de ferrita, el matraz aforado se llenó hasta la marca de calibración con cloroformo y la varilla de agitación se sumergió nuevamente. Después, la muestra se agitó durante 15 minutos adicionales para asegurar una homogeneidad de la muestra.

Con el fin de determinar el tiempo de inactividad del viscosímetro Uppelohde, se introdujo cloroformo filtrado en un viscosímetro transparente y seco. El volumen máximo (aproximadamente 15 ml) se indica con una marca. La determinación del tiempo de inactividad se llevó a cabo con una determinación por triplicado del tiempo de retención.

Con el fin de determinar el tiempo de retención de la muestra, la solución de muestra preparada y filtrada se introdujo en el viscosímetro Uppelohde limpio y seco. La determinación de la solución de muestra filtrada se realizó por triplicado. Las muestras con una IV esperada no superior a 0,24 dl/g se determinaron en diferentes viscosímetros Uppelohde (p. ej., solución de 2 muestras = 4 determinaciones individuales = 4 viscosímetros) para evitar valores atípicos. Los tiempos de retención determinados relacionados con el equipo se corrigieron de acuerdo con la corrección "Hagenbach" para el viscosímetro DIN (norma DIN 51562 parte 3).

$$x = \frac{2.49}{K \cdot \sqrt{K \cdot \frac{\sqrt[4]{(K * 16.37375)}}{10}}}$$

Para estimar la corrección "Hagenbach" se podría utilizar la siguiente ecuación con suficiente precisión.

$$t = \frac{E}{K \cdot Z^2}$$

$$E = \frac{C}{K^{5/8}}$$

t = corrección de tiempo [s]
Z = tiempo de retención medio [s]
K = constante capilar del viscosímetro utilizado
C = 5,59576 (para micro capilar 0.2331655)

Para el cálculo de la IV se utilizará la siguiente ecuación:

$$IV = \frac{ln\frac{T}{T_0}}{c} = \frac{ln\frac{Z_{muestra} - t_{muestra}}{Z_{disolvente} - t_{disolvente}}}{c}$$

IV = viscosidad inherente [dl/g]
T = tiempo de retención de muestra corregido [s]
$Z_{muestra}$ = muestra de tiempo de retención [s]
$t_{muestra}$ = corrección del tiempo [s]
T_0 = tiempo de retención de disolvente corregido [s]
$Z_{disoivente}$ = tiempo de retención de disolvente [s]
$t_{disoivente}$ = solvente de corrección de tiempo [s]
c = solución de muestra de concentración

Temperatura de Transición Vítrea / Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Las diferentes temperaturas de transición vítrea se determinaron de acuerdo con el Capítulo <891> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP), el Capítulo 2.2.34 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP) y más específicamente con la norma DIN 53765:1994-03 (D).

La norma DIN 53765:1994-03 (D) define más detalladamente la temperatura de transición vítrea: la transición vítrea es una transición reversible de un estado congelado duro y relativamente frágil a un estado fundido o bastante cauchoide dentro de materiales amorfos o parcialmente amorfos.

Durante la transición vítrea, numerosas propiedades de los materiales, tales como el módulo de Young, la capacidad calorífica específica y el coeficiente de expansión térmica están cambiando considerablemente más rápido (escaladas) en comparación con el intervalo de temperaturas inferior y superior.

La temperatura de transición vítrea se determina utilizando un Calorímetro de Barrido Diferencial (p. ej., razón social. Netzsch; tipo DSC 200 PC). Se considera que la bandeja de muestra de aluminio (p. ej., 25/40 µl) con tapa perforada se taran antes de que se introduzcan aproximadamente 5 mg de muestra. Posteriormente, la bandeja de aluminio y la tapa se sellan en frío. El primer círculo de calentamiento se introduce con una tasa de caldeo de 10 K/min partiendo de 20°C hasta 150°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, la muestra se enfría a -20°C con una tasa de enfriamiento de 10 K/min antes de que se inicie el segundo ciclo de calentamiento con una tasa de caldeo de 10 K/min hasta 150°C. La temperatura de enfriamiento antes del segundo ciclo de calentamiento debe estar 50 K por debajo de la temperatura de transición vítrea esperada. La temperatura de transición vítrea se determina en la segunda operación de calentamiento.

El intervalo de temperaturas en que se produce la transición vítrea se define como el intervalo de transición vítrea. La transición vítrea se caracteriza utilizando la temperatura de transición vítrea (T_g) a la cual se alcanza el 50% del cambio en la capacidad calorífica específica. Para una caracterización adicional del intervalo de transición vítrea, también se definen las siguientes temperaturas:

- La temperatura de inicio de la transición vítrea (T_{g0}) y la temperatura de inicio extrapolada de transición vítrea (T^E_{g0})
- La temperatura final de transición vítrea (T_{gE}) y la temperatura final extrapolada de transición vítrea (T^E_{gE})
- La diferencia ΔT entre la temperatura de inicio extrapolada de transición vítrea (T^E_{g0}) y la la temperatura final extrapolada de transición vítrea (T^E_{gE}).

Índice de acidez

La determinación del índice de acidez se realiza utilizando una titulación potenciométrica con una solución de hidróxido de tetra-n-butilamonio (TBAH), c = 0,1 mol/l a través de la titulación del punto de equivalencia dinámica (DET). La muestra se disolverá en 60 ml de una mezcla de disolventes de 73% v/v de cloroformo (calidad pro

análisis [p.A.]), 13.5% v/v de dioxano (calidad p.A.) y 13.5% v/v de metanol (calidad p.A.) mientras se agita suavemente durante un máximo de 30 minutos. Para muestras con un índice de acidez esperado inferior a 1 mg de KOH/g, se introduce una cantidad de 1,5 - 3 g en la mezcla de disolventes y para muestras con un índice de acidez esperado de más de 1 mg de KOH/g una cantidad de 1,0 - 3 g se introduce en la mezcla de disolventes considerando un consumo mínimo de 0,3 ml de TBAH. La determinación se lleva a cabo en la mezcla de disolventes mediante la titulación potenciométrica de los protones ácidos con TBAH. Antes de determinar la solución de la muestra, el título y el valor en blanco de la mezcla de disolventes se determinan por duplicado. Posteriormente, la muestra se determinará al menos por duplicado y se calculará el índice de acidez medio.

El análisis del índice de acidez utiliza la siguiente ecuación:
1 ml de solución de TBAH (c = 0,1 mol/l) es igual a 5,611 mg de KOH/g de peso de la muestra.

$$SZ = \frac{(V_P - V_{BL}) \cdot T \cdot M_{KOH}}{E_P}$$

SZ = índice de acidez [mg de KOH/g]
V_p = consumo de TBAH [ml]
V_{BL} = consumo de TBAH para valor en blanco [ml]
T = título de TBAH
M_{KOH} = peso molar de KOH (g/mol)
E_P = peso de la muestra (g)

Ejemplos

Estructura de los Ejemplos

Ejemplos de la invención 1 a 10

Los ejemplos de la invención 1 a 10 se pueden distribuir en tres grupos.

Grupo 1

Para los ejemplos de la invención 1 y 2, el poliéster bio-reabsorbible (RESOMER® RG 502 H) se proporcionó en forma de una masa polimérica húmeda y luego se procesó adicionalmente de acuerdo con las etapas b) a d). En la etapa d) se produjo un material en polvo y se especificaron la densidad aparente, la densidad compactada y la superficie específica (solo para el ejemplo de la invención 1, tabla 21).

Grupo 2:

Para los ejemplos de la invención 3 y 4, el poliéster bio-reabsorbible se proporcionó como la masa polimérica seca disponible en el mercado (RESOMER® RG 502 H) en forma de un polvo como material de partida para la etapa a) y luego se procesó adicionalmente de acuerdo con las etapas b) a d). En la etapa d) se produjo un material en polvo y se especificaron la densidad aparente y la densidad compactada. En contraposición con el material de polímero seco obtenido por los ejemplos de la invención, el material de partida de masa polimérica seca disponible comercialmente se originó a partir de un proceso en el que se secó con un secador de lecho fluidizado (aprox. 20 - 25°C), que es diferente de la etapa b) tal como se describe.

Grupo 3:

Los ejemplos de la invención 5 a 10 se realizaron simplemente para investigar las condiciones de temperatura de fusión mínima para la etapa b). En los ejemplos de la invención de 5 a 10 el poliéster bio-reabsorbible (RESOMER® RG 502 H) utilizado se proporcionó de nuevo como masa polimérica seca disponible en el mercado en forma de un polvo como material de partida en la etapa a) y luego se procesó adicionalmente de acuerdo con las etapas b) a d) para dar un granulado sin especificar adicionalmente la densidad aparente, la densidad compactada y la superficie específica.

Ejemplos Comparativos C1 a C4

Para los ejemplos comparativos C1 a C4, el poliéster bio-reabsorbible investigado (RESOMER® RG 502 H) se proporcionó de nuevo como la masa polimérica seca disponible en el mercado en forma de un polvo. En contraposición con los ejemplos de la invención 1 a 10, el polímero seco comercialmente disponible se originó a partir de un proceso de secado diferente, en que el material polimérico se secó en un secador de lecho fluidizado con aire seco (aprox. 20 - 25°C), que es diferente de la etapa b) tal como se describe. Este material polimérico comercialmente disponible sin ningún procesamiento adicional se comparó directamente con el material polimérico obtenido de los ejemplos de la invención 1 - 4.

Descripción de los Ejemplos

Se utilizó un polímero bio-reabsorbible de Poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50 con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,2 y un grupo ácido extremo (RESOMER® RG 502 H) en los ejemplos de la invención 1 a 10 y en los ejemplos comparativos C1 a C4.

Ejemplos de la Invención 1 y 2

Para los ejemplos de la invención 1 y 2, el polímero se proporcionó como una masa polimérica húmeda (etapa a). Después de la polimerización, el polímero se disolvió en acetona y luego se precipitó mediante la adición de un exceso de agua para formar una suspensión acuosa de polímero. La suspensión acuosa de polímero se presionó mecánicamente con el fin de reducir el exceso de agua y para obtener una masa polimérica húmeda. El contenido de agua de la masa polimérica húmeda fue de alrededor del 90% (p/p). La forma de la masa polimérica húmeda se puede describir como un terrón, coágulo o pepita.

La masa polimérica húmeda se extrudió (etapa b) para separar el agua en forma de vapor y generar una masa polimérica desgasificada con un contenido de agua residual ≤ 0,5% p/p. Para este propósito, la masa polimérica húmeda se introdujo en la extrusora, que estaba equipada con una zona de alimentación, 7 zonas de caldeo y una matriz. Los tornillos se pueden configurar como se detalla en la tabla 15 que figura más adelante. La extrusora estaba además equipada con una unidad de desgasificación para separar el agua de la masa polimérica húmeda. La masa polimérica extrudida se descargó de la extrusora (etapa c) en forma de una hebra de polímero. La hebra de polímero se enfrió a través de una cinta transportadora enfriada por aire comprimido antes de cortarla en un granulador. En el caso de que el contenido de agua restante excediera de un valor de 0,5% p / p (LOD), se realizó un segundo ciclo de extrusión para lograr un contenido de agua ≤ 0,5% p/p.

Posteriormente, los gránulos de polímero se llenaron en un molino de chorro (etapa d). El proceso de molienda se realizó con aire comprimido u opcional con nitrógeno. El material en polvo molido final se recogió en una bolsa de polietileno detrás de un filtro ciclónico.

Las partículas de polímero del ejemplo 1 se molieron utilizando un molino de chorro para obtener un polvo con una distribución del tamaño de partícula d_{50} de 23,5 µm y d_{90} de 36,6 µm (etapa d).

En el ejemplo 2, la molienda se realizó con un molino de martillos para dar un polvo con una distribución del tamaño de partícula d_{50} de 134,0 µm y d_{90} de 258,4 µm (tercera etapa de molienda).

Ejemplos de la Invención 3 y 4

Los ejemplos de la invención 3 y 4 se llevaron a cabo de la misma manera que los ejemplos de la invención 1 y 2, con la excepción de que se utilizó un material de partida diferente en la etapa a) y se modificó la molienda en la etapa d). El material de partida se originó a partir del mismo proceso a partir del cual se obtuvo la masa polimérica húmeda, sin embargo, el polímero se secó adicionalmente en un equipo de secado de lecho fluidizado a aprox. 20 - 25°C de temperatura del aire de entrada. Por lo tanto, el material de partida para la etapa a) en los ejemplos de la invención 3 y 4 era una masa polimérica seca.

Además, para los ejemplos de la invención 3 y 4 la molienda se realizó con un molino de rotor-estator Retsch ZM 200 utilizando tamices de 0,5 mm y 1 mm, respectivamente.

La distribución del tamaño de partícula en el ejemplo de la invención 3 fue d_{50} = 99,5 µm y d_{90} de 226,5 µm o d_{50}= 141,4 µm y d_{90} de 403,7 µm, respectivamente.

La distribución del tamaño de partícula en el ejemplo de la invención 4 fue d_{50} = 122,6 µm y d_{90} de 259,5 µm o d_{50} = 146,6 µm y d_{90} de 382,4 µm, respectivamente.

Ejemplos de la Invención 5 a 10

Los ejemplos de la invención 5 a 10 se llevaron a cabo de la misma manera que los ejemplos de la invención 3 y 4, con la excepción de que no se realizó la molienda en la etapa d). El material de partida para la etapa a) fue, por lo tanto, una masa polimérica seca que se trituró en gránulos en la etapa d) ya que solo se vigiló el proceso de extrusión para investigar la temperatura de fusión mínima adecuada para ajustar durante un proceso de extrusión realizado con la configuración descrita.

Ejemplos Comparativos C1 a C4

El material polimérico utilizado en los ejemplos comparativos C1 a C4 eran cuatro lotes del material de partida (masa polimérica seca en forma de polvo) para la etapa a) en los ejemplos de la invención 3 a 10. No se realizó ningún procesamiento adicional de ese material.

Ejemplo de la Invención 1

Tabla 4: Extrusión de la masa fundida

Lote: Ejemplo de la Invención 1					
Dosificador 1:		RESOMER® RG 502 H			
Diámetro de la matriz:		2,0 mm			
Extrusora:		Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma con unidad desgasificadora			
Parámetros de la Extrusora:	**Configuración**	Valores reales	**Ejemplo de la Invención 1 ciclo 1**	**Ejemplo de la Invención 1 ciclo 2**	**LOD**
temperatura cilindro 1 (°C)	50	temperatura fusión cilindro 4 (°C)	100	105	**Ejemplo de la Invención 1 ciclo 1 (etapa b)** 1,33% p/p tras el primer ciclo de extrusión
temperatura cilindro 2 (°C)	80	temperatura fusión cilindro 5 (°C)	105	115	
temperatura cilindro 3 (°C)	100	temperatura fusión cilindro 6 (°C)	83	90	
temperatura cilindro 4 (°C)	110	velocidad husillo extrusora (rpm)	145	150	**Ejemplo de la Invención 1 ciclo 2 (etapa b)** 0,19% p/p tras el segundo ciclo de extrusión
temperatura cilindro 5 (°C)	110	potencia motriz actual (kW)	1,0	1,8	
temperatura cilindro 6 (°C)	105	presión de fusión (bar)	33	60	
emperatura cilindro 7 (°C) t	85	depresión desgasificación (mbar)	-600	-600	**Ejemplo de la Invención 1 (etapa d)** 0,23% p/p tras molienda
temperatura matriz (°C)	85	rendimiento (kg/h)	manual	1,00	

Tabla 5: Molienda por chorro

Lote: Ejemplo de la Invención 1 (etapa d)			
Dosificador	RESOMER® RG 502 H		
Molino de Chorro	Molino de Chorro AFG 100 de Hosokawa Alpine		
Parámetros de molienda			
Boquilla [mm]	1,9	Rendimiento [kg/h]	2.05
Clasificador	Estándar	Tiempo [min]	80
Velocidad clasificador [rpm]	3.600	Presión [bar]	6,0

Tabla 6: Resultados Distribución del Tamaño de Partícula

Lote	**d_{10}**	**d_{50}**	**d_{90}**
Ejemplo de la Invención 1	7,06 µm	23,45 µm	36,61 µm

Tabla 7: Resultados Físico-químicos

Valor físico	**Especificación**	**Valor Ejemplo Comparativo C1**	**Valor Ejemplo de la Invención 1**
Aspecto (Color)	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino
Aspecto	sólido	sólido	Sólido
Olor	casi inodoro	casi inodoro	casi inodoro
Identidad	referencia	referencia	Referencia
Composición D,L-Lactida	48 - 52 % en moles	50,0 % en moles	50,70 % en moles
Composición Glicolida	48 - 52 % en moles	50,0 % en moles	49,30 % en moles
Viscosidad Inherente	0,16 – 0,24 dl/g	0,21 dl/g	0,20 dl/g
Contenido de Agua (Método de Karl Fischer)	≤ 0,5 % (p/p)	0,13 % (p/p)	0.09 % (p/p)
Índice de acidez	≥ 6 mg de KOH/g	9,50 mg de KOH/g	10,2 mg de KOH/g
Densidad Aparente	≥ 0,3 g/ml	0,07 g/ml	0,40 g/ml
Densidad Compactada	≥ 0,4 g/ml	0,10 g/ml	0,56 g/ml
Temperatura Transición Vítrea [Tg]	38 - 50 °C	n/d	43,6°C

Resultado:

El ejemplo de la invención 1 demuestra que la masa polimérica húmeda podría secarse mediante un proceso de extrusión en masa fundida y molerse con un molino de chorro sin degradación significativa de la poli(D,L-lactida-co-glicolida) investigada 50:50. La especificación de producto relevante de poli(D,L-lactida-co-glicolida) comercial especificada 50:50 se confirma y los resultados del ejemplo de la invención 1 son equiparables a los del ejemplo comparativo C1. El proceso conduce a características optimizadas del producto, especialmente para la densidad aparente y compactada, así como para la superficie específica resultante (véase la tabla 21).

Ejemplo de la Invención 2

Tabla 8: Extrusión de la masa fundida

Lote: Ejemplo de la Invención 2					
Dosificador 1:		RESOMER® RG 502 H			
Diámetro de la matriz:		2,0 mm			
Extrusora:		Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma con unidad desgasificadora			
Parámetros de la Extrusora:	**Configuración**	Valores reales	**Ejemplo de la Invención 2 ciclo 1**	**Ejemplo de la Invención 2 ciclo 2**	**LOD**
temperatura cilindro 1 (°C)	80	temperatura fusión cilindro 4 (°C)	96	105	**Ejemplo de la Invención 2 ciclo 1 (etapa b)** 0,57% MC tras el primer ciclo de extrusión
temperatura cilindro 2 (°C)	100	temperatura fusión cilindro 5 (°C)	99	111	
temperatura cilindro 3 (°C)	100	temperatura fusión cilindro 6 (°C)	90	92	
temperatura cilindro 4 (°C)	105	velocidad husillo extrusora (rpm)	100	100	**Ejemplo de la Invención 2 ciclo 2 (etapa b)** 0,23% MC tras el segundo ciclo de extrusión
temperatura cilindro 5 (°C)	110	potencia motriz actual (kW)	0,9	1,3	
temperatura cilindro 6 (°C)	105	presión de fusión (bar)	30	21	
temperatura cilindro 7 (°C)	90	depresión desgasificación (mbar)	-800	-850	**Ejemplo de la Invención 2 (etapa d)** 0,41% MC tras molienda
temperatura matriz (°C)	90	rendimiento (kg/h)	manual	0,7	

Molienda (etapa d)

La molienda se realiza con un HammerWitt-Lab (Fa. FREWITT) se requieren tres etapas de molienda

1. 1xN° 459897 placa perforada Conidur 0,3 mm
2. 1xN° 453938 placa perforada 0,2 mm
3. 1xN° 440140, tamiz tejido 0,125x0,091 mm

Todas las etapas realizadas con una velocidad del rotor de 4000 rpm.

Tabla 9: Resultados Distribución del Tamaño de Partícula

Lote: Ejemplo de la Invención 2	**d_{10}**	**d_{50}**	**d_{90}**
Etapa molienda 1	43,91 +/- 0,32 µm	174,25 +/- 1,99 µm	314,05 +/- 0,61 µm
Etapa molienda 2	44,25 +/- 3,17 µm	165,14 +/- 7,86 µm	282,12 +/- 5,80 µm
Etapa molienda 3	40,22 +/- 0,63 µm	134,02 +/- 2,66 µm	258,42 +/- 4,36 µm

Tabla 10: Resultados Físico-químicos

Valor físico	**Especificación**	**Valor Ejemplo Comparativo C2**	**Valor Ejemplo de la Invención 2**
Aspecto (Color)	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino
Aspecto	sólido	sólido	sólido
Olor	casi inodoro	casi inodoro	casi inodoro
Identidad	referencia	referencia	referencia
Composición D,L-Lactida	48 - 52 % en moles	50,5 % en moles	51,0 % en moles
Composición Glicolida	48 - 52 % en moles	49,5 % en moles	49,0 % en moles
Viscosidad Inherente	0,16 – 0,24 dl/g	0,21 dl/g	0,22 dl/g
Contenido de Agua (Método de Karl Fischer)	≤ 0,5 % (p/p)	0,15 % (p/p)	0,13 % (p/p)
Índice de acidez	≥ 6 mg de KOH/g	9,4 mg de KOH/g	-
Densidad Aparente	≥ 0,3 g/ml	0,09 g/ml	0,64 g/ml
Densidad Compactada	≥ 0,4 g/ml	0,12 g/ml	0,83 g/ml
Temperatura Transición Vítrea [Tg]	38 - 50 °C	44,0 ºC	43,0°C

Resultado:

El ejemplo de la invención 2 demuestra que la masa polimérica húmeda podría secarse mediante un proceso de extrusión en masa fundida y molerse con un molino de martillos sin degradación significativa de la poli(D,L-lactida-co-glicolida) investigada 50:50. La especificación de producto relevante de poli(D,L-lactida-co-glicolida) comercial especificada 50:50 se confirma y los resultados del ejemplo de la invención 2 son equiparables a los del ejemplo comparativo C2. El proceso conduce a características optimizadas del producto, especialmente para la densidad aparente y compactada.

Ejemplos de la Invención 3-4

Tabla 11: Extrusión de la masa fundida

Lote: Ejemplos de la Invención 3 y 4				
Dosificador 1:	RESOMER® RG 502 H			
Diámetro de la matriz:	1,5 mm			
Extrusora:	Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma con unidad desgasificadora			
Parámetros de la Extrusora:	**Configuración**	Valores reales	**Ejemplo de la Invención 3**	**Ejemplo de la Invención 4**
temperatura cilindro 1 (°C)	50	temperatura fusión cilindro 4 (°C)	103	104
temperatura cilindro 2 (°C)	90	temperatura fusión cilindro 5 (°C)	109	109
temperatura cilindro 3 (°C)	100	temperatura fusión cilindro 6 (°C)	107	108
temperatura cilindro 4 (°C)	105	velocidad husillo extrusora (rpm)	140	152
temperatura cilindro 5 (°C)	110	potencia motriz actual (kW)	1,4	1,7
temperatura cilindro 6 (°C)	105	presión de fusión (bar)	35	56
temperatura cilindro 7 (°C)	100	rendimiento (kg/h)	0,7	1,0
temperatura matriz (°C)	100			

Molienda (etapa d)

La molienda se realizó con un molino de rotor-estator Retsch ZM 200 utilizando tamices de 0,5 mm y 1 mm.

Tabla 12: Resultados Distribución del Tamaño de Partícula

Material	**Modo de Evaluación**	**d10**	**d50**	**d90**
		[µm]	[µm]	[µm]
Ejemplo Comparativo 3	Ferret min	31,75	64,06	227,97
Ejemplo de la Invención 3 (0,5 mm)		43,09	99,53	226,51
Ejemplo de la Invención 3 (1 mm)		47,34	141,40	403,71
Ejemplo Comparativo 4		25,73	45,75	99,43
Ejemplo de la Invención 4 (0,5 mm)		47,28	122,64	259,53
Ejemplo de la Invención 4 (1 mm)		49,06	146,64	382,35

Tabla 13: Resultados Físico-químicos

Valor físico	Especificación	Valor Ejemplo Comparativo C3	Valor Ejemplo de la Invención 3 (0,5 mm)	Valor Ejemplo de la Invención 3 (1 mm)
Aspecto (Color)	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino
Aspecto	sólido	sólido	sólido	sólido
Olor	casi inodoro	casi inodoro	casi inodoro	casi inodoro
Identidad	referencia	referencia	referencia	referencia
Composición D,L-Lactida	48 - 52 % en moles	51 % en moles	-	-
Composición Glicolida	48 - 52 % en moles	49 % en moles	-	-
Viscosidad Inherente	0,16 – 0,24 dl/g	0,18 dl/g	0,18 dl/g	0,19 dl/g
Contenido de Agua (Método de Karl Fischer)	≤ 0,5 % (p/p)	0,20 % (p/p)	0,14 % (p/p)	0,13 (p/p)
Índice de acidez	≥ 6 mg de KOH/g	11,5 mg de KOH/g	n/d	n/d
Densidad Aparente	≥ 0,3 g/ml	0,18 g/ml	0,55 g/ml	0,56 g/ml
Densidad Compactada	≥ 0,4 g/ml	0,28 g/ml	0,77 g/ml	0,76 g/ml
Temperatura Transición Vítrea [Tg]	38 - 50 °C	41 ºC	41 °C	40 ºC
Viscosidad masa fundida	-	5,32 mNm/218 Pa s	5,85 mNm/186 Pa s	

Tabla 14: Resultados Físico-químicos

Valor físico	Especificación	Valor Ejemplo Comparativo C4	Valor Ejemplo de la Invención 4 (0,5 mm)	Valor Ejemplo de la Invención 4 (1 mm)
Aspecto (Color)	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino	blanco a blanquecino
Aspecto	sólido	sólido	sólido	sólido
Olor	casi inodoro	casi inodoro	casi inodoro	casi inodoro
Identidad	referencia	Referencia	referencia	referencia
Composición D,L-Lactida	48 - 52 % en moles	51 % en moles	-	-
Composición Glicolida	48 - 52 % en moles	49 % en moles	-	-
Viscosidad Inherente	0,16 – 0,24 dl/g	0,22 dl/g	0,22 dl/g	0,21 dl/g
Contenido de Agua (Método de Karl Fischer)	≤ 0,5 % (p/p)	0,26 % (p/p)	0,17 % (p/p)	0,15 (p/p)
Índice de acidez	≥ 6 mg de KOH/g	11,5 mg de KOH/g	n/d	n/d
Densidad Aparente	≥ 0,3 g/ml	0,17 g/ml	0,57 g/ml	0,60 g/ml
Densidad Compactada	≥ 0,4 g/ml	0,26 g/ml	0,82 g/ml	0,80 g/ml
Temperatura Transición Vítrea [Tg]	38 - 50 °C	42 ºC	42 °C	41 ºC
Viscosidad masa fundida	-	10,25 mNm/420 Pa s	9,91 mNm/406 Pa s	

Resultado:

Los ejemplos de la invención 3 y 4 demuestran que también la masa polimérica seca podría procesarse con un proceso de extrusión en masa fundida y molerse sin degradación significativa de la poli(D,L-lactida-co-glicolida) investigada 50:50. Las especificaciones de producto relevantes de poli(D,L-lactida-co-glicolida) comercial especificada 50:50 se confirman y los resultados de los ejemplos de la invención 3 y 4 son equiparables a los de los ejemplos comparativos C3 y C4. El proceso conduce a características optimizadas del producto, especialmente para la densidad aparente y compactada.

Ejemplos de la Invención 5 a 10

Con estos ejemplos de la invención, la temperatura de fusión mínima para la etapa b) se evaluó en los cilindros de la extrusora equipados con sensores de temperatura de fusión. Como sistema de extrusión, se utilizó una extrusora de doble husillo Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma con unidad de desgasificación. La Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma se configuró con un alimentador de polvo, zona de alimentación enfriada (10 - 20°C), siete zonas de caldeo y una matriz (diámetro de 3 mm o 5 mm). En segundo lugar a la zona de alimentación, se instaló la primera zona de temperatura al comienzo de la extrusora. En esta zona la masa de polímero comenzó a fundirse. Luego, la temperatura y la presión aumentaron en el curso de las siguientes zonas de temperatura. En estas zonas, la masa polimérica es amasada por los tornillos extrusores giratorios, la viscosidad de la masa fundida disminuye y se acumula alta presión. Una zona de desgasificación siguió aguas abajo a estas zonas de alta temperatura y alta presión. Al final de la extrusora, la masa polimérica fundida o el polímero fundido escurren, en forma de una hebra de polímero y, con ello, se descargan y se dejan enfriar.

Los ejemplos de la invención 5 a 10 indicaron que la temperatura del cilindro para la masa polimérica seca RESOMER® RG 502H necesita ajustarse a al menos aproximadamente 65 ºC o más utilizando la configuración de extrusión tal como se describe más adelante. La conmutación de los criterios de la configuración de extrusión descrita más adelante es una potencia motriz actual de más de 2,2 kW. El accionamiento de la unidad de extrusión se detendrá automáticamente para proteger los tornillos frente a daños en caso de que se exceda el par de torsión máximo aplicable por tornillo de 20 Nm. Los ejemplos de la invención 8 a 10 demuestran que con una temperatura del cilindro establecida de 70 °C, se alcanza casi la capacidad del equipo. Por lo tanto, la temperatura de ajuste para el cilindro debe estar preferiblemente por encima de 70 °C como se demuestra con los ejemplos de la invención 5 a 7. En general, la temperatura de fusión en los cilindros relevantes equipados con sensores de la temperatura de fusión podría variar de la temperatura establecida de los cilindros relevantes debido al valor de la energía mecánica durante el proceso de extrusión.

Además, para la evaluación de la temperatura mínima de fusión se utilizó el siguiente diseño de tornillo, un diseño diferente de tornillo puede resultar en diferentes temperaturas de extrusión mínimas.

Tabla 15: Diseño de tornillo

Longitud del Tornillo [mm]	Cilindro	Longitud del Elemento [mm]	Tipo de Elemento
90	1,0	90	GFF 2-30-90
120	1,3	30	GFA 2-20-30
150	1,7	30	GFA 2-20-30
180	2,0	30	GFA 2-20-30
210	2,3	30	GFA 2-20-30
240	2,7	30	GFA 2-15-30
270	3,0	30	GFA 2-15-30
330	3,7	60	GFM 2-15-60
390	4,3	60	GFM 2-15-60
420	4,7	30	GFA 2-15-30
450	5,0	30	GFA 2-15-30
540	6,0	90	GFA 2-30-90
570	6,3	30	GFA 2-15-30
630	7,0	60	GFA 2-15-60
660	7,3	30	GFA 2-20-30
720	8,0	60	GFA 2-30-60

*) GFF o GFA = elementos de transporte de rotación conjunta
**) GFM = elemento mezclador de combinación co-rotativo

Tabla 16: Evaluación de la Temperatura Mínima de Extrusión - Ejemplo de la Invención 5

Temperatura de Extrusión Mínima			
Dosificador 1:	RESOMER® RG 502 H		
Diámetro de la matriz:	3 mm		
Extrusora:	Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma con unidad de desgasificación		
Parámetro de la extrusora:	**Configuración**	**Valores reales**	**Ejemplo de la Invención 5**
temperatura cilindro 1 (°C)	50	temperatura fusión cilindro 4 (°C)	104
temperatura cilindro 2 (°C)	100	temperatura fusión cilindro 5 (°C)	106
temperatura cilindro 3 (°C)	100	temperatura fusión cilindro 6 (°C)	92
temperatura cilindro 4 (°C)	100	velocidad husillo extrusora (rpm)	120
temperatura cilindro 5 (°C)	100	potencia motriz actual (kW)	1,4
temperatura cilindro 6 (°C)	100	presión de fusión (bar)	46
temperatura cilindro 7 (°C)	100	rendimiento (kg/h)	0,5
temperatura de la matriz (°C)	100		

Tabla 17: Evaluación de la Temperatura Mínima de Extrusión - Ejemplo de la Invención 6

Temperatura de Extrusión Mínima			
Dosificador 1:	RESOMER® RG 502 H		
Diámetro de la matriz:	3 mm		
Extrusora:	Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma con unidad de desgasificación		
Parámetro de la extrusora:	**Configuración**	**Valores reales**	**Ejemplo de la Invención 6**
temperatura cilindro 1 (°C)	50	temperatura fusión cilindro 4 (°C)	92
temperatura cilindro 2 (°C)	90	temperatura fusión cilindro 5 (°C)	97
temperatura cilindro 3 (°C)	90	temperatura fusión cilindro 6 (°C)	89
temperatura cilindro 4 (°C)	90	velocidad husillo extrusora (rpm)	120
temperatura cilindro 5 (°C)	90	potencia motriz actual (kW)	1,3
temperatura cilindro 6 (°C)	90	presión de fusión (bar)	14
temperatura cilindro 7 (°C)	90	rendimiento (kg/h)	0,5
temperatura de la matriz (°C)	90		

Tabla 18: Evaluación de la Temperatura Mínima de Extrusión - Ejemplo de la Invención 7

Temperatura de Extrusión Mínima			
Dosificador 1:	RESOMER® RG 502 H		
Diámetro de la matriz:	3 mm		
Extrusora:	Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma con unidad de desgasificación		
Parámetro de la extrusora:	**Configuración**	**Valores reales**	**Ejemplo de la Invención 7**
temperatura cilindro 1 (°C)	50	temperatura fusión cilindro 4 (°C)	82
temperatura cilindro 2 (°C)	80	temperatura fusión cilindro 5 (°C)	84
temperatura cilindro 3 (°C)	80	temperatura fusión cilindro 6 (°C)	81
temperatura cilindro 4 (°C)	80	velocidad husillo extrusora (rpm)	120
temperatura cilindro 5 (°C)	80	potencia motriz actual (kW)	1,9
temperatura cilindro 6 (°C)	80	presión de fusión (bar)	23
temperatura cilindro 7 (°C)	80	rendimiento (kg/h)	0,5
temperatura de la matriz (°C)	80		

Tabla 19: Evaluación de la Temperatura Mínima de Extrusión - Ejemplos de la Invención 8 a 10

Temperatura de Extrusión Mínima					
Dosificador 1:	RESOMER® RG 502 H				
Diámetro de la matriz:	3 o 5 mm				
Extrusora:	Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma con unidad de desgasificación				
Parámetro de la extrusora:	**Configuración**	**Valores reales**	**Ejemplo de la Invención 8**	**Ejemplo de la Invención 9**	**Ejemplo de la Invención 10**
temperatura cilindro 1 (°C)	50	temperatura fusión cilindro 4 (°C)	75	76	75
temperatura cilindro 2 (°C)	70	temperatura fusión cilindro 5 (°C)	78	**77**	76
temperatura cilindro 3 (°C)	70	temperatura fusión cilindro 6 (°C)	77	74	75
temperatura cilindro 4 (°C)	70	velocidad husillo extrusora (rpm)	120	120	110
temperatura cilindro 5 (°C)	70	potencia motriz actual (kW)	2,1	2,1	2,1
temperatura cilindro 6 (°C)	70	presión de fusión (bar)	30	58	13
temperatura cilindro 7 (°C)	70	rendimiento (kg/h)	0,5	0,350	0,350
temperatura de la matriz (°C)	70	diámetro de la matriz (mm)	3,0	3,0	5,0

Estabilidad al almacenamiento

El material en polvo del ejemplo de la invención 1 y el ejemplo comparativo C2 se almacenaron en botellas de HDPE de 100 ml con tapones de LDPE. Para cada punto de extracción, se almacenó una botella separada a 30 °C y humedad del aire ambiente (aproximadamente 50% de humedad relativa).

En las tablas 20 a 21, se comparó la estabilidad al almacenamiento con el material en polvo del ejemplo de la invención 1 y el ejemplo comparativo C2.

Tabla 20: Estabilidad al Almacenamiento del Ejemplo Comparativo C2

Ejemplo Comparativo C2	Almacenamiento	Índice de acidez [mg de KOH/g]	Viscosidad inherente [dl/g]	Contenido de agua (KF) [% p/p]	BET*) [m^2/g]	Densidad aparente [g/ml]	Densidad compactada [g/ml]
Grupo extremo de poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50	antes de almacenamiento	9,6	0,22	0,38	13,058	0,09	0,12
	24h / 30°C	9,5	0,21	0,51	13,168	n/d**)	n/d**)
	48h / 30°C	9,4	0,21	0,67	n/d**)	n/d**)	n/d**)
	72h / 30°C	9,4	0,22	0,62	n/d**)	n/d**)	n/d**)
	96h / 30°C	9,4	0,21	0,46	6,449	agregada	agregada
	4 semanas / 30°C	10,1	0,21	0,44	2,851	agregada	agregada

Tabla 21: Estabilidad al Almacenamiento del Ejemplo de la Invención 1

Ejemplo de la Invención 1	Almacenamiento	Índice de acidez [mg de KOH/g]	Viscosidad inherente [dl/g]	Contenido de agua (KF) [% p/p]	BET*) [m^2/g]	Densidad aparente [g/ml]	Densidad compactada [g/ml]
Grupo extremo de poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50	antes de almacenamiento	10,2	0,21	0,12	0,436	0,45	0,57
	24h / 30°C	10,2	0,21	0,17	0,740	n/d**)	n/d**)
	48h / 30°C	10,2	0,22	0,21	n/d**)	n/d**)	n/d**)
	72h / 30°C	10,4	0,22	0,21	n/d**)	n/d**)	n/d**)
	96h / 30°C	10,4	0,21	0,24	0,334	0,46	0,57
	4 semanas / 30°C	10,8	0,21	0,20	0,440	0,42	0,54

*) BET expresa la superficie específica (método BET)
**) Cantidad de muestra no suficiente para el análisis.

Resultado: el material en polvo del ejemplo comparativo C2 tiene una superficie específica extremadamente alta y es menos estable al almacenamiento que el material en polvo del ejemplo de la invención 1. Sorprendentemente, el material en polvo del ejemplo de la invención 1 no muestra tendencias de agregación después de 96 horas y 4 semanas de almacenamiento a 30 °C, respectivamente. Además, la superficie específica del material en polvo del ejemplo de la invención 1 es bastante estable, así como la densidad aparente y compactada. La superficie específica del ejemplo comparativo C2 disminuye significativamente durante el período de almacenamiento de 4 semanas a 30 °C. Una partícula más pequeña tiene una mayor tendencia a aumentar de tamaño, y una de las formas de aumentar el tamaño es la agregación con una partícula vecina. Sorprendentemente, el material en polvo del ejemplo comparativo C2 con la mayor porción de partículas grandes (Tabla 20) en comparación con el ejemplo de la invención 1 mostró tendencias de agregación incrementadas. Debido a la superficie específica menor, el material en polvo del ejemplo de la invención 1 está en un equilibrio termodinámico evitando la agregación en las condiciones de almacenamiento aplicadas. El material en polvo del ejemplo comparativo C2 muestra una superficie específica alta y no está en un equilibrio termodinámico, lo que significa que el material comienza a agregarse durante el período de almacenamiento en las condiciones de almacenamiento aplicadas.

Tabla 22: Comparación del Tamaño de Partícula del Ejemplo de la Invención 1 y el Ejemplo Comparativo C2

Lote	**d_{10}**	**d_{50}**	**d_{90}**
Ejemplo de la Invención 1	7,06 µm	23,45 µm	36,61 µm
Ejemplo Comparativo C2	7,29 µm	50,12 µm	206,128 µm

Por lo tanto, el secado de la masa polimérica húmeda (ejemplo de la invención 1) mediante extrusión mejoró significativamente las características del material en polvo en comparación con el material comercial actualmente disponible (ejemplo comparativo C2). La etapa de extrusión y molienda produce material con superficies específicas más bajas, con mayores densidades aparente y compactada. Esos atributos de calidad del material, si son estables a lo largo de la vida útil, proporcionan características materiales más fiables y estables. Además, los procedimientos de producción que utilizan poliésteres bio-reabsorbibles extrudidos y molidos no necesitan compensación de calidades de materiales variables.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un poliéster bio-reabsorbible en forma de partículas, que comprende las etapas

a) proporcionar un poliéster bio-reabsorbible en forma de una masa polimérica seca o en forma de una masa polimérica húmeda,
b) alimentar la masa polimérica de la etapa a) a una extrusora con al menos una zona de desgasificación en donde la masa polimérica es fundida, extrudida y desgasificada,
c) descargar la masa polimérica desgasificada fuera de la extrusora
d) triturar la masa polimérica descargada en partículas con
una densidad aparente de 0,3 g/ml o más,
una densidad compactada de 0,4 g/ml o más y
una superficie específica de 2,0 m^2/g o menos,

en donde la densidad aparente y la densidad compactada se determinan de acuerdo con el Capítulo <616> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.15 de la Farmacopea Europea (EP), y la superficie específica se determina de acuerdo con el Capítulo <846> de la Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.26 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa a) el poliéster bio-reabsorbible se proporciona en forma de una masa polimérica seca, en forma de un polvo o granulado, con
una densidad aparente menor que 0,3 g/ml,
una densidad compactada menor que 0,4 g/ml y
una superficie específica mayor que 2,0 m^2/g.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que en la etapa a) el poliéster bio-reabsorbible se proporciona en forma de una masa polimérica húmeda, en donde un poliéster bio-reabsorbible se disuelve en un primer disolvente o mezcla de disolventes y en que la suspensión polimérica se pone luego en contacto con un segundo disolvente o mezcla de disolventes que es un no disolvente para el poliéster bio-reabsorbible y que comprende al menos 95 % en peso de agua para dar como resultado la precipitación del poliéster bio-reabsorbible en forma de una masa polimérica húmeda.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa c) el agua de la masa polimérica húmeda se separa en una o más zonas de desgasificación de la extrusora para dar como resultado una masa polimérica desgasificada con un contenido de agua de 1% o menos en peso/peso.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que las partículas son un polvo que tiene un tamaño de partícula de d_{50} de 1 - 300 µm y una d_{90} de más de 30 y hasta 3000 µm, en donde el tamaño de partícula se determina de acuerdo con el Capítulo <429> de Farmacopea de los Estados Unidos 36 (USP) y el Capítulo 2.9.31 de la Farmacopea Europea 7.0 (EP).

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, en el que la masa polimérica en la etapa c se extrude a una temperatura de fusión de la masa fundida polimérica en el intervalo de aproximadamente 80 a 170 ºC.

7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, en el que la presión en la zona de desgasificación de la extrusora se caracteriza por un vacío de menos 100 a menos 900 mbar.

8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la extrusora es una extrusora de doble husillo.

9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el rendimiento de masa de la masa polimérica extrudida a través de la extrusora es de aproximadamente 0,1 a 10 kg/h.

10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el poliéster bio-reabsorbible es un ácido poliláctico, un ácido poliglicólico, una poli-caprolactona, un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, un copolímero de bloques de ácido láctico-ácido glicólico-polietileno, un terpolímero de ácido láctico-ácido glicólico-caprolactona, un copolímero de ácido láctico-caprolactona, una poli dioxanona o un copolímero de ácido láctico-carbonato de trimetileno o cualquier mezcla de los polímeros antes mencionados.

11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el poliéster bio-reabsorbible es un copolímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) con una viscosidad inherente de 0,1 – 2,0, en donde la determinación de la viscosidad inherente se realiza en un viscosímetro Ubbelohde del tipo 0c a 25 + 0,1°C utilizando una concentración de muestra de 0,1% disuelta en cloroformo.

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la proporción de D,L-lactida a glicólida en el copolímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) es de 70 : 30 a 30 : 70 partes en peso.