

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 454**

51 Int. Cl.:

C07D 319/12 (2006.01)

C08G 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10803310 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2516413**

54 Título: **Procedimiento para preparar ésteres cíclicos que comprenden grupos funcionales insaturados y poliésteres preparados a partir del mismo**

30 Prioridad:

21.12.2009 US 288649 P

30.06.2010 US 360148 P

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

13.09.2016

73 Titular/es:

EVONIK CORPORATION (100.0%)

**299 Jefferson Road
Parsippany NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**MARKLAND, PETER y
ZHANG, XI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 582 454 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

Procedimiento para preparar ésteres cíclicos que comprenden grupos funcionales insaturados y poliésteres preparados a partir del mismo

Referencia a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/288.649, presentada el 21 de diciembre de 2009, y la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/360.148, presentada el 30 de junio de 2010.

Antecedentes

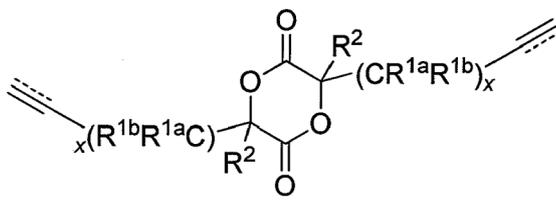
10 Poliésteres tales como poli(glicólido), poli(láctido) y poli(caprolactona) son polímeros biocompatibles y biodegradables que a menudo se usan en aplicaciones biomédicas tales como aporte de fármacos. Los homopolímeros de glicólido, láctido o caprolactona a menudo pueden ser demasiado hidrófobos en ambientes acuosos y también puede ser difíciles de funcionalizar covalentemente, lo que limita su uso para aplicaciones particulares. Se han hecho esfuerzos para preparar análogos sintéticos de glicólido, láctido y caprolactona en un intento de vencer estas limitaciones. Ejemplos incluyen ésteres cíclicos que tienen grupos funcionales insaturados que pueden reaccionar para proporcionar ésteres cíclicos modificados o poli(ésteres cíclicos) modificados que tienen una propiedad deseada adecuada para la aplicación inminente.

20 Un método para preparar ésteres cíclicos que tienen grupos funcionales insaturados se divulga en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N° 2009/0054619 de Baker y cols. Según el método, un α -hidroxiácido sustituido con alquínilo (glicólido sustituido con alquínilo) se condensa en una solución diluida para formar el éster cíclico. El éster cíclico resultante o el polímero preparado a partir del éster cíclico se puede funcionalizar, por ejemplo a través de "química clic", para proporcionar un poli(éster cíclico) que tiene una funcionalidad adaptada para una aplicación particular. Sin embargo, este procedimiento está limitado, en cuanto a que la reacción del α -hidroxiácido para formar el éster cíclico requiere mucho disolvente y es de bajo rendimiento y por lo tanto no es óptimo para el uso en un procedimiento rentable o a escala industrial.

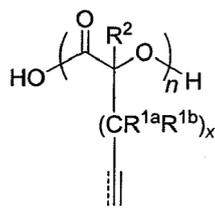
25 Según esto, existe una necesidad de métodos mejorados para preparar ésteres cíclicos que tienen grupos funcionales insaturados que venzan las susodichas limitaciones. También existe una necesidad de poliésteres mejorados que permitan una funcionalización eficaz que pueda permitir que se introduzcan grupos funcionales hidrófilos en el polímero para incrementar de ese modo la hidrofilia del polímero.

30 Sumario

Se divulga en la presente un procedimiento para preparar un éster cíclico que tiene la fórmula:

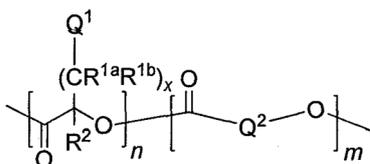


35 en donde cada x es igual y es un número entero que varía de 0 a 12; en donde cada R^{1a} y cada R^{1b}, cuando está presente, es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; con la condición de que cada R^{1a} sea igual y cada R^{1b} sea igual; en donde R² es hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y en donde ---- es un enlace opcional; comprendiendo el procedimiento calentar un medio de reacción líquido que comprende un α -hidroxiácido oligómero que tiene la fórmula:



o una sal del mismo, en donde n es un número entero de 2 a 30, y en donde x , R^{1a} , R^{1b} , R^2 y ----- son igual que se define anteriormente, a una temperatura de 150°C a 300°C para formar el éster cíclico, mientras se retira del medio de reacción líquido una composición que comprende el éster cíclico.

También se divulgan en la presente copolímeros que tienen la fórmula:



en donde n y m son cada uno números enteros independientes que varían de 1 a 10.000; en donde x es un número entero que varía de 0 a 12; en donde cada R^{1a} y cada R^{1b} , cuando está presente, es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; en donde R^2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; en donde Q^1 es -COOH o -CC-----H; y en donde Q^2 es -[(CH)CH₃]-, -(CH₂)- o -[(CH₂)₅]-.

También se divulgan micropartículas y micelas que comprenden los copolímeros.

Las ventajas de la invención se establecerán en parte en la descripción que sigue y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender por la práctica de los aspectos descritos posteriormente. Las ventajas descritas posteriormente se apreciarán y alcanzarán por medio de los elementos y las combinaciones apuntados particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Se ha de entender que tanto la descripción general precedente como la descripción detallada siguiente son solo ejemplares y explicativas y no son restrictivas.

Descripción detallada

A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera otra cosa, se debe entender que la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión de un número entero o una etapa o un grupo de números enteros o etapas pero no la inclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Se debe apuntar que, según se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" "uno(a)" y "el(la)" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente bioactivo" incluye mezclas de dos o más de tales agentes, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o la circunstancia descritos posteriormente se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o la circunstancia se produce y casos en los que no.

Los intervalos se pueden expresar en la presente como de "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye de un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. También se entenderá que los valores extremos de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro valor extremo como independientemente del otro valor extremo.

"Alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos, por ejemplo de 1 a 4 o de 1 a 3 carbonos. El alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y hexilo. Un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser halógeno, hidroxilo o alcoxi, entre otros.

- 5 "Alcoxi C₁-C₆" se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 carbonos, por ejemplo de 1 a 4 o de 1 a 3 carbonos, separados por uno o más átomos de oxígeno (es decir, un enlace éter. Ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi. Un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser halógeno, hidroxilo o alcoxi, entre otros.
- 10 "Alquiltio C₁-C₆" se refiere a grupos alquiltio que tienen de 1 a 6 carbonos, por ejemplo de 1 a 4 o de 1 a 3 carbonos, separado por o terminados con uno o más átomos de azufre. Ejemplos de grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *i*-propiltio, *n*-butiltio, *sec*-butiltio, *t*-butiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio y 2-hidroxipropiltio. Un grupo alquiltio C₁-C₆ sustituido puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser halógeno, hidroxilo o alcoxi, entre otros.
- 15 "Alquilamino C₁-C₆" se refiere a grupos alquilamino que tienen de 1 a 6 carbonos, por ejemplo de 1 a 4 o de 1 a 3 carbonos, separados por o terminados con uno o más átomos de nitrógeno. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *i*-propilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino, *t*-butilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino y 2-hidroxipropilamino. Un grupo alquilamino C₁-C₆ sustituido puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser halógeno, hidroxilo o alcoxi, entre otros.
- 20 "Hidroxiálquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilamino que tienen de 1 a 6 carbonos, por ejemplo de 1 a 4 o de 1 a 3 carbonos, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxiálquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Un grupo hidroxiálquilo C₁-C₆ sustituido puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, los sustituyentes pueden ser halógeno o alcoxi, entre otros.
- 25 "Sales" del α -hidroxiácido o el α -hidroxiácido oligómero se refiere a sales de carboxilato del α -hidroxiácido o el α -hidroxiácido oligómero, que pueden incluir una variedad de cationes, tales como cationes de metales alcalinos, por ejemplo sodio.
- 30 El término "micropartícula" incluye nanopartículas, microesferas, nanoesferas, microcápsulas, nanocápsulas y partículas, en general. Como tal, el término micropartícula se refiere a partículas que tienen una variedad de estructura interna y organizaciones incluyendo matrices homogéneas tales como microesferas (y nanoesferas) o matrices de núcleo-envuelta heterogéneas (tales como microcápsulas y nanocápsulas), partículas porosas, partículas de múltiples capas, entre otros. El término "micropartícula" se refiere generalmente a partículas que tienen
- 35 tamaños en el intervalo de aproximadamente 10 nanómetros (nm) a aproximadamente 2 mm (milímetros).
- 40 Un "agente bioactivo" se refiere a un agente que tiene actividad biológica. El agente biológico se puede usar para tratar, diagnosticar, curar, mitigar, prevenir (es decir, profilácticamente), mejorar, modular o tener un efecto de otro modo favorable sobre una enfermedad, un trastorno, una infección y similares. Agentes bioactivos también incluyen las sustancias que afectan a la estructura o la función de un sujeto, o un profármaco, que se vuelve bioactivo o más bioactivo después de que se haya puesto en un ambiente fisiológico predeterminado.
- 45 Los ésteres cíclicos de la invención se preparan mediante un procedimiento de despolimerización en el que un α -hidroxiácido oligómero se despolimeriza para formar el éster cíclico. Los ésteres cíclicos también se pueden preparar mediante un procedimiento en dos etapas en el que un α -hidroxiácido oligómero se prepara en primer lugar a partir del α -hidroxiácido correspondiente mediante polimerización, seguido por el procedimiento de despolimerización. El procedimiento en dos etapas se puede llevar a cabo en un solo recipiente de reacción (un reactor) o más de un recipiente de reacción.
- 50 En un aspecto, el procedimiento de la invención comprende preparar un éster cíclico al calentar un medio de reacción líquido que comprende un α -hidroxiácido oligómero a una temperatura eficaz para formar el éster cíclico, preferiblemente de 150°C a 300°C, mientras se retira del medio de reacción líquido una composición que comprende el éster cíclico. El éster cíclico se forma a través de una reacción de despolimerización (transesterificación) del α -hidroxiácido oligómero.
- 55 Durante el procedimiento de conversión del α -hidroxiácido oligómero en el éster cíclico, el α -hidroxiácido oligómero y el éster cíclico están en equilibrio. Bajo condiciones ambientales, el equilibrio se desplaza hacia el α -hidroxiácido oligómero. Sin embargo, bajo presión reducida y/o a altas temperaturas, el equilibrio se desplaza a favor del éster cíclico. Según esto, el procedimiento de despolimerización se lleva a cabo a una temperatura elevada y/o bajo
- 60 presión reducida. La temperatura a la que se lleva a cabo el procedimiento de despolimerización es al menos suficientemente alta para enviar el éster cíclico formado a la fase de vapor de modo que el éster cíclico se pueda separar por destilación del medio de reacción líquido. A medida que se forma el éster cíclico, el éster cíclico se separa por destilación del medio de reacción líquido y se recoge como destilado. Preferiblemente, el éster cíclico se separa por destilación mientras se está produciendo la reacción de despolimerización, es decir, continuamente o
- 65 incluso simultáneamente con la reacción de despolimerización. La destilación rápida del éster cíclico del medio de reacción líquido asegura que el equilibrio de la reacción favorezca la formación del éster cíclico. Para ayudar en la

formación del éster cíclico, se puede usar un catalizador de transesterificación en una cantidad catalíticamente eficaz.

5 El medio de reacción líquido, durante el procedimiento de despolimerización, se calienta hasta una temperatura de 150°C a 300°C, preferiblemente de 230°C a 300°C, y más preferiblemente de 230°C a 290°C. El procedimiento de despolimerización se puede llevar a cabo bajo presión atmosférica o reducida. Idealmente, las condiciones serán tales que la mayoría si no la totalidad del α -hidroxiácido oligómero esté en estado fundido y/o disuelto si el procedimiento se lleva a cabo usando un disolvente. Preferiblemente, el procedimiento de despolimerización se lleva a cabo bajo presión reducida, es decir, menor de presión aproximadamente ambiente, o menor de 760 torr (1 bar).
10 En algunos aspectos, el procedimiento de despolimerización se lleva a cabo a una presión de menos de 50 torr (66,7 mbar), por ejemplo de 0,02 torr (0,027 mbar) a 50 torr (66,7 mbar). Más preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo bajo alto vacío, por ejemplo de 0,02 torr (0,027 mbar) a 1 torr (1,3 mbar). Tales presiones bajas puede permitir la retirada fácil, por ejemplo a través de destilación o sublimación, y la recuperación del éster cíclico a medida que se forma.

15 Los procedimientos se pueden llevar a cabo con o sin el uso de un disolvente para disolver el α -hidroxiácido oligómero o α -hidroxiácido. Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo libre de disolvente, es decir, en el que el α -hidroxiácido oligómero se despolimeriza en el medio de reacción líquido que está libre de disolvente, es decir, en estado fundido, o se polimeriza en masa. En este caso, el α -hidroxiácido oligómero se calienta hasta una temperatura que hace que el oligómero se funda, por ejemplo de 150°C a 300°C. Sin embargo, en otros aspectos, el procedimiento se puede llevar a cabo usando un disolvente, que típicamente será un disolvente polar capaz de disolver sustancialmente el α -hidroxiácido oligómero. El disolvente debe ser un disolvente de alto punto de ebullición debido a que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura alta y/o una presión reducida. Según esto, disolventes adecuados son aquellos que tienen un punto de ebullición dentro del intervalo de 150°C a 450°C y más preferiblemente de 230°C a 450°C.
20

Ejemplos de tales disolventes polares de alto punto de ebullición incluyen ésteres alcoxiálqulicos de ácidos carboxílicos aromáticos, ésteres alcoxiálqulicos de ácidos carboxílicos alifáticos, éteres polialquilenglicólicos y ésteres polialquilenglicólicos. Por ejemplo, cuando estos disolventes orgánicos polares de alto punto de ebullición se usan por sí mismos en una proporción generalmente de aproximadamente 0,3-50 veces en peso con relación al oligómero, son capaces de disolver el oligómero a una temperatura de alrededor de 230°C a la que tiene lugar la despolimerización del oligómero. Ejemplos específicos de estos disolventes incluyen ftalatos de bis(alcoxiálquilo) tales como ftalato de di(2-metoxietilo), dibenzoatos de dialquilenglicol tales como dibenzoato de dietilenglicol, y éteres polietilenglicólicos tales como éter dimetilico de hexaetilenglicol. Otros ejemplos específicos de disolventes incluyen ftalato de bencilbutilo, ftalato de dibutilo, ftalato de diamilo y ftalato de dipropilo; y ésteres benzoicos tales como benzoato de bencilo. Otros ejemplos adicionales incluyen ésteres adípicos tales como adipato de octilo y ésteres sebácicos tales como sebacato de dibutilo, y fosfato de tricresilo.
30
35

40 El medio de reacción líquido, antes del procedimiento de despolimerización, también puede comprender impurezas, ya esté el procedimiento libre de disolvente o no. Por ejemplo, se puede usar una mezcla en bruto de α -hidroxiácidos oligómeros y puede comprender α -hidroxiácidos residuales que quedan del procedimiento de polimerización usado para formar los oligómeros.

45 El éster cíclico se retira del medio de reacción líquido mediante cualquier método adecuado tal como destilación o sublimación. El destilado o el sólido procedente de la sublimación también puede comprender otras impurezas, tales como α -hidroxiácidos u oligómeros de bajo peso molecular que quedan de etapas de procesamiento previas. Según esto, el destilado o el sólido procedente de la sublimación que comprende el éster cíclico se puede purificar adicionalmente según sea necesario, por ejemplo al lavar con un no disolvente para el éster cíclico para retirar impurezas, al recrystalizar el éster cíclico, o incluso al redestilar el éster cíclico. El éster cíclico también se puede purificar adicionalmente al separarlo de una mezcla mediante precipitación centrífuga o decantación. El éster cíclico se puede lavar con un no disolvente para el éster cíclico tal como ciclohexano o éter. El éster cíclico se puede recrystalizar usando un disolvente tal como acetato de etilo o éter dietílico. Cuando se usa sublimación, el éster cíclico se vaporiza del medio de reacción líquido y se recoge como un sólido en un separador frío. El sólido recogido de la sublimación puede comprender asimismo otras impurezas y por lo tanto se puede purificar según esto.
50
55

60 En un aspecto adicional del procedimiento, y antes de, continuamente con o simultáneamente con la etapa de despolimerización en la que se forma el éster cíclico, el procedimiento comprende polimerizar un α -hidroxiácido o una sal del mismo al calentar un medio de reacción líquido que comprende el α -hidroxiácido a una temperatura eficaz, preferiblemente de 100°C a 300°C durante un tiempo eficaz, que varía preferiblemente de 0,5 horas a 24 horas, y preferiblemente bajo vacío, para formar el α -hidroxiácido oligómero en el medio de reacción líquido y posteriormente, realizar continuamente o simultáneamente la etapa de despolimerización en el mismo recipiente de reacción o uno diferente para formar el éster cíclico, que a continuación se retira del medio de reacción líquido. Esta etapa se lleva a cabo preferiblemente mediante polimerización en estado fundido o polimerización en masa, en las que no se usa disolvente.
65

Según este aspecto del procedimiento, el α -hidroxiácido se puede calentar a una temperatura de 100°C a 250°C, preferiblemente de 140°C a 230°C, y más preferiblemente de 140°C a 160°C, bajo presión reducida, presión atmosférica o una presión suficiente en presencia de un catalizador de polimerización opcional para efectuar una reacción de condensación. Preferiblemente, esta etapa se lleva a cabo bajo alto vacío. Después de la formación de los oligómeros del α -hidroxiácido, los oligómeros se pueden someter al procedimiento de despolimerización analizado anteriormente. La reacción de polimerización se puede llevar a cabo con o sin un disolvente. Disolventes preferidos incluyen disolventes polares de alto punto de ebullición tales como los analizados anteriormente. La reacción de polimerización se lleva a cabo preferiblemente con poco o ningún disolvente añadido, es decir, en fase fundida o en masa.

En algunos aspectos, todo el procedimiento, incluyendo la formación del α -hidroxiácido oligómero, se lleva a cabo en un solo recipiente de reacción como un procedimiento en un reactor. En otros aspectos, el α -hidroxiácido oligómero se puede aislar y/o purificar antes de que se lleve a cabo el procedimiento de despolimerización. Se pueden usar diversos métodos de purificación para los oligómeros, tales como precipitación, o lavado con un no disolvente, tal como benceno o tolueno, para retirar α -hidroxiácido u oligómeros sin reaccionar con pesos moleculares indeseablemente bajos.

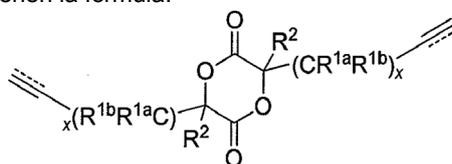
Las etapas de polimerización y/o despolimerización del procedimiento se pueden llevar a cabo opcionalmente usando una cantidad catalíticamente eficaz de un catalizador. El catalizador de polimerización y transesterificación pueden ser el mismos o diferentes. La formación del α -hidroxiácido oligómero se puede llevar a cabo con cualquier catalizador adecuado conocido para polimerizar α -hidroxiácidos. El catalizador de polimerización puede ser metálico o no metálico, incluyendo una variedad de catalizadores orgánicos no metálicos. Catalizadores metálicos adecuados incluyen polvo de cinc, polvo de estaño, aluminio, magnesio y germanio, óxidos metálicos tales como óxido de estaño (II), óxido de antimonio (III), óxido de cinc, óxido de aluminio, óxido de magnesio, óxido de titanio (IV) y óxido de germanio (IV), haluros metálicos tales como cloruro de estaño (II), cloruro de estaño (IV), bromuro de estaño (II), bromuro de estaño (IV), fluoruro de antimonio (III), fluoruro de antimonio (V), óxido de cinc, cloruro de magnesio y cloruro de aluminio, sulfatos tales como sulfato de estaño (II), sulfato de cinc y sulfato de aluminio, carbonatos tales como carbonato de magnesio y carbonato de cinc, boratos tales como boratos de cinc, carboxilatos orgánicos tales como acetato de estaño (II), octanoato de estaño (II), lactato de estaño (II), acetato de cinc y acetato de aluminio, sulfonatos orgánicos tales como trifluorometanosulfonato de estaño (II), trifluorometanosulfonato de cinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, metanosulfonato de estaño (II) y p-toluenosulfonato de estaño (II), dilaurato de dibutylestano (DBTL), Sb_2O_3 , $Ti(IV)bu$, $Ti(IV)iso$, y otros.

El catalizador de polimerización también puede ser un ácido no metálico, tal como un ácido orgánico. El ácido orgánico puede ser un ácido débil o un ácido fuerte. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1-propanosulfónico, ácido 1-butanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-xileno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1-sulfónico y ácido naftaleno-2-sulfónico, y ácidos mas fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial y ácido fosfórico.

El catalizador de transesterificación puede ser cualquiera de los catalizadores analizados anteriormente, y es preferiblemente uno de los catalizadores basados en óxido metálico tales como óxido de cinc. En un aspecto preferido del procedimiento, el catalizador de polimerización es ácido sulfúrico y el catalizador de transesterificación es óxido de cinc (ZnO).

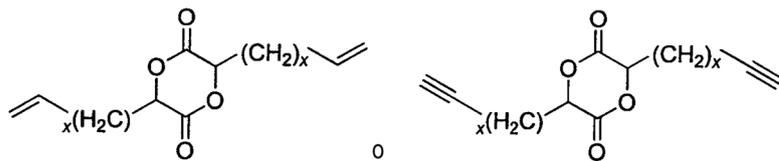
El catalizador de polimerización o el catalizador de transesterificación se puede usar en cantidades catalíticamente eficaces, que variarán dependiendo de las condiciones de reacción particulares. Las cantidades catalíticamente eficaces óptimas para cualquier sistema particular se pueden determinar fácilmente a través de pruebas de ensayo. Por ejemplo, la cantidad de catalizador puede ser tal que la masa de reacción contenga de 0,01 a 10% en peso o más, y preferiblemente de 0,1 a 5%, o de 0,9 a 5%. Para la reacción de despolimerización, por ejemplo, pueden ser deseables cargas de catalizador superiores debido a que el tiempo de permanencia del oligómero puede disminuir en algunos aspectos con incrementos en la concentración de catalizador de transesterificación inicial, que de ese modo puede acelerar la velocidad de producción del éster cíclico. Lo mismo también puede ser cierto para el catalizador de polimerización. Cuando el catalizador de polimerización es un ácido no metálico, la cantidad del catalizador de transesterificación se puede elegir de modo que el catalizador de transesterificación esté presente en una cantidad en exceso (base molar) con respecto a la del catalizador de polimerización.

Generalmente, los ésteres cíclicos tienen la fórmula:



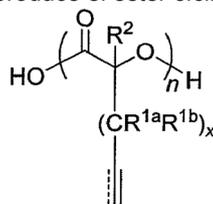
en donde cada x es igual y es un número entero que varía de 0 a 12; en donde cada R^{1a} y cada R^{1b} , cuando está presente, es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquiltio C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; con la condición de que cada R^{1a} sea igual y cada R^{1b} sea igual; en donde R^2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquiltio C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquilamino C_1-C_6 sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; y en donde ----- es un enlace opcional.

Ésteres cíclicos preferidos tienen la fórmula:



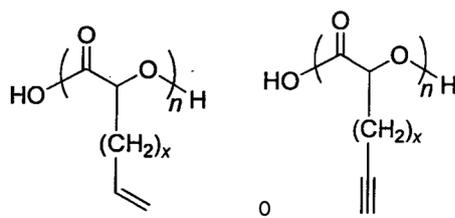
en donde x se define anteriormente. Más preferiblemente, x es un número entero de 0 a 6, y más preferiblemente, x es un número entero de 1 a 3. En ejemplos específicos, x es 1 o 2. En un aspecto específico, el éster cíclico es 3,6-di(prop-2-in-1-il)-1,4-dioxano-2,5-diona o 3,6-dialil-1,4-dioxano-2,5-diona.

El α -hidroxiácido oligómero a partir del cual se produce el éster cíclico tiene la fórmula:



o una sal del mismo, en donde n es un número entero de 2 a 20, y en donde x , R^{1a} , R^{1b} , R^2 y ----- son igual que se define anteriormente.

Los α -hidroxiácidos oligómeros preferidos corresponden a los ésteres cíclicos preferidos analizados anteriormente, es decir, los α -hidroxiácidos que tienen la fórmula:

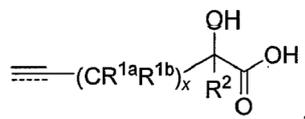


en donde x se define anteriormente. Más preferiblemente, x es un número entero de 0 a 6 y, más preferiblemente, x es un número entero de 1 a 3. En ejemplos específicos, x es 1 o 2. En un aspecto específico, los oligómeros son oligómeros de ácido 2-hidroxi-4-pentinoico o ácido 2-hidroxi-4-pentenoico.

El grado de polimerización (es decir, el valor de n) y el peso molecular resultante del α -hidroxiácido oligómero, después de la etapa de polimerización, pueden variar ampliamente con tal de que el oligómero se pueda elaborar fundido y se pueda despolimerizar a la temperatura y presión de trabajo deseadas. Por ejemplo, el valor de n puede ser de 2 a 30, o de 5 a 20, y preferiblemente de 10 a 15. Los grados de polimerización y los pesos moleculares del α -hidroxiácido oligómero se pueden determinar usando métodos conocidos en la técnica, tales como espectroscopía de NMR o cromatografía de penetración en gel (GPC). Cuando el procedimiento de la invención se lleva a cabo en un solo recipiente, una muestra del α -hidroxiácido oligómero se puede retirar del medio de reacción líquido antes de la terminación de la reacción de despolimerización y se puede analizar para determinar el peso molecular o el grado de polimerización.

Durante la reacción de despolimerización, el valor de n se puede incrementar a medida que la reacción avanza, de modo que cualesquiera heces (es decir, residuo polimérico) que queden después de terminar la reacción de despolimerización tengan un grado de polimerización mayor que el α -hidroxiácido oligómero de partida. Sin embargo, en algunos aspectos de la invención, las heces oligómeras recuperadas después de la despolimerización pueden tener un valor de n suficientemente bajo de modo que las heces se puedan reciclar directamente al mismo procedimiento o uno posterior para convertir cantidades adicionales del éster cíclico.

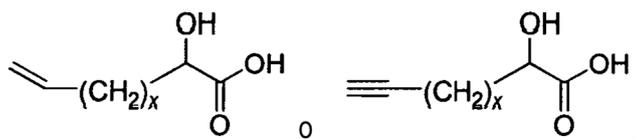
El α -hidroxiácido que se usa para preparar el α -hidroxiácido oligómero tiene la siguiente fórmula:



5

o una sal del mismo, en donde x , R^{1a} , R^{1b} , R^2 y --- son igual que se define anteriormente.

α -Hidroxiácidos preferidos tienen la fórmula:



10

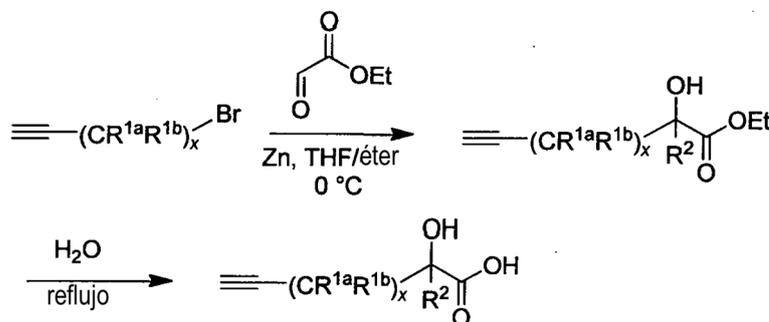
en donde x se define anteriormente. Más preferiblemente, x es un número entero de 0 a 6, y más preferiblemente, x es un número entero de 0 a 2. En ejemplos específicos, x es 0 o 1.

15

El α -hidroxiácido se puede preparar usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el α -hidroxiácido se puede preparar según métodos divulgados en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N° 2009/0054619 de Baker y cols.

Por ejemplo, el α -hidroxiácido basado en alquino se puede preparar según el Esquema 1.

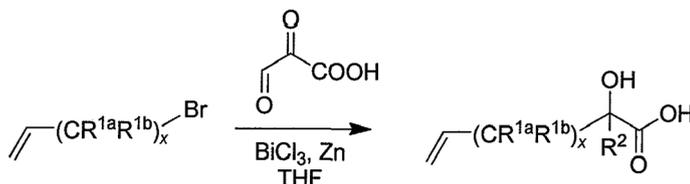
Esquema 1



20

En un aspecto adicional, el α -hidroxiácido basado en alqueno se puede preparar según el Esquema 2.

Esquema 2



25

Ejemplos específicos de α -hidroxiácidos a partir de los cuales se pueden preparar los α -hidroxiácidos oligómeros correspondientes y posteriormente se pueden usar para preparar el éster cíclico correspondiente incluyen, sin limitación, ácido 2-hidroxi-4-pentinoico y ácido 2-hidroxi-4-pentenoico, o una sal de carboxilato de los mismos.

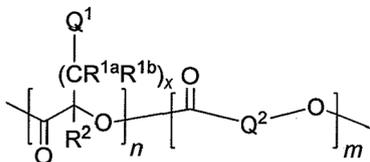
30

Los ésteres cíclicos descritos en la presente pueden ser útiles en una variedad de aplicaciones, pero son particularmente deseables para el uso en aplicaciones biomédicas tales como aporte de fármacos. Muchos de los polímeros preparados a partir de los ésteres cíclicos descritos en la presente, tales como los analizados

anteriormente, puede ser útiles como vehículos farmacéuticos en formulaciones farmacéuticas que comprenden agentes bioactivos que se pueden aportar a un sujeto.

El procedimiento descrito anteriormente se puede usar para preparar los copolímeros de la fórmula:

5

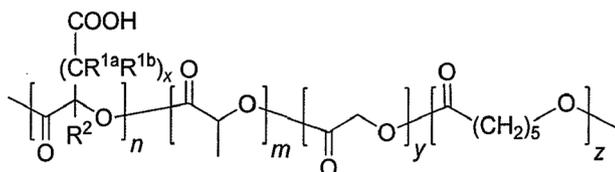


en la que n y m son cada uno independientemente números enteros que varían de 1 a 10.000; en donde x es un número entero que varía de 0 a 12; en donde cada R^{1a} y cada R^{1b} , cuando está presente, es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; en donde R^2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; en donde Q^1 es -COOH o -C≡CH; y en donde Q^2 es -(CH)CH₃-, -(CH₂)- o -(CH₂)₅-.

10

15

Los copolímeros en los que Q^1 es -COOH tienen la fórmula general:



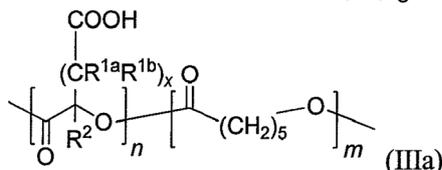
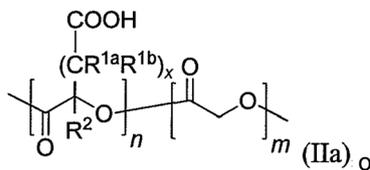
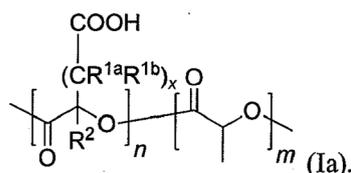
20

en donde n es un número entero que varía de 1 a 10.000; en donde m , y y z son cada uno números enteros independientes que varían de 0 a 10.000, con la condición de que al menos uno de m , y o z sea mayor que 0; en donde x es un número entero que varía de 0 a 12; en donde cada R^{1a} y cada R^{1b} , cuando está presente, es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; en donde R^2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

25

30

Más específicamente, los copolímeros en los que Q^1 es -COOH tienen la fórmula:

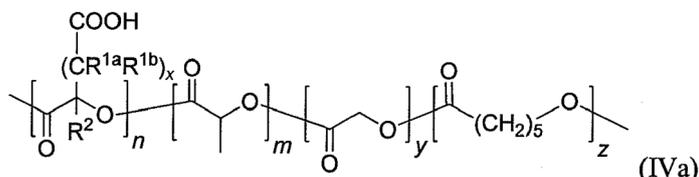


35

en donde n y m son cada uno número enteros independientes que varían de 1 a 10.000; en donde x es un número entero que varía de 0 a 12; en donde cada R^{1a} y cada R^{1b} , cuando está presente, es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; en donde R^2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-

40

C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; o

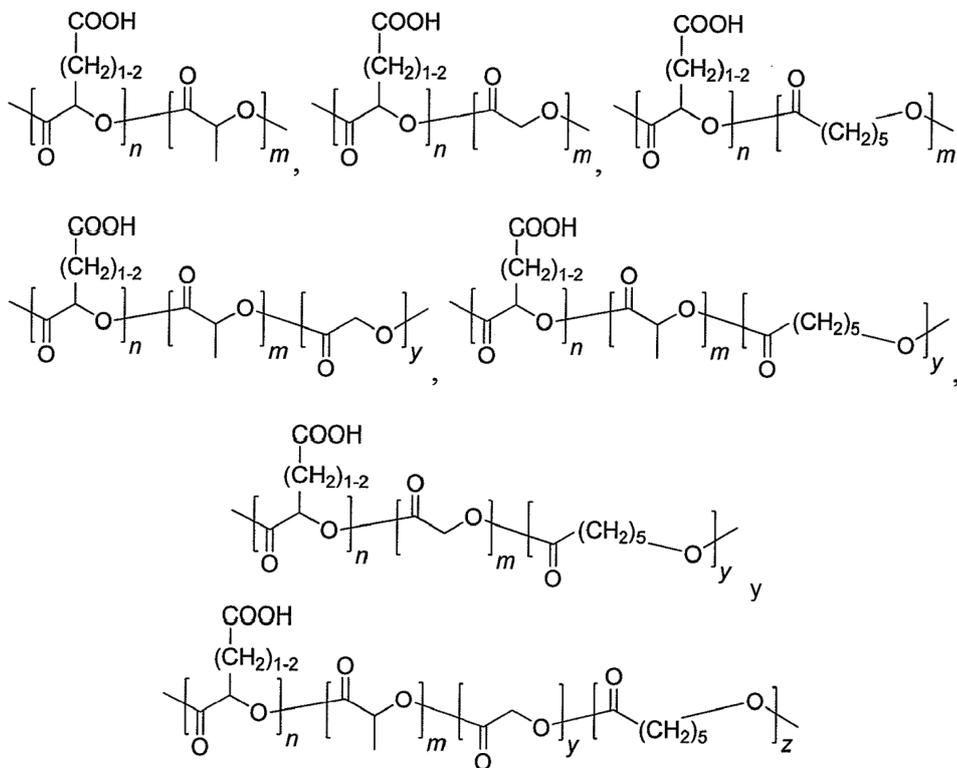


5 en donde n es un número entero que varía de 1 a 10.000; en donde m , y y z son cada uno números enteros independientes que varían de 0 a 10.000, con la condición de que al menos dos de m , y o z sean mayores que 0; en donde x es un número entero que varía de 0 a 12; en donde cada R^{1a} y cada R^{1b} , cuando está presente, es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; en donde R^2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

15 En un aspecto, x es 1. En otro aspecto, x es 2. En un aspecto adicional, R^2 es hidrógeno. En un aspecto, R^{1a} es hidrógeno. En un aspecto adicional, R^{1b} es hidrógeno. En un aspecto, R^{1a} y R^{1b} son cada uno hidrógeno.

20 Los copolímeros descritos en la presente puede ser copolímeros aleatorios, de bloques o en bloques. Cuando los copolímeros son copolímeros de bloques, se puede usar cualquier secuencia de unidades de monómero. Así, el residuo insaturado se puede unir a un residuo de láctido, glicólido o caprolactona en cualquier poli(láctido), poli(glicólido), poli(caprolactona), poli(láctido-co-glicólido), poli(glicólido-co-caprolactona) o poli(láctido-co-glicólido-co-caprolactona). Los copolímeros que incluyen láctido, glicólido y/o caprolactona pueden comprender cualquier secuencia de láctido, glicólido y/o caprolactona junto con el monómero insaturado.

25 Ejemplos no limitativos específicos de los copolímeros, en los que Q¹ es -COOH, incluyen son limitación los que tienen las siguientes fórmulas:



30

35 en donde, según se muestra, x es 1 o 2, R^{1a} y R^{1b} son cada uno hidrógeno, y R^2 es hidrógeno.

Los polímeros descritos en la presente se pueden preparar a partir de los ésteres cíclicos correspondientes, según se analiza anteriormente. Los polímeros de fórmula (I) se pueden preparar al copolimerizar láctido y el éster cíclico insaturado, seguido por la oxidación del grupo insaturado para formar el ácido carboxílico en el copolímero. Los polímeros de fórmula (II) y (III) se pueden preparar al copolimerizar glicólido o caprolactona, respectivamente, junto

con el éster cíclico insaturado, seguido por la oxidación del grupo insaturado para formar el ácido carboxílico, mientras que los polímeros de fórmula (IV) se pueden preparar análogamente partiendo de láctido, glicólido y/o caprolactona y el monómero de éster cíclico insaturado.

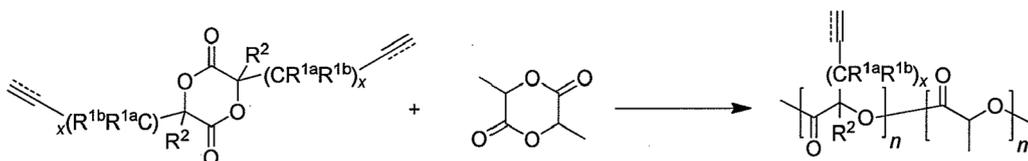
5 Los monómeros de láctido, glicólido y/o caprolactona, según se analiza anteriormente, se pueden copolimerizar con el éster cíclico insaturado para proporcionar los copolímeros descritos en la presente, que a continuación se puede oxidar para proporcionar los copolímeros que contienen ácido carboxílico de la invención. En algunos aspectos, el polímero biodegradable comprende uno o más residuos de láctido. El copolímero puede comprender cualquier residuo de láctido, incluyendo todas las formas racémicas y estereoespecíficas de láctido, incluyendo, pero no limitadas a, L-láctido, D-láctido y D,L-láctido, o una mezcla de los mismos.

15 Cuando se usa poli(láctido-co-glicólido), poli(láctido) o poli(glicólido), junto con el monómero insaturado, la cantidad de láctido y/o glicólido en el copolímero puede variar. Por ejemplo, el copolímero puede contener de 0 a 100% en moles, de 40 a 100% en moles, de 50 a 100% en moles, de 60 a 100% en moles, de 70 a 100% en moles, de 80 a 100% en moles de láctido y/o de 0 a 100% en moles, de 0 a 60% en moles, de 10 a 40% en moles, de 20 a 40% en moles o de 30 a 40% en moles de glicólido, en donde la cantidad de cada monómero presente es 100% en moles.

20 En un aspecto adicional, el polímero puede comprender una poli(caprolactona) o una poli(láctido-co-caprolactona) o una poli(glicólido-co-caprolactona). Por ejemplo, el polímero puede ser una poli(láctido-caprolactona), que, en diversos aspectos, puede comprender de 0 a 100% en moles, de 40 a 100% en moles, de 50 a 100% en moles, de 60 a 100% en moles, de 70 a 100% en moles o de 80 a 100% en moles láctido y/o de 0 a 100% en moles, de 0 a 60% en moles, de 10 a 40% en moles, de 20 a 40% en moles o de 30 a 40% en moles de caprolactona, en donde la cantidad de cada monómero presente es 100% en moles.

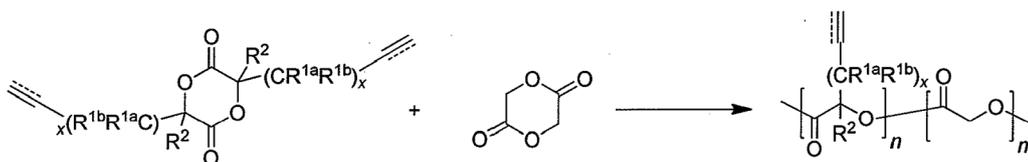
25 El procedimiento de copolimerización que implica el monómero insaturado junto con láctido y/o glicólido se puede llevar a cabo según los Esquemas 3a-c.

Esquema 3a. Copolímeros de Fórmula (I)

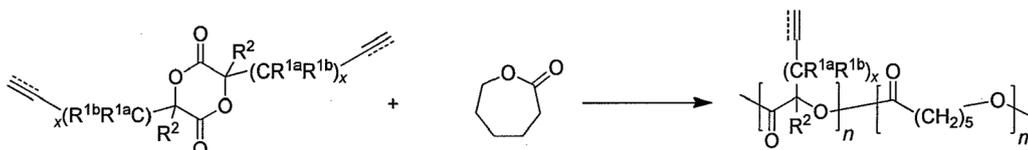


30

Esquema 3b. Copolímeros de Fórmula (II)

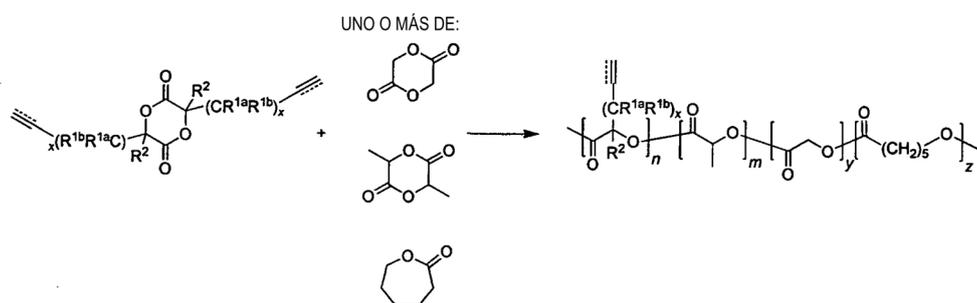


Esquema 3c. Copolímeros de Fórmula (III)



35

Esquema 3d. Copolímeros de Fórmula (IV)

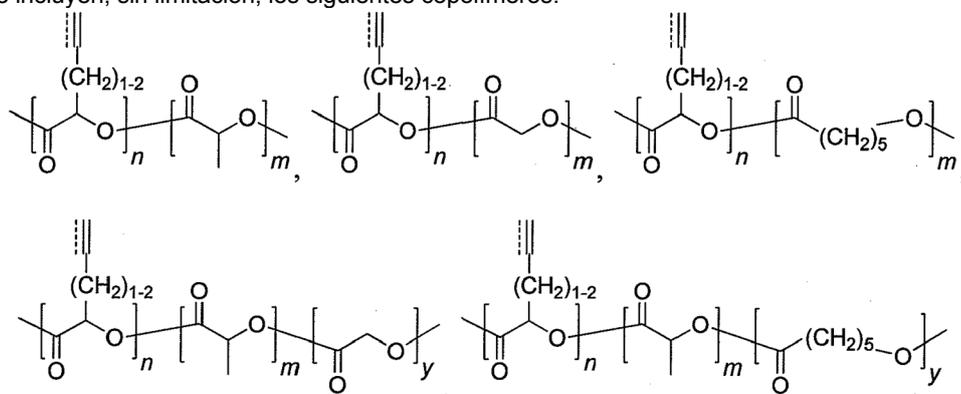


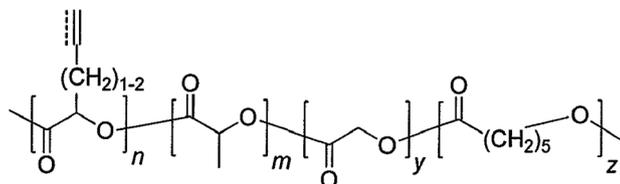
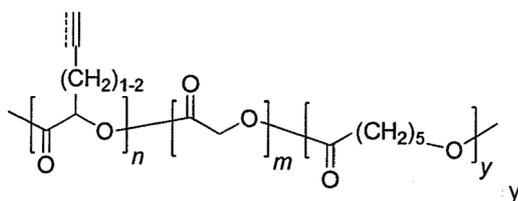
5 La etapa de polimerización al formar los copolímeros se puede llevar a cabo usando técnicas conocidas. La copolimerización se puede llevar a cabo opcionalmente usando una cantidad catalíticamente eficaz de un catalizador. El catalizador de polimerización puede ser metálico o no metálico, incluyendo una variedad de catalizadores orgánicos no metálicos. Catalizadores metálicos adecuados incluyen polvo de cinc, polvo de estaño, aluminio, magnesio y germanio, óxidos metálicos tales como óxido de estaño (II), óxido de antimonio (III), óxido de cinc, óxido de aluminio, óxido de magnesio, óxido de titanio (IV) y óxido de germanio (IV), haluros metálicos tales como cloruro de estaño (II), cloruro de estaño (IV), bromuro de estaño (II), bromuro de estaño (IV), fluoruro de antimonio (III), fluoruro de antimonio (V), óxido de cinc, cloruro de magnesio y cloruro de aluminio, sulfatos tales como sulfato de estaño (II), sulfato de cinc y sulfato de aluminio, carbonatos tales como carbonato de magnesio y carbonato de cinc, boratos tales como boratos de cinc, carboxilatos orgánicos tales como acetato de estaño (II), octanoato de estaño (II), lactato de estaño (II), acetato de cinc y acetato de aluminio, sulfonatos orgánicos tales como trifluorometanosulfonato de estaño (II), trifluorometanosulfonato de cinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, metanosulfonato de estaño (II) y p-toluenosulfonato de estaño (II), dilaurato de dibutilestaño (DBTL), Sb₂O₃, Ti(IV)bu, Ti(IV)iso y otros.

20 El catalizador de copolimerización también puede ser un ácido no metálico, tal como un ácido orgánico. El ácido orgánico puede ser un ácido débil o un ácido fuerte. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1-propanosulfónico, ácido 1-butanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-xileno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1-sulfónico y ácido naftaleno-2-sulfónico, y ácidos más fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial y ácido fosfórico.

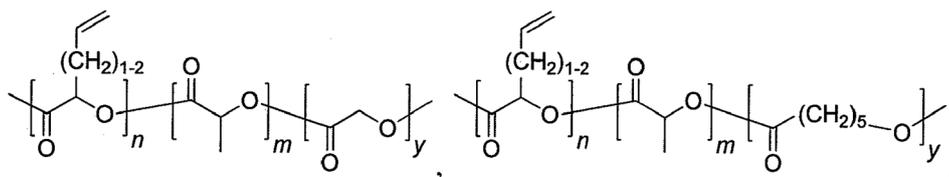
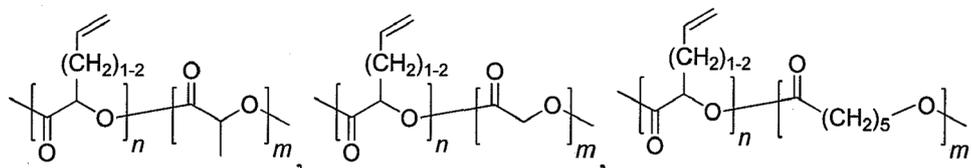
25 El catalizador de polimerización se puede usar en cantidades catalíticamente eficaces, que variarán dependiendo de las condiciones de reacción particulares. Las cantidades catalíticamente eficaces óptimas para cualquier sistema particular se pueden determinar fácilmente a través de pruebas de ensayo. Por ejemplo, la cantidad de catalizador puede ser tal que la masa de reacción contenga de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% en peso o más, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 5%.

Ejemplos específicos de los copolímeros insaturados que se pueden preparar usando los métodos descritos anteriormente incluyen, sin limitación, los siguientes copolímeros.

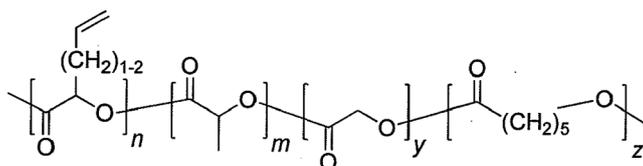
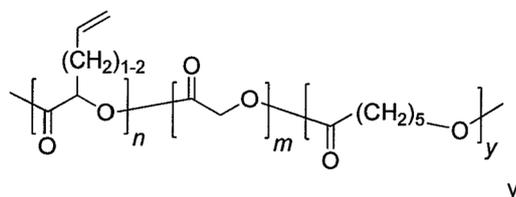




Otros ejemplos específicos de los copolímeros insaturados incluían sin limitación los siguientes copolímeros.



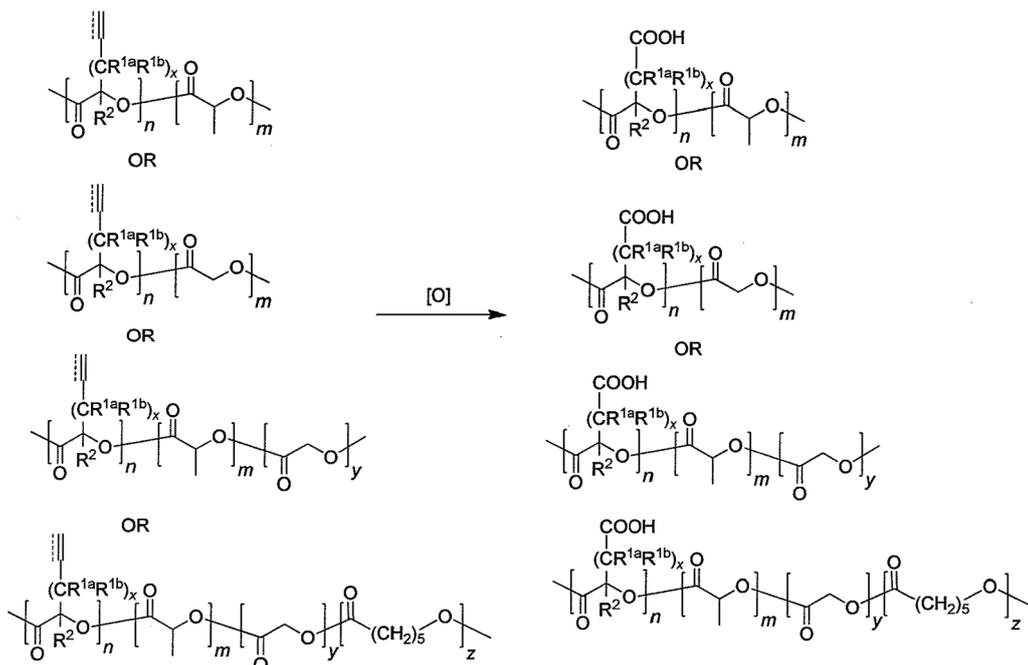
5



- 10 Los grupos extremos de los copolímeros de la invención pueden ser cualquier grupo extremo adecuado y generalmente dependerán de cualquier iniciador usado durante la polimerización. Por ejemplo, si se usa agua para iniciar la copolimerización, un grupo extremo del copolímero será $-OH$ y el otro grupo será $-H$. Otros iniciadores incluyen una variedad de alcoholes, tales como alcoholes alquílicos, tales como 1-decanol, e hidroxiácidos, que proporcionarán grupos extremos alcohol o hidroxiácido. La polimerización también se puede iniciar con mPEG-OH para dar un copolímero de bloques AB. Asimismo, la polimerización se puede iniciar con un diol, tal como HO-PEG-OH, para dar un copolímero de bloques ABA.
- 15

Después de formar el copolímero insaturado, el grupo funcional ácido carboxílico se puede introducir al oxidar el grupo funcional insaturado con un agente oxidante adecuado, según el Esquema 4.

Esquema 4



5 El siguiente procedimiento ejemplar se puede usar para oxidar el polímero insaturado e introducir el grupo funcional ácido carboxílico. El polímero insaturado se puede disolver en un disolvente adecuado, tal como acetona. Esta solución se puede poner en un baño de hielo. Se puede añadir un ácido, tal como ácido acético, por ejemplo en una relación 1:8 con respecto al volumen total. Esto es, por ejemplo, se pueden añadir 5 ml de ácido acético a una solución de 30 ml del polímero insaturado. También se puede añadir un agente secuestrador de cationes, particularmente si el agente oxidante es una sal, tal como KMnO_4 . Se pueden usar diversos éteres corona, tales como 18-corona-6-éter. Se puede añadir a esta solución un agente oxidante, tal como KMnO_4 . A continuación, la solución resultante se puede agitar durante 1-3 horas a una temperatura de baño de hielo seguido por agitación adicional durante la noche, o tanto como 18-24 horas. A continuación, se puede añadir un disolvente tal como acetato de etilo junto con el agua. Se puede añadir un reactivo tal como hidrogenosulfito sódico hasta que se retira el subproducto de perácido.

15 Después de retirar el subproducto de perácido, el pH de la solución de reacción se puede ajustar con un ácido, tal como HCl 1 N. A continuación, la capa orgánica se puede extraer, y posteriormente se puede lavar con una solución ácida tal como HCl 1 N. Después de que se recoja la capa orgánica, los disolventes se pueden separar por evaporación y el producto polimérico en bruto se puede recoger. El producto copolimérico se puede lavar con disolventes tales como agua metanol para retirar subproductos. A continuación, el producto copolimérico se puede recoger de nuevo y reprecipitar con un disolvente apropiado, tal como THF, según se desee para alcanzar un copolímero de una pureza buscada.

25 Cualquiera de los copolímeros susodichos se puede usar para formar la micropartícula descrita en la memoria, si se desea una micropartícula para el uso. Las micropartículas se pueden preparar a partir de los copolímeros descritos anteriormente usando técnicas conocidas, tales como procedimientos de emulsión o doble emulsión, entre otros procedimientos.

30 Las micropartículas descritas en la presente pueden comprender uno o más agentes bioactivos. El agente bioactivo puede estar presente en la micropartícula en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el agente bioactivo puede estar presente en una cantidad que varía de 1% a 80% en peso del dispositivo de implante, por ejemplo, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70% u 80%.

35 Los polímeros descritos en la presente también se pueden usar para preparar micelas de polímero. Por ejemplo, un copolímero de bloques de PEG-poliéster de bajo PM que también incluye el copolímero de la invención se puede usar para preparar micelas poliméricas. Además, se pueden usar formas de dosificación que comprenden los polímeros de la invención solos o usando combinaciones de los polímeros con uno o más polímeros biodegradables o polímeros biocompatibles adicionales.

Los polímeros descritos en la presente también se pueden usar en películas, revestimientos, sobre superficies, incluyendo películas y/o revestimientos superficiales con o sin agente bioactivo añadido. También se pueden preparar copolímeros de injerto usando los polímeros de la invención, por ejemplo, a través de la unión en el grupo ácido carboxílico del polímero. De forma similar, el grupo ácido carboxílico del polímero divulgado se puede usar como un punto de unión covalente o no covalente para otro polímero complementario o reactivo, por ejemplo, para reticular el polímero de la invención con otro polímero. Además, el grupo ácido carboxílico también puede servir como un punto de unión para uno o más agentes bioactivos o fármacos, que pueden ser iguales o diferentes cuando están presentes múltiples agentes bioactivos o fármacos. Por lo tanto, un profármaco se puede preparar a partir de los polímeros de la invención.

Ejemplos de agentes bioactivos que se pueden incorporar en las micropartículas, las dosificaciones o las composiciones descritas en la presente incluyen generalmente cualquier agente bioactivo. Ejemplos incluyen sin limitación moléculas pequeñas, péptidos, proteínas tales como hormonas, enzimas, anticuerpos, proteínas que se unen a receptores, fragmentos de anticuerpo, conjugados de anticuerpo, ácidos nucleicos tales como aptámeros, iRNA, siRNA, microRNA, DNA, RNA, ácido nucleico no codificante o similares, análogos de ácido nucleico codificante o similares, inhibidores de VEGF, lactonas macrocíclicas, agonistas de dopamina, antagonistas de dopamina, compuestos de bajo peso molecular, compuestos de alto peso molecular o agentes bioactivos conjugados.

Otros agentes bioactivos pueden incluir agentes anabólicos, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes antiolesterolémicos y antilipidémicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinfecciosos incluyendo agentes antibacterianos y antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antimaníacos, agentes antimetabólicos, agentes contra las náuseas, agentes antineoplásicos, agentes contra la obesidad, antipsicóticos, agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitusivos, agentes antiuricémicos, agentes antianginosos, antihistamínicos, supresores del apetito, productos biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, decongestivos, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, agentes inmunomoduladores, resinas de intercambio iónico, laxantes, complementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedantes, estimulantes, agentes tiroideos y antitiroideos, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas o materiales antigénicos.

Otros agentes bioactivos adicionales incluyen inhibidores de andrógenos, polisacáridos, factores de crecimiento, hormonas, factores antiangiogénicos, dextrometorfano, dextrometorfano hidrobromuro, noscapina, citrato de carbetapentano, hidrocloreto de clofedianol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, hidrocloreto de fenilefrina, hidrocloreto de fenilpropranolamina, hidrocloreto de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, morfina, complementos minerales, colestiramina, N-acetilprocainamida, acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, hidrocloreto de fenilpropranolamina, cafeína, guaifenesina, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, hormonas, interferones, citocinas y vacunas.

Fármacos representativos que se pueden usar como agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a, fármacos peptídicos, fármacos proteínicos, anticuerpos terapéuticos, anticálidas, materiales desensibilizantes, antígenos, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, sustancias antivirales, antibacterianas, antiparasitarias, antifúngicas y una combinación de las mismas, antialérgicos, esteroides androgénicos, decongestivos, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antipalúdicos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes β -adrenérgicos, agentes nutricionales, agentes anti-TNF y los alcaloides de benzofenantridina. El agente puede ser además una sustancia capaz de actuar como un estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsivo y similares.

Otros agentes bioactivos incluyen pero no se limitan a analgésicos tales como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, y similares; anestésicos tales como lidocaína, xilocaína, y similares; anoréxicos tales como dexadrina, tartrato de fendimetracina, y similares; antiartríticos tales como metilprednisolona, ibuprofeno, y similares; antiasmáticos tales como sulfato de terbutalina, teofilina, efedrina, y similares; antibióticos tales como sulfisoxazol, penicilina G, ampicilina, cefalosporinas, ampicilina, gentamicina, tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, isoniacida, rifampina, y similares; antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, cetoconazol, y similares; antivirales tales como aciclovir, amantadina, y similares; agentes anticancerosos tales como ciclofosfamida, metotrexato, etretinato, y similares; anticoagulantes tales como heparina, warfarina, y similares; anticonvulsivos tales como fenitoína sódica, diazepam, y similares; antidepresivos tales como isocarboxazida, amoxapina, y similares; antihistamínicos tales como HCl de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, y similares; antipsicóticos tales como clozapina, haloperidol, carbamazepina, gabapentina, topimarato, bupropión, sertralina, alprazolam, buspirona, risperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, iloperidona, y similares; hormonas tales como insulina, progestinas, estrógenos, corticoides, glucocorticoides, andrógenos, y similares; tranquilizantes tales como toracina, diazepam,

HCl de clorpromacina, reserpina, HCl de clordiacépoído, y similares; antiespasmódicos tales como alcaloides de belladona, hidrocioruro de dicioíomina, y similares; vitaminas y minerales tales como aminoácidos esenciales, calcio, hierro, potasio, cinc, vitamina B₁₂, y similares; agentes cardiovasculares tales como HCl de prazosina, nitroglicerina, HCl de propranolol, HCl de hidralacina, pancrelipasa, ácido succínico deshidrogenasa, y similares; péptidos y proteínas tales como LHRH, somatostatina, calcitonina, hormona del crecimiento, péptidos glucagonoides, factor liberador de hormonas del crecimiento, angiotensina, FSH, EGF, proteína morfogénica ósea (BMP), eritropoyetina (EPO), interferón, interleucina, colágeno, fibrinógeno, insulina, Factor VIII, Factor IX, Enbrel[®], Rituxan[®], Herceptin[®], α-glucosidasa, Cerazyme/Ceredose[®], vasopresina, ACTH, albúmina sérica humana, gammaglobulina, proteínas estructurales, proteínas de productos sanguíneos, proteínas complejas, enzimas, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, y similares; prostaglandinas; ácidos nucleicos; carbohidratos; grasas; narcóticos tales como morfina, codeína, y similares, agentes psicoterapéuticos; antipalúdicos, L-dopa, diuréticos tales como furosemida, espirolactona, y similares; fármacos antiulcerosos tales como HCl de ranitidina, HCl de cimetidina, y similares.

El agente bioactivo también puede ser un inmunomodulador, incluyendo, por ejemplo, citocinas, interleucinas, interferón, factor estimulante de colonias, factor de necrosis tumoral, y similares; alérgenos tales como caspa de gato, polen de abedul, ácaros del polvo doméstico, polen de gramíneas, y similares; antígenos de organismos bacterianos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyrogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, y similares; antígenos de virus tales como viruela, gripe A y B, sincitial respiratorio, paragripal, sarampión, HIV, SARS, varicela-zóster, herpes simple 1 y 2, citomegalivirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, papilomavirus, poliovirus, paperas, rabia, rubeola, virus de Coxsackie, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre de Rift Valley, coriomeningitis linfocítica, hepatitis B, y similares; antígenos de organismos fúngicos, protozoarios y parasitarios tales como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma mansoni*, y similares. Estos antígenos pueden estar en la forma de organismos muertos enteros, péptidos, proteínas, glicoproteína, carbohidratos o combinaciones de los mismos.

En un aspecto específico adicional, el agente bioactivo comprende un antibiótico. El antibiótico puede ser, por ejemplo, uno o más de amicacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, paromomicina, ansamicina, geldanamicina, herbimicina, carbacefem, loracarbef, carbapenems, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina, meropenem, cefalosporinas (primera generación), cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefalosporinas (segunda generación), cefacloro, cefamandol, cefoxitina, cefprocilo, cefuroxima, cefalosporinas (tercera generación), cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftacidima, ceftibutén, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalosporinas (cuarta generación), cefepima, cefalosporinas (quinta generación), ceftobiprol, glicopéptidos, teicoplanina, vancomicina, macrólidos, acitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomina, monobactamas, aztreonam, penicilinas, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina, polipéptidos, bacitracina, colistina, polimixina b, quinolonas, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, sulfonamidas, mafenida, prontosilo (arcaico), sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida (arcaico), sulfasalacina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) (TMP-SMX), tetraciclinas, incluyendo demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, y otras; arsfenammina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platensimicina, piracinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampicina (rifampina), tinidazol, ropinerol, ivermectina, moxidectina, afamelanotida, cilengtida, o una combinación de los mismos. En un aspecto, el agente bioactivo puede ser una combinación de rifampicina (rifampina) y minociclina.

Las composiciones o micropartículas de la invención se pueden usar como vehículos de aporte para aportar el agente bioactivo a un sujeto. Las composiciones o micropartículas descritas en la presente se pueden aportar a un sujeto para aportar eficazmente el agente bioactivo al sujeto. El sujeto puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un ave, un réptil o un anfibio. El sujeto de los métodos divulgados en la presente puede ser, por ejemplo, un ser humano, un primate no humano, un caballo, un cerdo, un conejo, un perro, una oveja, una cabra, una vaca, un gato, una cobaya o un roedor. El término no indica una edad o un sexo particular. Así, pretenden estar cubiertos sujetos adultos y neonatos, así como fetos, ya sean machos o hembras. Las dosificaciones y las formulaciones particulares pueden ser determinadas por un experto en las técnicas farmacéuticas y variarán dependiendo de la indicación que se trate.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proponen a fin de proporcionar a los expertos normales en la técnica una divulgación y una descripción completas de cómo se elaboran y evalúan los compuestos, las composiciones, los artículos, los dispositivos y/o los métodos descritos en la presente, y están destinados a ser puramente ejemplares de la invención y no pretender limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar exactitud con respecto a los números (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero se deben considerar algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es a temperatura ambiente y la presión es a o cerca de la atmosférica.

Ejemplo 1 (Profético)

Un α -hidroxiácido, ácido 2-hidroxi-4-pentenoico (50 gramos), se polimeriza en masa bajo alto vacío (~0,02 torr, 0,027 mbar) con 150 μ l de ácido sulfúrico (0,95%, moles) como el catalizador de polimerización a 120°C durante dos horas. Se añade óxido de cinc, ZnO, (1 gramo) como el catalizador de transesterificación, y el monómero deseado se separa por destilación bajo alto vacío (~0,02 torr, 0,027 mbar) y alta temperatura (de 230°C a 240°C) y se recoge en un separador frío (sobre hielo seco). Opcionalmente, el monómero recogido se purifica mediante recristalización, por ejemplo al disolver en éter dietílico caliente y a continuación enfriar durante la noche sobre hielo seco para recristalizar el monómero).

Ejemplo 2

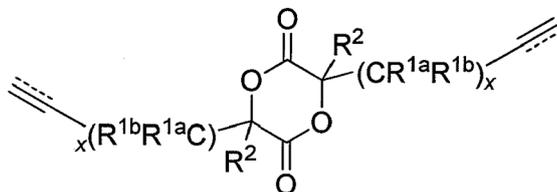
Se añadieron a un matraz secado 0,20 gramos (1,02 mmol) de láctido dialílico y 1,30 gramos (9,03 mmol) de láctido bajo una atmósfera de nitrógeno. El matraz se sumergió en un baño de aceite calentado a 130°C. Después, se añadieron el sólido fundido, 15,4 μ l (0,20 mmol) de glicolato de metilo y 43,8 μ l de una solución en tolueno de 2-etilhexanoato de estaño 0,247 M (que contenía 0,0108 mmol de 2-etilhexanoato de estaño). El líquido se agitó a 130°C durante 4 horas. Después de que el líquido se enfriara hasta temperatura ambiente, el líquido se disolvió en cloroformo y se precipitó en metanol frío. El precipitado obtenido se recogió y se secó bajo vacío a 45°C~50°C durante la noche. Se obtuvieron 1,10 gramos de polímero, rendimiento: 73,3%. ¹H NMR (en CDCl₃, 300MHz): 5,7 ppm-5,9 ppm (b, CH₂=CH-), 5,1 ppm-5,3 ppm (b, CH₂=CH-, O=C-CH-O-), 3,75 ppm (b, debido al iniciador glicolato de metilo, CH₃O-C=O), 2,6 ppm-2,8 ppm (b, CH₂=CH-CH₂-), 1,4 ppm-1,7 ppm (b, CH₃-).

El peso molecular determinado por NMR era 13.400 daltons. El copolímero contiene 10% de unidades de láctido alílico y 90% de unidades de láctido. En comparación con el espectro de NMR del láctido dialílico, los picos de polímero en 5,7 ppm y 2,7 ppm son anchos, mientras que los picos de monómero de láctido dialílico son agudos. Los picos de monómero en 4,9 ppm y 5,1 ppm (isómeros) se desplazan hasta 5,2 ppm con la polimerización.

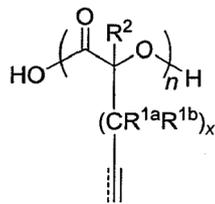
Se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en los compuestos, los composites, los estuches, los artículos, los dispositivos, las composiciones y los métodos descritos en la presente. Otros aspectos de los compuestos, los composites, los estuches, los artículos, los dispositivos, las composiciones y los métodos descritos en la presente serán evidentes teniendo en cuenta la memoria descriptiva y la práctica de los compuestos, los composites, los estuches, los artículos, los dispositivos, las composiciones y los métodos descritos en la presente. Se entiende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideran ejemplares.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un éster cíclico que tiene la fórmula:



5 en donde cada x es igual y es un número entero que varía de 0 a 12;
 en donde cada R^{1a} y cada R^{1b} , cuando está presente, es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, tio,
 halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o
 no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; con la
 10 condición de que cada R^{1a} sea igual y cada R^{1b} sea igual;
 en donde R^2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, tio, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆
 sustituido o no sustituido, alquiltio C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁-C₆ sustituido o no sustituido o
 hidroxialquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y en donde ----- es un enlace opcional;
 15 comprendiendo el procedimiento calentar un medio de reacción líquido que comprende un α -hidroxiácido oligómero
 que tiene la fórmula:



20 o una sal del mismo, en donde n es un número entero de 2 a 30, y en donde x , R^{1a} , R^{1b} , R^2 y ----- son igual que se
 define anteriormente, a una temperatura de 150°C a 300°C para formar el éster cíclico, mientras se retira del medio
 de reacción líquido una composición que comprende el éster cíclico.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el medio de reacción líquido no comprende un disolvente
 para disolver el α -hidroxiácido oligómero.

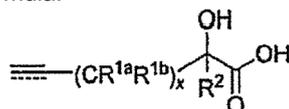
25 3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el medio de reacción líquido comprende además una
 cantidad catalíticamente eficaz de un catalizador de transesterificación.

30 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el éster cíclico se separa por destilación del medio de
 reacción líquido a una presión en el intervalo de 0,02 torr (0,027 mbar) a 50 torr (66,7 mbar).

5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el α -hidroxiácido oligómero es un oligómero de ácido 2-
 hidroxil-4-pentinoico y el éster cíclico es 3,6-di(prop-2-in-1-il)-1,4-dioxano-2,5-diona.

35 6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el α -hidroxiácido oligómero es un oligómero de ácido 2-
 hidroxil-4-pentinoico y el éster cíclico es 3,6-dialil-1,4-dioxano-2,5-diona.

7. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además preparar el α -hidroxiácido oligómero al
 polimerizar un α -hidroxiácido que tiene la fórmula:



40 o una sal del mismo, en donde x , R^{1a} , R^{1b} , R^2 and ----- son igual que se define anteriormente; al calentar un medio de
 reacción líquido que comprende el α -hidroxiácido a una temperatura de 100°C a 300°C durante un tiempo que varía
 de 0,5 horas a 24 horas para formar el α -hidroxiácido oligómero en el medio de reacción líquido.

45 8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el α -hidroxiácido se polimeriza sin el uso de un disolvente.

9. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el procedimiento se lleva a cabo en un solo recipiente de
 reacción.

10. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el procedimiento se lleva a cabo en más de un recipiente de reacción.
- 5 11. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el α -hidroxiácido se polimeriza usando una cantidad catalíticamente eficaz de un catalizador de polimerización.
12. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el α -hidroxiácido se polimeriza a una presión menor de 760 torr (1 bar).
- 10 13. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el α -hidroxiácido se polimeriza a una presión en el intervalo de 1 a 50 torr (1,3 a 66,7 mbar).
14. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el medio de reacción líquido que comprende el α -hidroxiácido comprende además un catalizador de transesterificación.
- 15 15. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el α -hidroxiácido es ácido 2-hidroxi-4-pentinoico, el α -hidroxiácido oligómero es un oligómero de ácido 2-hidroxi-4-pentinoico y el éster cíclico es 3,6-di(prop-2-in-1-il)-1,4-dioxano-2,5-diona.
- 20 16. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el α -hidroxiácido es ácido 2-hidroxi-4-pentenoico, el α -hidroxiácido oligómero es un oligómero de ácido 2-hidroxi-4-pentenoico y el éster cíclico es 3,6-dialil-1,4-dioxano-2,5-diona.