

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 035**

51 Int. Cl.:

C08G 63/91 (2006.01)
C08G 63/664 (2006.01)
C08G 63/672 (2006.01)
C08G 63/66 (2006.01)
C08G 81/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2005 PCT/NL2005/000020**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2005 WO05068533**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2005 E 05704550 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 1709103**

54 Título: **Copolímeros biodegradables de multibloque**

30 Prioridad:

15.01.2004 EP 04075099

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2017

73 Titular/es:

**INNOCORE TECHNOLOGIES B.V. (100.0%)
L.J. Zielstraweg 1
9713 GX Groningen, NL**

72 Inventor/es:

**HISSINK, CATHARINA, EVERDINA;
STEENDAM, ROB;
MEYBOOM, RONALD y
FLIPSEN, THEODORUS, ADRIANUS, CORNELIUS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 599 035 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

Copolímeros biodegradables de multibloque

5 La invención está dirigida a copolímeros biodegradables termoplásticos de multibloque, al uso de dichos copolímeros, y a una composición farmacéutica que comprende dichos copolímeros. Los copolímeros de la presente invención encuentran uso en diferentes aplicaciones, particularmente en el campo de sistemas de liberación de medicamentos farmacéuticos, recubrimientos de elución de medicamentos e implantes biomédicos.

10 La invención se relaciona con copolímeros biodegradables de multibloque, donde la secuencia que puede ser hidrolizada es amorfa y los segmentos están unidos mediante un agente multifuncional de extensión de cadena, y los segmentos tienen diferentes características físicas y de degradación. Por ejemplo, un copoliéster de multibloque que consiste en un segmento de glicólido- ϵ -caprolactona y un segmento lactida-glicólido, está compuesto por dos diferentes prepolímeros de poliéster. Mediante el control de la composición en monómeros del segmento, la relación y longitud del segmento, puede obtenerse una variedad de polímeros con propiedades que pueden ser ajustadas fácilmente. Estos materiales son particularmente interesantes para la construcción de matrices de liberación de medicamentos, que contienen y liberan un agente terapéutico tal como microesferas biodegradables inyectables cargadas con medicamento, para la liberación controlada de medicamento, o recubrimientos de elución de medicamento para dispositivos médicos.

15 Ha tenido lugar considerable investigación en el campo de matrices de liberación de medicamentos, que contienen y liberan diferentes agentes biológicamente activos.

20 Una razón para estos esfuerzos de investigación es desarrollar sistemas de liberación farmacéutica, que prolonguen el tiempo de liberación de medicamentos existentes. Muchos medicamentos nuevos tienen tiempos de semivida cortos, que requieren programas de inyección frecuente. Otra razón es que muchos nuevos medicamentos que pueden haber sido desarrollados, tienen pobres perfiles farmacocinéticos. En particular, los péptidos y proteínas causan dificultades farmacocinéticas. Tales sustancias pueden ser administradas por vía parenteral, si se requiere acción sistémica. El cumplimiento del paciente y los elevados costos asociados con los protocolos de frecuente dosificación para medicamentos administrados por vía parenteral, dan un fuerte estímulo para el desarrollo de formas alternativas de dosificación y regímenes de dosificación.

25 Las matrices de liberación suministradas en forma de un recubrimiento, por ejemplo sobre un dispositivo médico, son denominadas frecuentemente como recubrimientos de elución de medicamento. El mayor conductor para el uso de recubrimientos de elución de medicamentos es mejorar el desempeño del dispositivo médico, es decir tratar de manera más exitosa la enfermedad y/o prevenir o reducir reacciones secundarias no deseadas, tales como inflamación o infección. Los recubrimientos de elución de medicamento permiten la liberación controlada de compuestos biológicamente o farmacológicamente activos, debido a lo cual puede alcanzarse una concentración terapéuticamente efectiva de medicamento, durante un cierto periodo de tiempo. Los recubrimientos de elución de medicamento permiten además liberación del medicamento en sitio específico. El medicamento puede ser entregado localmente, permitiendo de ese modo el logro de elevadas concentraciones del compuesto activo, en el sitio donde él es más requerido. De este modo, pueden reducirse de manera significativa las dosificaciones de medicamento total, previniendo las elevadas concentraciones sistémicas asociadas con la administración oral de los medicamentos con frecuencia altamente tóxicos.

30 Los sistemas poliméricos que están actualmente bajo investigación como matrices de liberación de medicamento biodegradable para formulaciones farmacéuticas inyectables o que pueden ser implantadas y como recubrimientos de elución de medicamentos para ser aplicados en dispositivos médicos, incluyen poli-D,L-lactida (PDLLA), copolímeros de lactida y glicólido (PLGA) (Brannon-Peppas, *Int. J. Pharmaceutics*, 116 (1995) p1-9; Couvreur, et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 10 (1993) p141-162; Conti, et al., *J. Microencapsulation*, 9 (1992) p153-166 y copolímeros de lactida y ϵ -caprolactona (Buntner et al, *J. Control. Rel.* 56 (1998) 159). PGLA es de lejos el sistema de matriz más ampliamente aplicado para sistemas inyectables de liberación de medicamento. En el campo de los materiales biodegradables para recubrimientos de elución de medicamento, Drachman et al. (*J. of American College of Cardiology*, vol. 36, no. 7, 2000) reportaron el uso de copoliésteres de poli (lactida- ϵ -caprolactona) (PLA- ϵ -CL) como material biodegradable de recubrimiento para la liberación controlada de paclitaxel de cánulas endoluminales vasculares. Una cánula endoluminal completamente degradable de elución de heparina (PLA- ϵ -CL) ha sido reportado por Gao R. et al. (*J. of American College of Cardiology*, vol. 27, no. 85A, 1996 (resumen)). Se han usado polilactida (DL-PLA) y un copolímero de polilactidatrimetilencarbonato (PLA-co-TMC) para la liberación controlada de dexametasona de cánulas endoluminales de Strecker (Strecker E.P., et al., *Effect on intimal hyperplasia of dexametasona released from coated metal stents compared with non-coated stents in canine femoral arteries*, *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 21 1998 p. 487). El documento EP1254674 describe un recubrimiento de cánula endoluminal a base de ácido de polilactida (Mw = 30 kDa) para la liberación local controlada de tacrolimos. Bertrand O.F. et al., (*Biocompatibility aspects of new stent technology*, *J. of American*

College of Cardiology, vol. 32, no. 3, 1998) revisaron varios materiales para uso como material de matriz para un recubrimiento de elución de medicamento. Van der Giessen et al. (Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and non-biodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 94 (1996) 1690) evaluaron varios materiales, incluyendo PGLA y PCL para aplicación como un recubrimiento de elución de medicamento sobre cánulas endoluminales. Prietzel et al (Inhibition of neointimal proliferation with a novel hirudin/prostacyclin analog eluting stent coating in an animal overstretch model. *Circulation* 94 (1996) 1-260) y Lincoff et al. (sustained local delivery of dexametasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restinosis in the porcine coronary injury model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29 (1997) 808-816) probaron PLLA como una matriz para la liberación controlada de sus compuestos activos.

Los copolímeros amorfos de PLGA y homopolímeros de PDLLA tienen varias desventajas cuando son usados en aplicaciones de liberación controlada de medicamentos. Debido a sus elevadas Tg's a temperatura por debajo de la del cuerpo, tanto PLGA como PDLLA son matrices rígidas. La habilidad para manipular la liberación de un medicamento encapsulado, especialmente si el medicamento tiene un elevado peso molecular tal como las proteínas, es por ello limitada debido a una difusión restringida de estas moléculas dentro de matrices de PLGA y PDLLA. La liberación de medicamentos de matrices de PLGA y PDLLA, es por ello gobernada inicialmente solamente por difusión a través de los poros, de moléculas de medicamento disueltas. Sólo en una última etapa, cuando la degradación hidrolítica ha reducido el peso molecular suficientemente o cuando (partes de) la matriz de polímero comienza a disolverse, se hace posible la difusión de moléculas de medicamento a través de la matriz de polímero, conduciendo generalmente a descarga de dosificación del medicamento encapsulado. Además, durante la degradación de PLGA y PDLLA, se acumulan productos ácidos de degradación (ácido láctico y ácido glicólico) en la matriz de polímero debido a su carácter vídrioso ($T_g > 37\text{ }^\circ\text{C}$), lo cual puede tener un efecto negativo en activos sensibles tales como proteínas y péptidos, pero puede ser inocuo para otros medicamentos. Los copolímeros aleatorios de lactida y caprolactona (PLA- ϵ -CL) rinden productos de degradación menos ácidos. Además, estos copolímeros no están asociados con reducciones significativas de pH en la matriz de polímero, si la matriz de polímero tiene consistencia de caucho bajo condiciones corporales, es decir la Tg (temperatura de transición al vidrio) del copolímero es inferior a aproximadamente $37\text{ }^\circ\text{C}$. Bajo estas condiciones, la matriz de polímero es también permeable a medicamentos de elevado peso molecular y a los productos de degradación que se liberan, previniendo de ese modo acumulación y previniendo como un resultado la generación de un ambiente ácido. Sin embargo, estos materiales son muy adherentes debido a lo cual su procesamiento hasta dar microsferas que fluyen libremente, lo cual es un prerrequisito típico para la formulación de sistemas de liberación de medicamento inyectable en partículas, es más bien desafiante. Por la misma razón, su manipulación es difícil cuando se usan como recubrimientos de elución de medicamento en dispositivos médicos. La tendencia a la adherencia puede reducirse notoriamente incrementando el contenido de lactida, pero entonces el polímero se tornará demasiado rígido. El incremento en el contenido de caprolactona puede reducir también la adherencia, pero entonces la tasa total de degradación de los polímeros se torna tan baja, que con repetidas inyecciones podría ocurrir la acumulación del material de polímero en el sitio de la inyección.

Además, las propiedades fisicoquímicas de los (co)polímeros mencionados anteriormente pueden ser afectadas solamente por tres parámetros: peso molecular, relación de monómero y distribución de monómero, lo cual es un inconveniente importante si se requiere la optimización de las características de formulaciones médicas o farmacéuticas. Debido a que la reactividad de glicólido, lactida y caprolactona hacia la apertura del anillo es muy diferente y a las elevadas temperaturas que son requeridas usualmente para la completa conversión del monómero, es difícil obtener una distribución controlada de monómero en este tipo de copolímeros. Por ello, tampoco son suficientemente adecuados los polímeros polimerizados aleatoriamente, los cuales están contruidos de estos monómeros, para crear una matriz de polímeros con un rango amplio de propiedades de polímero. Así, existe una necesidad obvia por el suministro de nuevos materiales para aplicaciones de liberación de medicamento, que superen las desventajas mencionadas anteriormente de los materiales usados actualmente y suministren mejores herramientas para controlar y optimizar las características de formulaciones farmacéuticas o médicas, especialmente respecto a las características de liberación de medicamentos encapsulados.

Esto puede ser logrado con el uso de copolímeros biodegradables de multibloque de la presente invención, que comprenden segmentos de prepolímeros de diferente composición química y características fisicoquímicas. Combinando diferentes segmentos con diferentes propiedades fisicoquímicas, pueden incorporarse diferentes funcionalidades en el material, por ejemplo alto grado de hinchamiento, aumento en la permeabilidad, o baja tasa de degradación. Además, las propiedades débiles y desventajosas de uno de los segmentos pueden ser enmascaradas, mientras pueden combinarse las propiedades ventajosas de los segmentos individuales. Además, puede introducirse una funcionalidad sin afectar directamente otras funcionalidades del polímero. Además, combinando dos segmentos de diferente composición, que conduce a una cierta extensión de separación de fase, pueden alcanzarse patrones bifásicos de liberación. Por ejemplo, si uno de los segmentos tiene baja permeabilidad y/o se degrada lentamente y el otro segmento tiene alta permeabilidad y/o se degrada rápidamente, las moléculas de medicamento encapsulado serán liberadas inicialmente de manera predominante desde la fase que tiene una

elevada permeabilidad y/o se degrada rápidamente, antes de que la liberación de moléculas de medicamento encapsuladas en la fase con menor permeabilidad/rata degradación comience a contribuir de manera significativa. Mediante la modificación de la permeabilidad y/o ratas de degradación de las dos fases, puede controlarse el tiempo en el cual comienza la liberación desde una fase específica.

5 Los copolímeros usados como matrices de liberación de medicamento farmacéutico, tales como microesferas inyectables o recubrimientos de elución de medicamento, no requieren necesariamente ser rígidos bajo las condiciones del cuerpo. Incluso se considera una ventaja que un implante, recubrimiento o microesfera de elución de medicamento sea suave, en la medida que esto previene la irritación de tejidos debida a la fricción mecánica. Es beneficioso sin embargo que los materiales sean rígidos bajo las condiciones de proceso, para prevenir la adherencia. Esto último es especialmente relevante cuando un agente terapéutico está encapsulado en microesferas, si se desea recolectarlo como partículas individuales, y puede ser un problema la nueva suspensión de la formulación seca (liofilizada) antes de la inyección, debido a la formación de aglomerado. Más importante, será un problema la inyección en el cuerpo, en la medida que la aguja puede bloquearse fácilmente debido a la aglomeración de las microesferas.

10 Aparte de los homo y copolímeros amorfos mencionados previamente, también se han estudiado en el pasado muchos copoliésteres de bloque (AB, ABA y multibloque) y están todavía bajo investigación respecto su carga de medicamento y propiedades de liberación. En el documento US5548035 se describen los copolímeros tipo bloque ABA que comprenden un bloque hidrofílico, no biodegradable tal como polietilenglicol (PEG) y un bloque de poliéster que puede ser hidrolizado, destinado a propósitos de liberación de medicamento. Estos copolímeros están contruidos de un bloque central de polietilenglicol y bloque externo duro hidrófobo, que puede ser hidrolizado, que no puede hincharse, consistente en PLA, PGA, PLGA o PCL. También se han preparado copolímeros de bloque a base de bloques (A) amorfos de éster y grupos B éter hidrofílicos. El carácter amorfo del grupo A mejora la solubilidad en solventes orgánicos, comparado con bloques ABA a base de secuencias PGA o PLA cristalizables. También se han estudiado los copolímeros de bloque ABA (PELA) que comprenden poli(D,L-lactida) (A) y bloques (B) PEG respecto a la eficiencia de carga de medicamento y proteína: (Deng XM, Li XH, Yuan ML et al., J. Control. Release 1999, 58 123-31: Optimization of preparative conditions for poly DL-lactide-polyethylene glycol microspheres with entrapped *Vibrio cholera* antigens" Deng XM, Zhou SB, Li XH, Zhao J, Yuan ML. in vitro degradation y release profiles for poly DL-lactide-polyethylene glycol microspheres containing human serum albumin. J. Control. Release 2001, 71, 165-73. Otros ejemplos son divulgados en el documento US6258121, el cual describe el uso de una mezcla de un copolímero hidrofílico de lactida-óxido de polietileno (PLA-PEO) y un copolímero hidrófobo PLA- ϵ -CL como un recubrimiento de cánula endoluminal para la liberación local controlada de paclitaxel en la pared de los vasos sanguíneos. Aunque las propiedades de polímero pueden ser mejoradas notablemente usando copolímeros de bloque con bloques de diferentes copolímeros en lugar de homo- o copolímeros aleatorios, ellos tienen todavía algunas desventajas.

35 Para obtener un peso molecular mínimo de un copolímero de bloque con, por ejemplo una estructura ABA, las secuencias A y B tiene que tener una cierta longitud. Los bloques pueden comportarse independientemente como los homopolímeros individuales con composición similar. Pueden ajustarse principalmente las propiedades de los copolímeros ABA tipo bloque variando la composición de los bloques A y B o, de modo alternativo variando la relación A/B o la longitud de los bloques A y B. Las propiedades de los copolímeros de multibloque en las que los bloques o segmentos son mucho más cortos y enlazados mutuamente por una reacción química, pueden ser afectadas también variando la longitud y la relación del segmento. Pueden ajustarse mucho mejor propiedades tales como rigidez, permeabilidad, características de hinchamiento y comportamiento de degradación, y también características de liberación de medicamento. Ejemplos de copolímeros conocidos de multibloque son aquellos descritos por Penco et al. (M. Penco, S. Marcioni, P. Ferruti, S. D'antone y R. Deghenghi, Biomaterials 17 (1996) 1583-1590) respecto a copolímeros de multibloque que contienen segmentos de poli(lactida/glicólido) y polietileno glicol y por Li et al. (S. Li, H. Gareau, M. Vert, T. Petrova, N. Manolova, I. Rashkov, J. of Appl. Pol. Science 68, (1998) 989-998 quienes describen copolímeros de multibloque de poli(ϵ -caprolactona) y segmentos de polietileno glicol. Sin embargo, ambos tipos de copolímeros de multibloque contienen sólo un segmento de poliéster que puede ser hidrolizado, donde el otro segmento (PEG) no puede ser hidrolizado. La libertad para variar con degradación y propiedades físicas está por ello restringida principalmente a la composición del segmento que puede ser hidrolizado.

Penco et al. (European Polymer Journal, 36 (5), 2000, 901-908) también estudiaron y describieron la preparación de copolímeros amorfos de multibloque con estructura (PGLA50/50-PCL530) $_n$ que comprende dos diferentes segmentos amorfos que pueden ser hidrolizados. Sin embargo, usando su método de preparación, que comprende fosgeno, sólo pueden obtenerse copolímeros de multibloque con segmentos alternantes PCL530 en PGLA50/50. Por ello este método está restringido a la preparación de copoliésteres de multibloque con cantidades equimolares de los dos segmentos individuales, limitando así las posibilidades para variar la composición y distribución de monómero de copolímeros de multibloque.

El documento WO 99/18142 se relaciona con un copolímero biodegradable ABA o BAB tipo tribloque, en el que el bloque es PEG. No se usa agente de extensión de cadena. Adicionalmente, no se conocen los Tgs de copolímeros resultado.

5 Los copolímeros de multibloque de la presente invención comprenden por lo menos dos segmentos de prepolímero que pueden ser hidrolizados, con diferente composición química, derivados de prepolímeros A y B, en los que el prepolímero A y/o el prepolímero B contienen enlaces éster, y/o carbonato y/o anhídrido, opcionalmente en combinación con poliéteres, y donde los prepolímeros tienen propiedades físicoquímicas significativamente diferentes. Además, los copolímeros de multibloque de esta invención son amorfos *in vivo*. Más en particular, un copolímero de acuerdo con la invención es un copolímero biodegradable de multibloque, que comprende dos
10 segmentos se pueden ser hidrolizados, con diferente composición química, derivados de dos diferentes prepolímeros A y B, en los que los prepolímeros A y B o (pre)copolímeros de tribloque con estructura ABA y BAB están unidos por un agente de extensión de cadena difuncional y/o trifuncional, y en el que el copolímero es amorfo *in vivo*. El agente de extensión de cadena difuncional y/o trifuncional es preferiblemente un agente alifático de extensión de cadena.

15 De acuerdo con la invención, el término "prepolímero" se refiere a unidades químicas o bloques constituyentes que forman el copolímero de multibloque de la presente invención. Los prepolímeros tienen usualmente notación A y B. Debe notarse que en el contexto de la invención, el término prepolímero puede referirse también a un copolímero de bloque de corta longitud, por ejemplo de la estructura ABA o BAB, pero también a los bloques A y B constituyentes, si ellos son en sí mismos polímeros de los cuales éstas estructuras están compuestas. Cada
20 prepolímero puede ser obtenido por polimerización de monómeros adecuados, cuyos monómeros son así los bloques constituyentes de cada prepolímero. Pueden controlarse las propiedades deseadas de los prepolímeros, en consecuencia, del copolímero de la presente invención, eligiendo un prepolímero de una composición y peso molecular (en particular promedio aritmético de peso molecular (M_n)) adecuados, tal que se obtenga la Tg deseada.

25 El término de copolímero de "multibloque" se refiere a copolímeros con segmentos distribuidos de manera alterna o aleatoria de longitud corta, donde los segmentos están conectados uno a otro por un agente de extensión de cadena, y son llamados también copolímeros "segmentados". Los copolímeros de multibloque incluyen copolímeros ABA y BAB de bloque, de cadena extendida.

"Tg" se refiere a la temperatura de transición al vidrio del polímero. La Tg puede ser medida mediante DSC
30 (calorimetría de barrido diferencial), DMTA (análisis térmico mecánico dinámico) o por otras técnicas adecuadas para medir transiciones térmicas reversibles. La temperatura de transición al vidrio, Tg, es determinada tomando el punto medio del salto específico de calor, como se mide por ejemplo mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). En los ejemplos anexos puede encontrarse una descripción más detallada de cómo se mide la Tg de acuerdo con la invención.

35 Debe entenderse que la temperatura de transición al vidrio, Tg, como es usada aquí se refiere al valor correspondiente de un material cuando es medida en estado seco. Sin embargo, cuando se usa "Tg a condiciones fisiológicas (corporales)", esta es la Tg del polímero cuando es aplicada *in vivo*; es decir cuando está en equilibrio con una atmósfera que está saturada con agua y a temperatura del cuerpo. Puede simularse esta Tg *in vitro* realizando la medición de DSC después de permitir que el material se equilibre con una atmósfera saturada en
40 agua durante 1 hora a una temperatura que corresponde a la temperatura del cuerpo. Cuando están en estado seco, los copolímeros de multibloque usados en la presente invención pueden tener valores Tg que son algo mayores que las condiciones de cuerpo de los mamíferos, es decir, cuando los materiales secos son sometidos a DSC, puede surgir el primer punto de inflexión a temperaturas más altas, por ejemplo a 42 o 50 °C, o más. Sin embargo, por aplicación *in vivo*, la Tg del material seco caerá como un resultado de la absorción de agua. Ésta Tg final es definida como la "Tg condiciones fisiológicas (corporales)".
45

Las condiciones corporales humanas son normalmente condiciones para una persona saludable, por ejemplo una temperatura corporal de aproximadamente 37°C y un ambiente húmedo. Los polímeros de esta invención pueden ser aplicados también en mamíferos diferentes a humanos, pero entonces las condiciones corporales pueden ser diferentes, por ejemplo la temperatura corporal puede ser inferior o superior a 37°C, dependiendo del tipo de
50 mamífero.

Los polímeros de esta invención son completamente amorfos *in vivo*. Sin embargo, en el estado seco, el polímero puede ser parcialmente cristalino, cuya cristalinidad desaparece poco después de someterse a un ambiente fisiológico, es decir aproximadamente 37°C en ambiente húmedo para humanos. Por ejemplo, un polímero que contiene PEG en uno de los segmentos, puede ser cristalino bajo condiciones secas a temperatura ambiente,
55 mientras puede ser amorfo bajo condiciones húmedas, dando bien sea una Tg mixta o dos Tg's separadas de ese segmento, como un resultado del PEG amorfo ablandado y el poliéster/carbonato. Los copolímeros amorfos de

5 multibloque de la presente invención pueden ser bien sea de fase mixta (una Tg) o de fase separada (dos o más Tg's) incluso sin la presencia de PEG. Mientras un prepolímero individual se caracteriza usualmente por una transición de fase individual (Tg), los copolímeros de fase separada de multibloque se caracterizan por al menos dos transiciones de fase, cada una de las cuales está relacionada con (pero no necesariamente es idéntica a) los valores correspondientes de Tg de los prepolímeros que están comprendidos en el copolímero. En caso de completa inmiscibilidad molecular de los prepolímeros, las Tg's resultantes del copolímero de multibloque están gobernadas únicamente por la contribución de las Tg' individuales de los prepolímeros amorfos comprendidos en el copolímero. Sin embargo, en la mayoría de los casos, ocurre una mezcla parcial o completa de fase de los segmentos a base del prepolímero. En caso de mezcla completa de fase se observa sólo un valor de Tg; en caso de un copolímero de mezcla parcial de fase, están presentes por lo menos dos valores de Tg, los cuales en general están entre aquellos de los segmentos individuales de prepolímero, cuando ellos estuvieran presentes en un copolímero basado enteramente en uno de estos prepolímeros. El valor de la Tg (o más) del copolímero es afectado además por el tipo y contenido del agente de extensión de cadena. La extensión de la miscibilidad de los segmentos depende de la composición, relación y longitud de segmento del prepolímero en el copolímero, pero el tipo de agente de extensión de cadena puede también afectarlo. El copolímero de multibloque puede contener una fase cristalina: (es decir cuando polietilén glicol, PEG, es parte del prepolímero) en el estado 'seco', el cual se torna amorfo en el estado 'húmedo'. Puede obtenerse un amplio rango de copolímeros amorfos de multibloque, con propiedades que están entre las de los homo y copolímeros rígidos y las de los copolímeros tipo caucho de la técnica anterior. Dependiendo del tipo de aplicación, pueden elegirse los prepolímeros y agentes de extensión de cadena de modo que se obtenga un polímero o una formulación de medicamento de polímero con las propiedades deseadas.

Un copolímero de multibloque de acuerdo con la invención está compuesto de bloques preseleccionados que tienen propiedades específicas, por ejemplo propiedades térmicas, fisicoquímicas y de degradación. Las combinaciones adecuadas de prepolímeros en el copolímero conducen a propiedades específicas del copolímero, diferentes a las del caso de copolímeros aleatorios. El copolímero final segmentado puede poseer propiedades específicas de los prepolímeros individuales, así como propiedades adicionales obtenidas por la combinación de los segmentos.

30 Otra desventaja de los copolímeros ABA tipo bloque frente a los copolímeros de multibloque es que ellos tienen que ser preparados a temperaturas relativamente altas (>100°C) bajo condiciones inertes, para la conversión completa de todos los monómeros y para obtener suficiente peso molecular. Además, mediante el proceso de preparación de copolímeros ABA de bloque (y derivados de ellos), existe siempre una posibilidad de transesterificación, dando como resultado una secuencia de monómero menos bien controlada.

Los copolímeros de multibloque de la presente invención no sufren de esta desventaja puesto que ellos pueden ser preparados uniendo prepolímeros con la composición de monómero previamente determinada, a temperaturas más bien bajas (< 100 °C). Esto evitará la transesterificación y otras reacciones laterales, que pueden causar la generación de degradación no deseada y otros subproductos. Eso también significa que la longitud de secuencia de monómeros del copolímero es determinada por la elección de los componentes constituyentes y no tanto por el tiempo de reacción y temperatura, como será el caso para síntesis de copolímeros aleatorios y de bloque. Una ventaja de los copolímeros de multibloque de esta invención sobre los copolímeros de multibloque alternantes conocidos, es que ellos pueden ser preparados uniendo prepolímeros, usando un agente de extensión de cadena difuncional y/o trifuncional, para obtener así un copolímero con segmentos de prepolímero distribuidos aleatoriamente en el copolímero. De acuerdo con la invención, se prefieren los copolímeros de multibloque en los que los segmentos de prepolímero están distribuidos aleatoriamente en el copolímero. Pueden usarse todas las relaciones y longitudes de segmento de prepolímero, ofreciendo así un rango más amplio de posibilidades para ajustar las propiedades.

Mediante el mismo método de extensión de cadena, pueden obtenerse copolímeros de multibloque ((ABA)_n o (BAB)_n) perfectamente alternantes. Una ventaja de estos copolímeros de multibloque sobre los copolímeros ABA y BAB de bloque de la técnica anterior, es que aumenta el peso molecular por extensión de cadena de los prepolímeros tribloque relativamente cortos y no por conversión de monómero. Aunque los prepolímeros son preparados también a temperaturas relativamente altas (>100°C), la conversión completa de monómero es alcanzada dentro de un menor tiempo de reacción, dando como resultado así una menor transesterificación y una distribución de monómero más controlada. Durante la extensión de cadena, las condiciones de reacción no afectan la distribución de monómero en el copolímero de multibloque.

Los copolímeros de multibloque de la presente invención están compuestos de dos diferentes prepolímeros que pueden ser hidrolizados, bien sea uno o ambos pueden contener un segmento hidrofílico (tal como iniciador PEG). Las propiedades del copolímero pueden ser ajustadas variando la composición de ambos segmentos, incluyendo el tipo de iniciador (que puede ser hidrofílico o no), la relación y la longitud de los segmentos. El método de preparación de tales copolímeros mediante unión de los prepolímeros con un agente difuncional y/o trifuncional de

extensión de cadena, ofrece la oportunidad de influir en las propiedades del polímero, mediante el tipo y cantidad de agente de extensión de cadena. Dado que el iniciador y el agente de extensión de cadena pueden actuar ambos como un suavizante, ellos pueden ser elegidos de modo que se obtenga un polímero con la Tg deseada. Así, en lugar de usar ciertos monómeros para reducir la Tg (por ejemplo caprolactona), pueden usarse para este propósito el agente de extensión de cadena y el iniciador. Mediante este método pueden obtenerse polímeros blandos y flexibles, no adherentes. El grado total de libertad para obtener polímeros con las propiedades deseadas aumenta por ello, comparado con los polímeros de la técnica anterior. Este es un aspecto importante dado que permite el ajuste fácil de las características del polímero, para optimizar las características de liberación de un medicamento específico.

- 5
- 10 Los parámetros que pueden usarse para modificar las propiedades físicoquímicas, y en consecuencia las características de liberación, incluyen tipo y cantidad de monómeros en los segmentos, tipo de iniciador, peso molecular de los segmentos, porcentaje en peso de los diferentes segmentos, peso molecular total del copolímero de multibloque y tipo y contenido del agente de extensión de cadena.

15 El carácter amorfo de los copolímeros de multibloque hace estos polímeros especialmente adecuados para la liberación de medicamentos y para propósitos de recubrimiento médico. Usualmente, se requieren características (ratas) de permeabilidad y degradación estrictamente controladas, para controlar la rata de liberación, período de liberación y para lograr que la matriz vacía de polímero sea absorbida nuevamente desde el sitio de inyección poco después de completar la liberación. Una transición de fase del polímero por debajo de la temperatura corporal *in vivo* hace los materiales muy adecuados como un implante en el cuerpo, dado que ellos se ablandan bajo condiciones fisiológicas y dan una interacción favorable con el tejido circundante, y reducen la posibilidad de irritación del tejido comparado con los implante rígidos. Algunas veces se prefiere un material más rígido, por ejemplo cuando la rata de liberación de un medicamento es demasiado rápida desde una matriz tipo caucho. Entonces, las desventajas de los polímeros rígidos son menos importantes y son aceptables para el tipo de aplicación.

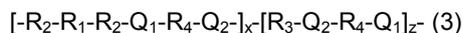
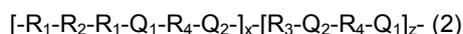
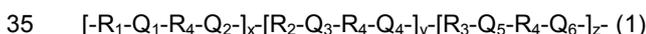
20

25 Los materiales de la presente invención tienen propiedades térmicas que permiten el procesamiento del material en fundido a temperaturas relativamente bajas, evitando así la transesterificación y otras reacciones laterales que causan la generación de degradación indeseada y otros subproductos. Al mismo tiempo, las propiedades térmicas son tales que los materiales pueden ser usados como un implante biomédico.

Estructura general del polímero

30 Los copolímeros de multibloque de esta invención comprenden preferiblemente dos segmentos que pueden ser hidrolizados que tienen una composición diferente, enlazados por un agente de extensión de cadena difuncional y/o trifuncional, preferiblemente alifático y que son amorfos *in vivo*.

Los copolímeros de multibloque resultantes de la presente invención tienen preferiblemente una estructura de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (1)-(3):



en las que

40 R_1 y R_2 pueden ser poliéster amorfo, poliéter éster amorfo o policarbonato amorfo; o un prepolímero amorfo que es obtenido de grupos éster, éter y/o carbonato combinados. R_1 y R_2 pueden contener grupos poliéter, que pueden resultar del uso de estos compuestos como un iniciador de polimerización, donde el poliéter es amorfo o cristalino a temperatura ambiente. Sin embargo, el poliéter así introducido se tornará amorfo en condiciones fisiológicas. R_1 y R_2 se derivan de prepolímeros amorfos o bloques A y B, respectivamente, y R_1 y R_2 no son los mismos. R_1 y R_2 pueden contener un grupo poliéter al mismo tiempo, pero se prefiere que sólo uno de ellos contenga un grupo poliéter;

45 z es cero o un entero positivo;

R_3 es un poliéter, tal como poli(etilen glicol), y puede estar presente ($z \neq 0$) o no ($z=0$). R_3 se tornará amorfo bajo condiciones fisiológicas;

50 R_4 es un grupo alquileo C_2-C_8 alifático, opcionalmente sustituido por un alquileo C_1-C_{10} , donde el grupo alifático puede ser lineal o cíclico, en el que R_4 es preferiblemente un grupo butileno, $-(CH_2)_4-$, y el grupo alquileo C_1-C_{10} lateral puede contener fragmentos S, N, P u O protegidos;

x y y son ambos enteros positivos, que son ambos preferiblemente por lo menos 1, mientras la suma de x y y ($x+y$) es preferiblemente como máximo 1000, más preferiblemente como máximo 500, muy preferiblemente como máximo 100. Q_1-Q_6 son unidades de enlace obtenidas por la reacción de los prepolímeros con el agente difuncional y/o trifuncional de extensión de cadena. Q_1-Q_6 son independientemente aminas, uretanos, amidas, carbonatos, éster o anhídrido. El evento en que todos los grupos Q de unión son diferentes, es raro y no preferido.

Típicamente, un tipo de agente de extensión de cadena puede ser usado con tres prepolímeros que tienen los mismos grupos terminales, dando como resultado un copolímero de la fórmula (1) con seis grupos similares de unión. En el caso en que los prepolímeros R_1 y R_2 tengan diferente terminación, estarán presentes dos tipos de grupos Q: por ejemplo Q_1 y Q_2 serán los mismos entre dos segmentos unidos de prepolímero R_1 , pero Q_1 y Q_2 son diferentes cuando están unidos R_1 y R_2 . Obviamente, cuando Q_1 y Q_2 son los mismos, ello indica que ellos son el mismo tipo de grupo pero como imagen especular uno de otro.

En copolímeros de la fórmula (2) y (3), los grupos Q_1 y Q_2 son los mismos cuando están presentes dos prepolímeros que están terminados ambos con el mismo grupo terminal (el cual usualmente es hidroxilo), pero son diferentes cuando los prepolímeros tienen distinta terminación (por ejemplo PEG que está terminado en diol y un prepolímero 'tri-bloque' terminado en di-ácido). En el caso de los prepolímeros tri-bloque ($R_1 R_2 R_1$ y $R_2 R_1 R_2$), los segmentos exteriores deberían estar esencialmente libres de PEG, porque la reacción de acoplamiento por apertura de anillo puede de otro modo no llevarse a cabo exitosamente. Sólo el bloque interior puede ser iniciado por una molécula PEG.

Los ejemplos de las fórmulas (1), (2) y (3) muestran el resultado de la reacción con un agente difuncional de extensión de cadena y prepolímeros difuncionales.

Respecto a la fórmula (1), los poliésteres de la presente invención pueden ser también representados como copolímeros multibloque o segmentados que tienen una estructura $(ab)_n$ con segmentos a y b alternantes o una estructura $(ab)_r$ con una distribución aleatoria de segmentos a y b, en la que 'a' corresponde al segmento R_1 derivado del prepolímero (A) y 'b' corresponde al segmento R_2 derivado del prepolímero (B) (para $z=0$). En $(ab)_r$, la relación a/b (correspondiente a x/y en la fórmula (1)) puede ser la unidad o diferente de la unidad. Los prepolímeros pueden ser mixtos en cualquier cantidad deseada y pueden estar acoplados por un agente difuncional o trifuncional de extensión de cadena, es decir un compuesto que tiene dos o tres grupos funcionales, por lo cual puede ser usado para unir químicamente los prepolímeros. Preferiblemente este es un agente difuncional de extensión de cadena. En caso de que $z \neq 0$, entonces la presentación de una distribución aleatoria de todos los segmentos puede ser dada por $(abc)_r$ donde tres prepolímeros diferentes (siendo uno por ejemplo un polietilén glicol) están distribuidos aleatoriamente en todas las relaciones posibles. La distribución alternante es dada por $(abc)_n$. En este caso particular, alternante significa que dos prepolímeros terminados de manera igual (sea a y c o b y c) se alternan con un prepolímero b o a terminado de manera diferente, respectivamente, en una cantidad equivalente ($a+c=b$ o $b+c=a$). Aquellos de acuerdo con las fórmulas (2) o (3) tienen una estructura $(aba)_n$ y $(bab)_n$ en la que los prepolímeros aba y bab 'tribloque' son agentes de extensión de cadena con una molécula difuncional.

El método para obtener un copolímero con una distribución aleatoria de a y b (y opcionalmente c) es con mucho, más ventajoso que cuando los segmentos son alternantes en el copolímero tal como en $(ab)_n$ con la relación de prepolímeros a y b igual a 1. La composición del copolímero puede ser determinada entonces solamente mediante ajuste de las longitudes de prepolímero. En general, las longitudes de segmento a y b en copolímeros $(ab)_n$ alternantes son menores que los bloques en copolímeros de bloque con estructuras ABA o AB.

Los prepolímeros de los cuales se forman los segmentos a y b (y opcionalmente c) en $(ab)_r$, $(abc)_r$, $(ab)_n$ y $(abc)_n$ están unidos por el agente difuncional de extensión de cadena. Este agente de extensión de cadena es preferiblemente un agente de extensión de cadena de diisocianato, pero puede ser también un compuesto diácido o diol. En el caso en que todos los prepolímeros contengan grupos hidroxilo terminales, las unidades de unión serán grupos uretano. En el caso (uno de) en que los prepolímeros están terminados en ácido carboxílico, las unidades de unión son grupos amida. Los copolímeros de multibloque con estructura $(ab)_r$ y $(abc)_r$ pueden ser preparados también mediante reacción de prepolímeros terminados en ácido dicarboxílico con un agente de extensión de cadena de diol o viceversa (prepolímero terminado en diol con agente de extensión de cadena de diácido) usando un agente de acoplamiento tal como DCC (diciclohexil carbodiimida), formando enlaces éster. En $(aba)_n$ y $(bab)_n$ los prepolímeros aba y bab están unidos también preferiblemente por un agente alifático difuncional de extensión de cadena, más preferiblemente un agente de extensión de cadena de diisocianato.

El término copolímeros "segmentados aleatoriamente" se refiere a copolímeros que tienen una distribución aleatoria (es decir no alternante) de los segmentos a y b: $(ab)_r$ o a, b y c: $(abc)_r$.

Métodos de síntesis:

Los copolímeros de multibloque con estructura (ab)_r y (abc)_r pueden ser hechos mediante extensión de cadena de una mezcla de los prepolímeros, que contienen los monómeros que forman segmentos R₁ y R₂ (y opcionalmente R₃), en la relación deseada, con una cantidad equivalente de una molécula difuncional, preferiblemente una molécula alifática, más preferiblemente un diisocianato tal como 1,4-butanodiisocianato (BDI).

- 5 La reacción de polimerización puede ser llevada a cabo bien sea a granel o en solución. La reacción puede ser llevada a cabo a granel a una temperatura a la cual la mezcla de prepolímero está fundida y que es por lo menos 20 °C más alta que la temperatura de transición de fase del prepolímero. La polimerización tiene lugar a esta temperatura por un tiempo lo suficientemente largo para obtener una viscosidad intrínseca del copolímero de aproximadamente 1 dl/g. La postpolimerización en estado sólido a temperatura ambiente puede incrementar el peso molecular hasta una viscosidad intrínseca de hasta 4 dl/g. La polimerización en solución ofrece muchas ventajas y es por ello el método preferido. El(los) prepolímero(s) es (son) disuelto(s) en un solvente orgánico inerte y se añade el agente de extensión de cadena, puro o diluido con solvente. Una solución de los prepolímeros es más homogénea que una mezcla de prepolímeros a granel y puede ser hecha a una temperatura mucho más baja (por debajo del punto de fusión de los prepolímeros). Puede mezclarse el agente de extensión de cadena, muy rápidamente con la solución de prepolímero. La concentración de polímero y la temperatura de reacción pueden variar con objeto de controlar la reacción de polimerización (por ejemplo puede vigilarse fácilmente la viscosidad de una solución) y las propiedades del polímero tales como el peso molecular. El solvente tiene que tener un punto de ebullición suficientemente alto para que ocurra la reacción de polimerización, el cual es preferiblemente mayor de 60°C, más preferiblemente mayor de 70°C. El solvente tiene que ser capaz de disolver el polímero resultante en por lo menos 1% (peso/peso), preferiblemente más de 5% (peso/peso), más preferiblemente más de 10% (peso/peso). Los solventes adecuados son por ejemplo 1,4-dioxano, DMSO, NMP o DMF o solventes con propiedades similares de solubilidad, que son conocidos en la técnica. El solvente preferido es 1,4-dioxano. Puede precipitarse la solución de polímero en agua o no solventes orgánicos. En caso en que se haga un polímero (muy) hidrofílico (como es el caso con algunos de los polímeros de esta invención), es indeseable un paso de precipitación en agua. El polímero hinchará y puede ser difícil de aislar y secar completamente sin que tenga lugar alguna degradación.

Un gran avance en el uso de 1,4-dioxano como un solvente es su posibilidad de ser eliminado mediante liofilización. Además, las soluciones de polímero en dioxano pueden ser fácilmente formadas dentro de materiales sólidos tales como películas poliméricas, mediante evaporación del solvente a temperaturas más bien bajas.

- 30 El tiempo y temperaturas específicos de polimerización para algunas polimerizaciones a granel y en solución, son dados en los ejemplos posteriormente, pero pueden ser diferentes para otras combinaciones de prepolímero.

Estos métodos de polimerización son aplicables también a copolímeros segmentados con estructuras (aba)_n y (bab)_n. La reacción de extensión de cadena de prepolímeros no dará lugar a ninguna transesterificación debido a la baja temperatura de polimerización y corto tiempo de polimerización y una reacción preferida de grupos hidroxilo terminales con el grupo diisocianato. Esto prevendrá la transesterificación de modo que se obtiene la estructura segmentada y la distribución de monómero es la misma que en los prepolímeros que forman el copolímero.

- 35 Los copolímeros alternantes de multibloque (ab)_n son formados preferiblemente por reacción (bloqueo terminal) de uno de los prepolímeros con por lo menos dos equivalentes de un agente difuncional de extensión de cadena, eliminación del exceso de agente de extensión de cadena y luego adición del otro prepolímero en relación de aproximadamente 1:1. La reacción de extensión de cadena para obtener el copolímero alternante de multibloque es llevada a cabo preferiblemente en solución, pero también es posible a granel. En el caso de copolímeros con estructura (abc)_n, pueden bloquearse simultáneamente en el extremo dos prepolímeros, en la relación deseada y a continuación realizarse la extensión de cadena con una cantidad equivalente del tercer prepolímero, o viceversa: puede bloquearse el extremo de un prepolímero y luego realizarse la extensión de cadena con una cantidad equivalente de una mezcla de dos prepolímeros.

Las reacciones de acoplamiento con DCC son llevadas a cabo preferiblemente en solución. Se mezclan en solución dos (o tres) prepolímeros que tienen todos terminación en diol o diácido con un agente de extensión de cadena terminado en diácido o diol, respectivamente, después de lo cual se agrega DCC.

Los materiales obtenidos por extensión de cadena a granel pueden ser producidos también *in situ* en un extrusor.

- 50 Los prepolímeros de los cuales pueden prepararse los copolímeros de multibloque con estructuras (aba)_n o (bab)_n, son hechos generalmente por adición del(los) monómero(s) de los que se formará el bloque exterior hasta un prepolímero, con monómeros que forman el bloque interior. Estos métodos son conocidos en la técnica. Dado que los prepolímeros ABA y BAB están construidos de segmentos relativamente cortos, el prepolímero puede ser sometido a continuación a extensión de cadena con una molécula difuncional, mediante el método descrito anteriormente. Si el agente de extensión de cadena es una molécula alifática difuncional y los prepolímeros son

lineales, se produce un copolímero lineal; si uno de los reactivos (sea el agente de extensión de cadena o por lo menos uno de los prepolímeros) o ambos, tienen más de dos grupos funcionales se obtienen estructuras entrecruzadas. Preferiblemente, el agente de extensión de cadena es un diisocianato alifático, más preferiblemente 1,4-butanodiisocianato.

- 5 Preferiblemente, la combinación de prepolímeros es elegida de modo que se obtiene un copoliéster o poliestercarbonato de multibloque con las propiedades físico químicas, mecánicas, térmicas y de degradación deseadas. Aunque la mayoría de los copolímeros de multibloque se caracterizan por una temperatura individual de transición al vidrio (excepto por un punto de fusión adicional de poliéter cristalino que puede estar presente en condiciones ambiente, secas) los polímeros pueden tener propiedades que son determinadas por los componentes individuales, debido a una cierta extensión de separación de fases. En algunos casos puede observarse más de una temperatura de transición al vidrio, como un resultado de esa separación de fases. Dado que las dos fases están químicamente unidas, las propiedades de los polímeros serán diferentes de, por ejemplo, mezclas de dos polímeros que contienen monómeros similares, a los prepolímeros unidos.

Prepolímeros preferidos:

- 15 Los segmentos R_1 y R_2 de la fórmula (1) que pueden ser hidrolizados, se forman por reacción de prepolímeros A y B con un agente de extensión de cadena.

Los prepolímeros (A) y (B) pueden ser preparados por ejemplo mediante polimerización con apertura de anillo. Un prepolímero puede ser un copolímero que puede ser hidrolizado, preparado mediante polimerización con apertura de anillo iniciada por un compuesto de diol o diácido, que tiene preferiblemente una distribución aleatoria de monómero. Preferiblemente el compuesto de diol es un diol alifático o un poliéter de bajo peso molecular. El poliéter puede ser PEG (polietilenglicol), copolímeros de PEG-PPG (polipropilén glicol) o PTMG (politetrametilen glicol) y combinaciones de ellos. El poliéter es preferiblemente PEG y puede ser parte del prepolímero, usándolo como un iniciador de diol o puede mezclarse con los prepolímeros, formando así un segmento R_3 hidrofílico en fórmula (1).

- 25 Los prepolímeros A y B pueden ser un poliéster, poliéter éster, policarbonato, poliéster carbonato, polianhídrido o copolímeros de ellos, derivados de monómeros cíclicos tales como lactida (L, D o L/D), glicólido, ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, trimetilen carbonato, tetrametilen carbonato, 1,5-dioxepan-2-ona, 1,4-dioxano-2-ona (paradioxanona) o anhídridos cíclicos (oxepane-2,7-diona), que pueden ser hidrolizados. Para obtener polímeros con una temperatura de transición al vidrio por debajo de aproximadamente 37°C en condiciones fisiológicas (corporales), algunos de los monómeros o combinaciones de monómeros mencionados anteriormente, son más preferidos que otros.

Además, los prepolímeros pueden basarse en (mezclas de) tipos de monómeros de condensación tales como hidroxiaácidos (por ejemplo ácido láctico, ácido glicólico, ácido hidroxibutírico), diácidos (por ejemplo ácido glutárico, ácido adípico o ácido succínico, ácido sebácico) y dioles tales como etilen glicol, dietilen glicol, 1,4-butanodiol o 1,6-hexanodiol, fragmentos que pueden ser hidrolizados que forman éster y/o anhídrido.

Los polímeros de las fórmulas (2) y (3) están compuestos por segmentos R_1 y R_2 con composiciones de monómero similares a las de la fórmula (1), excepto que R_1 de la fórmula (2) y R_2 de la fórmula (3) no pueden comprender un iniciador, puesto que los segmentos interiores (R_2 de la fórmula (2) y R_1 de la fórmula (3)) actúan como un iniciador para la polimerización de los segmentos exteriores.

- 40 Los prepolímeros que contienen grupos aromáticos generalmente no son adecuados para obtener copolímeros amorfos de multibloque de la presente invención, porque estos prepolímeros tendrán una temperatura de transición de fase que es demasiado alta (> 100 °C). Además, la temperatura de procesamiento es elevada, la solubilidad en solventes orgánicos comunes es en general demasiado baja y los prepolímeros que contienen grupos aromáticos pueden dar lugar a productos indeseados de degradación. Esto es verdad también para los agentes de extensión de cadena que se usan; generalmente no se prefiere usar agentes de extensión de cadena que contienen grupos aromáticos, más específicamente grupos aromáticos con grupos isocianato multifuncionales, porque la degradación de copolímeros de multibloque que contienen fragmentos aromáticos puede conducir a la formación de compuestos de los que se sospecha son carcinógenos, tales como diaminas aromáticas. Esto los hace menos adecuados para aplicación en dispositivos médicos biodegradables. Además, la temperatura de transición de copolímeros de multibloque que contienen grupos aromáticos, puede ser demasiado alta para las aplicaciones pretendidas. Por ello, se prefieren los agentes alifáticos de extensión de cadena.

Se entenderá que los prepolímeros A y B están compuestos de diferentes monómeros o contienen los mismos monómeros pero en diferente cantidad o que el prepolímero está compuesto por los mismos monómeros pero con un diferente iniciador, con objeto de obtener los copolímeros de multibloque de la presente invención, lo cual indica que los segmentos tienen que tener propiedades significativamente diferentes, tales como propiedades térmicas,

de degradación e hidrofílicas.

Típicamente, los segmentos R_1 y R_2 que forman prepolímeros o bloques A y B, respectivamente, tienen un M_n entre 300 y 30.000, preferiblemente más grande que 500, más preferiblemente más grande que 1000 pero menor que 8000. El contenido de prepolímero B en el copolímero de multibloque es preferiblemente 10-90 % en peso, más preferiblemente 25-75 % en peso. Preferiblemente, uno de los prepolímeros (B) contiene lactida. Aquel prepolímero particular puede ser un homopolímero de poli(DL-lactida) o un copolímero de lactida/glicólido, preferiblemente con una relación (50/50). El otro prepolímero o bloque (A) está construido preferiblemente de por lo menos dos monómeros diferentes, uno de los cuales es un monómero que reduce la T_g del copolímero de multibloque resultante, por debajo de la de un copolímero basado totalmente en el prepolímero B. Por ello, contiene preferiblemente una lactona o un carbonato cíclico, más preferiblemente ϵ -caprolactona. Preferiblemente, la cantidad de ϵ -caprolactona en A no excede 50%, puesto que puede ocurrir cristalización de poli-caprolactona. El otro componente del prepolímero o bloque A es preferiblemente lactida o glicólido, con objeto de obtener un polímero de rápida degradación. En caso de que se prefiera una degradación incluso más rápida y/o se desee un polímero con una T_g más bien alta, el prepolímero A consiste preferiblemente en lactida y glicólido, con la condición de que el prepolímero B tenga otra composición. En caso de requerirse una degradación más lenta, puede incorporarse trimetilen carbonato. Con objeto de obtener un segmento más hidrofílico, puede usarse como un comonómero, para-dioxanona. También puede usarse PEG como un iniciador para este propósito. Cuando se usa PEG como un iniciador del segmento A o cuando está presente en el polímero un elevado contenido de iniciador y/o de agente de extensión de cadena, no necesariamente el prepolímero A tiene que contener una lactona o carbonato cíclico para reducir la T_g del polímero. El prepolímero iniciado con PEG puede contener incluso sólo un tipo de monómero (por ejemplo caprolactona o lactida).

La relación D/L de la lactida usada en segmentos de poli-DL-lactida puede ser diferente de la unidad pero es preferiblemente (50/50). Un exceso de uno de los estereoisómeros incrementará la T_g del prepolímero de poli-lactida. No se prefiere un prepolímero o bloque B basado sólo en una de las lactidas isoméricas (sea lactida L- o D-), dado que éste dará como resultado segmentos cristalinos en el copolímero.

Los prepolímeros serán preferiblemente (co)poliésteres o poliéster-carbonatos lineales y aleatorios con grupos terminales reactivos. Estos grupos terminales pueden ser hidroxilo o carboxilo. Se prefiere tener un copoliéster terminado en dihidroxi, pero pueden usarse también poliésteres terminados en hidroxilo-carboxilo o dicarboxilo. En caso en que el poliéster tenga que ser lineal, puede ser preparado con un componente difuncional (diol) como un iniciador, pero en caso en que se use un poliol con tres o más grupos funcionales, pueden obtenerse poliésteres en forma de estrella. El diol puede ser un diol alifático o un poliéter de bajo peso molecular. Preferiblemente, el poliéter está presente como un iniciador con un M_n entre 150-4000, preferiblemente entre 150-2000, más preferiblemente entre 300-1000.

La síntesis de prepolímero es llevada a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador. Un catalizador adecuado es $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, octoato estannoso, con una relación monómero/iniciador de $M/I = 5000-30000$. También es posible llevar a cabo la síntesis sin un catalizador.

Las condiciones para la preparación de poliésteres son aquellas conocidas en la técnica.

Los copolímeros de la presente invención son generalmente lineales. Sin embargo, también es posible preparar los copolímeros de una manera ramificada o entrecruzada. Estos copolímeros no lineales de la presente invención pueden ser obtenidos usando un agente trifuncional de extensión de cadena, tal como trisocianato. Los copolímeros ramificados pueden mostrar características mejoradas de deslizamiento (tendencia reducida al deslizamiento). Generalmente no se prefieren los polímeros entrecruzados, dado que estos copolímeros no son de fácil procesamiento.

Para obtener buenas propiedades mecánicas no se requieren pesos moleculares muy elevados de los copolímeros lineales de multibloque. Con una viscosidad intrínseca del copolímero de aproximadamente 0.8 dl/g las propiedades mecánicas iniciales serán suficientes para la producción de dispositivos médicos y aplicaciones de liberación de medicamento. Son indeseables elevadas viscosidades intrínsecas, porque el polímero será de difícil procesamiento. Típicamente, la viscosidad intrínseca es mayor a 0.1 dl/g y menor a 6 dl/g. Preferiblemente, la viscosidad intrínseca está entre 0.2-4 dl/g, más preferiblemente entre 0.4-2 dl/g.

Durante la manipulación, procesamiento, almacenamiento o transporte, a veces se prefiere que el dispositivo o producto tenga una temperatura de transición de fase por encima de las temperaturas ambiente, lo cual es aproximadamente 25 °C. El polímero se torna menos adherente y después de la aplicación en el cuerpo, tal dispositivo puede perder su rigidez y puede ablandarse en condiciones fisiológicas.

Los copolímeros de multibloque pueden ser moldeados como artículos quirúrgicos, usando cualquier técnica conocida tal como por ejemplo, extrusión, moldeamiento, moldeamiento en solvente y liofilización. La última

técnica es usada para formar materiales porosos. La porosidad puede ser ajustada mediante adición de co-solventes, no solventes y/o lixiviables. Los copolímeros pueden ser procesados (bien sea sólidos o porosos) como películas, láminas, tubos, membranas, recubrimientos, mallas, tubos, microesferas, cánulas endoluminales, espumas y otros artículos. Los productos pueden ser tanto sólidos como huecos o (micro)porosos. Puede

5 manufacturarse un amplio rango de artículos quirúrgicos para aplicaciones en por ejemplo cuidado de heridas, recuperación de la piel, regeneración de nervios, prótesis vascular, ingeniería de tejidos, recubrimiento de dispositivos médicos y quirúrgicos, reparación dental y ortopédica. Los copolímeros pueden ser usados solos o pueden ser mezclados y/o coextrudidos con otros polímeros absorbibles o no absorbibles.

Además, ellos pueden ser usados en aplicaciones farmacéuticas, por ejemplo liberación de medicamentos, por

10 ejemplo en la forma de microesferas, formulaciones inyectables de gel, recubrimientos o membranas o dispositivos.

Por ello se divulgan también matrices de liberación de medicamento, que contienen y liberan un agente bioactivo o terapéutico. Más particularmente, formulaciones farmacéuticas inyectables o implantables y recubrimientos de dispositivos médicos para elución de medicamento, tales como recubrimientos de cánulas endoluminales, que

15 incluyen un agente farmacológicamente activo encapsulado en una matriz que comprende copolímeros de multibloque unidos con uretano, los bloques de los cuales tienen diferentes características físicas y de degradación, tales como, por ejemplo, un copoliéster de multibloque que consiste en un segmento R₁ de poli(glicólido-caprolactona) y un segmento R₂ de poli(lactida-glicólido), donde los segmentos de prepolímero tienen extensión de cadena con 1,4-butanodiisocianato, para formar los enlaces uretano.

También se divulgan recubrimientos de elución de medicamento, que permiten la liberación del medicamento incorporado, de modo que puede mejorarse/optimizarse el desempeño del dispositivo o que pueden prevenirse o

20 reducirse eventos indeseados, tales como infección o inflamación. Más particularmente, se divulgan recubrimientos de polímero que puede ser bioabsorbidos nuevamente, los cuales incluyen un agente farmacológicamente/biológicamente activo encapsulado en una matriz de polímero, que comprende copoliéster de multibloque tal como, por ejemplo, copoliésteres de multibloque unidos con uretano, consistentes en un segmento de poli(glicólido-caprolactona) o una poli(glicólidolactida) por un lado, y un segmento de poli(D,L-lactida) por el

25 otro, donde los segmentos tienen diferentes características físicas y de degradación, para optimizar las propiedades de manipulación del dispositivo y características de liberación del medicamento incorporado.

Ejemplos preferidos de agentes bioactivos con los cuales un copolímero de acuerdo con la invención puede ser cargado para suministrar una composición farmacéutica para liberación de dichos agentes, incluyen aminoácidos, (poli)péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos, esteroides, factores de crecimiento, medicamentos CNS, antibióticos, antígenos, agentes de quimioterapia, hormonas, antibióticos, antivirales, antifúngicos, inmunosupresores, antihistamínicos, anticoagulantes, agentes antifotoenvejecimiento, péptidos melanotrópicos, compuestos antiinflamatorios, antipsicóticos, agentes que absorben radiación, descongestionantes, agentes

30 neuroactivos, anestésicos, sedantes, vitaminas, agentes de diagnóstico (incluyendo isótopos radioactivos y agentes fluorescentes).

Los sistemas de liberación pueden ser formulados en microesferas, geles inyectables, láminas, barras, cilindros, obleas, etc, por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo moldeamiento en solvente, extrusión, moldeamiento por compresión, secado por atomización, liofilización por atomización, métodos de emulsión (múltiple), tecnología de fluido supercrítico, extracción con solvente, separación de fases, coacervación, etc. Los sistemas de liberación pueden ser formulados en recubrimientos mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo recubrimiento por inmersión, moldeamiento por inmersión, recubrimiento por atomización, recubrimiento por plasma, etc.

40

Como se ilustrará en los ejemplos a continuación, los materiales de la presente invención tienen propiedades mejoradas, en particular para aplicaciones de liberación de medicamento, comparados con los copolímeros descritos en la técnica anterior.

45

EJEMPLOS

Métodos generales:

En todos los ejemplos se usaron los siguientes métodos analíticos, a menos que se indique de otro modo.

50 La viscosidad intrínseca fue medida en cloroformo a 25 °C usando un viscosímetro Ubbelohde (de acuerdo con la norma ISO 1628-1).

La conversión de monómero, composición de prepolímero y copolímero fueron determinadas usando ¹H-RMN a 300 MHz en soluciones de cloroformo deuterado.

Las propiedades térmicas fueron determinadas usando un TA Instruments-Q1000 MDSC, donde se calentaron 1-3 mg de muestras secas a una tasa de 10 °C por minuto, se enfriaron a una tasa de 10 °C por minuto, se mantuvo por 1 minuto a -90 °C y se calentó nuevamente a una tasa de 10 °C por minuto. La temperatura de transición al vidrio, T_g, fue determinada de la curva DSC.

5 El comportamiento de ensayo de tracción fue determinado en un aparato de prueba de tensión Instron 4301. Se midieron películas delgadas (0.25 mm) a temperatura ambiente a una velocidad de cruceta de 10 mm/minuto. A partir de estas mediciones se determinaron la fuerza final de tensión, el ensayo de tracción a 250%, la elongación de ruptura y el módulo inicial.

10 Se prepararon películas mediante moldeamiento en solvente de una solución de copolímero en cloroformo en un disco Petri durante 24 horas a temperatura ambiente y a continuación secado al vacío a 40 °C hasta peso constante.

Se midió la distribución de tamaño de partícula (PSD) de microesferas con un Coulter Counter Multisizer usando un orificio de 560 μm. se añadieron aproximadamente de 10 ml de suspensión microesferas/agua a aproximadamente 40 ml de solución acuosa de NaCl en agua milli-Q (solución de electrólito débil 1% peso/peso).

15 Se analizaron microesferas liofilizadas mediante microscopía criogénica de barrido por electrones (cryo-SEM, Jeol, JSM 6301 F) a -120 °C. Antes del barrido, se sometieron las muestras a chisporroteo con una capa de 3 nm de paladio-oro.

20 Para las pruebas de hinchamiento y degradación *in vitro* (pérdida de masa), se cortaron muestras de prueba de aproximadamente 1 cm x 2 cm x 0.25 mm de películas de moldeamiento en solvente y se incubaron en solución de amortiguador de fosfato (PBS, pH 7.4) a 37 °C. Después de intervalos de tiempo preestablecidos, se retiraron las muestras de la solución, se eliminó el exceso de agua superficial con un pañuelo, y se determinó el peso de las muestras húmedas, con una balanza analítica. A continuación, se secaron las muestras a 40 °C bajo vacío hasta peso constante, donde después las muestras fueron pesadas nuevamente.

25 Para estudios de liberación *in vitro*, se prepararon muestras de prueba, sea microesferas cargadas con medicamento o láminas cargadas con medicamento, cortando piezas (algunos cm², 50-60 mg de material) de las películas de moldeamiento en solvente, se incubaron a 37 °C en 3 ml de solución de PBS (pH 7.4) que contenía NaN₃ (0.02% peso/peso). Se tomaron muestras después de 1 y 3 horas el primer día, después todos los días durante la primera semana y finalmente una vez por semana. En el caso de láminas, se retiraron cuidadosamente las muestras de prueba de la solución amortiguadora y se colocaron en amortiguador fresco, cada vez que se tomaba una muestra. En el caso de microesferas, las muestras de pruebas fueron sometidas a centrifugación (4000 rpm, 5 min) y se recolectó el sobrenadante. Se suspendieron entonces nuevamente las microesferas en el amortiguador de incubación, como se describió anteriormente. En soluciones de muestra que contenían acetato de leuprolide se analizó el contenido de medicamento usando RP-HPLC acoplado a un detector UV (columna RP-C18, 250 x 4.6 mm, partículas de 5 μm, λ 220 nm [acetato de leuprolide] = 10-200 μg/ml (en PBS), eluyentes: A) ácido fosfórico 0.04% (85%) en agua; B) ácido fosfórico 0.04% en acetonitrilo, gradiente A/B 95:5 a 50:50 en 20 min, rata de flujo 1 ml/min, volumen inyectado 20 μl). Las muestras que contenían dextrano FITC fueron analizadas mediante fluorimetría usando un lector de microplacas (exc. 493 nm, em 515 nm, [Dextrano FITC] = 0.25-10 μg/ml. Las muestras con progesterona fueron analizadas mediante espectrofotometría UV (248 nm). Se calculó indirectamente la carga de medicamento en las microesferas a partir de la cantidad de medicamento hallado en la solución PVA así como en las diferentes soluciones de lavado. Se realizó la determinación cuantitativa del medicamento que no estaba encapsulado, usando los métodos analíticos descritos anteriormente.

35

40

Ejemplos de síntesis de prepolímeros:

Ejemplo 1: prepolímero de poli(glicólido-ε-caprolactona) (M_n=2000): (GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀

45 Se introdujeron 70.90 gramos (0.611 mol) de glicólido (Purac, Países Bajos) en un matraz de tres cuellos bajo atmósfera de nitrógeno y se secó bajo vacío a una presión inferior a 0,01 mbar y a 45°C por al menos 8 horas. Se secó ε-caprolactona (Acros, Bélgica) sobre CaH₂ y se destiló bajo presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 68.57 gramos (0.600 mol) de ε-caprolactona bajo un flujo de nitrógeno. Se añadieron 6.55 gramos (72.7 mmol) de 1,4-butanodiol (Acros, destilado de tamices en moleculares de 4 Å después de secar por 8 horas). Se añadieron 68.2 mg octoato estannoso (Sigma Corp) (M/I=7628:1). Se agitó la mezcla magnéticamente y reaccionó a 130 °C durante 168 horas, donde después se observó una conversión completa de monómero.

50

Se obtuvo un prepolímero amorfo terminado en hidroxilo con una relación glicólido-ε-caprolactona de 51:49 y con una T_g de -35 °C

Ejemplo 2: prepolímero de poli(glicólido-D,L-lactida) (M_n=2000): (GA₅₀LA₅₀)₂₀₀₀

Se introdujeron 90.67 gramos (0.638 mol) de DL-lactida (Purac, Países Bajos) y 76.40 gramos (0.658 mol) de glicólido (Purac, Países Bajos) dentro de un matraz de tres cuellos bajo atmósfera de nitrógeno y se secó bajo vacío a una presión inferior a 0,01 mbar y a 45°C por al menos 8 horas. Se añadieron 7.77 gramos (86.2 mmol) de 1,4-butanodiol (véase ejemplo 1 para purificación). Se agregaron 77.3 mg de octoato estannoso (Sigma Corp) (M/I=7364:1). Se agitó la mezcla magnéticamente y reaccionó a 130 °C durante 168 horas donde después se observó una conversión completa de monómero. Se obtuvo un prepolímero amorfo con una relación DL-lactida : glicólido de 51:49 y con una Tg de 21°C.

Ejemplo 3: prepolímero de poli(DL-lactida) (Mn=4000): (LA)₄₀₀₀

Se introdujeron 171.83 gramos (1.209 mol) DL-lactida (Purac, Países Bajos) en un matraz de tres cuellos bajo atmósfera de nitrógeno y se secó bajo vacío a una presión inferior a 0,01 mbar y a 45°C por al menos 8 horas. Se añadieron 3.97 gramos (44.0 mmol) de 1,4-butanodiol (véase ejemplo 1 para purificación). Se agregaron 84.1 mg de octoato estannoso (Sigma Corp) (M/I=6038). Se agitó la mezcla magnéticamente y reaccionó a 130 °C durante 168 horas, donde después se observó una conversión completa de monómero. Se obtuvo un prepolímero amorfo con una Tg de 35°C.

Ejemplo 4: prepolímero de poli(glicólido-ε-caprolactona) iniciado con PEG600 (Mn=1200): (GA₅₀CL₅₀PEG₆₀₀)₁₂₀₀

Se introdujeron 16.57 gramos (0.143 mol) de glicólido (Purac, Países Bajos) en un matraz de tres cuellos bajo atmósfera de nitrógeno y se secó al vacío a una presión inferior a 0,01 mbar y a 45°C por al menos 8 horas. Se secó ε-caprolactona (Acros, Bélgica) sobre CaH₂ y se destiló bajo presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 15.76 gramos (0.138 mol) de ε-caprolactona bajo un flujo de nitrógeno. Se mezclaron la ε-caprolactona y el glicólido a 60°C. Se añadieron 32.27 gramos (53.8 mmol) de PEG600 (Merck, secado al vacío a 0,008 mbar) por al menos 8 horas a 90°C). Después de esto, se agitó magnéticamente la mezcla a una temperatura de 140°C hasta que la mezcla se tornó homogénea. Se agregaron 14.1 mg de octoato estannoso (Sigma Corp) (M/I=8069:1). Se continuó la reacción durante 168 horas a 140 °C, donde después se observó una conversión completa de monómero. Se determinó la Tg del prepolímero mediante DSC y fue -49 °C. Se obtuvo un prepolímero iniciado con PEG con una relación glicólido-ε-caprolactona de 51:49.

Ejemplos de síntesis de copolímeros de multibloque unidos a uretano:

Ejemplo 5: método general de polimerización a granel de copolímeros de multibloque unidos a uretano

Se calentaron los prepolímeros a 70-130°C hasta que se tornaron líquidos. Se pesaron las cantidades apropiadas (% peso/peso) de los prepolímeros dentro de una ampolla de vidrio dotada con entrada de nitrógeno y un agitador magnético. Se calentó el contenido de la ampolla a 80-110°C y se agitó mecánicamente hasta que la mezcla de prepolímero se tornó homogénea. Bajo vigorosa agitación se añadió un equivalente de 1,4-butanodiisocianato (Bayer, Alemania, destilado a presión reducida). Se bajó entonces la temperatura a 80°C. Cuando la mezcla se tornó demasiado viscosa, se detuvo la agitación (entre 0.5 - 1.5 horas) donde después se continuó el calentamiento por un periodo de 24 horas al máximo. Se enfrió la ampolla a temperatura ambiente y se aisló el contenido de la ampolla, disolviendo el polímero en cloroformo. Se filtró la solución de polímero usando un filtro de vidrio, después de lo cual se precipitó la solución en etanol. Se recolectó el polímero, se secó al vacío (40°C) hasta peso constante y entonces se almacenó en un empaque sellado a 4°C.

Ejemplo 6: copolímeros de multibloque 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ unidos a uretano

El polímero fue preparado de acuerdo con el método dado en el ejemplo 5. Se precalentó a 70 °C el prepolímero (GA/CL) del ejemplo 1 hasta que se tornó más líquido; se precalentó a 130 °C el prepolímero DLLA del ejemplo 3. Se introdujeron los prepolímeros en la ampolla de vidrio en una relación 50/50 % peso/peso. La temperatura y tiempo de reacción fueron 80°C y 20 horas, respectivamente. La viscosidad intrínseca del polímero fue 0.9 dl/g.

Ejemplo 7: método general de polimerización en solución de copolímeros de multibloque unidos a uretano.

Se calentaron los prepolímeros a 70-130°C hasta que se tornaron líquidos. Se pesaron las cantidades apropiadas (% peso/peso) de los prepolímeros dentro de un matraz de tres cuellos equipado con entrada de aire y un agitador magnético. Se calentaron los prepolímeros hasta 80°C y se disolvieron en 1,4-dioxano recientemente destilado (destilado desde sodio) para obtener una solución de 50-80 % en peso de prepolímero. Se agitó mecánicamente la solución, hasta que se tornó homogénea. Bajo vigorosa agitación se agregó un equivalente de 1,4-butanodiisocianato (Bayer, Alemania, destilado a presión reducida). Cuando la mezcla se tornó viscosa (en el lapso de unos minutos) se diluyó la solución con una pequeña cantidad de solvente. Se repitió este proceso cada vez que la solución se tornó viscosa. Se agitó la solución diluida con una concentración de 30-40 % en peso a 80 °C por un periodo de 24 horas al máximo. Se diluyó la solución hasta 5-10 % en peso y se enfrió a temperatura

ambiente. Se añadieron unas gotas de i-propanol para extinguir los grupos isocianato que no habían reaccionado. Se precipitó la solución de polímero en un exceso de agua. Se recolectó el polímero, se lavó con agua, se congeló y a continuación se liofilizó. Finalmente, se secó al vacío el polímero hasta peso constante y luego se almacenó en un empaque sellado a 4°C.

5 **Ejemplo 8: copolímeros de multibloque 50(GA₅₀LA₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ unidos a uretano**

El polímero fue preparado de acuerdo con el método dado en el ejemplo 7. Se precalentaron a 130 °C el prepolímero (GA/LA) del ejemplo 2 y el prepolímero DLLA del ejemplo 3, hasta que se tornaron más líquidos. Se introdujeron los prepolímeros en el matraz de tres cuellos en una relación 50/50 % peso/peso y se diluyeron con 1,4-dioxano hasta una solución 70 % en peso. Después de la adición de 1,4-butanodisocianato, se diluyó la mezcla de reacción con 1,4-dioxano hasta 35 % en peso en un periodo de 1 hora. La temperatura y el tiempo de reacción fueron 80°C y 24 horas, respectivamente. La viscosidad intrínseca del polímero fue 1,2 dl/g.

15 **Ejemplo 9: copolímeros de multibloque 20(GA₅₀CL₅₀PEG600)₁₂₀₀-80(GA₅₀LA₅₀)₂₀₀₀ unidos a uretano**

El polímero fue preparado de acuerdo con el método dado en el ejemplo 7. Se precalentó a 60 °C el prepolímero (GACLPEG600) del ejemplo 4 hasta que se tornó más líquido; se precalentó a 130 °C el prepolímero (GALA) del ejemplo 2. Se introdujeron los prepolímeros en el matraz de tres cuellos en una relación 20/80 % peso/peso y se diluyeron con 1,4-dioxano hasta una solución 70 % en peso. Después de la adición de 1,4-butanodisocianato, se diluyó la mezcla de reacción hasta 40 % en peso en un periodo de 1 hora. La temperatura y el tiempo de reacción fueron 80°C y 22 horas, respectivamente. La viscosidad intrínseca del polímero fue 0,75 dl/g.

Ejemplos de preparación de microesferas y películas cargadas con medicamento:

20 **Ejemplo 10: microesferas de 50(GA₅₀L₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L LA)₄₀₀₀ cargadas con acetato de leuprolide**

Se prepararon microesferas cargadas con acetato de leuprolide (LeuAc) usando un método de evaporación de solvente de emulsión doble agua-en-aceite-en-agua (w/o/w). Se añadieron 10 ml de una solución acuosa de 25 mg de LeuAc/ml a una solución de 1 g de copolímero 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L LA)₄₀₀₀ en 10 ml de diclorometano. Mediante vigorosa agitación de esta mezcla con un Ultra Turrax (19,000 rpm por 30 segundos), se obtuvo una emulsión agua-en-aceite-estable. Se añadió gota a gota la emulsión agua-en-aceite estabilizada, a una tasa de aproximadamente 5 ml/min, a 900 ml de una solución filtrada de polivinil alcohol 3% (PVA 4-88, Mw=22.000), mientras se agitaba esta última a una tasa de 400 rpm. Después de que se añadió la emulsión agua en aceite, se aplicó vacío (800 mbar) por 4 horas conduciendo a la evaporación del diclorometano. Se mantuvo la temperatura de la solución de PVA entre 2-5 °C y se mantuvo constante la velocidad de agitación a 400 rpm. Se colocó entonces la mezcla dentro de un vaso de vidrio para permitir que decantaran las microesferas. Se eliminó el exceso de solución de las microesferas y se lavaron las microesferas dos veces con 800 ml de agua desmineralizada enfriada con hielo. Se recolectaron las microesferas, se liofilizaron y luego se almacenaron en el refrigerador. De acuerdo con este método, se obtuvieron microesferas sólidas con un tamaño promedio de partícula (d₅₀) de 50-60 µm. La eficiencia de encapsulación fue 70% (medición indirecta, véanse métodos generales), indicando una carga de 17 % (peso/peso).

35 **Ejemplo 11: microesferas de 25(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 75(D,L LA)₄₀₀₀ cargadas con dextrano FITC**

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 10, se añadió una solución acuosa de dextrano FITC- (270 mg en 5.5 ml de agua) a una solución de copolímero 25(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 75(D,L LA)₄₀₀₀ (1 g en 17 ml de DCM) y seagitó vigorosamente usando un Ultra-Turrax (18,000 rpm, 30 seg). Se añadió lentamente la última emulsión agua-en-aceite a una solución de PVA 5 % mientras se agitaba (400 rpm). Cuando se completó la adición, se aplicó vacío (800 mbar) y se continuó la agitación (400 rpm) por 4 horas para dar microesferas (d₅₀ de 50-60 µm). Se realizó el aislamiento de las microesferas como se describe en el Ejemplo 7. Se obtuvo una eficiencia de encapsulación de 37% y una carga de 10 %.

45 **Ejemplo 12: microesferas de 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ cargadas con progesterona**

Se prepararon microesferas cargadas de progesterona usando un método de evaporación de solvente de emulsión simple aceite-en-agua. Se añadió una cantidad de 250 mg de progesterona a una solución de 1 g de copolímero 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ en 20 ml de diclorometano. La solución resultante fue añadida gota a gota a una tasa de aproximadamente 5 ml/min a 900 ml de una solución filtrada de polivinil alcohol al 3% (PVA 4-88, Mw=22.000), mientras se agitaba a una tasa de 400 rpm. Cuando estuvo completa la adición, se aplicó vacío (800 mbar) por 4 horas conduciendo a la evaporación del diclorometano y el endurecimiento de las microesferas. Se mantuvo la temperatura de la solución de PVA entre 2-5 °C y se mantuvo constante la velocidad de agitación a 400 rpm. El aislamiento de las microesferas fue ejecutado como se describió en el Ejemplo 7. Se obtuvo una eficiencia de encapsulación de 30% y una carga de 7 %.

Ejemplo 13: películas de 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ cargadas con acetato de leuprolide

Se prepararon películas que contenían 20 % (peso/peso) de LeuAc y con un espesor promedio de 80 µm mediante adición de una solución de 146.2 mg de LeuAc en 740 µl de agua (200 mg/ml) a una solución de 739.9 mg de 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ en 7.39 ml de DCM (10% peso/peso). Después de vigorosa agitación con un Ultra Turrax (18,000 rpm, 30 seg), la emulsión de agua-en-aceite obtenida fue moldeada en solvente usando un cuchillo de moldeamiento seguido por liofilización durante la noche.

Ejemplo 14: películas de 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ cargadas con dextrano FITC

Se prepararon películas que contenían 20 % (peso/peso) de dextrano FITC y con un espesor promedio de 80 µm, mediante adición de una solución de 148.8 mg de dextrano FITC en 741.44 µl de agua (200 mg/ml) a una solución de 741.4 mg de 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ en 7.4 ml de DCM (10% peso/peso). Después de vigorosa agitación con un Ultra Turrax (18000 rpm, 30 seg) la emulsión agua-en-aceite obtenida fue moldeada en solvente usando un cuchillo de moldeamiento seguido por liofilización durante la noche

Ejemplo 15: películas de 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ cargadas con progesterona

Se prepararon películas que contenían 24.5 % (peso/peso) de progesterona y con un espesor promedio de 80 µm mediante adición de 185 mg de progesterona a una solución de 750 mg de 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ - 50(D,L-LA)₄₀₀₀ en 7.5 ml de DCM (10% peso/peso). La solución homogénea fue moldeada en solvente usando un cuchillo de moldeamiento.

Resultados y discusión**Resumen:**

Se prepararon copoliésteres de multibloque unidos a uretano, que contienen segmentos o 'bloques' con diferente composición de monómero y donde los segmentos están acoplados por un agente de diisocianato alifático de extensión de cadena, y donde los segmentos están distribuidos aleatoriamente en la cadena de polímero. Los copolímeros de multibloque que contienen 50 % en peso de un segmento de poli(glicólido-ε-caprolactona) (Mn=2000) y 50 % en peso de un segmento de poli(DL-lactida) (Mn=4000) o segmento de poli(DL-lactida-glicólido) (Mn=2000), cuya cadena fue extendida por 1,4-butanodiisocianato, son elastómeros flexibles, amorfos termoplásticos. Este tipo de material parece exhibir excelentes características para la preparación de microesferas inyectables o como recubrimiento para dispositivo médico para elución de medicamento, para la liberación controlada de medicamentos.

Como un material de referencia, mediante extensión de cadena de un tipo de prepolímero, se prepararon terpolímeros unidos a uretano de monómeros de D,L-lactida, ε-caprolactona y glicólido aleatoriamente distribuidos. Estos terpolímeros unidos a uretano tienen un similar contenido de agente de extensión de cadena y composición total de monómeros, pero tienen una distribución diferente de monómero (la cual es homogénea) comparada con los copolímeros de multibloque mencionados anteriormente.

Debido a su distribución aleatoria de monómero, estos terpolímeros GA/LA/CL unidos a uretano poseen diferentes propiedades térmicas y mecánicas, comparados con los copolímeros de multibloque con una distribución de monómero controlada en los dos bloques. Las diferentes propiedades de polímero son causadas por una distribución diferente de monómeros: en un copoliéster de multibloque tal como el copoliéster a base de polilactida y poli(glicólido-ε-caprolactona) (50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀-50(D,L-LA)₄₀₀₀) del Ejemplo 6, la longitud promedio de secuencia de los monómeros será mayor y la distribución de longitud de secuencia será mucho más pequeña que en los terpolímeros unidos a uretano con su distribución "aleatoria" de monómero.

Debido a su distribución controlada de monómero, los dos segmentos en copolímeros de multibloque exhiben diferentes propiedades físicoquímicas, térmicas y mecánicas, lo cual puede conducir a un cierto grado de separación de fases. Por ejemplo, usando calorimetría de barrido diferencial (DSC), se observan dos transiciones térmicas de fase muy distintas (temperatura de transición al vidrio) para copolímeros de multibloque (GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀-(LA)₄₀₀₀. Aunque mediante DSC no pueden detectarse dos transiciones térmicas distintas para todos los copolímeros de multibloque segmentados (por ejemplo (GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀-(GA₅₀LA₅₀)₂₀₀₀), los segmentos son todavía en una cierta extensión de fase separadas, como puede concluirse de la degradación bifásica (pérdida de masa versus tiempo) característica de este polímero. Usando DSC, la separación de fase puede ser observada sólo para copolímeros de multibloque compuestos por segmentos con dos transiciones térmicas muy distintas, pero los datos de degradación *in vitro* suministran evidencia de que los copolímeros de multibloque con sólo una transición térmica como se observa por DSC, tienen todavía una (micro)fase separada.

Debido a la morfología de fase separada y diferente composición de monómero de los segmentos de copolímero

de multibloque, los medicamentos encapsulados en este tipo de copolímeros de multibloque pueden ser distribuidos homogéneamente sobre estas dos fases, y/o pueden ser liberados a diferentes ratas de estas diferentes fases, debido a diferencias en características de permeabilidad y degradación de los segmentos. Como una consecuencia, ambos perfiles de liberación bifásico y lineal pueden ser obtenidos fácilmente mediante modificación de la composición de monómeros de los segmentos.

Con máxima probabilidad, los terpolímeros unidos a uretano se comportan de manera muy diferente en aplicaciones de liberación de medicamento que los copolímeros segmentados de multibloque con secuencia controlada de monómeros.

Los polímeros con una morfología separada no física, tales como el terpolímero unido a uretano, realmente exhiben una fase con propiedades que representan el promedio de las de los diferentes compuestos de los que está constituidos, es decir por ejemplo sólo una temperatura de transición al vidrio en lugar de dos temperaturas de transición al vidrio como se observa para los copolímeros de fase separada de multibloque, o sólo una rata de degradación promedio para la fase completa en lugar de dos ratas de degradación separadas para las dos distintas fases. En consecuencia, estos polímeros no exhiben fases con diferente permeabilidad y ratas de liberación.

Resultados:

Efecto de la composición, contenido y longitud de prepolímero, en las propiedades de copolímeros de multibloque.

Se prepararon copoliésteres de multibloque unidos a uretano con estructura (ab)_r consistente en dos segmentos con diferente composición de monómero. Por ejemplo, se prepararon un segmento de poli(glicólido-ε-caprolactona) con o sin PEG, en combinación con un segmento de poli(D,L-lactida) o poli(D,L-lactida-glicólido). La tabla 1 muestra la composición y las propiedades térmicas de los prepolímeros de los cuales se prepararon estos copolímeros de multibloque.

Tabla 1: propiedades térmicas de prepolímeros

Prepolímero	Tg 1 ^{er} barrido (°C)
(LA)4000	35
(LA ₅₀ GA ₅₀) ₂₀₀₀	21
(GA ₅₀ CL ₅₀) ₂₀₀₀	-35
(GA ₅₀ CL ₅₀ PEG600)1200	-49
(GA ₅₀ CL ₅₀ PEG1000)2000	-49
(GA ₅₀ LA ₂₆ CL ₂₄)2060	-8
(GA ₂₇ LA ₄₅ CL ₂₈)2565	-6

La tabla 2 da una visión de conjunto de la composición, viscosidad intrínseca (IV) y propiedades térmicas de los diferentes terpolímeros unidos a uretano con distribución aleatoria de monómero, y copolímeros de multibloque unidos a uretano, compuestos de dos segmentos con diferente composición de monómero. Las entradas 1-6 representan copolímeros de multibloque sin PEG, mientras las entradas 9-12 representan copolímeros de multibloque con PEG en uno de los segmentos. Para comparación, se muestran terpolímeros unidos a uretano (entradas 7, 8) preparados mediante extensión de cadena de terpolímeros compuestos por glicólido, lactida y ε-caprolactona con 1,4-butanodiisocianato (BDI). Los terpolímeros unidos a uretano así obtenidos tienen una distribución aleatoria de monómero con una composición similar de GA/CL/LA a la de los copolímeros segmentados de multibloque, compuestos de dos diferentes prepolímeros con una distribución controlada de monómero. El peso molecular de los "terpolímeros" aleatorios fue elegido de modo que los terpolímeros unidos a uretano tenían un contenido similar de BDI que los copolímeros segmentados de multibloque con los cuales se comparan.

Tabla 2: composición, viscosidad intrínseca y propiedades térmicas de copoliésteres de multibloque unidos a uretano y terpolímeros

Nr	Relación de prepolímero (peso/peso %) en polímero	Contenido (peso/peso%)		Relación de monómero (mol/mol/mol)			IV (dl/g)	Tg 1 ^{er} barrido (°C)	Tg 2 ^o barrido (°C)
		PEG	BDI	GA	LA	CL			

0	100[LA ₄₀₀₀]	-	3	0	1	0	-	45,7	47,7
1	27(GA ₅₀ CL ₅₀) ₂₀₀₀ -73(LA) ₄₀₀₀	-	4	1	6	1	1,32	19,9	21,4
2	51(GA ₅₀ CL ₅₀) ₂₀₀₀ -49(LA) ₄₀₀₀	-	5	1	2	1	0,91	-11,9/29,4	-7/24
3	76(GA ₅₀ CL ₅₀) ₂₀₀₀ -24(LA) ₄₀₀₀	-	6	1	0,6	1	0,84	-13,3/31,3	-8,7
4	26(GA ₅₀ CL ₅₀) ₂₀₀₀ - 74(LA ₅₀ GA ₅₀) ₂₀₀₀	-	7	4	3	1	0,45	14,6	18,3
5	49(GA ₅₀ CL ₅₀) ₂₀₀₀ - 51(LA ₅₀ GA ₅₀) ₂₀₀₀	-	7	2	1	1	0,75	2,7	5,1
6	75(GA ₅₀ CL ₅₀) ₂₀₀₀ - 25(LA ₅₀ GA ₅₀) ₂₀₀₀	-	7	4	1	3	0,92	-8,2	-10,7
7	100(GA ₅₀ LA ₂₆ CL ₂₄) ₂₀₆₀	-	7	50	26	24	0,62	6,1	11,7
8	100(GA ₂₇ LA ₄₅ CL ₂₈) ₂₅₈₅	-	5	27	45	28	0,67	7,1	9,5
9	31(GACLPEG600) ₁₂₀₀ -69(LA) ₄₀₀₀	14.8	6	1	10	1	1,31	11,7	6,8
10	51(GACLPEG600) ₁₂₀₀ -49(LA) ₄₀₀₀	23.5	7	1	4	1	1,10	-21,4	-23,9
11	27(GACLPEG1000) ₂₀₀₀ - 73(LA) ₄₀₀₀	13.5	4	1	9	1	0,61	15,6	11,1
12	53(GACLPEG1000) ₂₀₀₀ - 47(LA) ₄₀₀₀	26.5	5	1	4	1	0,91	-24	-24

Propiedades térmicas

Los copolímeros de multibloque unidos a uretano compuestos de un segmento de poli(glicólido-ε-caprolactona) iniciado por un diol o PEG por un lado y un segmento de poli(D,L-lactida) o poli(D,L-lactida-glicólido) por el otro eran completamente amorfos (Tabla 2). No se presentó PEG cristalino en los prepolímeros (Tabla 1) y copolímeros con prepolímeros iniciados con PEG600 así como PEG1000.

En general, la temperatura de transición al vidrio de los copolímeros de multibloque unidos a uretano aumenta con un mayor contenido de lactida mientras T_g desciende con el aumento de contenido de ε-caprolactona. Cuando se usa como iniciador PEG, la temperatura de transición al vidrio es inferior a la de los copolímeros de multibloque compuestos únicamente por prepolímeros iniciados por butanodiol.

La mayoría de los copolímeros de multibloque unidos a uretano de Tabla 2 exhibe solo una temperatura de transición al vidrio en el primer barrido. Sin embargo, los copolímeros (GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀-(D,L-LA)₄₀₀₀ de multibloque con un contenido de poli(D,L-lactida) de 50% y 25% (entradas 2 y 3 en la Tabla 2) tienen dos diferentes transiciones al vidrio, una primera T_g alrededor de -12 °C y una segunda alrededor de 30 °C.

La última T_g es el resultado de la fase rica en poli(DL-lactida). Sin embargo, esta temperatura de transición al vidrio es inferior a la del copolímero de multibloque que se basa completamente en poli(DL-lactida) de cadena extendida: entrada 1 de la Tabla 2. Este copolímero tiene una T_g de 48 °C. La segunda T_g menor del copolímero de multibloque es causada por la mezcla parcial de fase de los dos segmentos de prepolímero. El copolímero con una relación 50/50 de los dos prepolímeros (entrada 2) muestra también dos transiciones de fase en el segundo barrido. Esto demuestra claramente que existe una cierta extensión de separación de fase de los segmentos presentes en los copolímeros amorfos que contienen segmentos de poli(D,L-lactida).

Los polímeros de la Tabla 2 con un segmento de poli(glicólido-DL-lactida) (entradas 4, 5 y 6) no muestran este comportamiento térmico. Esto puede explicarse por el hecho de que los monómeros están distribuidos de manera mucho más aleatoria en el copolímero: el glicólido está presente en ambos segmentos y estos segmentos pueden tornarse más compatibles uno con otro.

Cuando se comparan las propiedades térmicas de los copolímeros de multibloque con dos segmentos diferentes, con las de los terpolímeros unidos a uretano con una composición similar de monómeros pero distribuidos de modo aleatorio, las T_g's observadas no son las mismas. Son Ejemplos las entradas 5 y 7 de la Tabla 2 que tienen una relación GA:LA:CL de 2:1:1 y entradas 2 y 8 con una relación de monómero de 1:2:1.

Mientras el copolímero de la entrada 2 tiene separación de fase (como se muestra por sus dos T_g's), el terpolímero aleatorio de cadena extendida de la entrada 8 con la misma composición de monómero que el copolímero 2, tiene sólo una T_g. Esta es una ilustración de polímeros con una composición similar, que tienen diferentes propiedades térmicas, un efecto que puede ser creado por la presente tecnología de copolímero de multibloque.

También, el terpolímero de la entrada 7 tiene una mayor Tg que la del copolímero de multibloque con la misma composición pero con una longitud de secuencia de monómero controlada (entrada 5), lo cual implica que las propiedades térmicas están determinadas no sólo por la composición de monómero, sino también por su distribución en la cadena de polímero.

5 Los copolímeros segmentados que comprenden dos prepolímeros diferentes con longitudes de secuencia de monómero controladas, pueden ser más adecuados para aplicaciones de liberación de medicamento, que los copolímeros basados en un prepolímero con una distribución aleatoria de monómero, debido a su separación de (micro)fase. Aunque la mayoría de los copolímeros segmentados de multibloque pueden estar caracterizados por sólo una transición de fase térmica (la cual a veces es muy amplia y parece un traslape de más transiciones de fase), los segmentos pueden tener una mayor o menor separación de fase. La separación de fase puede ser observada solamente de manera clara para copolímeros con una composición muy particular, mediante técnicas de análisis térmico estándar tales como DSC, pero esto no indica que la separación de fase no ocurra en otros copolímeros donde se observa sólo una transición térmica. Mediante el uso de otros métodos analíticos, puede observarse con mayor probabilidad la separación de fase.

10 Aunque se observan dos Tg's distintivas para copolímeros de multibloque que comprenden solo segmentos de poli(lactida) con Mn =4000 (entradas 2 y 3 de la Tabla 2), no se observa este comportamiento para copolímeros similares con segmentos más pequeños de poli(lactida), por ejemplo segmentos con Mn = 2000. Los copolímeros de multibloque con un prepolímero de poli(D,L-lactida) con un peso molecular de 5000-7000 muestran una separación de fase incluso mejor, dado que la transición de fase se torna más clara con el incremento en la longitud del segmento de poli(lactida). La Tg es hallada alrededor de 35°C, lo cual es unos pocos grados más alta que la de un copolímero que contiene segmentos de poli(D,L-lactida) con Mn=4000. Esto indica que pueden ajustarse las propiedades térmicas (y por ello también otras propiedades) variando los pesos moleculares de prepolímero. Además, el cambio en la longitud de segmento altera el contenido de iniciador y agente de extensión de cadena, lo cual afecta también las propiedades térmicas. Así, cambiando la longitud de los prepolímeros, pueden cambiarse las propiedades del copolímero mientras se mantiene la misma composición de monómero. Esto no es posible con los copolímeros de multibloque de la técnica anterior.

15 Este método es aplicable únicamente a los copolímeros de multibloque con una distribución aleatoria de segmentos (estructura (ab)r). En copolímeros de multibloque con segmentos alternantes de prepolímero (por ejemplo con estructura (ab)n), la composición de monómeros cambiará cuando cambie la longitud de los segmentos. Dependiendo del tipo de aplicación, pueden obtenerse las propiedades deseadas tales como tiempo de degradación, comportamiento de hinchamiento o propiedades de liberación, eligiendo la combinación correcta de composición de prepolímero, longitud de prepolímero y relación de prepolímeros en el copolímero final de multibloque. Por ello, se prefieren altamente los copolímeros de multibloque con segmentos distribuidos aleatoriamente.

35 Propiedades mecánicas

En las figuras 1a y 1b se compara el comportamiento de ensayo de tracción de copolímeros de multibloque unidos a uretano con distribución controlada de monómeros, con el comportamiento de ensayo de tracción de terpolímeros unidos a uretano con una distribución aleatoria de monómero. Tanto el contenido de agente de extensión de cadena (BDI) y contenido total de monómero (porcentajes de GA, LA y CL) de los copolímeros de multibloque con distribución aleatoria y controlada de monómero, son similares. La Tabla 3 muestra los resultados de la prueba mecánica.

La figura 1a muestra el comportamiento de ensayo de tracción de copolímeros con entradas números 2 y 8 de la Tabla 2. Se muestra claramente que el comportamiento mecánico de estos polímeros es significativamente diferente. El copolímero de multibloque que consiste en dos segmentos diferentes, es decir 50% (peso/peso) de segmentos de poli(lactida) con Mn de 4000 y 50% (peso/peso) de segmento de poli(glicólido-caprolactona) con Mn de 2000 (entrada número 2) tiene una estructura separada de fase, lo cual es demostrado por la presencia de dos temperaturas separadas de transición al vidrio: Tg1 = -11.9 °C, Tg2 = +29.4 °C. Dado que esta primera temperatura de transición de fase está por debajo de temperatura ambiente y la segunda transición térmica se encuentra a una temperatura por encima de la temperatura de prueba mecánica (la cual es temperatura ambiente) este copolímero se comporta como un elastómero. Debido a la separación de fase que da como resultado una morfología con dominios "duros" y "blando", se obtiene un copolímero elastomérico de multibloque con un módulo y fuerza de tensión mayores, comparados con los de los terpolímeros unidos a uretano que consisten sólo en un segmento con una distribución aleatoria de monómeros (100(GA₅₀LA₂₅CL₂₅)₂₅₆₅).

La figura 1b muestra el comportamiento de ensayo de tracción de copolímeros con entradas números 5 y 7 de la Tabla 2. Se muestra claramente que el comportamiento mecánico de ambos polímeros es similar.

El copolímero de multibloque de la figura 1b con entrada número 5 que comprende dos segmentos diferentes de prepolímero (GA/CL y GA/LA) y que tiene sólo una Tg por debajo de temperatura ambiente, tiene un comportamiento de ensayo de tracción comparable al del terpolímero completamente aleatorio unido a uretano (entrada número 7). Obviamente, la diferencia en distribución de monómeros de los dos polímeros de la figura, 1b no es lo suficientemente grande para dar como resultado propiedades mecánicas diferentes. Las propiedades mecánicas de copolímeros segmentados dependen por ello de la diferencia de propiedades individuales de ambos segmentos y son una buena herramienta para predecir la separación de fases. Sin embargo, estos resultados no implican que una transición de fase térmicamente observable sea un prerrequisito para obtener tal diferencia en las propiedades mecánicas.

- 5
- 10 Tabla 3: Propiedades mecánicas de copolímeros de multibloque con distribución controlada de monómeros y de terpolímeros unidos a uretano.

Polímero	Relación GA/LA/CL	Tg 1er barrido	Tg 2º barrido	Módulo	Carga máxima de tensión @	Tensión de fluencia @	Ruptura de cuerda @	Ruptura de tensión @
	(-)	(°C)	(°C)	(MPa)	(MPa)	(MPa)	(%)	(MPa)
Copolímeros de multibloque con distribución controlada de monómeros								
50(DLLA) ₄₀₀₀ -50(GA/CL) ₂₀₀₀	1:2:1	- 12/2 9	-7/24	4.6	1.8	0.7	1455	1.8
50(GA/LA) ₂₀₀₀ -50(GA/CL) ₂₀₀₀	2:1:1	2,7	5,1	0.6	-	0.3	-	-
Terpolímeros con distribución aleatoria de monómeros								
100(GA/LA/CL) 2565	1:2:1	7.1	9,5	1.0	-	0.4	-	-
100(GA/LA/CL) 2060	2:1:1	6.1	11,7	1.6	-	0.4	-	-

Comportamiento de degradación *in vitro* de copolímeros de multibloque

Copolímeros de multibloque sin fragmentos PEG

- 15 La figura 2 muestra el comportamiento de degradación expresado mediante pérdida de masa de las muestras de prueba, de los copolímeros de multibloque. La figura muestra claramente cómo ambos segmentos contribuyen al comportamiento de pérdida total de masa de los copolímeros de multibloque.

Hasta 4 semanas 50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ y 50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA/GA)₂₀₀₀ exhiben similar comportamiento de degradación, caracterizado por una pérdida de masa de sólo 1-2 % peso/peso. Mientras la pérdida de masa de los MBCP con los segmentos rígidos (LA)₄₀₀₀ continuó con la misma tendencia hasta las 8 semanas, los MBCP con los segmentos duros (LA/GA)₂₀₀₀ más flexibles (con una Tg significativamente menor que el segmento (LA)₄₀₀₀) mostraron una rápida pérdida de masa de 60% entre 5-8 semanas. Después de esta rápida pérdida de masa se observó un valor meseta de 40% de masa restante, hasta 14 semanas. Alrededor de 14 semanas continuó la pérdida de masa. Desde las 14 semanas en adelante, el perfil de pérdida de masa de los MBCP con el segmento (GA/LA)₂₀₀₀ fue comparable con el de los MBCP con el segmento (LA)₄₀₀₀.

Contrario a este comportamiento bifásico de pérdida de masa de 50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA/GA)₂₀₀₀, la pérdida de masa del copolímero 50(GA/CL)₂₀₀₀- 50(LA)₄₀₀₀ de multibloque mostró un patrón suave y gradual. Puede concluirse de esto que las ratas de degradación de los segmentos LA y GA/CL son similares en orden de magnitud. La mayor rata de degradación de las unidades de glicólido, comparadas con lactida, es contrarrestada probablemente por la menor rata de degradación de unidades de caprolactona comparada con lactida.

Puesto que ambos copolímeros de multibloque tienen un segmento idéntico, es decir (GA/CL)₂₀₀₀, la diferencia en el comportamiento de pérdida de masa inducido por la degradación, es causada por la composición química diferente del segundo segmento. Por ello, la rápida pérdida de masa observada entre las semanas 5 y 8 para

50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA/GA)₂₀₀₀ se origina obviamente de la degradación preferencial del segmento (GA/LA)₂₀₀₀. Debido a la incorporación de las unidades más hidrolizables de glicólido, los segmentos (GA/LA)₂₀₀₀ en 50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA/GA)₂₀₀₀ se degradan más rápido que los segmentos LA₄₀₀₀ en 50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀.

5 Una vez los segmentos (GA/LA)₂₀₀₀ se han degradado tanto que no se forman más fragmentos solubles, se inhibe temporalmente la pérdida adicional de masa de los copolímeros 50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA/GA)₂₀₀₀ de multibloque, en la medida en que la rata de degradación del segmento (GA/CL)₂₀₀₀ es más baja que la del segmento (GA/LA)₂₀₀₀ y la degradación no ha resultado ya en la formación de productos solubles de degradación originados en el segmento (GA/CL)₂₀₀₀. Sólo alrededor de las 14 semanas la degradación de los segmentos GA/CL₂₀₀₀ ha continuado lo suficiente como para formar productos solubles de degradación, dando como resultado 10 una pérdida adicional de masa. El patrón bifásico de degradación de 50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA/GA)₂₀₀₀ suministra evidencia de separación de fase de microdominio. Obviamente, los segmentos (GA/LA)₂₀₀₀ se degradan a una rata mayor que los segmentos (GA/CL)₂₀₀₀.

Copolímeros de multibloque con PEG

15 Debido a su carácter hidrófobo, los copolímeros de multibloque unidos a uretano basados en segmentos compuestos de lactida, glicólido y/o caprolactona absorben sólo pequeñas cantidades de agua. Ellos pueden ser caracterizados como polímeros no hinchables. Sin embargo, mediante la introducción de fragmentos más hidrofílicos, pueden obtenerse polímeros hinchables. Pueden obtenerse copolímeros de multibloque con un segmento hidrofílico, hinchable en agua en combinación con un segmento más hidrófobo no hinchable, mediante la introducción de PEG dentro de uno de los prepolímeros. Mediante la variación de la composición y contenido de 20 ambos segmentos, pueden controlarse el grado de hinchamiento y rata de degradación de estos copolímeros de multibloque, y en consecuencia pueden modificarse las características de liberación.

Los copolímeros de multibloque unidos a uretano compuestos de un segmento de glicólido-caprolactona iniciados por PEG y un segmento de lactida (es decir 30(GA₅₀CL₅₀PEG600)₁₂₀₀-70(LA)₄₀₀₀ y 50(GA₅₀CL₅₀PEG600)₁₂₀₀-50(LA)₄₀₀₀, entradas 9 y 10 de la Tabla 2, tienen características de degradación altamente interesantes. Debido a 25 los segmentos hidrofílicos que contienen PEG, los copolímeros de multibloque, que contienen 15% y 25 % de PEG respectivamente, absorben cantidades significativas de agua (Figura 3). Cuanto mayor sea el contenido de PEG, mayor será la rata de absorción de agua. La Figura 2 muestra además que el contenido de "equilibrio" de agua en el período de 2-6 semanas es inversamente proporcional al contenido inicial de PEG del copolímero de multibloque. El copolímero con 15% de PEG tuvo un contenido de "equilibrio" de agua de aproximadamente 45-30 50%, mientras que el copolímero con 25% de PEG tuvo un contenido de "equilibrio" de agua de aproximadamente 35%.

De manera concurrente con la absorción de elevadas cantidades de agua, el copolímero de multibloque 30(GA/PEG600/CL)₁₂₀₀-70(LA)₄₀₀₀ que contiene PEG, se degrada (Figura 3). La degradación se caracterizó por un perfil bifásico de pérdida de masa. Inicialmente, de 0-10 semanas, la pérdida de masa fue lenta pero lineal debido 35 a la degradación rápida de los segmentos (GA/PEG600/CL) y liberación de fragmentos ricos en PEG600, desde el polímero (pérdida de masa a las 8 semanas: 16.5%; contenido total de PEG: 15 % peso/peso). Después de 10 semanas, aumentó la rata de pérdida de masa y el perfil de pérdida de masa fue muy similar al de 50(GA/CL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ con el mismo segmento (LA)₄₀₀₀.

La figura 3 muestra claramente que el copolímero de multibloque con 25% de PEG se degrada de manera 40 significativa con mayor rapidez que el copolímero con 15% de PEG, pero nuevamente se observa un perfil bifásico de pérdida de masa.

Se obtiene una rata de degradación significativamente mayor, expresada como pérdida de masa vs. tiempo, cuando se reemplaza PEG600 por PEG1000, pero manteniendo constante el porcentaje en peso total de PEG (no se muestran estos resultados). Los copolímeros de multibloque con 25 % peso/peso de PEG1000 absorben muy 45 rápidamente grandes cantidades de agua, pero en unas pocas horas los copolímeros comienzan a desintegrarse/fragmentarse. Esto es causado por la elevada rata de absorción de agua y por una mayor solubilidad de segmentos que contienen PEG1000 de bajo peso molecular, comparados con aquellos fragmentos que contienen PEG600. Por variación del contenido de PEG y el peso molecular de los fragmentos de PEG, puede ajustarse el perfil de pérdida de masa de polímeros (GA₅₀CL₅₀ PEG)-(LA₄₀₀₀) segmentados unidos a uretano.

50 Características de microesferas preparadas

Tanto el método de evaporación de solvente de doble emulsión agua-en-aceite-en-agua usado para la preparación de acetato de leuprolide y microesferas cargadas con dextrano FITC así como el método de evaporación de solvente de emulsión simple aceite-en-agua usado para preparar microesferas cargadas con progesterona, dieron 55 microesferas con baja porosidad superficial como se observó a partir de fotografías por microscopía de barrido de electrones. El tamaño promedio de partícula de las microesferas varió de 40 a 100 micrómetros, como se observó

mediante mediciones de tamaño de partículas con el contador Coulter.

Además, se observó que las microesferas de 50(GACL)₂₀₀₀]50(LA₄₀₀₀) no eran adherentes y podían ser suspendidas con facilidad nuevamente, lo cual es considerado una ventaja importante comparado con microesferas compuestas de lactida-caprolactona (relación 50/50) las cuales tienden a adherirse una a otra después del secado, haciendo difícil recolectar las microesferas como un polvo suelto.

Características de liberación in vitro de copoliésteres (GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀-LA₄₀₀₀ y (GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀-(LA₅₀GA₅₀)₂₀₀₀ de multibloque

La liberación de los ampliamente aplicados copolímeros de poli(glicólido-lactida) y poli(DL-lactida-ε-caprolactona) (PLACL) ocurre generalmente de acuerdo con una raíz cuadrada del perfil de tiempo, es decir se obtiene una curva lineal de liberación cuando se hace una gráfica de la liberación acumulada versus la raíz cuadrada del tiempo ($t^{0.5}$).

Para copolímero de PGLA, este comportamiento de raíz cuadrada del tiempo es causado por el hecho de que la liberación del medicamento desde las microesferas está gobernado por la difusión del medicamento disuelto a través de los poros en la microesfera. Debido a la relativamente alta Tg de PGLA, la matriz de PGLA es rígida e impermeable a las moléculas de medicamento. En consecuencia, la liberación puede ocurrir solamente por difusión a través de los poros. Para PLACL, este comportamiento de raíz cuadrada del tiempo es causado por difusión del medicamento disuelto a través de la matriz relativamente permeable, pero que presenta degradación lenta.

En el caso de copolímeros separados de (micro)fase de multibloque unidos a uretano que contienen dos segmentos diferentes, el medicamento está encapsulado en ambas fases amorfas. Debido a las características diferentes de ambas fases respecto a la permeabilidad, capacidad de hincharse y rata de degradación, las ratas de liberación del medicamento encapsulado desde estas dos fases serán diferentes. Por ejemplo, una fase puede liberar el medicamento a una rata significativamente mayor que la otra fase, debido a la mayor degradación o mayor capacidad para hincharse. Una mayor rata de degradación de una de las fases puede ser usada para compensar la creciente distancia de difusión del medicamento encapsulado y de productos de degradación. La composición de ambos segmentos puede ser elegida de modo que puede obtenerse el perfil total deseado de liberación. Esta es una ventaja superior sobre los copolímeros y homopolímeros aleatorios amorfos de la técnica anterior, con sólo una fase térmica.

Liberación de medicamentos modelo desde copolímeros de multibloque

Se estudiaron las características de liberación de los copolímeros de multibloque, mediante el uso de películas cubiertas con medicamento, dado que estas tienen características similares de liberación que las microesferas, pero son de manipulación y análisis más fácil. El espesor de las películas (~ 80 μm) era comparable al diámetro de las microesferas preparadas.

La figura 4 muestra que, excepto por la liberación por explosión, la liberación de progesterona encapsulada desde películas de 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ con carga de medicamento de 24.5% era lineal hasta 10 semanas, mientras la liberación de un copolímero de lactida-caprolactona (50/50, IV = 1 dl/g) con composición aleatoria de monómeros, obedece a la cinética de raíz cuadrada del tiempo.

La liberación de acetato de leuprolide desde películas de 50(GA-CAP)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ (Figura 5) se caracterizó también por un perfil de liberación casi lineal, en combinación con una muy pequeña liberación por explosión. La rata de liberación pareció aumentar ligeramente con el tiempo.

Los perfiles lineales de liberación son causados por una combinación de difusión y degradación en progreso de la matriz de polímero. Hasta las semanas 4-5, la liberación es gobernada por difusión de moléculas del medicamento a través de la matriz de polímero. Después de ello, la degradación en progreso del polímero da como resultado una matriz de polímero más permeable, debido a lo cual la rata de liberación aumenta. Así, el aumento en la permeabilidad de la matriz compensa el aumento en la distancia de difusión, que conduciría normalmente a la reducción de las ratas de liberación con el tiempo.

La Fig 6 muestra las características de liberación del polisacárido dextrano FITC (MW = 4000) desde 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ y 50(GACL)₂₀₀₀-50(GALA)₂₀₀₀. La liberación se caracteriza por una explosión significativa, donde después para ambos polímeros se observó un período con una rata muy baja de liberación. Para 50(GACL)₂₀₀₀-50(GALA)₂₀₀₀, la rata de liberación aumentó entonces gradualmente y en un periodo de 50 días la liberación de dextrano FITC fue completa. La liberación por explosión de dextrano FITC desde 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ fue menor y la rata de liberación de dextrano FITC después de la liberación por explosión, hasta 25 días, fue inicialmente menor comparada con 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀. Entre 4 y 5 semanas, se observó una segunda explosión, donde después la rata de liberación descendió nuevamente. Entre 7 y 9 semanas se observó

nuevamente un aumento en la rata de liberación.

La liberación inicial por explosión para ambas series representa simplemente el medicamento presente en o cerca de la superficie de la película. Las diferencias en la liberación inicial por explosión son causadas predominantemente por el método de preparación y no por las características del polímero y por ello son ignoradas posteriormente. Las ratas de liberación inicialmente bajas que siguen a la liberación por explosión son causadas por el peso molecular relativamente alto de dextrano FITC, debido a lo cual el dextrano FITC es (parcialmente) atrapado en los copolímeros de multibloque. Por degradación de los copolímeros de multibloque, el peso molecular desciende y en consecuencia aumentan el volumen libre del polímero y la permeabilidad de la matriz de polímero, dando como resultado un aumento en la rata de liberación del medicamento.

10 La diferencia en los patrones de liberación de dextrano FITC desde estos dos polímeros, puede ser explicada teniendo en cuenta el grado de separación de fase de estos copolímeros de multibloque. El copolímero 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ de multibloque es en una alta extensión de fase separada, como se concluyó ya a partir de la presencia de dos temperaturas diferentes de transición al vidrio. La extensión de separación de fase del copolímero 50(GACL)₂₀₀₀-50(GALA)₂₀₀₀ de multibloque es menor.

15 El copolímero 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ de multibloque es un copolímero más rígido comparado con el copolímero 50(GACL)₂₀₀₀-50(GALA)₂₀₀₀ de multibloque (véanse los datos de prueba mecánica). Esto se expresa por la menor rata de liberación de dextrano FITC después de la explosión inicial para el copolímero 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ de multibloque. Con base en el incremento gradual de la rata de liberación del dextrano FITC desde 50(GACL)₂₀₀₀-50(GALA)₂₀₀₀, parece que la matriz de polímero como un todo se degrada de manera relativamente homogénea, aunque esto no está alineado con las características de degradación con pérdida de masa mostradas en la figura 2. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la liberación precede la pérdida de masa.

En contraste, la degradación de 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ es menos homogénea. Con base en el perfil bifásico de liberación de dextrano FITC observado para 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀, puede concluirse que las dos fases, es decir la (GA-CL)₂₀₀₀ y la LA₄₀₀₀ se degradan a diferentes ratas. Se da como hipótesis que la explosión en la liberación de dextrano FITC desde copolímero 50(GACL)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ de multibloque entre 30 y 35 días representa el dextrano FITC liberado desde los segmentos más permeables (menor Tg!) y/o de degradación más rápida (GA-CL)₂₀₀₀ de este polímero separado de fase. La liberación después de ello se origina desde el dextrano FITC atrapado en las fases LA₄₀₀₀. Debido a su carácter más rígido y/o menor rata de degradación, se retarda la liberación desde fases LA₄₀₀₀ (las moléculas de medicamento son atrapadas inicialmente) y es menor (mayor Tg) comparada con la liberación desde la fase (GA-CL)₂₀₀₀ más permeable (menor Tg) y con degradación más rápida. Asumiendo que el medicamento se distribuye de manera homogénea en las dos fases, parece que alrededor de los 35 días, todo el medicamento que estaba presente inicialmente en la fase (GA-CL)₂₀₀₀ (aproximadamente 50% de la carga total de medicamento) ha sido liberado.

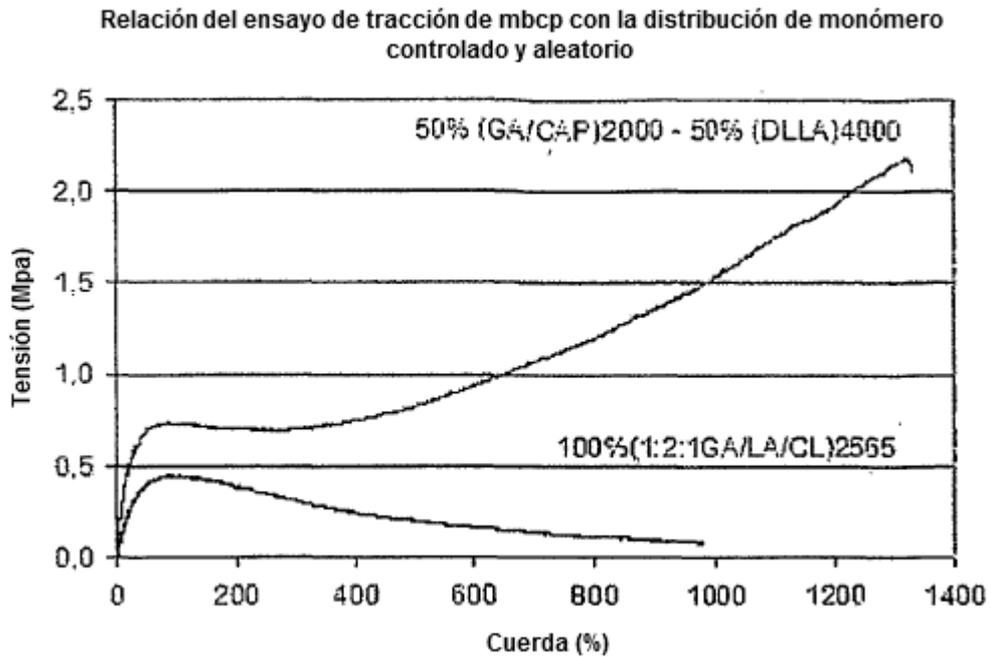
REIVINDICACIONES

1. Copolímero termoplástico biodegradable de multibloque, que comprende por lo menos dos segmentos que pueden ser hidrolizados, con diferente composición química, derivados de prepolímeros A y B, cuyos segmentos están unidos por un agente de extensión de cadena difuncional y/o trifuncional y son elegidos de los prepolímeros A y B, y copolímeros de tribloque ABA y BAB, en el que el copolímero de multibloque es amorfo *in vivo* y tiene una temperatura de transición al vidrio por debajo de la temperatura corporal *in vivo*, y en el que el prepolímero A y/o prepolímero B contienen enlaces éster y/o carbonato y/o anhídrido, opcionalmente en combinación con poliéteres.
2. Copolímero de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el prepolímero (A) comprende grupos poliéter, cuyos grupos poliéter son seleccionados preferiblemente del grupo de PEG (polietilen glicol), PEG-PPG (polipropileno glicol), PTMG (politetrametilen eterglicol) y combinaciones de ellos, más preferiblemente el grupo poliéter es PEG, incluso más preferiblemente dicho PEG es un iniciador de polimerización por apertura de anillo con un peso molecular entre 150-4000 g/mol, preferiblemente entre 150-2000 g/mol, más preferiblemente entre 300-1000 g/mol.
3. Copolímero de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que un poliéter está presente como un prepolímero adicional.
4. Copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el prepolímero (A) comprende un producto de reacción de un monómero que forma éster, seleccionado de entre el grupo de dioles, ácidos dicarboxílicos y ácidos hidroxycarboxílicos.
5. Copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el prepolímero (A) comprende productos de reacción de por lo menos un monómero cíclico con por lo menos un iniciador no cíclico seleccionado de entre el grupo de dioles, ácidos dicarboxílicos y ácidos hidroxycarboxílicos.
6. Copolímero de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho monómero cíclico es seleccionado de entre el grupo de glicólido, lactida (L, D o DL), ϵ -caprolactona, 8-valerolactona, trimetilen carbonato, tetrametilen carbonato, 1,4-dioxano-2-ona (para-dioxanona), 1,5-dioxepan-2-ona y/o anhídridos cíclicos tales como oxepan-2,7-diona, en el que preferiblemente
- prepolímero A contiene por lo menos dos monómeros cíclicos diferentes, donde preferiblemente uno de ellos es ϵ -caprolactona, y más preferiblemente el prepolímero A consiste en glicólido y ϵ -caprolactona en una relación 1:1 en peso; o
 - prepolímero A consiste en glicólido y lactida en una relación 1:1 en peso.
7. Copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho monómero no cíclico es seleccionado del grupo de ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido sebácico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido hidroxibutírico, etilen glicol, dietilen glicol, 1,4-butanodiol y 1,6-hexanodiol.
8. Copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el prepolímero (A) tiene un promedio aritmético de peso molecular (M_n) entre 300 y 30 000 g/mol, preferiblemente mayor a 500 g/mol, más preferiblemente entre 1000 y 8000 g/mol.
9. Copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el prepolímero (B) comprende ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, trimetilen carbonato, para-dioxanona, DL-lactida y/o glicólido, preferiblemente
- el prepolímero (B) contiene D,L-lactida, y es preferiblemente poli(D,L-lactida) o poli(lactida-glicólido (50/50));
- y/o
- el prepolímero (B) tiene un promedio aritmético de peso molecular (M_n) mayor a 300 g/mol, preferiblemente mayor a 1000 g/mol, más preferiblemente entre 2000 y 8000 g/mol.
10. Copolímero de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el prepolímero (B) está presente en una cantidad de 10-90 % en peso, preferiblemente 25-75 % en peso, basado en el peso total del copolímero.
11. Copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una viscosidad intrínseca de por lo menos 0.1 dl/g, preferiblemente menor a 6 dl/g, más preferiblemente entre 0.2-4 dl/g, más preferiblemente entre 0.4-2 dl/g.
12. Copolímero de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de extensión de cadena se deriva de un compuesto alifático difuncional, preferiblemente el agente de extensión de cadena es un diisocianato, preferiblemente 1,4-butanodiisocianato.

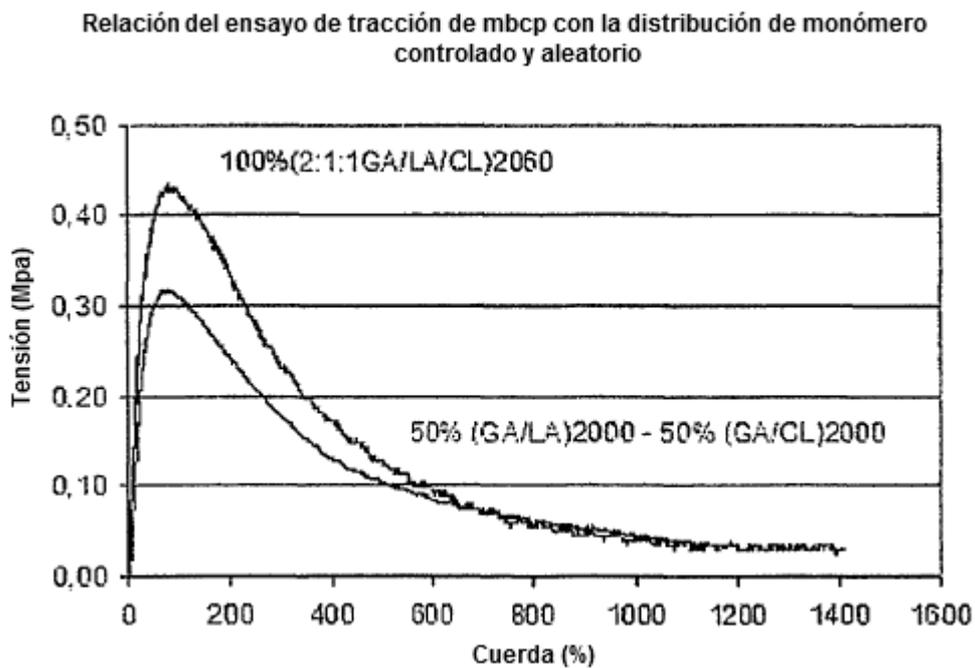
13. Copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los segmentos de prepolímero están distribuidos aleatoriamente en el copolímero.

5 14. Uso de un copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 como un implante médico, que incluye esponjas porosas, dispositivos tubulares, membranas, cánulas endoluminales, un recubrimiento para un dispositivo médico, o un vehículo de liberación de medicamento.

10 15. Composición farmacéutica para la liberación de un agente bioactivo, que comprende un copolímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, cargado con dicho agente bioactivo, en el que el agente bioactivo es elegido preferiblemente de entre el grupo de aminoácidos, (poli)péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos, esteroides, factores de crecimiento, antígenos, agentes de quimioterapia, hormonas, antibióticos, antivirales, antifúngicos, inmunosupresores, antihistamínicos, anticoagulantes, agentes antifotoenvejecimiento, péptidos melanotrópicos, compuestos antiinflamatorios, antipsicóticos, agentes que absorben radiación, descongestionantes, agentes neuroactivos, anestésicos, sedantes, vitaminas, agentes de diagnóstico (incluyendo isótopos radioactivos y agentes fluorescentes).



5 Figura 1a Curvas de ensayo de tracción de 100(GA₅₀LA₂₅CL₂₅)₂₅₆₅ (entrada 8, tabla 2) con distribución aleatoria de monómero y 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀ (entrada 2, tabla 2) con distribución controlada de monómero. Para la composición exacta de monómeros, véase tabla 2.



10 Figura 1b Curvas de ensayo de tracción de 100(GA₅₀LA₂₅CL₂₅)₂₅₆₅ (entrada 7, tabla 2) con distribución aleatoria de monómero y 50(GA₅₀LA₅₀)₂₀₀₀-50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀ (entrada 5, tabla 2) con distribución controlada de monómero. Para la composición exacta de monómeros, véase tabla 2.

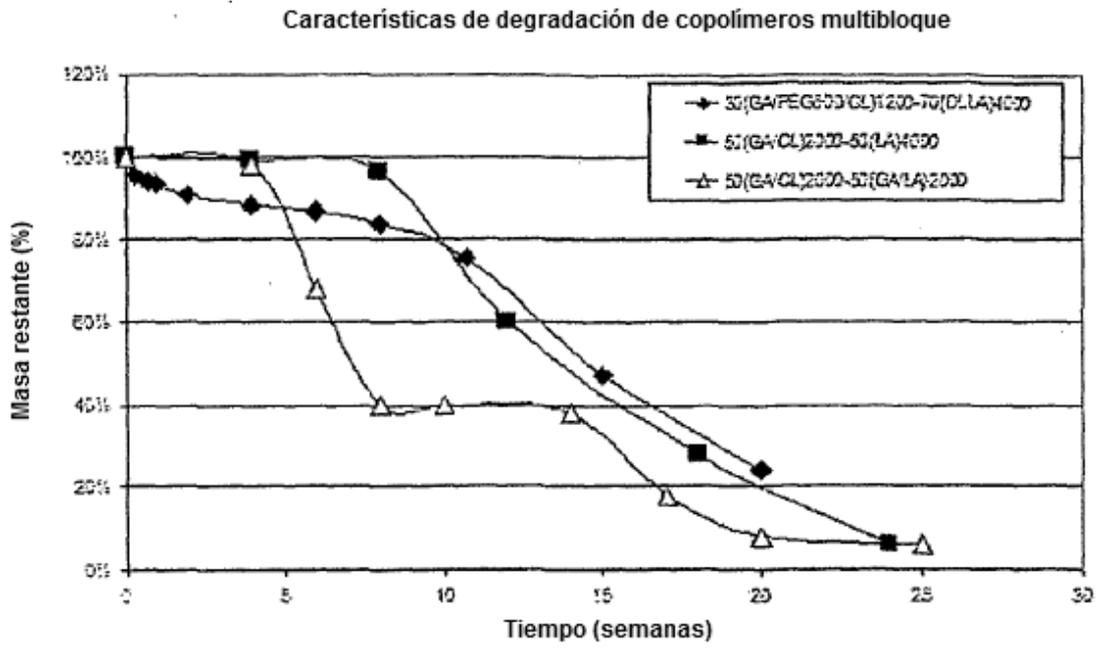


Figura 2: características de pérdida de masa de copolímeros $30(\text{GA}_{50}\text{CL}_{50}\text{PEG600})_{1200}\text{-}70(\text{LA})_{4000}$ (entrada 9, tabla 2), $50(\text{GA}_{50}\text{CL}_{50})_{2000}\text{-}50(\text{LA})_{4000}$ (entrada 2, tabla 2) y $50(\text{GA}_{50}\text{CL}_{50})_{2000}\text{-}50(\text{GA}_{50}\text{LA}_{50})_{2000}$ (entrada 5, tabla 2) de multibloque unidos a uretano

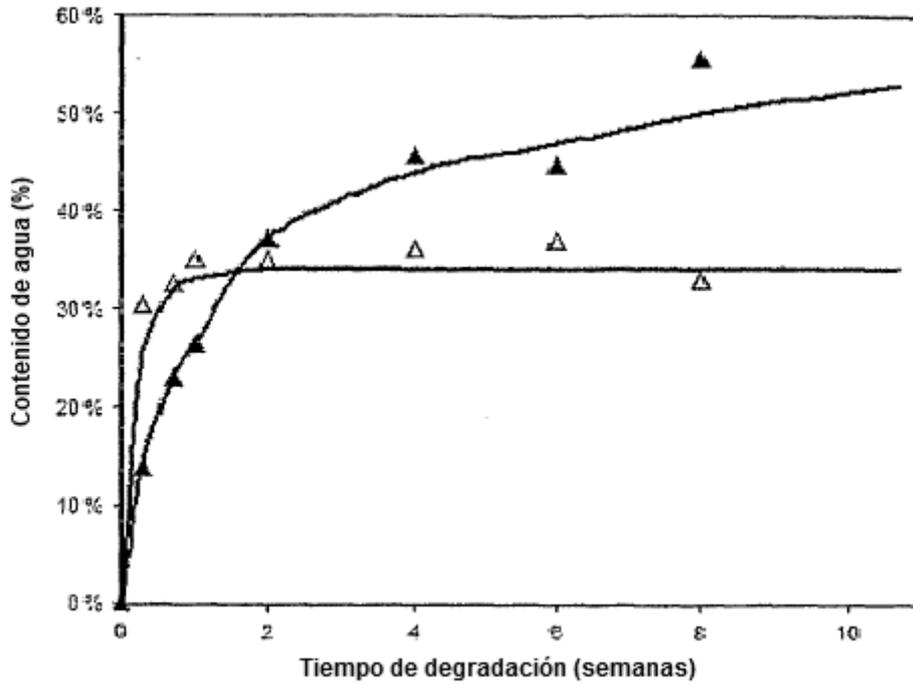


Figura 3a: Características de absorción de agua de copoliésteres $(GA_{50}CL_{50}PEG600)_{1200}-(LA)_{4000}$ de multibloque unidos a uretano con contenido total de PEG de 15% (símbolos sólidos; entrada 9, tabla 2) y 25% (símbolos abiertos; entrada 10, tabla 2)

5

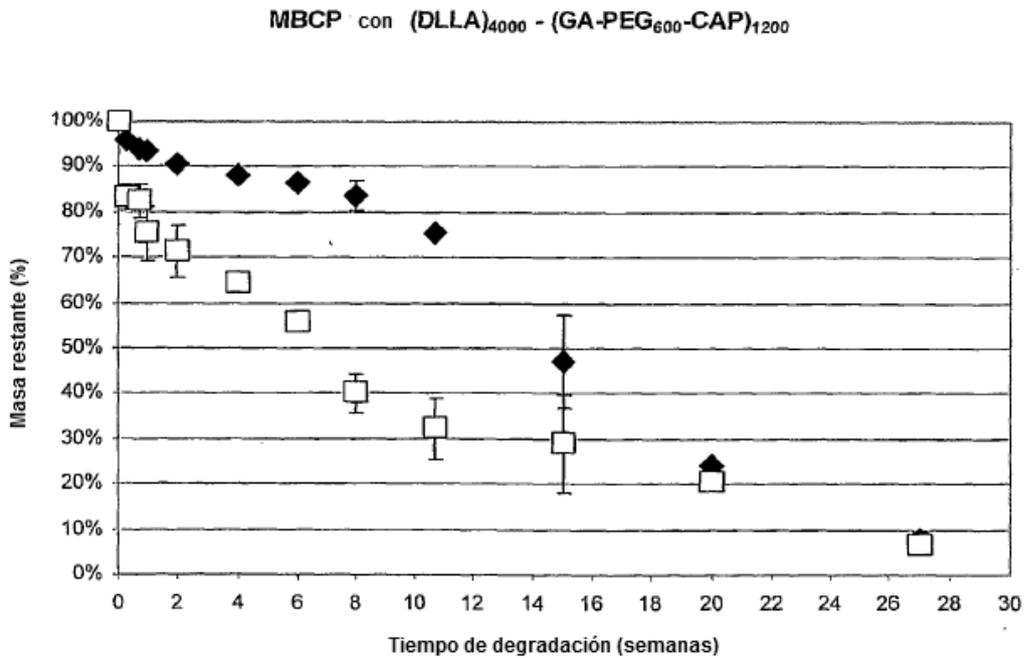


Figura 3b: Características de pérdida de masa de copoliésteres $(GA_{50}CL_{50}PEG600)_{1200}-(LA)_{4000}$ de multibloque unidos a uretano con contenido total de PEG de 15% (símbolos sólidos; entrada 9, tabla 2) y 25% (símbolos abiertos; entrada 10, tabla 2)

10

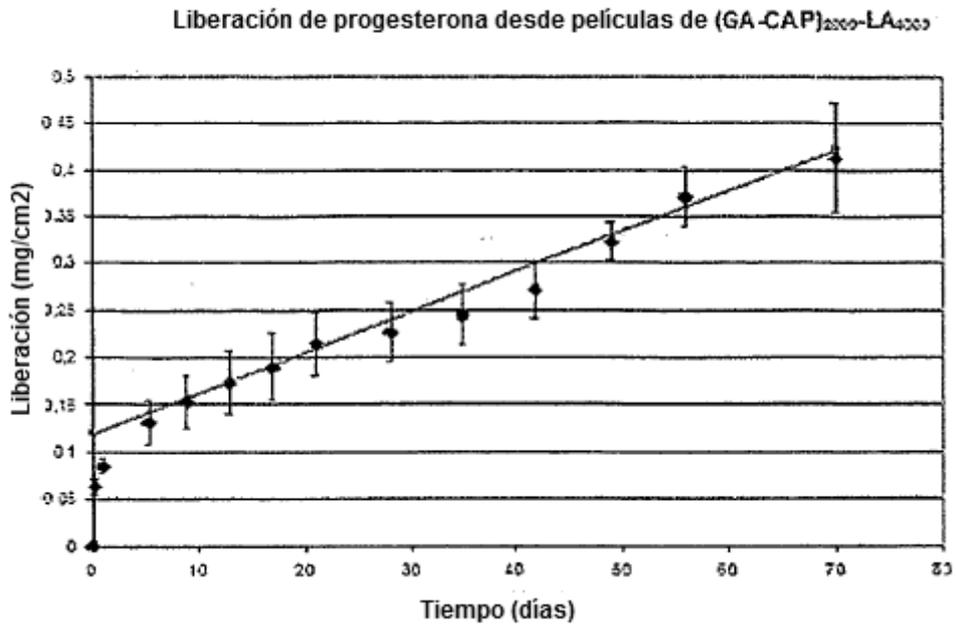
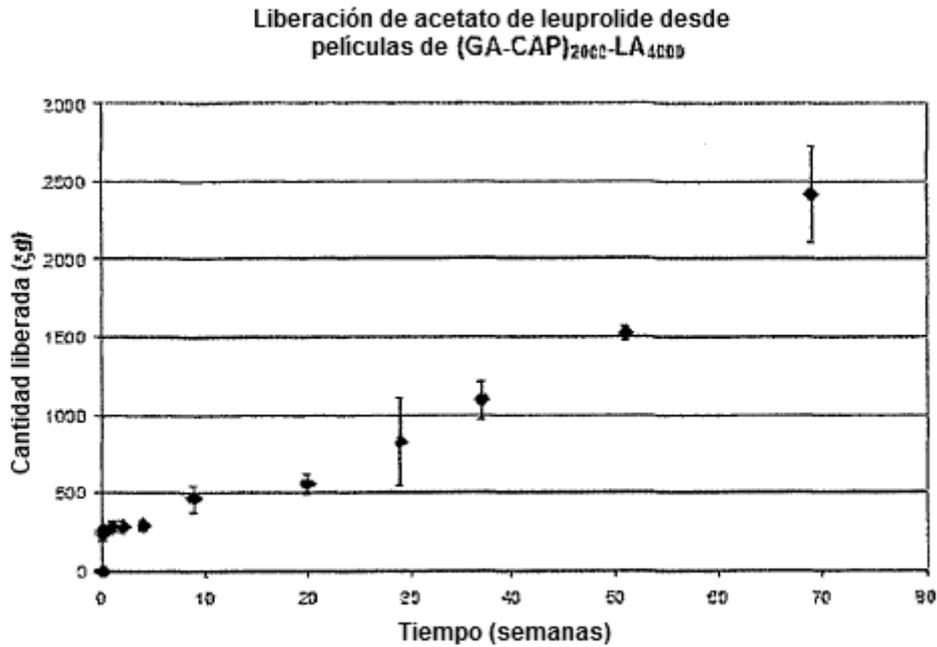
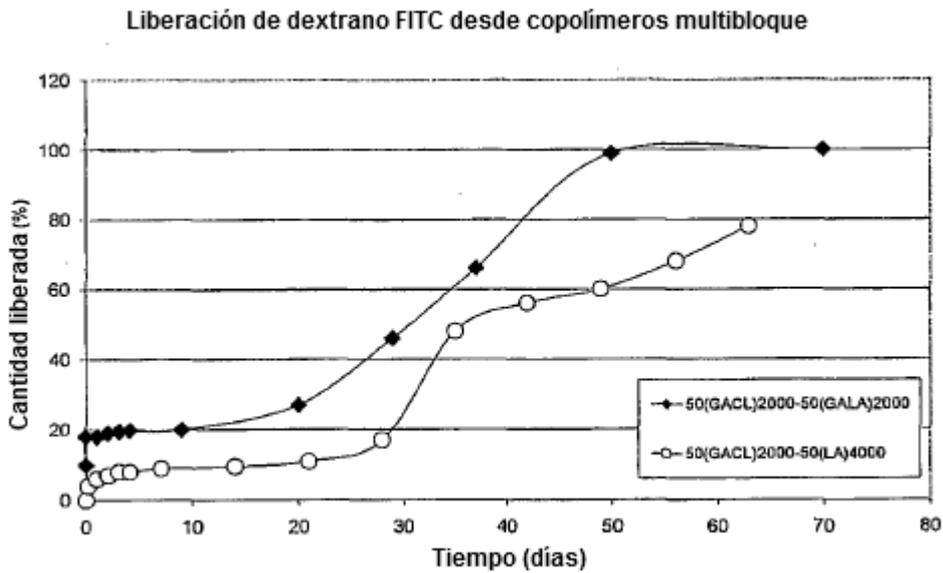


Figura 4: liberación acumulativa de progesterona desde películas de 50(GA₅₀CL₅₀)₂₀₀₀-50(LA)₄₀₀₀



5 Figura 5: liberación acumulada de acetato de leuprolide desde un copolímero $50(GA_{50}CL_{50})_{2000}-50(LA)_{4000}$ de multi bloque unido a uretano (carga de medicamento 20% peso/peso, espesor de película 100 micrones, peso de muestras 50-55 mg)



10 Figura 6: efecto de la composición sobre la liberación acumulada de dextrano FITC desde películas de copolímeros multibloque $50(GA_{50}CL_{50})_{2000}-50(LA)_{4000}$ y $50(GA_{50}CL_{50})_{2000}-50(LA_{50}GA_{50})_{2000}$ multibloque (carga de medicamento 12 y 20% peso/peso respectivamente, espesor de película ~ 80 mm, peso de muestra 50-55 mg)