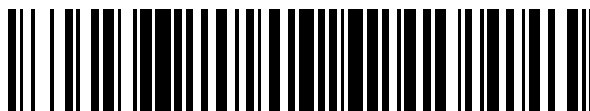


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 913**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
C08G 67/04 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
C08G 71/04 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
C08G 63/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2009 PCT/AU2009/001342**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO2010040188**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 09818693 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2355853**

54 Título: **Conjugados de polímero biodegradable - resto bioactivo**

30 Prioridad:

10.10.2008 AU 2008905263

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2017

73 Titular/es:

POLYACTIVA PTY LTD (100.0%)
384-388 Albert Street
East Melbourne, VIC 3002, AU

72 Inventor/es:

O'SHEA, MICHAEL, SHANE;
GRAICHEN, FLORIAN, HANS, MAXIMILIAN;
TAIT, RUSSELL, JOHN;
TAING, HENG CHY y
JEFFERY, JUSTINE, LEIGH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 617 913 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

Conjugados de polímero biodegradable – resto bioactivo

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a conjugados de polímero biodegradable – resto bioactivo, a métodos para preparar los polímeros y a conjugados de monómero-resto bioactivo adecuados para preparar los polímeros. Los conjugados se pueden utilizar como recubrimientos, andamios, stents y vendajes para aplicaciones biomédicas y en dispositivos de administración de fármacos. La invención también se refiere a un sistema de administración sostenida de restos bioactivos que comprende el conjugado, y también a un método para administrar un resto bioactivo a un sujeto.

Antecedentes

- 10 La administración dirigida y controlada de terapéuticos de moléculas pequeñas es un área de considerable interés actual. La administración específica de un sitio de un agente terapéutico es una característica altamente deseable para el tratamiento de muchas afecciones distintas. En particular, se pueden implantar productos en el cuerpo de seres humanos o animales que contienen compuestos terapéuticos. No obstante, existe la necesidad de aumentar la eficacia y la seguridad de dichos productos.
- 15 Una forma de administración de fármacos implica el uso de polímeros para transportar/retener el resto del fármaco hacia/en una ubicación específica. Se han desarrollado varios planteamientos para esto. Los primeros métodos de liberación controlada implicaban formulaciones de fármaco-polímero que liberaban el fármaco tras la ruptura de la estructura polimérica bajo condiciones fisiológicas, particularmente la administración oral. Los desarrollos posteriores incluyeron la preparación de sistemas de fármaco-polímero basados en mezclas o en un enlace covalente.
- 20 El planteamiento de mezcla implica la preparación de una mezcla de polímero y fármaco que luego se combina en un dispositivo sólido. El planteamiento de enlace implica usar moléculas del fármaco como monómeros en la formación del polímero para que formen parte del esqueleto del polímero, o unir en forma covalente las moléculas del fármaco a un esqueleto de polímero pre-formado. El planteamiento de enlace da origen al llamado conjugado de fármaco-polímero.
- 25 Una desventaja importante del planteamiento de mezcla es que la liberación del agente terapéutico depende en gran medida de la ruptura de la estructura polimérica. Esto resulta en un mal control del índice de liberación del fármaco con la posibilidad de que se administren dosis no controladas. Asimismo, la cantidad de fármaco que se puede cargar a una mezcla es limitada (típicamente <10% en peso).
- 30 El planteamiento de enlace también tiene una serie de problemas asociados con éste. Si el fármaco forma parte del esqueleto del polímero, la estructura del polímero debe degradarse con el fin de liberar el fármaco. Esto por supuesto será una desventaja si se desea por lo menos mantener la estructura polimérica mientras se libera el fármaco. Unir en forma covalente las moléculas del fármaco a un esqueleto de polímero pre-formado puede también ser problemático. En particular, las restricciones estéricas y termodinámicas pueden afectar la cantidad de resto bioactivo que puede unirse en forma covalente, y además impactan en la distribución del resto bioactivo junto con el
- 35 esqueleto de polímero, que a su vez puede reducir el control sobre la liberación del resto bioactivo.

Por consiguiente, permanece la posibilidad de desarrollar nuevos conjugados de polímero – resto bioactivo que aborden o mejoren una o más desventajas o limitaciones asociadas con materiales existentes y/o su método de elaboración, o que por lo menos proporcionen una alternativa útil a dichos materiales y su método de elaboración.

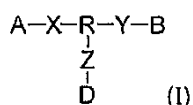
Compendio de la invención

- 40 La presente invención se refiere por lo tanto a un polímero biodegradable que comprende una pluralidad de restos bioactivos liberables, en donde los restos bioactivos liberables cuelgan de y están unidos en forma covalente al esqueleto del polímero biodegradable, en donde el esqueleto de polímero biodegradable está formado por unidades monoméricas que están cada una acoplada mediante un resto biodegradable, y en donde los restos bioactivos son capaces de liberarse a una velocidad equivalente o más rápido que la velocidad de biodegradación del esqueleto de
- 45 polímero.
- Una característica importante de la invención es que los restos bioactivos son capaces de ser liberados a una velocidad igual o a una velocidad más rápida de biodegradación del esqueleto de polímero. Al proporcionar el polímero biodegradable con tales velocidades relativas de liberación y biodegradación, se puede liberar ventajosamente el resto bioactivo sin que el esqueleto de polímero se someta a biodegradación sustancial.
- 50 Se ha descubierto que los polímeros biodegradables de acuerdo con la invención son particularmente útiles en aplicaciones en las que se requiere la administración controlada de restos bioactivos a la vez que se mantiene la integridad estructural del esqueleto de polímero. Por ejemplo, para proveer un recubrimiento para uso en el control de infecciones, los polímeros biodegradables de acuerdo con la invención retienen las propiedades materiales del esqueleto de polímero por periodos de tiempo suficientes para permitir la administración sustancial de un resto

bioactivo. El esqueleto de polímero de acuerdo con la invención es también biodegradable en el sentido que después de un periodo de tiempo el esqueleto se degrada en productos de degradación biocompatibles. El esqueleto de polímero es preferiblemente reabsorbible *in vivo*.

5 Los polímeros biodegradables de acuerdo con la invención pueden también definirse en términos de una estructura molecular.

La invención da a conocer por lo tanto un polímero biodegradable que comprende como parte de su esqueleto de polímero una pluralidad de restos de la fórmula general (I):



en donde:

10 A y B, que son iguales o diferentes, representan el resto del esqueleto del polímero y (i) comprenden uno o más restos -X-R(ZD)-Y- como se muestra en la fórmula (I), y (ii) están cada uno formados por unidades monoméricas que están acopladas mediante un resto biodegradable;

X e Y son cada uno independientemente un resto biodegradable;

R representa un hidrocarburo opcionalmente sustituido lineal o ramificado;

15 Z es un resto espaciador; y

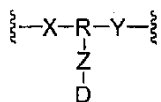
D es un resto bioactivo liberable seleccionado entre antibióticos de fluoroquinolona;

en donde los restos bioactivos (D) son capaces de ser liberados a una velocidad igual o a una velocidad más rápida que la velocidad de degradación del esqueleto de polímero.

Cada resto -X-R(ZD)-Y- de los polímeros biodegradables puede ser igual o diferente.

20 Cada X, Y, R, Z y D en un resto -X-R(ZD)-Y- determinado de los polímeros biodegradables puede ser igual o diferente.

Para evitar cualquier duda, el "resto de fórmula general (I)" está destinado a ser una referencia a:

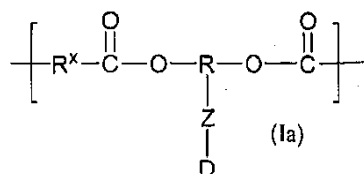


25 en donde A y B presentados en la fórmula (I) a (i) ilustran más claramente que el "resto" forma parte del esqueleto del polímero, y (ii) definen la naturaleza del resto del esqueleto del polímero.

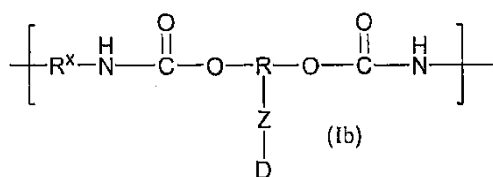
30 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión que forma "parte del esqueleto del polímero" significa que el resto de fórmula (I) (es decir, excluyendo A y B) es parte de la serie de átomos que están cada uno conectado como para formar la cadena polimérica (es decir, incluyendo A y B). En otros términos, el resto de fórmula (I) no cuelga del esqueleto del polímero. Dicho esto, se apreciará que los grupos Z y D en el resto de fórmula (I) colgarán del esqueleto del polímero.

Los ejemplos de A y B se analizan en más detalle a continuación, pero incluyen cadenas poliméricas de poliuretano, polianhídrido, policarbonato, poliurea, poliamida, poliiimida y poliéster, así como también sus copolímeros.

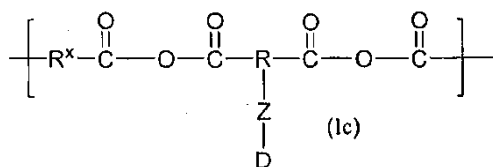
35 Por ejemplo, el resto de fórmula general (I) puede junto con un comonomero adecuado formar una unidad de repetición de un poliéster, poliuretano o polianhídrido como se ilustra a continuación en la fórmula general (Ia), (Ib) y (Ic), respectivamente:



en donde R, Z y D son como se definen en este documento y R^x es un grupo alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente sustituido, en donde para cada unidad de repetición del poliéster cada R, Z, D y R^x puede ser igual o diferente;



en donde R, Z y D son como se definen en este documento y R^x es un grupo alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente sustituido, en donde para cada unidad de repetición del poliuretano, cada R, Z, D y R^x puede ser igual o diferente;



5 en donde R, Z y D son como se definen en este documento y R^x es un grupo alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente sustituido, en donde para cada unidad de repetición del poliuretano, cada R, Z, D y R^x puede ser igual o diferente.

Los expertos en la técnica apreciarán que los respectivos restos éster, carbamato y anhídrido en las fórmulas generales (Ia), (Ib) y (Ic) son ejemplos de los restos biodegradables X y Y definidos en la fórmula general (I).

10 El polímero biodegradable de acuerdo con la invención puede formar parte de o estar formado en un artículo o dispositivo *per se* o puede presentarse como un recubrimiento en un artículo o dispositivo existente.

El polímero biodegradable proporciona un medio eficaz y eficiente para administrar restos bioactivos a un sujeto.

En otro aspecto, la invención da a conocer un método para administrar un resto bioactivo a un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un polímero biodegradable de acuerdo con la invención.

15 A través de la función de liberación de restos bioactivos de los polímeros biodegradables, los polímeros también pueden funcionar ventajosamente como o formar parte de un sistema de administración de restos bioactivos.

En otro aspecto, la invención da a conocer por lo tanto un sistema de administración de restos bioactivos, en donde el sistema comprende un polímero biodegradable de acuerdo con la invención.

En una realización de la invención, los restos bioactivos liberables están unidos en forma covalente al esqueleto del polímero mediante uno o más restos espaciadores.

20 En otra realización de la invención, los polímeros biodegradables tienen un contenido de restos bioactivos liberables relativos al polímero total de por lo menos 10% en peso, preferiblemente por lo menos 20% en peso, más preferiblemente por lo menos 30% en peso.

Incluso en otra realización de la invención, los polímeros biodegradables contienen dos o más restos bioactivos liberables diferentes.

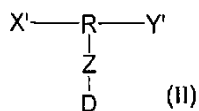
25 Incluso en otra realización de la invención, los restos bioactivos liberables son capaces de ser liberados del esqueleto del polímero libres de fragmentos moleculares excesivos.

En una forma preferida de cualquiera de las realizaciones anteriores, la liberación de restos bioactivos del esqueleto del polímero está sustancialmente completa antes de la ruptura significativa del esqueleto del polímero.

30 En otra forma preferida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, el esqueleto del polímero es sustancialmente degradable a sus monómeros constituyentes bajo condiciones *in vivo*.

Incluso en otra forma preferida de una cualquiera de las realizaciones anteriores, el resto bioactivo es un resto de fármaco.

35 La invención también da a conocer un método para preparar un polímero biodegradable de acuerdo con la invención, en donde dicho método comprende la etapa de polimerizar un conjugado de monómero – resto bioactivo de fórmula (II):



en donde:

X' e Y' son cada uno independientemente grupos funcionales que (a) son capaces de someterse a polimerización con monómero que tiene funcionalidad química compatible, y (b) reaccionan con la funcionalidad química compatible para proporcionar un resto biodegradable;

R representa un hidrocarburo opcionalmente sustituido lineal o ramificado;

5 Z es un resto espaciador; y

D es un resto bioactivo liberable seleccionado de antibióticos de fluoroquinolona;

con por lo menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

10 En otro aspecto, se da a conocer un método para preparar el polímero biodegradable de la presente invención proporcionando por lo menos un primer monómero que comprende por lo menos un resto bioactivo liberable y por lo menos un resto polimerizable; opcionalmente proveer por lo menos un segundo monómero que comprende por lo menos un resto polimerizable con por lo menos un resto polimerizable de dicho primer monómero; polimerizar dicho primer monómero y opcionalmente dicho segundo monómero en presencia de uno o más restos espaciadores que comprenden dos o más funcionalidades bajo condiciones que sustancialmente no interfieren con la eficacia terapéutica de los restos bioactivos.

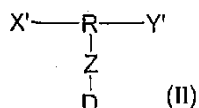
15 Se da a conocer además un uso de los polímeros biodegradables de la invención en la preparación de un andamio, stent o recubrimiento o vendaje biomédico implantable, o un adhesivo.

Se da a conocer incluso un método para usar el polímero biodegradable de la invención para administrar un resto bioactivo, preferiblemente un resto de fármaco.

20 La presente invención da a conocer además un conjugado de monómero – resto bioactivo que comprende: a) uno o más restos bioactivos liberables; b) dos o más restos polimerizables; en donde uno o más de los restos bioactivos liberables son capaces de ser liberados del monómero antes o después de la polimerización bajo condiciones que no interfieren con la eficacia terapéutica de los restos bioactivos.

El conjugado de monómero – resto bioactivo de acuerdo con la invención puede también definirse en términos de una estructura molecular.

25 En otro aspecto, la invención da a conocer por lo tanto un conjugado de monómero – resto bioactivo que es adecuado para uso en la preparación de un polímero biodegradable – resto bioactivo, en donde el conjugado de monómero – resto bioactivo tiene una estructura de la fórmula general (II):



en donde:

30 X' e Y' son cada uno independientemente grupos funcionales que (a) son capaces de someterse a polimerización con monómero que tiene funcionalidad química compatible como para formar un polímero biodegradable, y (b) reaccionan con la funcionalidad química compatible para proporcionar un resto biodegradable;

R representa un hidrocarburo opcionalmente sustituido lineal o ramificado;

Z es un resto espaciador; y

35 D es un resto bioactivo liberable seleccionado de antibióticos de fluoroquinolona.

En una realización, los dos o más restos polimerizables del conjugado de monómero – resto bioactivo (p. ej., X' e Y' de fórmula general (II)) pueden cada uno seleccionarse independientemente entre hidroxilo, amina, ácido carboxílico, isocianato y haluro de ácido carboxílico.

40 Se ha descubierto que los conjugados de monómero – resto bioactivo de la invención son particularmente versátiles y pueden polimerizarse ventajosamente con uno o más monómeros usando técnicas conocidas en el campo.

Otros aspectos de la invención aparecen a continuación e la descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones preferidas de la invención se ilustrarán en este documento a modo de ejemplo solamente con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 ilustra la pérdida de peso de los polímeros biodegradables después de la incubación en condiciones fisiológicas a 37°C que demuestran bioerosión;

5 La Figura 2 ilustra la liberación *in vitro* de Levofloxacin y el correspondiente monómero que contiene Levofloxacin, monoglicérido de Levofloxacin, a partir de un conjugado de Levofloxacin-poliuretano producido de una relación molar 1:1 de monoglicérido de Levofloxacin y hexametil diisocianato (Ejemplo 20);

La Figura 3 ilustra la liberación *in vitro* de Levofloxacin de polímeros biodegradables descritos en los ejemplos 25, 26, 27 y 28 que muestran la cantidad acumulativa de levofloxacin liberada frente a tiempo;

10 La Figura 4 ilustra la actividad antimicrobiana de las películas de polímero del conjugado de levofloxacin contra *S. aureus*. Se transfirieron a diario discos de 6 mm de diámetro recubiertos de un solo lado (10% p/p levofloxacin-ejemplo 36) (▲) de distintas geometrías (57% p/p levofloxacin-ejemplo 20) (● - disco; ■ - cuadrado) a un césped bacteriano recién inoculado, y se midió la zona de inhibición. Los datos son la zona de inhibición de la media (mm) ± error estándar medido de los seis discos;

La Figura 5 ilustra la liberación *in vitro* de ácido valproico de los polímeros descritos en CE1, 13, 14, 16 y 17 que muestran la cantidad acumulativa de ácido valproico liberado frente a tiempo;

15 La Figura 6 ilustra una estructura simplificada de un polímero biodegradable de acuerdo con la invención;

La Figura 7 ilustra una estructura simplificada de un polímero biodegradable de acuerdo con la invención con múltiples fármacos; y

La Figura 8 ilustra una estructura simplificada de un polímero biodegradable de acuerdo con la invención con múltiples tipos de enlazadores y fármacos.

20 Descripción detallada de la invención

Los términos "lábil" y "liberable" se pueden usar en la presente invención como sinónimos. Los polímeros que tienen restos bioactivos covalentemente unidos a menudo se denominan en la técnica "conjugados de polímero – resto bioactivo". Por lo tanto, puede ser conveniente hacer referencia a un polímero biodegradable de la invención como a un conjugado de polímero biodegradable – resto bioactivo o simplemente como a un conjugado.

25 Un polímero biodegradable de la invención puede también ser descrito como un polímero biodegradable "funcionalizado" en virtud de los restos bioactivos que están siendo unidos en forma covalente al esqueleto del polímero o "funcionalizándolo".

30 Una característica importante de los conjugados de acuerdo con la invención es que son "biodegradables". Por ser "biodegradables" en el contexto de la invención se entiende que el esqueleto del polímero se somete con el paso del tiempo a degradación sustancial bajo condiciones fisiológicas o en un entorno biológico. En otros términos, el esqueleto del polímero tiene una estructura molecular que es susceptible a romperse (es decir, una reducción en el peso molecular) por descomposición química en un entorno biológico (p. ej., dentro de un sujeto o en contacto con material biológico tal como sangre, tejido etc), en oposición a degradación física. Dicha composición química típicamente será mediante la hidrólisis de restos lábiles o biodegradables que forman parte de la estructura molecular del esqueleto. Por consiguiente, dichos restos lábiles o biodegradables en general serán susceptibles a escisión hidrolítica.

La referencia en el presente documento a material biológico tal como "tejido biológico" tiene como fin incluir células o tejido *in vivo* (p. ej., células o tejido de un sujeto) e *in vitro* (p. ej., células cultivadas).

40 Por ser biodegradables, los conjugados de acuerdo con la invención se pueden emplear ventajosamente para liberar restos bioactivos, por ejemplo dentro de un sujeto, sin la necesidad de eliminar posteriormente la estructura del conjugado remanente del sujeto.

45 Una característica importante de las propiedades biodegradables de los polímeros es que su esqueleto formado por unidades monoméricas que están cada una acoplada mediante un resto biodegradable. Por tener dichas características, los polímeros de acuerdo con la invención pueden ventajosamente biodegradarse en residuos sustancialmente no tóxicos.

Por ejemplo, el resto -X-R(ZD)-Y- como se muestra en la fórmula (I) está unido al resto de la estructura del polímero (representada por A y B) mediante restos biodegradables X e Y, y A y B por sí mismos están cada uno formados a partir de unidades monoméricas que están acopladas mediante un resto biodegradable.

50 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "resto biodegradable" significa un resto que puede someterse a descomposición química bajo condiciones fisiológicas o en un entorno biológico. Dicha descomposición química típicamente será mediante hidrólisis. En otros términos, el resto biodegradable será susceptible a escisión hidrolítica. En el contexto de la presente invención, los restos biodegradables funcionan para enlazar o acoplar las

unidades monoméricas que forman el esqueleto del polímero. Por consiguiente, se ha de apreciar que los restos biodegradables dan origen a la propiedad biodegradable del polímero.

5 Los expertos en la técnica apreciarán el tipo de restos que son típicamente susceptibles a escisión hidrolítica bajo condiciones fisiológicas o en un entorno biológico. Dichos restos (representados por X e Y en la fórmula general (I)) pueden incluir amida, uretano (carbamato), éster, anhídrido, urea y carbonato. Los polímeros biodegradables de acuerdo con la invención pueden incluir una combinación de dichos restos.

X e Y de todos los restos -X-R(ZD)-Y- en el polímero biodegradable son cada uno independientemente un resto éster o uretano.

10 Los expertos en la técnica apreciarán el tipo de restos que no son típicamente susceptibles a escisión hidrolítica en un entorno biológico. Dichos restos pueden incluir carbonilo, siloxano sulfona, éter, olefina (es decir, C-C, p. ej., alquileo, alquencileno y alquinileno) y olefina halogenada.

15 Como se observó anteriormente, el polímero biodegradable de acuerdo con la invención solamente incluirá unidades monoméricas acopladas entre sí mediante un resto biodegradable. Por "unidades monoméricas" se entiende los bloques de construcción que se polimerizan para formar el polímero. Las unidades monoméricas pueden por sí mismas ser unidades macro-monoméricas (es decir, unidades monoméricas que típicamente son polímeros de bajo peso molecular y contienen unidades monoméricas por sí mismas – comúnmente denominadas macrómeros). Si las unidades monoméricas son macrómeros, también deben formarse solamente a partir de unidades monoméricas acopladas mediante un resto biodegradable.

20 Por ejemplo, el polímero biodegradable puede ser un poliéster. En ese caso, las unidades monoméricas que se polimerizan para formar el poliéster, típicamente un diácido y un diol, se acoplarán cada una mediante un resto éster biodegradable. El polímero biodegradable puede también ser un poliuretano. En ese caso, las unidades monoméricas que se polimerizan para formar el poliuretano, típicamente un diisocianato y un diol, se acoplarán cada una mediante un resto uretano biodegradable. El polímero biodegradable puede también ser un poli(uretano-éster) formado polimerizando un diisocianato con un macrómero de poliéster. En ese caso, el macrómero de poliéster se formará a partir de unidades monoméricas que están acopladas mediante un resto biodegradable (como se analizó anteriormente), y la polimerización de este con el diisocianato dará origen al poli(uretano-éster) que tiene las unidades monoméricas que se acoplan todas mediante un resto uretano o éster biodegradable.

25 Por consiguiente, se ha de apreciar que la presente invención no tiene como fin abarcar la situación en la que el polímero biodegradable comprende unidades monoméricas que se acoplan una a otras mediante un resto no biodegradable. Por ejemplo, el polímero biodegradable no puede ser un poliéter. El polímero biodegradable tampoco puede ser un polímero que comprende un poliéter tal como poli(uretano-éter) o poli(éster-éter) formado polimerizando un diisocianato y un diácido, respectivamente con un macrómero de poliéter (p. ej., polialquilenglicoles tales como polietilenglicol y polipropilenglicol). En ese caso, el macrómero de poliéter será formado a partir de unidades monoméricas (p. ej., -(OR)_n-) acopladas mediante un resto no biodegradable (es decir, un éter), y la polimerización de este con el diisocianato o diácido dará lugar al poli(uretano-éter) o poli(éster-éter), respectivamente, que tiene unidades monoméricas acopladas mediante restos no biodegradables.

30 Las características biodegradables de los conjugados de acuerdo con la invención ventajosamente permiten que su esqueleto polimérico se degrade en residuos sustancialmente no tóxicos. Esto contrasta con los conjugados de polímero – resto bioactivo que comprenden dentro de su esqueleto polimérico un segmento de polímero no biodegradable tal como un poliéter o polivinilo que puede dar origen a residuos tóxicos. Por ejemplo, se sabe que algunos poliéteres son tóxicos para seres humanos y animales.

35 Asimismo, los dioles de bajo peso molecular tales como dioles C₂₋₁₀, C₂₋₆, C₂₋₃, C₂ (p. ej., etilenglicol y propilenglicol) también pueden ser tóxicos para seres humanos y animales. Los dioles de bajo peso molecular comúnmente se utilizan como comonomeros o extensores de cadenas en la fabricación de polímeros tales como poliuretanos y poliésteres. Si dichos dioles se utilizan para preparar los polímeros biodegradables de la invención, pueden posteriormente liberarse tras su biodegradación. Por consiguiente, puede ser conveniente limitar su uso en los polímeros biodegradables de la invención. En contraste, los alcoholes superiores tales como trioles son típicamente menos tóxicos para seres humanos y animales.

40 En una realización, los polímeros biodegradables de la invención que comprenden residuos polimerizados de un diol y menos de 25% en moles, menos de 10% en moles o menos de 5% en moles de esos residuos polimerizados derivan de un diol de bajo peso molecular (diol C₂₋₁₀, C₂₋₆, C₂₋₃ o C₂).

En otra realización, los polímeros biodegradables de la invención comprenden residuos sustancialmente no polimerizados de un diol de bajo peso molecular (diol C₂₋₁₀, C₂₋₆, C₂₋₃ o C₂).

45 Incluso en otra realización, si los polímeros biodegradables de la invención se preparan usando un monómero de diol, menos de 25% en moles, menos de 10% en moles o menos de 5% en moles de ese monómero comprende un diol de bajo peso molecular (diol C₂₋₁₀, C₂₋₆, C₂₋₃ o C₂).

Incluso en otra realización, si los polímeros biodegradables de la invención se preparan usando un monómero de diol, ese monómero prácticamente no comprende un diol de bajo peso molecular (diol C₂₋₁₀, C₂₋₆, C₂₋₃ o C₂).

Los valores del residuo diol/diol en % en moles a los que se hace referencia en este documento son aquellos relativos a los moles totales del residuo diol/diol.

- 5 Además de que el esqueleto del polímero de los conjugados es biodegradable, tiene unido en forma covalente y colgante una pluralidad de restos bioactivos liberables.

Por restos bioactivos que están en "forma colgante" se entiende que no forman parte directamente del esqueleto de polímero y como tales pueden liberarse sin causar una reducción en la longitud de la cadena del esqueleto del polímero. Esto se ilustra más claramente mediante la fórmula general (I).

- 10 Por restos bioactivos "liberables", "lábilés", o "capaces de ser liberados" se entiende que pueden estar covalentemente desacoplados o escindidos del esqueleto del polímero como para presentarse en una forma biológicamente activa. En el contexto de las fórmulas generales I y II anteriores, el resto puede por lo tanto ser capaz de ser liberado o escindido del grupo Z para proporcionar D *per se*. La liberación de los restos en general será promovida exponiendo los conjugados a condiciones fisiológicas o un entorno biológico.

- 15 La capacidad de los restos bioactivos de ser liberables en general será consecuencia de que sean acoplados en forma colgante mediante un resto biodegradable o bien directamente o a través de un resto espaciador al esqueleto del polímero. La escisión hidrolítica del resto biodegradable descrita en este documento promoverá la liberación del resto bioactivo. A continuación se analiza esto en más detalle.

- 20 Los polímeros biodegradables de acuerdo con la invención pueden prepararse ventajosamente de modo tal de ser adecuados para administración a un sujeto (es decir, adecuados para aplicaciones *in vivo*).

De acuerdo con una realización, se da a conocer un método para administrar un resto bioactivo a un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un polímero biodegradable de acuerdo con la invención.

- 25 Por polímero biodegradable "adecuado" para administración a un sujeto se entiende que la administración del conjugado a un sujeto no resultará en toxicidad inaceptable, incluidas respuestas alérgicas y estados de enfermedad.

- 30 Por el término "sujeto" se entiende o bien un sujeto animal o un ser humano. Por "animal" se entiende primates, ganado (incluidos vacas, caballos, ovejas, cerdos y cabras), animales de compañía (incluidos perros, gatos, conejos y cobayas) y animales salvajes cautivos (incluidos aquellos comúnmente utilizados en un ambiente de zoológico). Los animales de laboratorio tales como conejos, ratones, ratas, cobayas y hámsteres también se contemplan, ya que pueden proveer un sistema de prueba conveniente. En general, el sujeto será un sujeto humano.

- 35 Por "administración" del conjugado a un sujeto se entiende que la composición se transfiere al sujeto de modo tal que se libera el agente bioactivo. Siempre que el agente bioactivo pueda ser liberado, no hay limitación particular en cuanto al modo de administración, pero este en general será mediante los modos oral, parenteral (incluidos subcutáneo, intradérmico, intramuscular, intravenoso, intratecal e intraespinal), inhalación (incluida nebulización), bucal, pulmonar, aural, ocular, nasal, tópico, rectal y vaginal.

- 40 Los polímeros biodegradables se pueden proveer en forma particulada y mezclarse con un vehículo farmacológicamente aceptable para administración. Por "farmacológicamente aceptable" se entiende que el vehículo es adecuado para administración a un sujeto propiamente dicho. En otros términos, la administración del vehículo a un sujeto no resultará en toxicidad inaceptable, incluidas respuestas alérgicas y estados de enfermedad. El término "vehículo" hace referencia al vehículo con el que está contenido el conjugado antes de administrarse.

Solamente como guía, un experto en la técnica puede considerar "farmacológicamente aceptable" a una entidad aprobada por un organismo regulador o gobierno estatal o mencionada en la Farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

- 45 Los vehículos farmacológicamente aceptables adecuados se describen en Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990), e incluyen, aunque sin limitarse a ello, líquidos que pueden ser esterilizados tales como agua y aceites, incluidos aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soya, aceite, mineral, aceite de sésamo y similares.

- 50 Los polímeros biodegradables pueden también formar parte de o estar formados en un artículo o dispositivo, o aplicarse como recubrimiento sobre un artículo o dispositivo, e implantarse en un sujeto. Por "implantarse" se entiende que el artículo o dispositivo es total o parcialmente introducido a nivel médico en el cuerpo de un sujeto, o por intervención médica en un orificio natural de un sujeto, y está destinado a permanecer allí después del procedimiento.

Las cantidades de dosificación adecuadas del resto bioactivo y los esquemas de administración de los polímeros biodegradables pueden ser determinados por un médico y pueden depender de la afección particular que se esté

tratando, la velocidad de liberación de la forma del resto del esqueleto del polímero, la gravedad de la afección, además de la edad, la salud y el peso general del sujeto.

5 La administración puede ocurrir en intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años, o continuamente a lo largo de cualquiera de estos periodos. Las dosis adecuadas del resto bioactivo per se (es decir, aquella que se liberará del esqueleto del polímero dentro de un marco de tiempo determinado) puede yacer dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por dosis. La dosis puede estar en el intervalo de 1 µg a 1 g por kg de peso corporal por dosis, tal como en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosis. En una realización, la dosis puede estar en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosis. En otra realización, la dosis puede estar en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosis. Incluso en otra realización, la dosis puede estar en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosis, tal como hasta 50 mg por kg de peso corporal por dosis.

Los polímeros biodegradables de acuerdo con la invención se pueden administrar en una sola dosis o en una serie de dosis.

15 Las formas farmacéuticas adaptadas para administración por los modos mencionados pueden también formularse con el polímero biodegradable como uno de los componentes de la forma farmacéutica. En el caso de administración ocular, aural o nasal, el polímero biodegradable puede ser un componente de una gota, crema o ungüento o tomar la forma de un implante, ungüento o gel. En el caso de administración oral, el polímero biodegradable podría adoptar la forma de o ser un componente en un comprimido, cápsula o líquido. En el caso de administración tópica, el polímero biodegradable podría adoptar la forma de o ser un componente en una crema, ungüento, gel o líquido (p. ej., gota ocular). La administración parenteral implicaría que el polímero biodegradable fuese parte de o adoptara la forma de un producto inyectable o de un dispositivo implantable (p. ej., recubrimiento de un marcapasos) que podría administrarse en forma subcutánea, intramuscular, intravenosa, o por colocación quirúrgica directa dentro del cuerpo.

25 La forma del polímero biodegradable se puede ajustar para ser adecuada para la aplicación requerida tal como un recubrimiento, película, pildorita, cápsula, fibra, lámina, espuma etc. La diferencia en la forma del polímero biodegradable proporciona un medio para alterar el perfil de liberación del resto bioactivo. Por ejemplo, la cantidad de polímero y resto bioactivo puede ser la misma en dos estructuras diferentes, p. ej., (a) película de polímero, y (b) mat. de multifilamento tejido. Las diferencias en el área superficial a volumen, las velocidades de hidratación y las vías de difusión de las distintas estructuras físicas pueden resultar en distintas tasas de liberación de resto bioactivo esencialmente del mismo polímero.

30 El ajuste de la forma del polímero para adaptarse a la aplicación y ajustar la forma para controlar más el perfil de liberación del resto bioactivo proporcionan una ventaja adicional frente a los medios puramente de composición y estructura del polímero para controlar el perfil de liberación del resto bioactivo.

35 Algunos de los medios de composición / estructura para controlar la liberación del resto bioactivo incluyen: controlar la carga del bioactivo; la composición de los otros comonomeros para ajustar criterios tales como hidrofobicidad, flexibilidad, susceptibilidad a degradación, capacidad de los fragmentos de autocatalizar la degradación polimérica, estabilidad térmica del polímero, capacidad de moldeo, solubilidad del polímero para ayudar en la fundición, etc.

40 Además, la capacidad de producir los polímeros biodegradables en una gama de formas proporciona un medio para producir estructuras tridimensionales que pueden ser beneficiosas para proveer la integridad estructural a su aplicación, así como también proveer un medio para controlar el crecimiento de células por control de la disposición del conjugado en estructuras para permitir la liberación del resto bioactivo en lugares específicos (p. ej., recubrimiento de fibra o fibras en un stent para prevenir o controlar la restenosis). Otros ejemplos incluyen la capacidad de las estructuras de formarse en estructuras tridimensionales porosas para controlar el fenotipo celular, así como también el filtro o limitar los distintos tipos de ingresos de fluidos corporales celulares.

45 Los polímeros biodegradables de acuerdo con la invención también se pueden utilizar en aplicaciones *in vitro* tales como ensayos. Dichas aplicaciones *in vitro* podrían implicar el uso de los polímeros biodegradables como un recubrimiento de una cámara de reacción que tendría un efecto sobre los constituyentes de la cámara (p. ej., promover el crecimiento celular, desalentar el crecimiento de organismos contaminantes, etc) o como un componente dentro del ensayo para proporcionar una fuente del resto bioactivo (p. ej., como un antígeno para un ensayo ELISA).

50 El uso de polímeros biodegradables para aplicaciones *in vitro* podría permitir el uso del polímero formado para proporcionar un hospedante para bioseñales, fármacos aditivos esenciales, etc. para el crecimiento controlado de interacción, segregación celular, diferenciación de células controladas, etc de componentes celulares / tejido, etc.

55 El polímero biodegradable formado podría elaborarse en una estructura que fuese compatible con el recipiente del cultivo celular o dispositivos *in vitro* utilizados para actuar como indicadores, etc de determinadas condiciones. Las formas del conjugado podrían oscilar de simples pildoritas o películas a películas de múltiples capas, estructuras fibrosas tejidas, estructuras entramadas o electrohiladas, grabadas, colado centrífugo, estructuras depositadas o fundidas hasta espumas o estructuras de tipo compuesto que tienen múltiples formas o componentes.

- La expresión "resto bioactivo" (también representada como "D" en ciertas fórmulas de la presente invención) se usa para definir cualquier sustancia de utilidad médica o veterinaria terapéutica, profiláctica o diagnóstica capaz de formar un conjugado de acuerdo con la invención. Por ejemplo, un resto bioactivo puede ser un fármaco o agente terapéuticamente activo, incluidos agentes farmacológicamente activos (p. ej., un agonista o antagonista de unión a receptores, agentes citotóxicos), agentes farmacológicamente inactivos (p. ej., antibióticos) y sus profármacos.
- 5 El resto bioactivo en general será una sustancia (p. ej., una sustancia farmacéutica) para uso terapéutico cuya aplicación (o una o más aplicaciones) implica una interacción química, o una interacción físico-química, con el sistema fisiológico de un sujeto, o una acción sobre un agente infeccioso, o sobre una toxina u otro agente tóxico, en el organismo del sujeto, o con material biológico tal como células *in vitro*.
- 10 Tal como se emplea en la presente memoria, un "agente terapéutico" hace referencia a un resto bioactivo que, cuando se administra a un sujeto, cura o por lo menos alivia en algún grado, uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno.
- Tal como se emplea en la presente memoria, un "agente profiláctico" hace referencia a un resto bioactivo que cuando se administra a un sujeto o bien previene la aparición de una enfermedad o trastorno o, si se administra con posterioridad a un agente terapéutico, previene o retrasa la aparición de la enfermedad o el trastorno.
- 15 Tras ser liberado, el resto bioactivo quedará bioactivo o se convertirá *in vivo* o *in vitro* a un resto bioactivo (p. ej., como en el caso de un profármaco). A pesar de que el resto bioactivo es liberable del monómero de fórmula II, se apreciará que la intención de la presente invención es que el resto sea liberado después de que el monómero haya sido polimerizado para formar el polímero.
- 20 El resto bioactivo puede ser liberado del polímero biodegradable de modo tal de proporcionar un sistema bioactivo de administración sostenida. Dicho sistema de administración puede, en su forma más simple, ser el polímero provisto en una conformación deseada, por ejemplo, una pildorita o una conformación más compleja. Para promover el contacto con el área superficial del polímero bajo condiciones fisiológicas o con un entorno biológico, puede también ser provisto en la forma de un producto con espuma o un recubrimiento en un sustrato.
- 25 Por "administración sostenida del resto bioactivo" se entiende que el resto bioactivo es liberado del polímero biodegradable durante un periodo de tiempo, por ejemplo, durante un periodo de tiempo de 10 minutos o más, 30 minutos o más, 60 minutos o más, 2 horas o más, 4 horas o más, 12 horas o más, 24 horas o más, 2 días o más, 5 días o más, 10 días o más, 30 días o más, 2 meses o más, 4 meses o más o 6 meses o más.
- 30 Con el fin de que el resto bioactivo (también indicado por D en determinadas fórmulas del presente documento) sea liberado, el enlace covalente que (a) acopla directamente el resto al esqueleto del polímero, o (b) acopla directamente el resto a un resto espaciador que se une por sí mismo al esqueleto del polímero; (p. ej., el enlace covalente entre el grupo D y Z en la fórmula (I)), por supuesto deberá escindirse. Para practicidad, este enlace covalente puede denominarse enlace covalente de "acoplamiento".
- 35 En una realización, el enlace covalente de acoplamiento no es un enlace carbono-carbono. En dicha realización, el enlace covalente de acoplamiento en general formará parte de un grupo seleccionado entre: ésteres; amidas; anhídridos; imidas; carbonatos; peróxidos; peroxiésteres; fosfatos; tioésteres; sulfatos; disulfuros; carbamatos; éteres; siloxanos; azo; ortoésteres; fosfonatos; peroxi; y ésteres de boronato. De estos grupos funcionales, se prefieren los anhídridos, ésteres, imidas, carbonatos, carbamatos y ésteres de boronato.
- 40 La escisión del enlace covalente de acoplamiento se puede promover hidrolíticamente (es decir, escisión hidrolítica) y puede tener lugar en presencia de agua y un ácido o una base. En algunas realizaciones, la escisión puede tener lugar en presencia de una o más enzimas hidrolíticas u otros compuestos biológicos endógenos que se catalizan o por lo menos ayudan en el proceso de escisión. Por ejemplo, un enlace estérico se puede escindir hidrolíticamente para producir un ácido carboxílico y un alcohol, y un enlace amida se puede escindir hidrolíticamente para producir un ácido carboxílico y una amina. Los expertos en la técnica apreciarán que dicha escisión equivale a la escisión hidrolítica de los restos biodegradables analizados en este documento. Por consiguiente, el resto bioactivo (D) puede también describirse como acoplado al esqueleto del polímero, opcionalmente a través de un resto espaciador (Z) mediante un resto biodegradable.
- 45 Como se indicó anteriormente, al liberarse el resto bioactivo puede estar en la forma de un profármaco. Tal como se emplea en este documento, el término "profármaco" se refiere a un derivado de un resto bioactivo, en donde el derivado puede tener poca o ninguna actividad del resto bioactivo per se, e incluso ser capaz de convertirse *in vivo* o *in vitro* al resto bioactivo. Un ejemplo de dicha derivación es la acetilación de uno o más grupos hidroxilo en un resto bioactivo de modo tal que después de ser liberado *in vivo*, el profármaco liberado sea desacetilado para producir el resto bioactivo.
- 50 El término "espaciador" y las expresiones "grupo espaciador" o "resto espaciador" se refieren a un átomo o cualquier cadena lineal o ramificada, compuesto simétrico o asimétrico capaz de enlazar o acoplar el resto bioactivo a un monómero o un esqueleto de polímero.
- 55

Por ejemplo, en las estructuras de las fórmulas (I) y (II), el resto bioactivo (D) se acopla a R a través de un resto espaciador representado por Z. Por ende, "espaciador", "grupo espaciador" o "resto espaciador" hace referencia a un sustituyente que es en general divalente y que acopla D a R. Como se señaló anteriormente, el enlace covalente entre el resto espaciador y el resto bioactivo es escindible de forma tal que el resto bioactivo sea liberable.

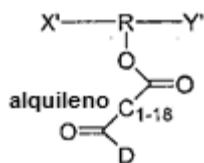
- 5 Los ejemplos de restos espaciadores adecuados incluyen la forma divalente de un grupo seleccionado entre oxi (-O-), alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, acilo (incluido -C(O)-), carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, aciloxi, carbociciloxi, heterociciloxi, heteroariloxi, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, aciltio, carbociciltio, heterociciltio, heteroariltio, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alquilarilo, alquilacilo, alquilcarbociclilo, alquilheterociclilo, alquilheteroarilo, alquiloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiniloxialquilo, ariloxialquilo, alquilaciloxi, alquiloxiacilalquilo, alquilcarbociciloxi, alquilheterociciloxi, alquilheteroariloxi, alquiltioalquilo, alqueniltioalquilo, alquiniltioalquilo, ariltioalquilo, alquilaciltio, alquilcarbociciltio, alquilheterociciltio, alquilheteroariltio, alquilalquenilalquilo, alquilalquinilalquilo, alquilarilalquilo, arilalquilalquilo, arilalquilarilo, arilalquenilarilo, arilalquinilarilo, arilacilarilo, arilacilo, arilcarbociclilo, arilheterociclilo, arilheteroarilo, alqueniloxiarilo, alquiniloxiarilo, ariloxiarilo, arilaciloxi, arilcarbociciloxi, arilheterociciloxi, arilheteroariloxi, alquiltioarilo, alqueniltioarilo, alquiniltioarilo, ariltioarilo, arilaciltio, arilcarbociciltio, arilheterociciltio y arilheteroariltio, en donde si está presente el grupo o cada grupo -CH₂- en cualquier cadena de alquilo se puede reemplazar con un grupo divalente independientemente seleccionado entre -O-, -OP(O)₂-, -OP(O)₂O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂O-, -OS(O)₂O-N=N-, -OSi(OR^a)₂O-, -Si(OR^a)₂O-, -OB(OR^a)O-, -B(OR^a)O-, -NR^a-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR^a- y -C(O)NR^a-, en donde el o cada R^a se puede seleccionar independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo y acilo. El o cada R^a también se puede seleccionar independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₈, alquenilo C₁₋₁₈, alquinilo C₁₋₁₈, arilo C₆₋₁₈, carbociclilo C₃₋₁₈, heteroarilo C₃₋₁₈, heterociclilo C₃₋₁₈ y arilalquilo C₇₋₁₈.

El resto espaciador puede ser ramificado. En algunas realizaciones, si el resto espaciador es ramificado, dos o más restos bioactivos liberables pueden estar conectados al resto espaciador.

- 25 En los grupos anteriormente definidos (en general divalentes) de los cuales se puede seleccionar el o cada resto espaciador, cada resto alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido. Para evitar dudas, si un resto espaciador determinado contiene dos o más de dichos restos (p. ej., alquilarilo), cada uno de dichos restos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes opcionales tal como se definen en este documento.
- 30 En los grupos anteriormente definidos (en general divalentes) de los cuales se puede seleccionar el o cada resto espaciador, si un resto espaciador determinado contiene dos o más subgrupos (p. ej., [grupo A][grupo B]), el orden de los subgrupos no está limitado al orden en el que se presentan. Por lo tanto, un resto espaciador con dos subgrupos definidos como [grupo A][grupo B] (p. ej., alquilarilo) también hace referencia a un resto espaciador con dos subgrupos definidos como [grupo B][grupo A] (p. ej., arilalquilo).
- 35 El polímero biodegradable de la presente invención se puede preparar fácilmente usando conjugados de restos bioactivos de monómeros tales como aquellos de fórmula general (II). Dichos monómeros pueden prepararse por sí mismos usando reactivos comúnmente disponibles. Los ejemplos de dichos reactivos que se pueden utilizar para construir el resto espaciador (p. ej., Z) incluyen los hidrocarburos lineales o ramificados sustituidos con dos o más grupos funcionales reactivos tales como alcoholes, aminas primarias y secundarias, ácidos carboxílicos y sus combinaciones. Los ejemplos de dichos hidrocarburos sustituidos son dioles, diácidos, diaminas, dihidroxiácidos, aminoácidos y alcoholes amino. Los hidrocarburos sustituidos pueden ser alquilenos α,ω -sustituidos o (poli)oxicarbonilalquilenos α,ω -sustituidos [es decir, poliésteres α,ω -sustituidos]. El experto en la técnica apreciará que cuando dichos alquilenos α,ω -sustituidos o (poli)oxicarbonilalquilenos α,ω -sustituidos se usan como el grupo de enlace, los conjugados de monómero – resto bioactivo de fórmula (II), y los polímeros producidos a partir de allí, típicamente comprenden por lo menos dos grupos funcionales que pueden ser susceptibles de escisión como para liberar el resto bioactivo. En estos compuestos, es preferible que el grupo funcional más cercano al resto bioactivo sea igual de susceptible, o más susceptible, de escisión que el grupo funcional más cercano al esqueleto del polímero.
- 50 Los ejemplos específicos de restos espaciadores incluyen: -O-; -C(O)-; y: -OC(O)-alquilenos C₁₋₁₈-C(O)-; -C(O)O-alquilenos C₁₋₁₈-C(O)-; -NR^aC(O)-alquilenos C₁₋₁₈-C(O)-; -C(O)O-alquilenos C₁₋₁₈-O-; -O-alquilenos C₁₋₁₈-O-; -O-alquilenos C₁₋₁₈-NR^a-; -OC(O)-alquilenos C₁₋₁₈-NR^a-; -C(O)-alquilenos C₁₋₁₈-NR^a-; -OC(O)-alquilenos C₁₋₁₈-O-; -C(O)-alquilenos C₁₋₁₈-O-; y -C(O)NR^a-alquilenos C₁₋₁₈-NR^a- opcionalmente sustituidos en donde R^a es como se definió anteriormente.

Los ejemplos preferidos de restos espaciadores incluyen: -O-; -C(O)-; y -OC(O)-alquilenos C₁₋₁₈-C(O)-, tal como -OC(O)-alquilenos C₂₋₃-C(O)-.

- 55 Un ejemplo de un conjugado de monómero – resto bioactivo de fórmula (II) que comprende un resto espaciador -OC(O)-alquilenos C₁₋₁₈-C(O)- (Z) se expone a continuación:



en donde:

X', Y' R y D son como se definen en este documento.

5 El precursor del conjugado de monómero – resto bioactivo (es decir, el monómero antes de la adición del resto bioactivo al conjugado – en lo sucesivo denominado para fines prácticos monómero precursor) debe por supuesto tener un medio de sujeción química al resto bioactivo o a un resto espaciador. Los tipos de grupos funcionales en el precursor adecuados para dicha sujeción incluyen hidroxilo, carboxilato, amino, tiol, fosfato o sus combinaciones. El precursor puede funcionalizarse de manera individual o múltiple con restos bioactivos.

10 Como se analizó precedentemente, el resto bioactivo debe de manera correspondiente tener un medio para sujeción química al monómero precursor o a un resto espaciador. Los tipos de grupos funcionales en el resto bioactivo adecuados para sujeción incluyen hidroxilo, carboxilato, amino, tiol, fosfato o sus combinaciones.

15 Si se utiliza un resto espaciador, como se analizó anteriormente, debe tener por lo menos dos grupos funcionales para sujeción química, uno al resto bioactivo, el otro al monómero precursor. Los precursores de restos espaciadores útiles (es decir, el resto espaciador antes de unirse en forma covalente al polímero o resto bioactivo) pueden incluir grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilato, amino, tiol, fosfato o sus combinaciones.

20 Los restos espaciadores pueden derivar de precursores que comprenden dos o más grupos funcionales que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de precursores de los cuales pueden derivar los restos espaciadores que contienen un solo tipo de grupo funcional incluyen ácidos dicarboxílicos (p. ej., ácido malónico), dioles (p. ej., propilenglicol), polioles (p. ej., glicerol), ditioles (p. ej., 1,3-propanoditiol). Los ejemplos de precursores de los cuales pueden derivar los restos espaciadores que contienen dos o más grupos funcionales distintos incluyen ácido glicólico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, lisina, serina, ácido aspártico, cisteína, etc. El uso de dichos precursores es ventajoso cuando se busca acoplar un resto bioactivo a un precursor de monómero a través del mismo tipo de grupo funcional. Por ejemplo, acoplar el ácido carboxílico en un resto bioactivo a un ácido carboxílico en un precursor de monómero se puede lograr con un espaciador de diol o poliol. A la inversa, acoplar un hidroxilo en un resto bioactivo a un hidroxilo en un precursor de monómero se puede lograr con un espaciador de ácido dicarboxílico (p. ej., ácido malónico).

25 El uso de restos espaciadores puede proveer el acoplamiento sencillo del resto bioactivo al grupo R. En particular, los restos espaciadores pueden proporcionar al experto la capacidad de acoplar el resto bioactivo en una posición estéricamente obstaculizada que de lo contrario no podría lograrse acoplando directamente el resto al grupo R.

30 La elección de los restos espaciadores determinará el espaciado de D de los grupos X' y Y' en los monómeros de fórmula (II). En este sentido, el uso de restos espaciadores puede proporcionar un medio para distanciar D de estos grupos. Esto puede facilitar la polimerización de los monómeros reduciendo el amontonamiento estérico alrededor de los grupos X' e Y'.

35 La formación de un monómero de fórmula (II), antes de la conjugación del resto bioactivo (representado por D) necesariamente comprende funcionalidad compatible como para promover el acoplamiento del resto bioactivo al monómero a través de Z.

Los ejemplos de dichas funcionalidades compatibles en D pueden incluir:

40 1. (i) ácidos carboxílicos, sulfatos y fosfatos (p. ej., para someter a reacción con un resto precursor espaciador que comprende un grupo amino primario, amino secundario o hidroxilo para acoplar el resto bioactivo al monómero a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno que contiene el resto espaciador); y

2. (ii) ácidos carboxílicos, hidroxilos, aminas (primarias y secundarias), tioles y fosfatos (p. ej., para someter a reacción con un resto precursor espaciador que comprende un ácido carboxílico o un grupo haluro ácido para acoplar el resto bioactivo al monómero a través de un grupo carbonilo que contiene el resto espaciador).

45 Los expertos en la técnica apreciarán que el proceso para preparar el conjugado de monómero-resto bioactivo típicamente resultará en la expulsión de una molécula pequeña tal como agua o haluro de hidrógeno (p. ej., HCl). Por ejemplo, la formación de un enlace estérico a través de la reacción de un grupo ácido carboxílico con un grupo hidroxilo libera una molécula de agua.

En algunas realizaciones, el resto bioactivo comprende un ácido carboxílico, grupo hidroxilo, grupo tiol, grupo amina o grupo fosfato, o sus combinaciones para acoplamiento del conjugado. Cuando se conjuga a través de dichos

grupos, una parte de todo el grupo Z puede formar parte de un éster, una amida, un anhídrido, un azo, una imida, un carbonato, un peroxiéster, un tioéster, un carbamato, un éster de boronato, un sulfato o un grupo de enlace fosfato. El experto en la técnica reconocerá que cada uno de estos grupos de enlace comprende un enlace covalente que es capaz de escindirse (por ejemplo en forma hidrolítica, enzimática y/o por un mecanismo de radicales). En general, dichos grupos espaciadores comprenderán un enlace covalente capaz de escindirse en forma hidrolítica como para liberar el resto bioactivo.

Si un resto bioactivo determinado comprende más de un grupo funcional compatible de acoplamiento de conjugados, el experto en la técnica puede adoptar rutinariamente una estrategia de grupo protector apropiado como para que el resto bioactivo se acople al monómero en un modo pre-seleccionado. La química de los grupos de protección, y la estrategia, se conocen en la técnica, por ejemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991. Por ejemplo, si un resto bioactivo comprende un alcohol primario y una amina primaria, el experto en la técnica puede proteger la amina primaria para acoplar el resto bioactivo de forma que el resto bioactivo se acople a través de un resto éster en lugar de un resto amida. En otro ejemplo, un alcohol primario puede protegerse selectivamente sobre un alcohol secundario, como para que el resto bioactivo pueda acoplarse a través de un resto éster derivado del alcohol secundario. Dichos grupos protectores pueden o no eliminarse después del acoplamiento. Por ejemplo, el grupo protector puede ser un grupo acetilo, y la amina acetilada o el alcohol pueden someterse a escisión *in vivo* para retornar la amina no protegida o el alcohol.

Los agentes bioactivos son antibióticos de fluoroquinolona.

Los restos bioactivos preferidos que se pueden utilizar en la presente invención son aquellos que contienen uno o más grupos funcionales tales como carboxilato, hidroxilo, amino, tiol, fosfato o sulfato.

De acuerdo con la invención, los restos bioactivos son capaces de liberarse a una velocidad igual o mayor que la velocidad de biodegradación del esqueleto del polímero. Al proveer el polímero biodegradable con dichas propiedades, la integridad estructural del esqueleto del polímero (y en consecuencia la forma física (p. ej., conformación y tamaño, etc) en que se provee el polímero) se puede mantener mientras el fármaco es liberado.

Por restos bioactivos "liberados a una velocidad igual o mayor que la velocidad de biodegradación del esqueleto del polímero" se entiende que el polímero biodegradable se construye de modo tal que bajo determinadas condiciones fisiológicas o en un entorno biológico determinado, la concentración medible del resto bioactivo liberado en su forma biológicamente activa es igual o mayor que la concentración medible del correspondiente conjugado de monómero-resto bioactivo del cual deriva el polímero (p. ej., fórmula (II)). El experto en la técnica puede realizar fácilmente dicha medición de la concentración, por ejemplo usando técnicas analíticas de HPLC o GC.

En una realización, los restos bioactivos son capaces de liberarse a una velocidad mayor que la velocidad de biodegradación del esqueleto del polímero. En ese caso, el polímero biodegradable se construye de manera tal que bajo condiciones fisiológicas determinadas o en un entorno biológico determinado, la concentración medible del resto bioactivo liberado en su forma biológicamente activa es mayor que la concentración medible del correspondiente conjugado monómero-resto bioactivo del cual deriva el polímero (p. ej., fórmula (II)).

En otra realización, la concentración medible del resto bioactivo liberado en su forma biológicamente activa es por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos 40%, por lo menos 50 %, a 1 x, por lo menos 2 x por lo menos 5 x más que la concentración medible del correspondiente conjugado de monómero-agente bioactivo del cual deriva el polímero (p. ej., fórmula (II)).

En relación con proveer los polímeros biodegradables con una estructura apropiada para promover la velocidad deseada de liberación del resto bioactivo, los expertos en la técnica apreciarán, por ejemplo, que la hidrólisis de un resto éster típicamente ocurrirá más fácilmente que aquella de un resto carbamato o amida. Por consiguiente, para promover una velocidad de liberación del resto bioactivo del esqueleto del polímero que sea, por ejemplo, mayor que la velocidad de degradación del esqueleto del polímero, uno podría construir el conjugado de forma tal que el esqueleto del polímero comprenda solamente restos biodegradables amida y/o carbamato, y el resto bioactivo se acople de manera covalente mediante un resto éster.

Los expertos en la técnica apreciarán también que factores tales como el efecto estérico y los efectos electrónicos alrededor de un resto biodegradable determinado pueden alterar su predisposición a someterse a escisión hidrolítica. Tanto el esqueleto del polímero como el resto bioactivo colgante pueden ser una fuente de dichos efectos. Por ejemplo, un resto biodegradable que tiene un sustituyente no hidrógeno (p. ej., alquilo, arilo, alquilarilo, carbocicilo) ubicado en α y/o β a este típicamente será menos susceptible a escisión hidrolítica en relación con el mismo resto que tenga sustituyentes hidrógeno ubicados en α y/o β a este. Por consiguiente, el efecto estérico alrededor de un resto biodegradable determinado se puede usar para influir en la velocidad de liberación del resto bioactivo y/o en la velocidad bio del esqueleto del polímero.

El experto en la materia sería capaz de seleccionar el espaciador adecuado en base a una evaluación de las restricciones estéricas, la química de fases y la química superficial. Por ejemplo, se pueden espaciar ventajosamente restos bioactivos más grandes del monómero por elección de un espaciador más largo.

El experto en la técnica sería también capaz de seleccionar la química de enlace apropiada en la síntesis del polímero biodegradable como para que la velocidad de liberación del resto bioactivo fuese igual o mayor que la velocidad de la degradación del polímero.

5 En general, la velocidad de escisión hidrolítica estará en el orden: resto anhídrido, resto éster (incluidos ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfato y ésteres de fosfato) > carbamato > amida.

Al adaptar por lo menos la velocidad a la cual el resto bioactivo es liberado del esqueleto del polímero, los conjugados de polímero – resto bioactivo de la invención pueden funcionar ventajosamente como un sistema de administración sostenida de restos bioactivos.

10 Al menos el resto bioactivo debe ser liberable del conjugado de polímero *per se*. No obstante, el polímero puede también ser biodegradado *in vivo* o *in vitro* hasta un grado tal que el esqueleto del polímero se fragmente, y el resto siga anclado a dicho fragmento(s). En ese caso, el resto seguirá siendo capaz de ser liberado o escindido del fragmento. Dicho esto, los restos bioactivos deben incluso ser liberados a una velocidad igual o mayor que la velocidad de biodegradación del esqueleto del polímero, como se define en este documento.

15 En una realización, el resto bioactivo es liberable si el esqueleto del polímero no se somete prácticamente a biodegradación durante el marco de tiempo de la liberación.

Una consecuencia de tener una velocidad mayor de liberación de resto bioactivo es que evita la situación de hidrólisis estadística de un polímero de cadena larga (p. ej., polianhídrido) en donde existe la posibilidad de producir oligómeros de los restos bioactivos en fragmentos que pueden consecuentemente ser eluidos del cuerpo como el oligómero antes de que pueda ser liberado como el componente activo.

20 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "monómero constituyente" se refiere al residuo de ese monómero tal como aparece en el esqueleto del polímero.

25 Los polímeros biodegradables de la presente invención pueden tener una estructura como aquella representada en el Esquema 1 a continuación. El resto bioactivo se unirá al polímero mediante un enlace lábil que permite la liberación del resto bioactivo después de la administración. Asimismo, el esqueleto del polímero también incluirá restos biodegradables que permiten la degradación del polímero después de la administración.

El polímero biodegradable se designará de modo tal que la liberación del resto bioactivo ocurra a una velocidad mayor o igual que la velocidad de degradación del polímero.

30 Por lo tanto, con referencia a la Figura 6, la velocidad de ruptura de los enlaces L2 es mayor o igual, preferiblemente mayor, que la velocidad de ruptura de los enlaces L1. El enlace lábil L1 se puede caracterizar por un enlace covalente entre el resto bioactivo y el esqueleto del polímero. Alternativamente, el enlace lábil se puede caracterizar por la presencia de un resto espaciador entre el resto bioactivo y el esqueleto del polímero.

35 El enlace dentro del esqueleto del polímero L2 se puede caracterizar por la presencia de un enlace covalente entre los fragmentos del esqueleto que contienen uno o más monómeros y/o por un resto espaciador entre los fragmentos del esqueleto que contienen dos o más monómeros. Los esqueletos de polímero que contienen cadenas laterales pueden además caracterizarse por enlaces lábiles dentro de las cadenas laterales.

Se ha de apreciar que dichos enlaces lábiles son aquellos a través de los cuales se libera el resto bioactivo y se biodegrada el esqueleto del polímero. Los enlazadores o enlaces lábiles pueden entonces denominarse también restos biodegradables.

40 Proporcionar al resto bioactivo a una velocidad de liberación diferente en relación con la velocidad de biodegradación del polímero permite la liberación de prácticamente todo el resto bioactivo antes del inicio de degradación significativa del esqueleto del polímero.

45 Los polímeros biodegradables de la presente invención pueden admitir altas cargas de restos bioactivos, minimizando la cantidad de material requerido para administrar una dosis de resto bioactivo. Se pueden lograr cargas de resto bioactivo de por lo menos 10% en peso, preferiblemente por lo menos 20% en peso, más preferiblemente por lo menos 30% en peso en relación con el peso total del polímero biodegradable.

La carga de resto bioactivo puede también expresarse en términos de su % en mol relativo al número total de moles de monómero que forman el polímero. En general, el conjugado de polímero – resto bioactivo comprenderá por lo menos 10, por lo menos 25, por lo menos 35, por lo menos 45 o hasta 50% en moles del resto bioactivo, en relación con el número total de moles de monómero que forman el polímero.

50 En algunas realizaciones, el conjugado de polímero – resto bioactivo comprenderá hasta 60, hasta 70, hasta 80, hasta 90 e incluso hasta 100% en moles de resto bioactivo conjugado, relativo al número total de moles de monómero que forman el polímero. No obstante, en ese caso, se apreciará que la cantidad de resto bioactivo conjugado mayor que 50% en moles necesariamente derivará de restos distintos de los restos de tipo -X-R(ZD)-Y-

que se muestran en la fórmula general (I). Por ejemplo, los otros monómeros que se polimerizan con el conjugado de monómero – resto bioactivo de la invención (fórmula (II)) pueden también comprender resto bioactivo conjugado.

El polímero biodegradable puede contener más de un tipo de resto bioactivo, como se ilustra en la Figura 7.

5 El polímero biodegradable puede contener más de un tipo de restos biodegradables o enlazador, como se ilustra en la Figura 8.

Como se analizó anteriormente, variar la labilidad de los restos enlazadores provee el control sobre el perfil de liberación de los restos bioactivos. Se puede utilizar más de un tipo de resto enlazador combinado con más de un tipo de resto bioactivo como para proveer un método de liberación controlada secuencial de múltiples restos bioactivos.

10 En el contexto de múltiples restos bioactivos, los polímeros biodegradables de la presente invención ofrecen la ventaja de ser capaces de controlar a) las proporciones relativas de los restos bioactivos, b) sus posiciones relativas como sujetas al esqueleto del polímero y c) su grado de dispersión (p. ej., pueden estar unidos solamente a ciertos segmentos en el polímero).

15 La velocidad de ruptura de los enlaces lábiles L2 puede estar influenciada por estímulos externos como para modular externamente la liberación del resto bioactivo.

El polímero biodegradable puede ser homogéneo o heterogéneo con respecto al resto(s) bioactivo empleado.

20 Preferiblemente, el polímero biodegradable se designa de forma tal que los restos bioactivos son liberados libres por el exceso de fragmentos moleculares. En otros términos, los restos bioactivos son liberados de manera tal que no comprenden un residuo derivado del esqueleto del polímero o el resto espaciador. Por esto se entiende que los restos bioactivos son liberados en su forma prácticamente original (es decir, antes de ser conjugados) y que están esencialmente libres de, por ejemplo, fragmentos de oligómero o polímero derivado del esqueleto del polímero. Esto es altamente conveniente para evitar situaciones en las que ocurre una pérdida de eficiencia del resto bioactivo hasta pérdida de efecto farmacológico, transporte deficiente, por ejemplo, de restos bioactivos/de oligómeros exigentes desde el punto de vista estérico, hasta barreras fisiológicas, resultando en la elución del resto bioactivo activo fuera del sitio diana.

25 Los polímeros biodegradables de la presente invención emplean esqueletos de polímeros (como se ilustra en A y B en la fórmula (I)) que preferiblemente se selecciona entre o comprende poliuretano que opcionalmente comprende uno o más extensores de cadena.(p. ej., poliéster), polianhídrido, policarbonato, poliurea, poliamida, poliimida y poliéster (p. ej., PLGA (ácido poli(láctico-co-glicólico)), PLA (ácido poliláctico), PGA (ácido poliglicólico), PHB (polihidroxibutirato), PCL (policaprolactona); y sus copolímeros. Más preferiblemente, los esqueletos de polímero se seleccionan entre o comprenden: poliuretanos, poliésteres, poliamidas y sus copolímeros.

30 Siempre que el esqueleto del polímero sea biodegradable, puede también incluir extensores de cadena, compuestos estrella y dendrímeros para introducir ramificación y espaciado entre los segmentos dentro del polímero. El esqueleto del polímero puede ser lineal, sustancialmente lineal, ramificado, hiperramificado, estrella, un polímero de bloque o un copolímero. Los copolímeros pueden ser ventajosos para permitir la incorporación de más de un resto bioactivo con posiciones relativas conocidas en el polímero final.

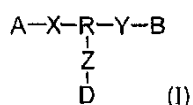
35 También puede ser conveniente para los polímeros biodegradables ser sustancialmente amorfos y por lo tanto contener poca cantidad de segmentos cristalinos. Dichos polímeros pueden proveer una velocidad más predecible de liberación de resto bioactivo, además de ayudar con la producción de materiales que son más flexibles, que pueden asistir con la producción de recubrimientos, además de ayudar con la velocidad de degradación del polímero.

40 Variables adicionales tales como la opción de co-monómeros y medios para producir los polímeros pueden también ayudar con la producción de polímeros altamente amorfos y/o flexibles. Por ejemplo, el uso de monómeros tales como caprolactona o polioles de poliéster tales como diol de policaprolactona pueden reducir la cristalinidad y aumentar la flexibilidad del polímero resultante.

45 Para los poliuretanos, puede ser importante limitar el contenido de segmento duro (definición convencional de segmento duro – extensores de cadena + diisocianatos). Un ejemplo de una clase típica de extensor de cadena son los dioles de bajo peso molecular. Los ejemplos de dichos extensores de cadena incluyen etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol, etc. Aparte de la toxicidad potencial de dichos extensores de cadena, limitar los segmentos duros en los poliuretanos también ofrece un motivo para reducir el contenido de diol de bajo peso molecular, como se describió precedentemente.

50 El esqueleto del polímero de los polímeros biodegradables de la presente invención tiene un peso molecular de aproximadamente 250 Daltons a aproximadamente 2MM Daltons, preferiblemente de 500 Daltons a 500.000 Daltons.

El polímero biodegradable de acuerdo con la invención comprende como parte de su esqueleto de polímero una pluralidad de restos de la fórmula general (I):

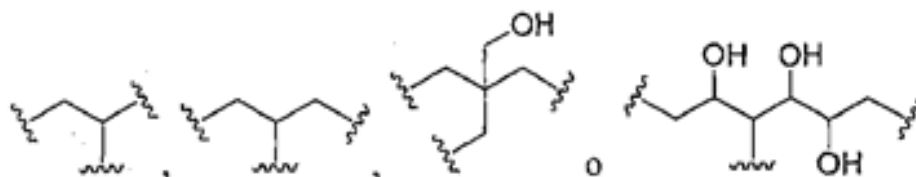


5 A y B, que pueden ser iguales o diferentes, representan el resto del esqueleto del polímero biodegradable. Según el análisis anterior sobre el esqueleto del polímero, A y B se pueden seleccionar a partir de, o comprenden, poliuretano que opcionalmente comprende uno o más extensores de cadena (p. ej., poliéster), polianhídrido, policarbonato, poliurea, poliamida, poliimida y poliéster (p. ej., PLGA (ácido poli (láctico-co-glicólico)), PLA (ácido poliláctico), PGA (ácido poliglicólico), PHB (polihidroxibutirato), PCL (policaprolactona); y sus copolímeros. En algunas realizaciones, A y B se seleccionan entre o comprenden: polianhídridos; poliuretanos; poliésteres; poliamidas y sus copolímeros. A y/o B también comprenderán uno o más restos bioactivos acoplados en forma covalente al esqueleto del polímero.

Dependiendo de la aplicación que se tenga como fin, A y B se pueden seleccionar por sus propiedades biocompatibles y/o biodegradables. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente los polímeros para proveer dichas propiedades.

15 Tal como se emplea en esta memoria, "polímero biocompatible" se refiere a un polímero que en su estado intacto, es decir, sintetizado, y en su estado descompuesto (es decir, sus productos de degradación), es compatible con tejido vivo en el sentido que no es, o por lo menos es mínimamente, tóxico para tejidos vivos, no daña, o por lo menos daña mínimamente y reparablemente el tejido vivo; y/o no, o por lo menos mínimamente y/o controlablemente causa una reacción inmunológica en tejido vivo.

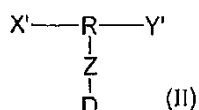
20 El resto "R" presente en las fórmulas (I) y (II) representa un hidrocarburo lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el hidrocarburo puede comprender entre 1 y 12 átomos de carbono, por ejemplo entre 1 y 6 átomos de carbono o 2 o 3 átomos de carbono. El hidrocarburo puede estar parcial o completamente saturado o insaturado (incluidos restos que son aromáticos). Los ejemplos específicos de R incluyen un resto que tiene una de las siguientes estructuras:



25 Un resto bioactivo puede conjugarse a todos los monómeros que forman el polímero biodegradable, o solamente a monómeros de un carácter particular (p. ej., polialcoholes) o proporciones de monómeros.

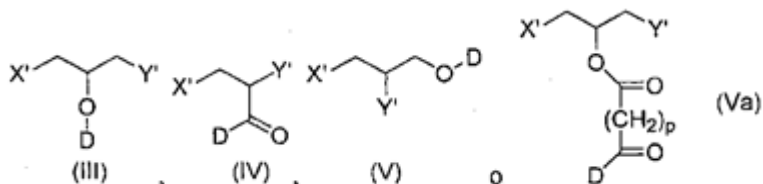
Los monómeros conjugados con un resto bioactivo se pueden polimerizar con monómeros conjugados con otro resto bioactivo diferente.

30 En una realización, un conjugado de monómero – resto bioactivo que se puede utilizar en la preparación de polímeros biodegradables tiene la fórmula general (II):



en donde, X', Y', R, Z y D son como se definen en este documento.

En algunas realizaciones, el conjugado de monómero – resto bioactivo puede tener una estructura más específica de fórmula (III), (IV), (V) o (Va):



35 en donde D, X' y Y' son como se definen en este documento, y p es entre 1 y 18.

Los monómeros que se polimerizan con el conjugado de monómero – resto bioactivo para formar los polímeros biodegradables de la invención no solamente comprenderán funcionalidad química compatible para reaccionar con el conjugado de monómero – resto bioactivo, sino que esa reacción desde ya dará origen a un resto biodegradable.

- 5 La expresión "funcionalidad química compatible" se refiere a una funcionalidad química que es capaz de someterse a reacción con el conjugado de monómero – resto bioactivo para formar el polímero. Por ejemplo, los monómeros de fórmula (II) comprenden por lo menos dos grupos funcionales reactivos terminales X' e Y'. Estos grupos funcionales reaccionarán con grupos funcionales compatibles de uno o más monómeros para formar el polímero y dar origen a un resto biodegradable. Por ende, si tanto X' como Y' son grupos hidroxilo, los expertos en la técnica apreciarán que reaccionarán con una diversidad de grupos funcionales tales como: funcionalidad isocianato para formar enlaces carbamato o uretano; funcionalidad ácido carboxílico para producir enlaces éster; funcionalidad haluro de ácido carboxílico para producir enlaces éster; funcionalidad éster para producir enlaces éster trans-esterificados; y funcionalidad anhídrido (incluidos grupos anhídrido cíclicos) para producir enlaces éster. La expresión "funcionalidad química compatible" se refiere por lo tanto a funcionalidad o grupos tales como grupos isocianato, ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico, éster y anhídrido (incluidos grupos anhídrido cíclicos).
- 10
- 15 Por consiguiente, si tanto X' como Y' son grupos hidroxilo, la expresión "por lo menos un otro monómero que comprende funcionalidad química compatible" utilizada en este documento habitualmente hace referencia a monómeros que comprenden uno o más grupos funcionales químicos compatibles seleccionados entre grupos isocianato, ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico, éster, anhídrido (incluidos grupos anhídrido cíclicos) y sus combinaciones. Los ejemplos de dichos monómeros son poliisocianatos y poliácidos. Típicamente, los monómeros serán un diisocianato o un diácido.
- 20

En algunas realizaciones, el por lo menos un otro monómero puede contener un grupo de funcionalidad química compatible (como se define en este documento) además de un grupo tal como un grupo amino, tio o hidroxilo que no es, por sí mismo, compatible para someterse a polimerización con un monómero de fórmula (II) en donde tanto X' como Y' son grupos hidroxilo. Los ejemplos de dichos monómeros son hidroxiacidos y aminoácidos. En el caso de un hidroxiacido, el ácido carboxílico es capaz de reaccionar con un grupo hidroxilo del monómero de fórmula (II) para producir un compuesto terminado en hidroxilo.

25

Asimismo, en el caso de un aminoácido, el ácido carboxílico es capaz de reaccionar con el monómero de fórmula (II) en donde tanto X' como Y' son grupos hidroxilo para producir un compuesto terminado en amino. Asimismo, en el caso de un ácido tio, el ácido carboxílico es capaz de reaccionar con el monómero de fórmula (II) en donde tanto X' como Y' son grupos hidroxilo para producir un compuesto terminado en tio. Estos compuestos terminados en hidroxilo/amino/tio pueden luego someterse a reacción con otro monómero que porte un grupo ácido carboxílico, isocianato, etc. de modo que el esqueleto del polímero puede comprender uno o más grupos funcionales éster, amida, tioéster, urea, uretano, tiocarbamato.

30

Por ejemplo, la polimerización de fórmula (II) en donde tanto X' como Y' son grupos hidroxilo con un diisocianato produce un poliuretano. Dicho poliuretano típicamente comprenderá 50% en moles de residuo diol y 50% en moles de residuo de diisocianato. Si cada monómero de diol de fórmula (II) comprende un resto bioactivo, la "carga" del resto bioactivo en el conjugado de polímero – resto bioactivo se puede designar como 50%.

35

La fórmula (II) de polimerización en donde tanto X' como Y' son grupos hidroxilo con un diácido produce un poliéster. Dicho poliéster típicamente comprenderá 50% en moles de residuo diol y 50% de residuo diácido. Si cada monómero de diol de fórmula (II) comprende un resto bioactivo, la "carga" del resto bioactivo en el conjugado de polímero – resto bioactivo se designa en este documento como 50% en moles, en relación con los monómeros que forman el polímero.

40

Los expertos en la técnica reconocerán también que la polimerización de fórmula (II) en donde tanto X' como Y' son grupos hidroxilo con un poliisocianato, poliácido o poliéster puede también tener lugar en presencia de uno o más de otros tipos de polioles (p. ej., polioles de poliéster). Las estructuras de estos uno o más tipos de polioles pueden o no comprender uno o más restos bioactivos. Un ejemplo de este segundo tipo de poliol es 1,6-hexanodiol. El conjugado de polímero – resto bioactivo así formado puede o no tener una carga de resto bioactivo de menos de 50% en moles. Por ejemplo, cuando la fórmula (II) (en donde tanto X' como Y' son grupos hidroxilo) se polimeriza en presencia de una cantidad equimolar de 1,6-hexanodiol y 2 equivalentes molares de diisocianato, el poliuretano así formado típicamente comprenderá los residuos de los tres componentes en la relación de 1:1:2. Dichos conjugados se contemplan en la presente invención. Dichos sistemas poliméricos pueden ofrecer un medio útil para modificar las propiedades físicas de los conjugados poliméricos.

45

50

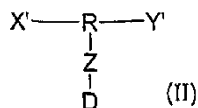
También rigen comentarios similares si X' y/o Y' representan distintos grupos funcionales (es decir, no son ambos grupos hidroxilo). Por ejemplo, X' e Y' se pueden seleccionar cada uno independientemente entre hidroxilo, amina, ácido carboxílico, isocianato y haluro de ácido carboxílico.

55

Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar tanto X' como Y' para reacción con uno o más monómeros que tengan funcionalidad química compatible para producir los polímeros biodegradables de acuerdo con la invención. Si X' es una funcionalidad química compatible con Y' (p. ej., hidroxilo y ácido carboxílico), los expertos en

la material también apreciarán que el conjugado de monómero – resto bioactivo podrá polimerizarse consigo mismo (p. ej., si el conjugado de monómero – resto bioactivo es un hidroxiaácido).

En un aspecto, la invención da a conocer un método para preparar un polímero biodegradable de acuerdo con la invención, en donde dicho método comprende la etapa de polimerizar un conjugado de monómero-resto bioactivo de fórmula (II):



en donde: X', Y', R, Z y D son como se definen en este documento;

con por lo menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

En otro aspecto, la invención da a conocer un método para preparar el polímero biodegradable de acuerdo con la invención, proporcionando por lo menos un primer monómero que comprende por lo menos un resto bioactivo liberable y por lo menos un resto polimerizable, proporcionando opcionalmente por lo menos un segundo monómero que comprende por lo menos un resto reactivo polimerizable con por lo menos un resto polimerizable de dicho primer monómero; polimerizando dicho primer monómero y opcionalmente dicho segundo monómero opcionalmente en presencia de uno o más restos espaciadores que comprenden dos o más funcionalidades bajo condiciones que prácticamente no interfieren con la eficacia terapéutica de los restos bioactivos.

Se pueden utilizar ventajosamente técnicas, equipos y reactivos conocidos en la industria para preparar los conjugados de polímero – resto bioactivo de acuerdo con la invención.

Por ejemplo, los poliuretanos podrían prepararse en lote mezclando todos los componentes entre sí y esperando hasta que ocurra una reacción exotérmica seguida por fundición de la mezcla en un recipiente. La mezcla puede posteriormente calentarse para llevar a cabo la reacción. Cuando se adopte este planteamiento, los componentes que se han de mezclar podrían dividirse en dos partes antes de mezclar: la parte 1 podría incluir un compuesto de fórmula general (II) en donde tanto X' como Y' sean grupos hidroxilo y uno o más de un polioli (p. ej., polioli de poliéster), un extensor de cadena, un agente de soplado (p. ej., agua), catalizador y tensioactivos, etc. La parte 2 en general comprenderá el poliisocianato. La parte 1 o la parte 2 pueden también contener otros aditivos tales como cargas, pigmentos, etc.

Los poliuretanos podrían también prepararse como un prepolímero que posteriormente se somete a reacción con un extensor de cadena. Por ejemplo, a través de un ajuste adecuado de relaciones molares, un prepolímero terminado en isocianato se puede preparar mezclando las partes 1 y 2 anteriormente mencionadas. El polímero terminado en isocianato podría luego someterse a reacción con un extensor de cadena/molécula de ramificación tal como un diol de cadena corta (p. ej., 1,4-butanodiol) o polioli (tal como triol). Alternativamente, a través de un ajuste adecuado de relaciones molares, el prepolímero podría producirse de modo tal que terminase en hidroxilo. Este prepolímero terminado en hidroxilo podría entonces someterse a reacción con un poliisocianato para producir el poliuretano deseado.

Las reacciones que forman poliuretano se pueden llevar a cabo en una gama de equipos distintos que incluyen calderos para lotes, mezcladoras estáticas, moldeadoras reactivas a inyección o extrusoras.

También puede ser ventajoso calentar los reactivos antes o durante el procedimiento de reacción para mejorar su solubilidad o potenciar su reactividad. El procedimiento de reacción puede también efectuarse en disolvente.

Los poliisocianatos adecuados que se pueden utilizar para preparar los conjugados de polímero – resto bioactivo incluyen poliisocianatos alifáticos, aromáticos y cicloalifáticos, y sus combinaciones. Los poliisocianatos específicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, diisocianatos tales como diisocianato de m-fenileno, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de 2,4-tolueno, diisocianato de 2,6-tolueno, diisocianato de 1,6-hexametileno, diisocianato de 1,4-hexametileno, diisocianato de 1,3-ciclohexano, diisocianato de 1,4-ciclohexano, diisocianato de hexahidro-tolueno y sus isómeros, diisocianato de isoforona, diisocianatos de dicitlohexilmetano, diisocianato de 1,5-naftileno, diisocianato de 4,4'-difenilmetano, diisocianato de 2,4' difenilmetano, diisocianato de 4,4'-bifenileno, diisocianato de 3,3'-dimetoxi-4,4'-bifenileno y diisocianato de 3,3'-dimetil-difenilpropano-4,4'; triisocianatos tales como triisocianato de 2,4,6-tolueno; isocianatos superiores tales como tetraisocianato de 4,4'-dimetil-difenilmetano-2,2',5,5', poliisocianatos de polimetileno polifenilo y alquil ésteres de diisocianato de lisina (por ejemplo éster etílico de diisocianato de lisina - ELDI); y sus combinaciones. Se ha de apreciar que el uso de poliisocianatos que comprenden más de dos restos isocianato proporciona estructuras ramificadas.

Los poliésteres podrían prepararse en lotes mezclando todos los componentes entre sí con calentamiento y agitando. Un condensado de la reacción tal como agua o alcohol de bajo peso molecular (dependiendo de si se usan ácidos o ésteres como el co-monómero) podría eliminarse por destilación. Para promover más la producción de poliéster de más alto peso molecular, se puede aumentar la temperatura y aplicar vacío.

Un catalizador de policondensación conocido en la técnica se puede incluir en la mezcla de reacción para aumentar la velocidad de polimerización.

La reacción puede también llevarse a cabo en un disolvente adecuado para ayudar a aumentar la velocidad de polimerización. El disolvente en general se seleccionará para tener solamente solubilidad mínima con el condensado (p. ej., agua o alcohol de bajo peso molecular). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en tolueno y se puede separar por destilación en continuo una mezcla de tolueno / condensado, y el condensado puede separarse en una trampa Dean - Stark.

Para aumentar más el peso molecular del poliéster, se puede emplear una segunda reacción en etapas en un reactor de película limpia o un reactor de estado sólido. La necesidad de usar dichos reactores dependerá del peso molecular diana así como también de la adecuación del polímero para posterior reacción.

Los poliácidos adecuados que se pueden utilizar para preparar los conjugados de polímero – resto bioactivo incluyen poliácidos alifáticos, aromáticos y cicloalifáticos y sus combinaciones. Los poliácidos específicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido ftálico, dodecanodiácido, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido dodecilsuccínico, ácido naftaleno-2,6-dicarboxílico, ácido naftaleno-2,7-dicarboxílico, ácido ciclohexano dicarboxílico, ácido fumárico, ácido itacónico, ácido malónico, ácido mesacónico. Ésteres, diésteres y anhídridos de los diácidos anteriores también son adecuados en el procedimiento de la invención.

Si los poliésteres se preparan usando un monómero de haluro de ácido carboxílico, los expertos en la técnica apreciarán la reacción de condensación es promovida por la eliminación de HX (en donde X es un haluro). Por ejemplo, si un comonómero de cloruro de di-ácido está con el conjugado de monómero – resto bioactivo de fórmula (II) en donde tanto X' como Y" son grupos hidroxilo, HCl se liberará de la reacción. Dicha reacción se puede llevar a cabo en disolución a una temperatura elevada para promover la reacción. También es posible añadir una base apropiada para formar una sal con el haluro de ácido liberado. Por ejemplo, se puede incluir un exceso de trietilamina en una mezcla de reacción que contiene una relación molar 1: 1 de un comonómero de cloruro de di-ácido y el conjugado de monómero – resto bioactivo de fórmula (II) en donde tanto X' como Y" son grupos hidroxilo. La reacción proporcionará el conjugado de polímero – resto bioactivo deseado y una sal de hidrocloreuro de trietilamina.

Con todas esas reacciones de policondensación, es posible controlar en algún punto el peso molecular del poliéster resultante, su grado de ramificación (a través del control de la funcionalidad del monómero) y su funcionalidad de grupo terminal por ajuste de las relaciones molares y la funcionalidad de los monómeros utilizados en la reacción.

Por ejemplo, en algunos casos puede ser conveniente producir poliésteres de bajo peso molecular que se puedan usar como polioles de poliéster del conjugado de polímero – resto bioactivo para reacción con poliisocianatos y tal vez otros reactivos para la producción de poliéster-uretanos.

Adicionalmente, puede ser posible aumentar el peso molecular y/o el grado de ramificación del poliéster a través de la inclusión en la mezcla de reacción de agentes de acoplamiento/ramificación. Los ejemplos de dichos agentes de acoplamiento/ramificación incluyen: poliepóxidos, poliisocianatos, polioxazolinas. El término "poli" se emplea para indicar una funcionalidad reactiva de 2 o más (p. ej., 2 o más grupos epoxi). Tener una funcionalidad reactiva de 2 tenderá a producir polímeros de más alto peso molecular incluso con un carácter de tipo poliéster importante. Los agentes que tienen una funcionalidad de más de 2 producirán un polímero ramificado, incluso con carácter de tipo poliéster importante.

Como se analiza en más detalle en la sección de Ejemplos, la síntesis de los conjugados de monómero y resto bioactivo típicamente requirió la optimización de condiciones de reacción y la alteración de metodologías de purificación conocidas. La inestabilidad hidrolítica deseada de los conjugados de resto bioactivo restringió el uso de varias metodologías de purificación tradicionales y generó el desarrollo de vías alternativas necesarias.

La presencia de cualquier impureza en los conjugados de resto bioactivo puede también afectar el peso molecular, y la estructura del polímero final, así como también la velocidad de liberación del resto bioactivo del conjugado polimérico.

A su vez, el uso de conjugados de monómero y resto bioactivo en la formación de los polímeros en algunos casos requirió metodología de polimerización específica a desarrollar para permitir la incorporación eficiente de los conjugados de monómero y resto bioactivo al polímero. Esto incluyó la selección de disolventes adecuados / calentamiento / mezclado/ catalizador / orden de adiciones de monómero, etc para permitir la incorporación de los conjugados de monómero y resto bioactivo, así como también para minimizar la cantidad de degradación o liberación prematura del resto bioactivo.

La selección cautelosa de comonómeros / condiciones de reacción, etc puede también requerirse para un conjugado de monómero y resto bioactivo determinado con el fin de producir un conjugado de polímero con carga de resto bioactivo apropiada, además de propiedades mecánicas, velocidad de liberación del resto bioactivo, formabilidad, etc.

Adicionalmente, se desarrollaron métodos para eliminar impurezas de los conjugados de resto bioactivo y polímero con el fin de controlar la velocidad de liberación del resto bioactivo del conjugado de polímero.

5 Independientemente del modo en que se preparen los conjugados de polímero biodegradable – resto bioactivo, como se analizó anteriormente, todas las unidades de repetición que componen el esqueleto del polímero se acoplarán mediante un resto biodegradable. Por ende, cualquier monómero o macrómero utilizado en la preparación de los conjugados no deberá contener unidades de repetición que se acoplen mediante un resto no biodegradable tal como un éter.

10 Si bien el uso de segmentos de poliéter puede proporcionar mejoras deseables en la flexibilidad y en algunos casos puede proveer una mejora en la velocidad de liberación deseada del bioactivo, la liberación de poliéteres que tengan un peso molecular debajo de 1000 g/mol puede provocar una mayor toxicidad de los productos de degradación.

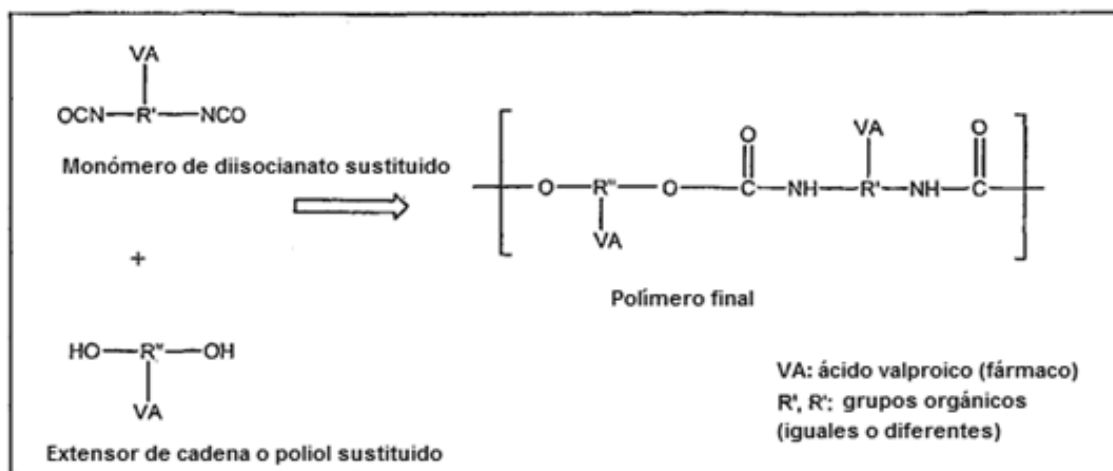
En la mayoría de los casos es posible usar polioles de poliéster tales como diol de policaprolactona para también proveer un incremento deseado en la flexibilidad del polímero, así como también proveer mejoras en la liberación del agente bioactivo. No obstante, los polioles de poliéster pueden degradarse ventajosamente en componentes monoméricos más benignos.

15 Además, el uso de polioles de poliéster tales como DLLA (láctido DL) o PLGA (poli(ácido láctico-co-glicólico)) puede proporcionar un incremento en la velocidad de degradación del polímero, así como también liberación del fármaco a través del efecto autocatalítico de los componentes ácidos liberados.

El polímero biodegradable se puede formar y administrar como un líquido/cera que se puede inyectar, polimerizar, curar, fijar o solidificar *in situ*.

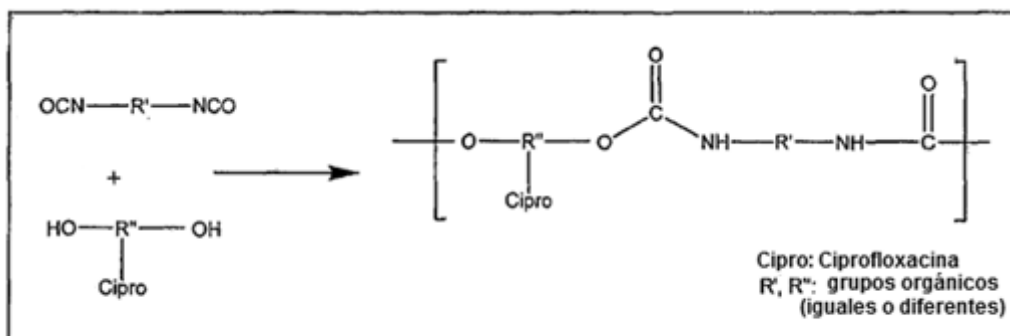
20 En una realización, los métodos de la invención permiten la formación de restos biodegradables con múltiples restos bioactivos, cargas conocidas, restos bioactivos distribuidos uniformemente en la cadena polimérica, proporciones relativas predeterminadas y posiciones relativas predeterminadas.

El Esquema 1 ilustra el método con un conjugado de ácido valproico-poliuretano.



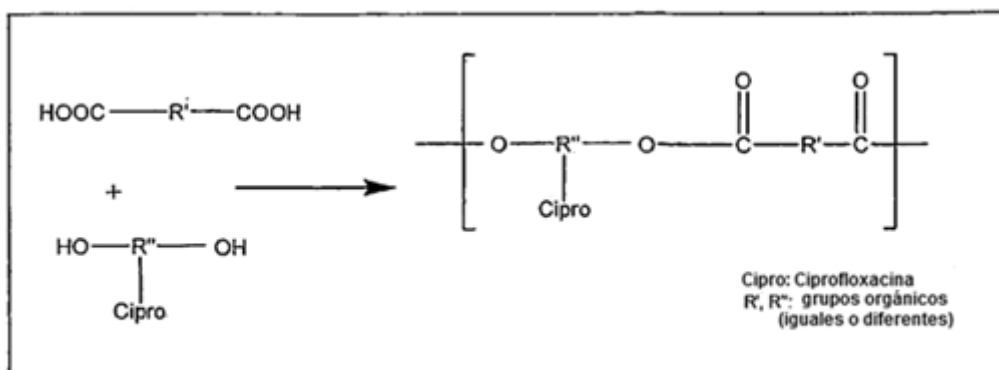
Esquema 1: Conjugado de ácido valproico-poliuretano

25 El Esquema 2 ilustra el método con un conjugado de ciprofloxacina-poliuretano.

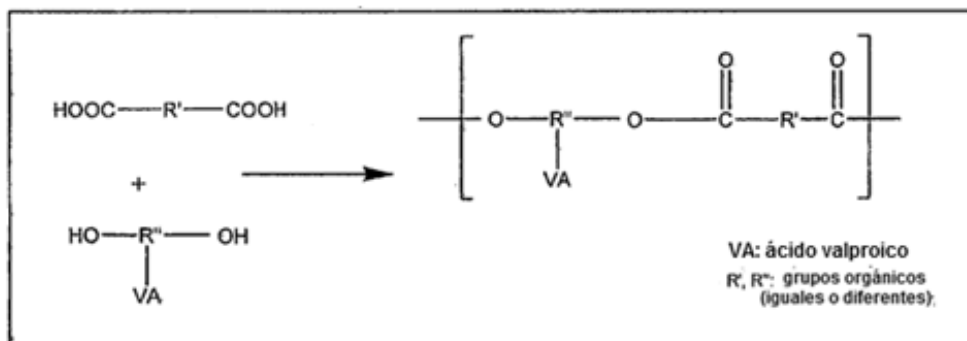


Esquema 2: Conjugado de ciprofloxacina-poliuretano

Los Esquemas 3 y 4 ilustran el método con un conjugado de ciprofloxacina-poliéster y un conjugado de ácido valproico-poliéster, respectivamente.



Esquema 3: Conjugado de ciprofloxacina-poliéster



Esquema 4: Conjugado de ácido valproico-poliéster

5

La composición del polímero se puede alterar ventajosamente para incorporar otros monómeros para proporcionar propiedades poliméricas apropiadas que se adapten a una aplicación particular (p. ej., hidrofobicidad, fuerza estructural, velocidad de liberación de restos bioactivos).

10 Otra ventaja es que la cadena lateral y la sujeción funcional terminal del resto bioactivo al polímero (por control de la estructura monomérica) permiten el control de las propiedades mecánicas y otras propiedades del polímero. En este sentido, el efecto terapéutico del polímero se puede ver y usar como un andamio.

15 En otro aspecto, el control de las propiedades mecánicas en cuanto al resto bioactivo unido al polímero puede tener distintas propiedades mecánicas / de superficie en el estado de resto bioactivo unido comparado con el resto bioactivo no unido, es decir, (i) a medida que el resto bioactivo es liberado, el polímero puede alterarse en propiedades y (ii) formar un polímero a partir de monómeros funcionalizados con restos bioactivos puede tener distintas propiedades (más deseables) en comparación con el polímero análogo sin funcionalización del resto bioactivo (es decir la funcionalización del resto bioactivo rompe la cristalinidad para producir un polímero más flexible).

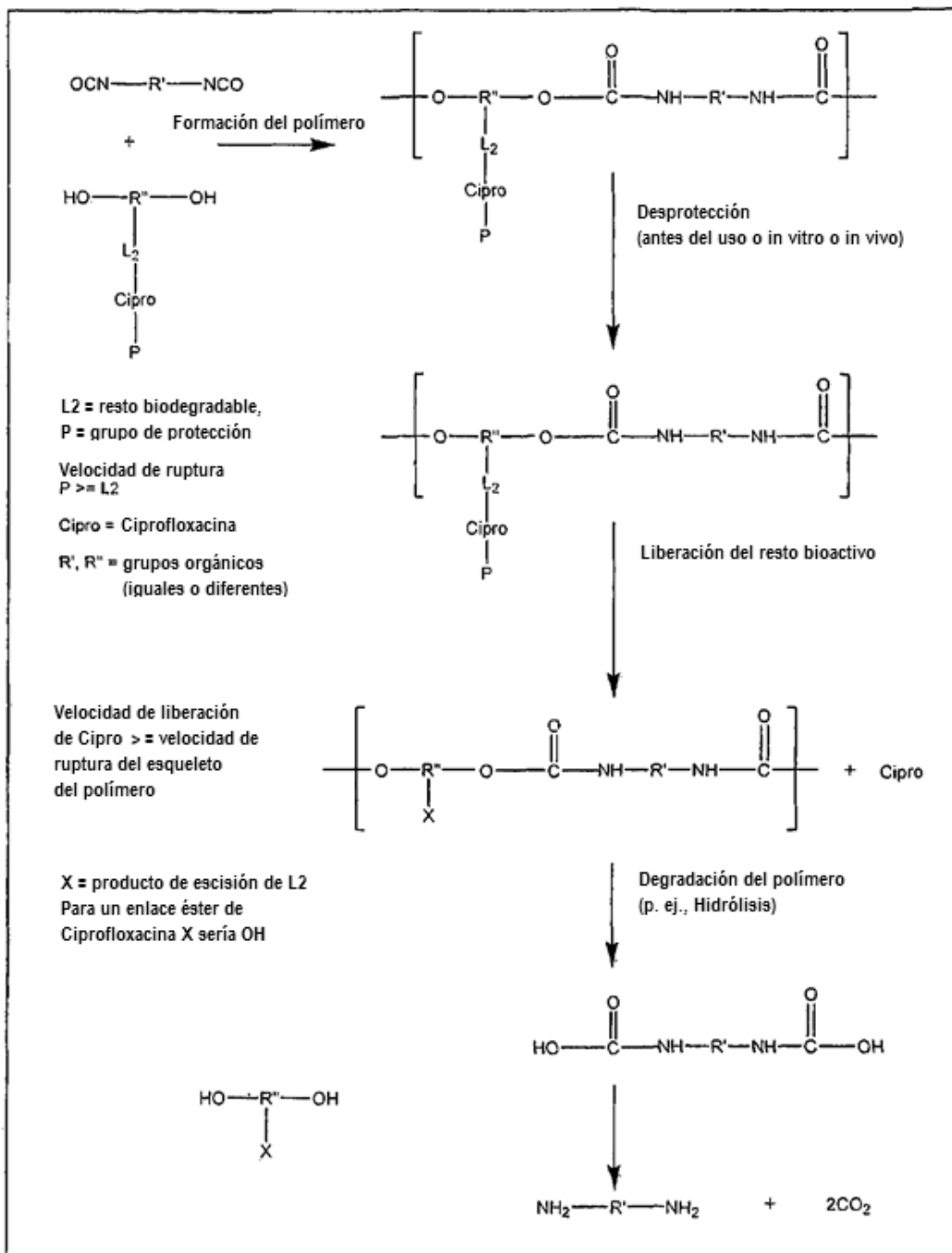
Las propiedades físicas del material final se pueden alterar cambiando la composición del esqueleto del polímero.

Los polímeros biodegradables de la presente invención se pueden combinar con uno o más de otros polímeros (en general polímeros biodegradables).

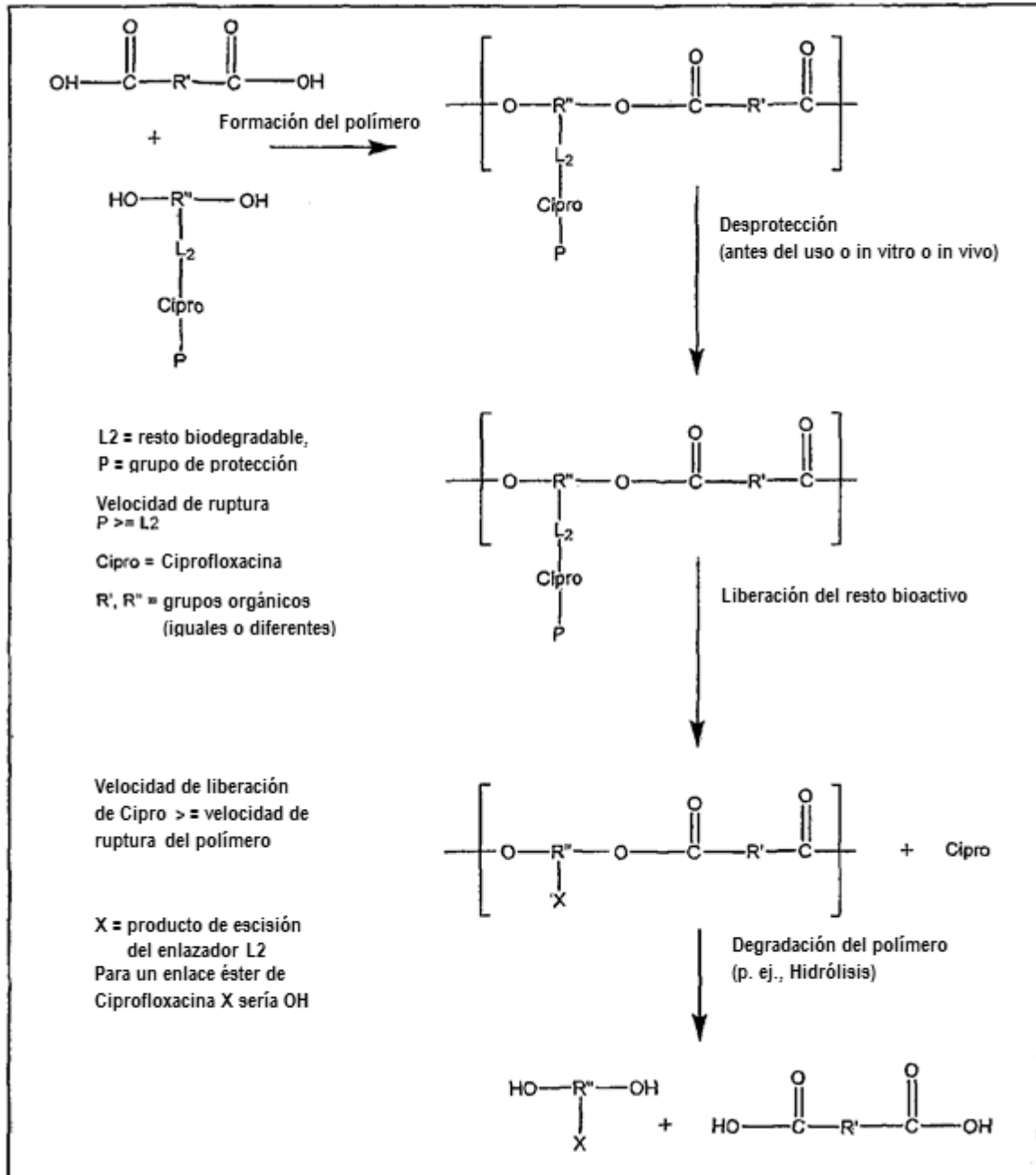
- 5 La presente invención también da a conocer un monómero que comprende: a) uno o más restos bioactivos liberables; b) uno o más restos polimerizables; en donde uno o más de los restos bioactivos liberables son capaces de ser liberados del monómero antes o después de la polimerización bajo condiciones que no interfieren con la eficacia terapéutica de los restos bioactivos.

El experto en la técnica sería capaz de seleccionar química adecuada como para proteger otras funcionalidades en los restos bioactivos durante la unión al espaciador o monómero durante o después de la polimerización.

- 10 A continuación se exponen los Esquemas 5 y 6 potenciales para protección/desprotección y ruptura de los conjugados de polímero – resto bioactivo de la invención. Los ejemplos se ilustran para Ciprofloxacina unida a un poliuretano o a un poliéster.



Esquema 5: Ejemplo expuesto para poliuretano formado a partir de la reacción de un diol y un diisocianato, en donde la molécula bioactiva (p. ej., Ciprofloxacina) se une a uno de los monómeros (al monómero de diol en este caso).



5

Esquema 6: Ejemplo expuesto para poliéster formado a partir de la reacción de un diol y un diácido, en donde la molécula bioactiva (p. ej., Ciprofloxacina) se une a uno de los monómeros (al monómero de diol en este caso).

En una realización, un polímero biodegradable de la presente invención se puede preparar por la polimerización de un éster funcionalizado con hidroxilo de ácido valproico y un diisocianato en presencia de un catalizador adecuado.

10 Un polímero biodegradable de la presente invención puede también prepararse por la polimerización de un éster funcionalizado con hidroxilo de ácido valproico, 2,3-dihidroxipropil-2-propilpentanoato, con hexametildisocianato en presencia de un catalizador adecuado.

amidoacilo, amidoaralquilo, formilalquilo, formilalquenilo, formilalquinilo, formilcarbociclilo, formilarilo, formilheterociclilo, formilheteroarilo, formilacilo, formilaralquilo, acilalquilo, acilalquenilo, acilalquinilo, acilcarbociclilo, acilarilo, acilheterociclilo, acilheteroarilo, acilacilo, acilaralquilo, sulfóxidoalquilo, sulfóxidoalquenilo, sulfóxidoalquinilo, sulfóxidocarbociclilo, sulfóxidoarilo, sulfóxidoheterociclilo, sulfóxidoheteroarilo, sulfóxidoacilo, sulfóxidoaralquilo, sulfonilalquilo, sulfonilalquenilo, sulfonilalquinilo, sulfonilcarbociclilo, sulfonilarilo, sulfonilheterociclilo, sulfonilheteroarilo, sulfonilacilo, sulfonilaralquilo, sulfonamidoalquilo, sulfonamidoalquenilo, sulfonamidoalquinilo, sulfonamidocarbociclilo, sulfonamidoarilo, sulfonamidoheterociclilo, sulfonamidoheteroarilo, sulfonamidoacilo, sulfonamidoaralquilo, nitroalquilo, nitroalquenilo, nitroalquinilo, nitrocarbociclilo, nitroarilo, nitroheterociclilo, nitroheteroarilo, nitroacilo, nitroaralquilo, ciano, sulfato y fosfato.

- 10 En algunas realizaciones, puede ser conveniente que un grupo (por ejemplo, el grupo R) esté opcionalmente sustituido con una cadena de polímero. Un ejemplo de dicha cadena de polímero incluye un poliéster, poliuretano o sus copolímeros. Dicha cadena de polímero puede, o no, tener uno o más restos bioactivos unidos a ella. Por ejemplo, el grupo R de las fórmulas descritas en este documento puede estar sustituido con una cadena de polímero. El experto en la técnica reconocerá que el grupo R puede por lo tanto representar un punto de ramificación del esqueleto del polímero dentro del conjugado de polímero – resto bioactivo de la presente invención. Si R está sustituido con una cadena de polímero, esa cadena de polímero debe ser biodegradable y no contener ninguna unidad de repetición acoplada con un resto no biodegradable descrito en este documento.

Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen los grupos funcionales o restos reactivos anteriormente mencionados, cadenas de polímeros y alquilo, (p. ej., alquilo, C₁₋₆ tales como metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), hidroxialquilo (p. ej., hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo), alcoxialquilo (p. ej., metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etc) alcoxi (p. ej., alcoxi C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi), halo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, hidroxi, fenilo (que en sí mismo puede además sustituirse con, p. ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), bencilo (en donde el bencilo propiamente dicho está adicionalmente sustituido con, p. ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), fenoxi (en donde el fenilo propiamente dicho está además sustituido con, p. ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), benciloxi (en donde el bencilo propiamente dicho puede además sustituirse con, p. ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi, hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), amino, alquilamino (p. ej., alquilo C₁₋₆, tal como metilamino, etilamino, propilamino, etc), dialquilamino (p. ej., alquilo C₁₋₆, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino), acilamino (p. ej., NHC(O)CH₃), fenilamino (en donde el fenilo propiamente dicho puede además estar sustituido con, p. ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), nitro, formilo, -C(O)-alquilo (p. ej., alquilo C₁₋₆, tal como acetilo), O-C(O)-alquilo (p. ej., alquilo C₁₋₆, tal como acetiloxi), benzoílo (en donde el grupo fenilo propiamente dicho puede además estar sustituido con, p. ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi hidroxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), reemplazo de CH₂ con C=O, CO₂H, CO₂alquilo (p. ej., alquilo C₁₋₆ tal como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster butílico), CO₂fenilo (en donde el fenilo propiamente dicho puede además sustituirse con, p., ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), CONH₂, CONHfenilo (en donde el fenilo propiamente dicho puede además estar sustituido con, p. ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), CONHbencilo (en donde el bencilo propiamente dicho puede además estar sustituido con, p. ej., alquilo C₁₋₆, halo, hidroxi hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)-alquilo C₁₋₆ y amino), CONHalquilo (p. ej., alquilo C₁₋₆ tal como éster metílico, éster etílico, éster propílico, butilo amida) CONHdialquilo (p. ej., alquilo C₁₋₆) aminoalquilo (p. ej., HN alquilo C₁₋₆ -, alquil C₁₋₆-HN-alquilo C₁₋₆ - y (alquil C₁₋₆)₂N-alquil C₁₋₆ -), tioalquilo (p. ej., HS alquilo C₁₋₆ -); carboxialquilo (p. ej., HO₂C-alquilo C₁₋₆ -), carboxiesterolquilo (p. ej., alquil C₁₋₆-IO₂C-alquil C₁₋₆ -), amidoalquilo (p. ej., H₂N(O)C-alquilo C₁₋₆ -, H(alquil C₁₋₆)N(O)C-alquilo C₁₋₆-), formilalquilo (p. ej., OHC-alquilo C₁₋₆-), acilalquilo (p. ej., alquil C₁₋₆-alquil(O)C-alquilo C₁₋₆ -), nitroalquilo (p. ej., O₂N-alquilo C₁₋₆-), sulfóxidoalquilo (p. ej., R³(O)S-alquilo C₁₋₆, tal como alquil C₁₋₆(O)S-alquilo C₁₋₆-), sulfonilalquilo (p. ej., R³(O)₂S-alquilo C₁₋₆- tal como alquil C₁₋₆(O)₂S-alquilo C₁₋₆-), sulfonamidoalquilo (p. ej., ₂HRN(O)S-alquilo C₁₋₆, H(alquil C₁₋₆)N(O)S-alquilo C₁₋₆-).

Tal como se emplea en esta memoria, el término "alquilo", o bien solo o en palabras compuestas, representa alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, por ejemplo alquilo C₁₋₄₀ o C₁₋₂₀ o C₁₋₁₀. Los ejemplos de alquilo de cadena lineal y ramificado incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetil-propilo, hexil, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, heptilo, 5-metilhexilo, 1-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, octilo, 6-metilheptilo, 1-metilheptilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, nonilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-metiloctilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-etilheptilo, 1-, 2- o 3-propilhexilo, decilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-metilnonilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-etiloctilo, 1-, 2-, 3- o 4-propilheptilo, undecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-metildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-etilnonilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-propiloctilo, 1-, 2- o 3-butilheptilo, 1-pentilhexilo, dodecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-metilundecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-etildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-propilnonilo, 1-, 2-, 3- o 4-butiloctilo, 1-2-pentilheptilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonoadecilo, eicosilo y similares. Los ejemplos de alquilo cíclico incluyen grupos alquilo

mono- o policíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares. Si un grupo alquilo se denomina en general "propilo", butilo", etc, se ha de entender que esto puede hacer referencia a cualquier isómero lineal, ramificado y cíclico si corresponde. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes opcionales definidos en este documento.

5 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "alqueno" ilustra grupos formados a partir de residuos hidrocarbonados de cadena lineal, ramificados o cíclicos que contienen por lo menos un doble enlace carbono a carbono, incluidos grupos alquilo o cicloalquilo etilénicamente mono-, di- o poliinsaturados como se definió previamente, por ejemplo alqueno C_{2-40} o C_{2-20} o C_{2-10} . Por lo tanto, alqueno está destinado a incluir grupos hidrocarbonados propeno, buteno, pento, hexaeno, heptaeno, octaeno, nonaeno, deceno, undeceno, dodeceno, trideceno, tetradeceno, pentadeceno, hexadeceno, heptadeceno, octadeceno, nondeceno, eicoseno con uno o más dobles enlaces carbono a carbono. Los ejemplos de alqueno incluyen vinilo, alilo, 1-metilvinilo, buteno, isobuteno, 3-metil-2-buteno, 1-penteno, ciclohexeno, 1-metil-ciclopenteno, 1-hexeno, 3-hexeno, ciclohexeno, 1-hepteno, 3-hepteno, 1-octeno, cicloocteno, 1-noneno, 2-noneno, 3-noneno, 1-deceno, 3-deceno, 1,3-butadieno, 1,4-pentadieno, 1,3-ciclopentadieno, 1,3-hexadieno, 1,4-hexadieno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, 1,3-cicloheptadieno, 1,3,5-cicloheptatrieno y 1,3,5,7-ciclooctatetraeno. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes opcionales definidos en la presente memoria.

20 Tal como se emplea en este documento, el término "alquino" ilustra grupos formados por residuos hidrocarbonados de cadena lineal, ramificados o cíclicos que contienen por lo menos un triple enlace carbono-carbono, incluidos grupos alquilo o cicloalquilo etilénicamente mono-, di- o poliinsaturados como se definió previamente, por ejemplo, alquino C_{2-40} o C_{2-20} o C_{2-10} . Por lo tanto, alquino tiene como fin incluir grupos hidrocarbonados propino, butino, pentino, hexaeno, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, tridecano, tetradecano, pentadecano, hexadecano, heptadecano, octadecano, nondecano, eicoseno con uno o más triples enlaces carbono a carbono. Los ejemplos de alquino incluyen isómeros etino, 1-propino, 2-propino y butino y pentino. Un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes opcionales como se define en este documento.

Un grupo alqueno puede comprender un triple enlace carbono a carbono y un grupo alquino puede comprender un doble enlace carbono a carbono (es decir, los llamados grupos eno-ino o ino-eno).

30 Tal como se emplea en esta memoria, el término "arilo" (o "carboarilo") representa cualquier residuo sencillo, polinuclear, conjugado y condensado de sistemas de anillos hidrocarbonados aromáticos. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, bifenilo, terfenilo, cuaterfenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, dihidroantraceno, benzantraceno, dibenzantraceno, fenantreno, fluoreno, pireno, idenilo, azuleno, criseno. Los arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes definidos en esta memoria.

35 Tal como se emplean en esta memoria, los términos "alqueno", "alqueno" y "arilo" están destinados a ilustrar las formas divalentes de "alquilo", "alqueno" y "arilo", respectivamente, como se define en este documento.

El término "halógeno" ("halo") ilustra flúor, cloro, bromo o yodo (fluoro, cloro, bromo o yodo). Los halógenos preferidos son cloro, bromo o yodo.

40 El término "carbociclo" incluye cualquiera de los residuos hidrocarbonados no aromáticos monocíclicos, policíclicos, condensados o conjugados, preferiblemente C_{3-20} (p. ej., C_{3-10} o C_{3-8}). Los anillos pueden estar saturados, p. ej., cicloalquilo, o pueden poseer uno o más dobles enlaces (cicloalqueno) y/o uno o más triples enlaces (cicloalquino). Los restos carbociclo particularmente preferidos son sistemas de anillos de 5-6 miembros o 9-10 miembros. Los ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclopenteno, ciclohexeno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, ciclooctatetraeno, indano, decalino e indenilo.

45 El término "heterociclo", cuando se utiliza solo o en palabras compuestas, incluye cualquiera de los residuos hidrocarbonados monocíclicos, policíclicos, condensados o conjugados, preferiblemente C_{3-20} (p. ej., C_{3-10} o C_{3-8}) en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan con un heteroátomo como para proporcionar un residuo no aromático. Los heteroátomos adecuados incluyen O, N, S, P y Se, particularmente O, N y S. Si se reemplazan dos o más átomos de carbono, esto puede ser por dos o más del mismo heteroátomo o de heteroátomos distintos. El grupo heterociclo puede estar saturado o parcialmente insaturado, es decir, poseer uno o más dobles enlaces. Los heterociclos particularmente preferidos son heterociclo de 5-6 y 9-10 miembros. Los ejemplos adecuados de grupos heterociclo pueden incluir azridino, oxirano, tiirano, azetidino, oxetano, tietano, 2H-pirrolilo, pirrolidino, pirrolidino, piperidilo, piperazino, morfolino, indolino, imidazolidino, imidazolinilo, pirazolidino, tiomorfolino, dioxano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidropirrolilo, tetrahidrotiofeno, pirazolinilo, dioxalano, tiazolidino, isoxazolidino, dihidropirano, oxazino, tiazino, tiomorfolino, oxatiano, ditiano, trioxano, tiadiazino, ditiazino, tritiano, azepino, oxepino, tiepino, indenilo, indano, 3H-indolilo, isoindolinilo, 4H-quinolazino, cromo, cromano, isocromano, pirano y dihidropirano.

El término "heteroarilo" incluye cualquier residuo hidrocarbonado monocíclico, policíclico, condensado o conjugado, en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan con un heteroátomo como para proporcionar un residuo aromático. Los heteroarilo preferidos tienen 3-20 átomos de carbono, p. ej., 3-10. Los heteroarilo particularmente preferidos son sistemas de anillos bicíclicos de 5-6 y 9-10 miembros. Los heteroátomos adecuados incluyen O, N, S, P y Se, particularmente O, N y S. Si se reemplazan dos o más átomos de carbono, esto puede ser con dos o más del mismo heteroátomo o de heteroátomos distintos. Los ejemplos adecuados de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, furanilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, 1,5-naftiridinilo, quinozalínilo, quinazolinilo, quinolinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, triazinilo y furazanilo.

El término "acilo" o bien solo o en palabras compuestas ilustra un grupo que contiene el agente C=O (y no es un ácido carboxílico, éster o amida) Los acilo preferidos incluyen C(O)-R^x, en donde R^x es hidrógeno o un residuo alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, alcanóilo de cadena lineal o ramificado (p. ej., C₁₋₂₀) tal como, acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo, undecanoílo, dodecanoílo, tridecanoílo, tetradecanoílo, pentadecanoílo, hexadecanoílo, heptadecanoílo, octadecanoílo, nonadecanoílo y icosanoílo; cicloalquilcarbonilo tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo; aroílo tal como benzoílo, toluoílo y naftoílo; aralcanoílo tal como fenilalcanoílo (p. ej., fenilacetilo, fenilpropanoílo, fenilbutanoílo, fenilisobutililo, fenilpentanoílo y fenilhexanoílo) y naftilalcanoílo (p. ej., naftilacetilo, naftilpropanoílo y naftilbutanoílo); aralquenoílo tal como fenilalquenoílo (p. ej., fenilpropenoílo, fenilbutenoílo, fenilmethacrilóilo, fenilpentenoílo y fenilhexenoílo) y naftilalquenoílo (p. ej., naftilpropenoílo, naftilbutenoílo y naftilpentenoílo); ariloxialcanoílo tal como fenoxiacetilo y fenoxipropionilo; ariltiocarbamoílo tal como feniltiocarbamoílo; arilglioxiloílo tal como fenilglioxiloílo y naftilglioxiloílo; arilsulfonilo tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo; carbonilo heterocíclico, alcanóilo heterocíclico tal como tienilacetilo, tienilpropanoílo, tienilbutanoílo, tienilpentanoílo, tienilhexanoílo, tiazolilacetilo, tiadiazolilacetilo y tetrazolilacetilo; alquenoílo heterocíclico tal como propenoílo heterocíclico, butenoílo heterocíclico, pentenoílo heterocíclico y hexenoílo heterocíclico; y glioxiloílo heterocíclico tal como tiazoliglioxiloílo y tienilglioxiloílo. El residuo R^x puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "sulfóxido", o bien solo o en una palabra compuesta, se refiere a un grupo -S(O)R^y en donde R^y se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico y aralquilo. Los ejemplos de R^y preferidos incluyen alquilo C₁₋₂₀, fenilo y bencilo.

El término "sulfonilo", o bien solo o en una palabra compuesta, se refiere a un grupo S(O)₂-R^y, en donde R^y se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico y aralquilo. Los ejemplos de R^y preferidos incluyen alquilo C₁₋₂₀, fenilo y bencilo.

El término "sulfonamida", o bien solo o en una palabra compuesta, se refiere a un grupo S(O)NR^yR^z en donde cada R^y se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, carbocíclico y aralquilo. Los ejemplos de R^y preferidos incluyen alquilo C₁₋₂₀, fenilo y bencilo. En una realización preferida, por lo menos un R^y es hidrógeno. En otra forma, ambos R^y son hidrógeno.

El término "amino" se usa aquí en su sentido más amplio como se entiende en la técnica e incluye grupos de la fórmula NR^AR^B en donde R^A y R^B pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, carbocíclico, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo y acilo. R^A y R^B, junto con el nitrógeno al que están unidos pueden también formar un sistema de anillos monocíclico o policíclico, p. ej., un anillo de 3-10 miembros, particularmente, sistemas de anillos de 5-6 y 9-10 miembros. Los ejemplos de "amino" incluyen NH₂, NHalquilo (p. ej., alquilo C₁₋₂₀), NHarilo (p. ej., NHfenilo), NHaralquilo (p. ej., NHbencilo), NHacilo (p. ej., NHC(O)-alquilo C₁₋₂₀, NHC(O)fenilo), Nalquilalquilo (en donde cada alquilo, por ejemplo C₁₋₂₀, puede ser igual o diferente) y anillos de 5 o 6 miembros, que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos iguales o diferentes (p. ej., O, N y S).

El término "amido" se utiliza en su sentido más amplio como se entiende en la técnica e incluye grupos que tienen la fórmula C(O)NR^AR^B, en donde R^A y R^B son como se definieron anteriormente. Los ejemplos de amido incluyen C(O)NH₂, C(O)NHalquilo (p. ej., alquilo C₁₋₂₀), C(O)NHarilo (p. ej., C(O)NHfenilo), C(O)NHaralquilo (p. ej., C(O)NHbencilo), C(O)NHacilo (p. ej., C(O)NHC(O)-alquilo C₁₋₂₀, C(O)NHC(O)fenilo), C(O)Nalquilalquilo (en donde cada alquilo, por ejemplo C₁₋₂₀, puede ser igual o diferente) y anillos de 5 o 6 miembros, que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos iguales o diferentes (p. ej., O, N y S).

La expresión "carboxi éster" se utiliza en este documento en su sentido más amplio como se entiende en la técnica e incluye grupos que tienen la fórmula CO₂R^z, en donde R^z se puede seleccionar entre grupos que incluyen alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, carbocíclico, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo y acilo. Los ejemplos de carboxi éster incluyen CO₂-alquilo C₁₋₂₀, CO₂arilo (p. ej., CO₂fenilo), CO₂aralquilo (p. ej., CO₂ bencilo).

El término "heteroátomo" o "hetero" tal como se emplea en esta memoria en su sentido más amplio se refiere a cualquier átomo distinto de un átomo de carbono que puede ser un miembro de un grupo orgánico cíclico. Los

ejemplos particulares de heteroátomos incluyen nitrógeno, azufre, fósforo, boro, silicio, selenio y telurio, más particularmente nitrógeno, oxígeno y azufre.

5 Se entiende que los compuestos de la presente invención (incluidos monómeros y polímeros) pueden existir en una o más formas estereoisoméricas (p. ej., enantiómeros, diastereómeros). La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estereoisoméricas o bien aisladas (por ejemplo, en aislamiento enantiomérico) o en combinación (incluidas mezclas racémicas).

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar el alcance de la invención y a permitir la reproducción y comparación. No están destinados a limitar el alcance de la descripción en modo alguno.

Ejemplos

10 Generalidades

Los espectros de RMN de protones se obtuvieron en espectrómetros Bruker AV400 y Bruker AV200, operando a 400 MHz y 200 MHz, respectivamente. Todos los espectros se obtuvieron a 23°C, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) en la escala δ y relativos al pico de cloroformo a 7,26 ppm (1H). Se usaron recipientes secados en estufa en todas las reacciones efectuadas bajo una atmósfera de gas inerte (o bien argón o nitrógeno seco). Todos los materiales de partida y reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales, a menos que se indique algo distinto. La eliminación de disolventes "a presión reducida" se refiere al proceso de eliminación de disolvente en volumen por evaporación rotatoria (bomba de bajo vacío) seguida de aplicación de bomba de alto vacío (bomba de aceite) por un mínimo de 30 min. La cromatografía en capa fina (TLC) analítica se llevó a cabo en placas de sílice con reverso de plástico Merck Kieselgel KG60F254 y se visualizaron usando luz ultravioleta de onda corta, inmersión en permanganato de potasio o fosfomolibdato. Se realizó cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice Merck 60 de malla 230-400 seguido de pautas establecidas a presión positiva. Se obtuvieron tetrahidrofurano y diclorometano de un sistema de dispensación de disolvente bajo una atmósfera inerte. Todos los otros reactivos y disolventes se utilizaron tal como se adquirieron.

25 Los pesos moleculares de los polímeros se caracterizaron por cromatografía de permeación en gel (GPC) efectuada en tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) 1,0 ml/min, 25°C usando un instrumento de GPC Waters, con un detector del índice refractario Waters 2414, una serie de cuatro columnas de Polymer Laboratories PLGel (3 \times 5 μ m C mixto y 1 \times 3 μ m E mixto), y Empower Pro Software. La GPC se calibró con estándares de poliestireno de polidispersidad estrecha (Polymer Laboratories EasiCal, PM de 264 a 256000), y los pesos moleculares se indican como equivalentes de poliestireno.

30 El número de ácido y número de hidroxilo se realizaron usando los métodos que se señalan a continuación

Determinación del valor del ácido para polímeros biodegradables

Referencias

ASTM D1980-87 (vol 6.03). Standard Test Method for Acid Value of Fatty Acids and Polymerised Fatty Acids-sustituida por ASTM D1980-87(1998) (vol 6.03).

35 Membranes of Polyurethanes Containing Crystalline Soft Segments: Oxygen Permeability and Morphology, Oh, H.-J.; Kim, W.-Y.; Jeong, Y.-S.; Lee, Y.-S., Bull. Korean Chem. Soc., 2001, 22(2), 194-8.

Método

Este método de prueba determina la cantidad total de grupos de ácido residual presentes en los polímeros y cualquier grupo de ácido libre presente, indicado como valor de ácido (mg KOH/g polímero).

40 Reactivos

Cloroformo y metanol, grado AR.

pildoritas de KOH, grado AR.

Indicador de fenoltaleína (1% en MeOH).

Ftalato de hidrógeno de potasio (KHC₈H₄O₄), se seca a 120 °C durante 2 h antes del uso.

45 ****NOTA: todos los recipientes deben estar limpios y secados en estufa antes del uso****

Preparación y estandarización de disolución de KOH 0,1 M (por triplicado)

Se disuelven 5,61 g de KOH en metanol para preparar un 1 l de disolución. (2/4/06) – se disuelven 33 g de KOH en agua libre de dióxido de carbono, luego se filtra. Se añaden 71 ml de agua y 900 ml de metanol. Se pesa en forma

ES 2 617 913 T3

aproximada pero precisa, 0,74g de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$ seco en un matraz cónico. Se añaden 100 ml de agua libre de dióxido de carbono y 3 gotas del indicador de fenolftaleína y se mezcla bien.

Se titula con la disolución de KOH 0,1 M.

$$M = \frac{m/204,23}{v}$$

5 M = molaridad de la disolución de KOH metanólica (mol/l)

m = masa de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$ utilizada (g)

204.23 = peso molecular de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$ (g/mol)

v = titulación (l)

Procedimiento (por triplicado)

10 Se pesan aproximadamente pero de manera precisa 0,5 g a 1 g de muestra en un matraz con fondo redondo de 100 ml.

Se desgasea en alto vacío ($\leq 0,5$ mmHg) durante 1 h.

Se disuelve la muestra en 50 a 100 ml de cloroformo neutralizado*. Puede ser necesario agitar magnéticamente la mezcla durante algunos minutos para lograr la disolución completa.

15 * Se usa el mismo volumen de disolvente para el conjunto triplicado. Se puede usar metanol si la muestra no se disuelve en cloroformo, aunque es ligeramente más ácido. Se neutraliza el cloroformo antes de disolver la muestra añadiendo 5 gotas de la disolución de indicador y añadiendo disolución de KOH diluida (1 parte de KOH 0,1 M a 10 partes de MeOH) al valor extremo de fenolftaleína. Se hace lo mismo para el metanol pero se añaden 0,5 ml del indicador en lugar de 5 gotas ya que el cambio de color es más difícil de observar.

20 Se añaden 0,5 ml de la disolución indicadora de fenolftaleína a la mezcla de muestra y se titula inmediatamente con la disolución de KOH 0,1 M al primer color rosado que persiste durante 30 segundos.

Cálculo

$$\text{(a) Valor del ácido (mg KOH/g polímero)} = \frac{VM \times 56,1}{W}$$

25 v = titulación de la muestra (ml)

M = molaridad de la disolución de KOH (mol/l)

56,1 = peso molecular de KOH (g/mol)

W = peso de la muestra utilizada (g)

$$\text{(b) Pesos moleculares} = \frac{56,1 \times n \times 1000}{\text{valores (OH+ácido)}}$$

30 n = funcionalidad del polímero (2 para lineal, 4 para estrella, etc.)

Determinación del valor de hidroxilo para polímeros biodegradables

Referencias

N-Metilimidazole as a Catalyst for Acetylation of Hydroxyl Terminated Polymers, Dee, L. A., Biggers, G. L., Fiske, M. E., Anal. Chem., 1980, 52, 572-3.

35 ASTM D2849-69 (Sections 31 to 39). Standard Methods of Testing: Urethane Foam Polyol Raw Materials. Method A - Acetic Anhydride Pressure Bottle Section. - estándar retirado en 1987, sin sustitución.

ASTM E200-97 (Sections 74 to 79). Standard Practice for Preparation, Standardisation and Storage of Standard and Reagent Solutions for Chemical Analysis – sustituida por ASTM E200-97(2001)el (vol 15.05).

5 Hydroxi-Terminated Poly (ε-Caprolactone-co-Valerolactone) Oligomers: Synthesis, Characterisation and Polyurethane Network Formation, Storey, R. F., Herring, K. R., Hoffman, D. C., J. Polymer Science (Part A: Polymer Chemistry), 1991, 29, 1759-77.

Método

Este método de ensayo determina la cantidad total de grupos terminales hidroxilo presentes en cualquier muestra de polímero, indicada como valor de hidroxilo (mg KOH/g polímero).

10 Los grupos OH se acetilan con anhídrido acético en 1,2-dicloroetano a 100 °C usando N-metilimidazol como catalizador. El exceso de anhídrido acético se hidroliza con agua y el ácido acético total producido se retrotitula con disolución de KOH estándar. El contenido de hidroxilo se calcula a partir de la diferencia entre el testigo y las titulaciones de las muestras.

15 Si las muestras contienen ácidos libres, estos también se titulan con KOH durante la retrotitulación. Por lo tanto, si las muestras contienen cantidades significativas de acidez o alcalinidad, deben ser corregidas llevando a cabo determinaciones de acidez o alcalinidad.

Reactivos

Anhídrido acético (AA), grado AR.

20 1,2-Dicloroetano (DCE), se destila (punto de ebullición 83,4 °C, 760 mmHg) y se almacena a temperatura ambiente. N-Metilimidazol (NMIM), se seca sobre KOH durante la noche, se destila a presión reducida (punto de ebullición 197-198 °C, 760 mmHg), se almacena en N₂, se mantiene refrigerado.

Cloroformo y metanol, grado AR.

Indicador azul de timol (10% en MeOH).

KOH 0,5 M en MeOH.

Ácido benzoico, se tritura y se seca a 80 °C durante por lo menos 2 horas antes del uso.

25 ****NOTA:** Todos los recipiente deben limpiarse y secarse en estufa ante del uso**

Preparación y estandarización de disolución de KOH metanólico 0,5 M (por triplicado)

Se disuelven 28,05 g de KOH grado AR en metanol para preparar 1 l de disolución. PROBAR ESTO – se disuelven 66 g de KOH en 60 ml de agua, se filtran 79 ml de la disolución obtenida. Se añaden 200 ml de agua, luego 2,5 l de metanol

30 Se pesan en forma exacta 0,735-0,745 g de ácido benzoico seco en un matraz cónico. Se añaden 1 ml de agua desgaseada, 7 ml de MeOH, 1 ml de NMIM, 50 ml de CHCl₃ y se mezcla bien.

Se añaden 3 gotas del indicador azul de timol y se titula con disolución de KOH 0,5 M hasta el final (cambio de color de amarillo a azul-violeta).

$$M = \frac{m \cdot 122,12}{v}$$

35 M = molaridad de disolución de KOH metanólico (mol/l)

m = masa de ácido benzoico utilizada (g)

122.12 = peso molecular del ácido benzoico (g/mol)

v = titulación (l)

Acetilación de muestras/procedimiento

40 Se prepara una disolución madre (SS) de AA en DCE (relación 1:6 en volumen) y se mantiene en un frasco oscuro. Esto debe prepararse de nuevo cada vez que se lleva a cabo el procedimiento.

Muestras (por triplicado):

Se colocan 3 - 4 miliequivalentes de polímero* en un matraz de 250 ml con fondo redondo.

Se desgasea la muestra a alta presión ($\leq 0,5$ mmHg) durante 1 h.

Se añaden 20 ml de DCE, seguidos de 4 ml del SS y 4 ml de NMIM.

Se anexa un condensador a un tubo de secado y se calienta la mezcla en un baño de aceite a 110°C (que ha sido encendido por lo menos 1 hora antes), mientras se agita durante 15 minutos.

- 5 Se enfría la mezcla en un baño de hielo, luego se añaden 3 ml de agua destilada para hidrolizar el exceso de anhídrido acético y se calienta la mezcla nuevamente como antes durante 5 minutos.

Se enfría la mezcla en un baño de hielo y luego se enjuaga el condensador con 160 ml de cloroformo y 35 ml de metanol en el recipiente de reacción.

- 10 Se añaden 5 gotas de indicador azul de timol y se titula con disolución de KOH 0,5 M hasta el final (cambio de color de anaranjado a azul verdoso a azul brillante).

***Peso (W) de la muestra requerido para determinación del número de hidroxilo**

$$= \frac{3 \times 10^{-3} \text{ mol} \times \text{Mn}}{n}$$

Mn = peso molecular de la muestra obtenida de trazo de GPC

n = funcionalidad OH del polímero (2 para dihidroxi, 4 para tetrahidroxi, etc.)

Testigo (preparar uno por disolución madre):

- 15 Como anteriormente, omitir los pasos 1- 2. La mezcla testigo debería tornarse de color verde-amarillo durante la etapa 4.

Cálculos

$$\text{Número de hidroxilo (mg KOH/g polímero)} = \frac{[(B - A)M \times 56,1]}{W}$$

- 20 A = titulación de la muestra (ml)

B = titulación del testigo (ml)

M = molaridad de la disolución de KOH (mol/l)

W = peso de la muestra utilizada (g)

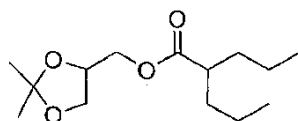
$$\text{Pesos moleculares} = \frac{56,1 \times n \times 1000}{\text{valores (OH + \text{Ácido})}}$$

- 25 n = funcionalidad del polímero (2 para lineal, 4 para estrella, etc.)

Ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico)

Ejemplo 1: Monoglicérido de ácido valproico (VA-MG) – *Para ejemplos comparativos*

(a) ácido 2-propilpentanoico, éster metílico de 2, 2-dimetil-1,3-dioxolano-4-ilo

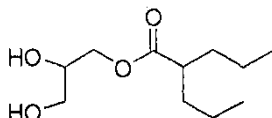


- 30 Se disolvió ácido 2-propilpentanoico (10,00 g; 0,07 mol) en diclorometano (anhidro) (500 ml), bajo atmósfera de argón. Se añadieron 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (solketal) (11,00 g; 0,08 mol; 1,2 equiv) y p-dimetilaminopiridina (1,02 g; 8,30 mmol; 0,12 equiv). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió una disolución de

5 1,3-diciclohexilcarbodiimida (17,17 g; 0,08 mol; 1,20 equiv) en diclorometano (anhidro) (100 ml) gota a gota durante 30 minutos. Se formó un precipitado blanco durante la adición. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona (-78°C) seguido por filtración para eliminar el precipitado de urea. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el producto bruto en forma de un aceite incoloro claro (23,29 g) que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5% acetato de etilo/éter de petróleo 40-60) hasta obtener un aceite incoloro (14,40 g, 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 4,30 (quinteto, 1H, $J=5,8\text{Hz}$); 4,03-4,17 (m, 3H); 3,74 (dd, 1H, $J=6,1\text{Hz}$, $J=8,3\text{Hz}$); 2,34-2,47 (m, 1H); 1,19-1,69 (m, 14H); 0,89 (t, 6H, $J=7,1\text{Hz}$)

10 (b) 2-propilpentanoato de 2,3-dihidroxi-propilo (VA-MG)

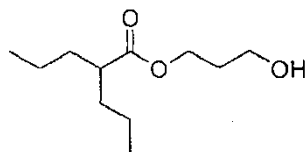


15 Se disolvió éster 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il metílico de ácido 2-propilpentanoico en 95% (v/v) de etanol acuoso (200 ml). Se añadieron resina de intercambio iónico Amberlyst 15 (húmeda) (ácido sulfónico) (6,40 g) y gránulos antivibración. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas sin agitar. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguida de filtración y eliminación del disolvente a vacío para obtener un aceite de color pardo (12,89 g) que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50% acetato de etilo/éter de petróleo 40-60) para obtener un aceite incoloro (10,40 g, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 4,27-4,11 (m, 2H); 3,80-4,01 (m, 1H); 3,52-3,76 (m, 2H); 2,52 (d, 1H, $J=5,0\text{Hz}$); 2,34-2,49 (m, 1H); 2,09 (t, 1H, $J=6,0\text{Hz}$); 1,20-1,70 (m, 8H); 0,90 (t, 6H, $J=6,9\text{Hz}$)

20 Ejemplo 2: 2-propilpentanoato de 3-(1,3-dihidroxi-propan-2-iloxi)-3-oxopropilo

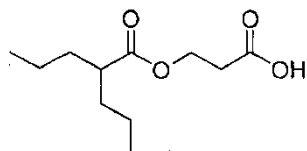
a) 2-propilpentanoato de 3-hidroxi-propilo



25 Se mezcló ácido 2-propilpentanoico (10,0 g, 69,3 mmol) con propano-1-3-diol (42,1 g, 555,0 mmol) y ácido metil-sulfónico (5 gotas) en tolueno (200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo usando una trampa Dean Stark durante 12 h. Después de eso, se eliminó el tolueno a presión reducida y la mezcla bruta se disolvió en diclorometano (200 ml) y se extrajo con agua (pH 5, 3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y los volátiles se eliminaron a presión reducida, proporcionando un aceite claro (14,0 g, 60,0 mmol, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 4,24 (tr, 2H, $J = 6,1\text{Hz}$), 3,68 (tr, 2H, $J = 6,1\text{Hz}$), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,69-1,16 (m, 8H), 0,89 (tr, 6H, 6,9 Hz)

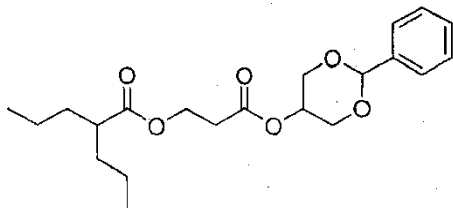
30 b) ácido 3-(2-propilpentanoiloxi)propanoico



35 Se disolvió 2-propilpentanoato de 3-hidroxi-propilo (2,08 g, 10,3 mmol) en 120 ml de acetona. Se añadieron 3,1 ml de disolución de reactivo de Jones (preparada disolviendo 26,72 g de trióxido de cromo en 23 ml de ácido sulfúrico concentrado, y luego diluyendo la mezcla hasta 100 ml con agua). Se añadió propan-2-ol (5 ml) a la mezcla de reacción que se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con disolución de HCl 0,01 M (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto (2,05 g, 9,5 mmol, 92 %) se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 4,35 (tr, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$), 2,70 (tr, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$), 2,47-2,28 (m, 1H), 1,70-1,15 (m, 8H), 0,88 (tr, 6H, $J = 6,9\text{Hz}$)

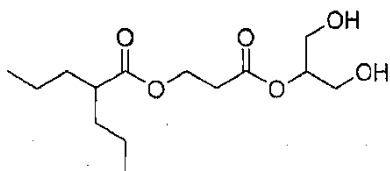
c) 2-propilpentanoato de 3-oxo-3-(2-fenil-1,3-dioxan-5-iloxi)propilo



5 Se disolvió ácido 3-(2-propilpentanoiloxi)propanoico (2,05 g, 9,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 ml) bajo argón. Se añadieron sucesivamente 1,3-O-bencilidenoglicerol (2,50 g, 13,67 mmol) trietilamina (4,04 g, 40,0 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-trimetiluronio (4,2 g, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón durante 72 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 (1 x 90 ml), agua (1 x 90 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida proporcionando un sólido rosado pálido (2,99 g, 7,9 mmol, 83%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 7,63-7,29 (m, 5H), 5,55 (m, 5H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,42-4,06 (m, 4H), 3,01-2,78 (m, 2H), 2,74-2,24 (m, 3H), 2,07-1,18 (m, 8H), 0,92 (tr, 6H, J = 6,9 Hz)

d) 2-propilpentanoato de 3-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-3-oxopropilo

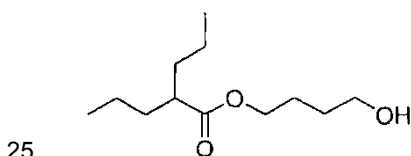


15 Se disolvió 3-oxo-3-(2-fenil-1,3-dioxan-5-iloxi)propil 2-propilpentanoato (2,99 g, 7,9 mmol) en etanol (90 ml) bajo argón. Se añadió catalizador de paladio (10% en peso Pd/C) (300 mg), el matraz se vació y se dejó agitar en 1 atm de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se pasó por una microfibr de vidrio en un embudo sinterizado. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, proporcionando 2,01 g (6,95 mmol), 88%) de un aceite claro. El producto se usó sin ninguna purificación adicional

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,99-4,90 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,50-1,22 (m, 6H), 0,91 (tr, 6H, J = 7,2 Hz)

Ejemplo 3: Producción de una mezcla de 2-propilpentanoato de 1,2-dihidroxi-5,14-dioxo-4,15-dioxa-6,13-diazanonadecan-19-ilo y 2-propilpentanoato de 1-hidroxi-2-(hidroximetil)-4,13-dioxo-3,14-dioxa-5,12-diazaoctadecan-18-ilo

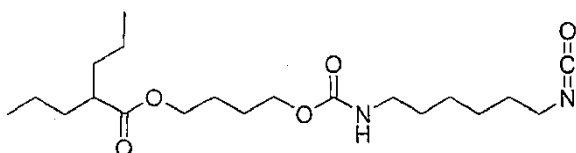
a) 2-propilpentanoato de 4-hidroxibutilo



25 Se mezcló ácido 2-propilpentanoico (40,16 g, 278,5 mmol) con butano-1,4-diol (114,65 g, 1272,2 mmol) y ácido metil-sulfónico (5 gotas) en tolueno (3500 ml), y la mezcla se calentó a reflujo usando una trampa Dean Stark durante 12 h. Después de eso, se eliminó el tolueno a presión reducida y la mezcla bruta se disolvió en cloroformo (200 ml) y se extrajo con agua (pH 5, 3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y los volátiles se eliminaron a presión reducida, proporcionando un aceite claro (99%).

30 El producto se analizó por RMN y se halló que era VA-BDO

b) 2-propilpentanoato de 4-(6-isocianatohexilcarbamoiloxi)butilo



Disolución A: 2-propilpentanoato de 4-hidroxitilbutilo (VA-BDO) (10,4518 g 48,3 mmol) se secó al vacío en un matraz seco equipado con una varilla agitadora magnética y se cerró con un tapón Subaseal. El matraz también se equipó con una línea de purga de gas nitrógeno seco. Aproximadamente 100 ml de cloroformo que habían sido previamente secados sobre un tamiz molecular se introdujeron en el matraz.

- 5 Disolución B. diisocianato de hexametileno (HDI) (7,9001g 47,0 mmol) que había sido destilado al vacío se dispuso en un matraz de fondo redondo equipado con una varilla agitadora magnética y se cerró con un tapón Subaseal. El matraz también se equipó con una línea de purga de gas nitrógeno seco.

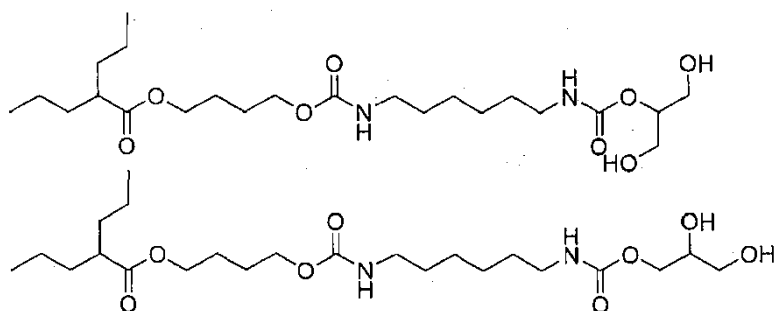
Aproximadamente 120 ml de cloroformo que habían sido previamente secados sobre un tamiz molecular se introdujeron al matraz. Adicionalmente, se añadieron 5 gotas de estaño hexanoato de 2-etilo al matraz como catalizador.

El contenido de la Disolución A se añadió lentamente en un periodo de 15 minutos a la Disolución B con agitación.

La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno seco. Mezcla de reacción / disolvente = Disolución C

- 15 Se extrajeron 10 ml de sub-muestra y se eliminó el cloroformo por evaporación rotatoria al vacío. El compuesto se analizó por RMN en CDCl_3 y se halló que contenía una alta proporción de 2-propilpentanoato de 4-(6-isocianatohexilcarbamoiloxi)butilo (VA-BDO-HDI.)

c) Mezcla de 2-propilpentanoato de 1,2-dihidroxi-5,14-dioxo-4,15-dioxa-6,13-diazanonadecan-19-il 2-propilpentanoato y 1-hidroxi-2-(hidroximetil)-4,13-dioxo-3,14-dioxa-5,12-diazaoctadecan-18-ilo



- 20 La cantidad restante de Disolución C se añadió lentamente en un periodo de 15 min a la Disolución D – que consistió en glicerol (4,4499g 48,3 mmol) el cual se secó durante la noche a 110C al vacío) y 100 ml de cloroformo seco.

La cantidad de glicerol en la disolución D se ajustó para dar una relación molar 1:1 de VA-BDO-HDI a glicerol, con un ligero exceso de glicerol.

- 25 La disolución se agitó durante 24 horas a 90C bajo una purga de nitrógeno. En diversos puntos de tiempo, se extrajeron 4 ml de muestras y se eliminó el cloroformo por evaporación rotatoria, y los productos se analizaron por RMN.

Una vez confirmada la alta conversión por RMN, la disolución se enfrió, se añadió más cloroformo para conformar hasta 200 ml, y se extrajo con agua (pH 5, 3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y los volátiles se eliminaron a presión reducida, proporcionando un sólido blanco.

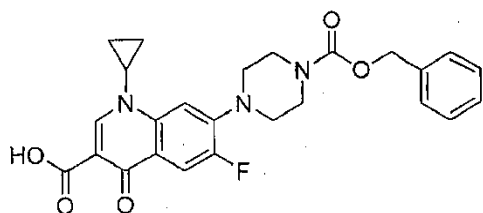
Se disolvió una sub-muestra en d-DMSO para análisis por RMN. La muestra parece ser un acoplamiento de la mezcla de SN1 y SN2 del VA-BDO-HDI a glicerol.

El producto se secó y se almacenó bajo nitrógeno para uso en la producción de polímeros.

Ciprofloxacina (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-[4'-N-[(terc-butiloxi) carbonil]piperazin]-1-il-quinolina-3-carboxílico)

- 35 Ejemplo 4: Monoglicérido de ciprofloxacina (1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinoline-3-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo)

a) ácido 7-(4-(benziloxycarbonil)piperazin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

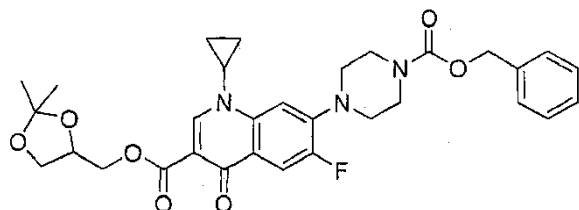


Se recogió ciprofloxacina ácido (1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-il)-1,4-quinolina-3-carboxílico (0,33 g, 1,0 mmol), en disolución de NaOH 2N (10 ml) y se enfrió hasta 0°C (baño de hielo/agua). Se añadió gota a gota de benzilcarbonilo (0,40 ml, 0,48 g, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 h. Después de eso, la mezcla de reacción se llevó a pH 5 mediante la adición gota a gota de disolución de HCl 2N. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cristalización a partir de acetonitrilo para dar un sólido incoloro (0,23 g, 0,49 mmol, 49 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8,78 (s, 1H, H-2); 8,10-8,00 (m, 1H, H-5); 7,44-7,28 (m, 6H, 1H de H-8+5H de ArH); 5,17 (s, 2H, ArCH₂); 3,81-3,63 (m, 4H, 2xCH₂ de piperazina); 3,56-3,46 (m, 1H de ciclopropano); 3,38-3,23 (m, 4H, 2xCH₂ de piperazina); 1,44-1,33 (m, 2H, CH₂ de ciclopropano); 1,24-1,13 (m, 2H, CH₂ de ciclopropano)

b) 7-(4-(benziloxicarbonyl)piperazin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

15



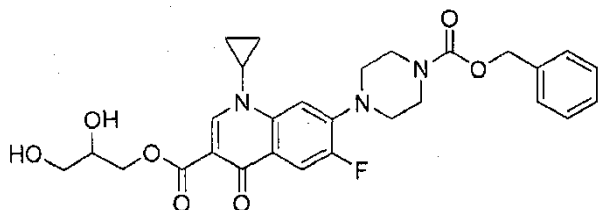
Se disolvió ácido 7-(4-(benziloxicarbonyl)piperazin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (0,47 g, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (47 ml) bajo argón. Se añadieron sucesivamente 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (0,20 g, 1,5 mmol), trietilamina (0,40 g, 4,0 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-trimetiluronio (0,42 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón durante 72 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, generando un sólido rosado pálido (0,54 g, 0,93 mmol, 93 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8,56 (s, 1H, H-2); 8,10-7,97 (m, 1H, H-5); 7,42-7,13 (m, 6H, 5xArH+1H de H-8); 5,16 (s, 2H, ArCH₂O); 4,52-4,40 (m, 1H, CH); 4,40-4,30 (m, 2H, 1H de CH₂O+1H de CH₂O); 4,08-3,96 (m, 1H, 1H de CH₂O); 3,86-3,81 (m, 1H, 1H de CH₂O); 3,62-3,51 (m, 4H, 2xCH₂ de piperazina); 3,37-3,33 (m, 1H, CH de ciclopropano); 3,31-3,14 (m, 4H, 2xCH₂ de piperazina); 1,44 (s, 3H, CH₃); 1,36 (s, 3H, CH₃); 1,34-1,26 (m, CH₂ de ciclopropano); 1,26-1,03 (m, CH₂ de ciclopropano)

MS (MeCN) 580 [M+1] 602 [M+23]

c) 7-(4-(benziloxicarbonyl)piperazin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo

30



7-(4-(benziloxicarbonyl)piperazin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (2,85 g, 4,9 mmol) se disolvió en etanol acuoso al 95% (100 ml). Después de la adición de la resina de intercambio iónico amberlyst 15 (húmedo) y granulados antivibración, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h. La resina de intercambio iónico y los granulados antivibración se eliminaron por filtración y el

35

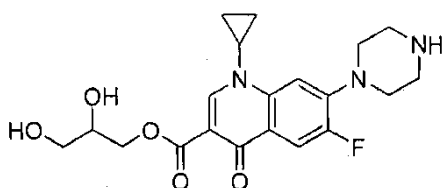
disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (Al_2O_3 1% MeOH en CHCl_3) para dar el producto bruto en forma de un sólido amarillo pálido (1,66 g, 63%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.52 (s, 1H, H-2); 7.97-7.77 (m, 1H, H-5); 7.67-7.51 (m, 1H, H-8); 7.51-7.26 (m, 5H, ArH); 5.17 (s, 2H, ArCH_2); 4.52-4.16 (m, 2H, 1H de CH_2O +1H de CH_2O); 3.97-3.82 (m, 1H, CHO); 3.82-3.43 (m, 6H, 4H de $2\times\text{CH}_2$ piperazine+1H de CH_2O +1H de CH ciclopropano); 3.19-2.98 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ piperazina); 1.53-1.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ ciclopropano)

MS (MeCN) 540 [M+1] 562 [M+23]

d) 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo

10



15 7-(4-(benzoyloxycarbonyl)piperazin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo (1,66 g, 3,1 mmol) se disolvió en etanol (100 ml). La hidrogenación en un hidrogenador Thales Nano H-Cube (10% cartucho Pd/C, 11 bar) y la evaporación del disolvente orgánico produjeron el producto bruto en forma de un sólido amarillo. La cristalización de la acetona proporcionó el producto bruto en forma de un sólido incoloro (0,71 g, 57%).

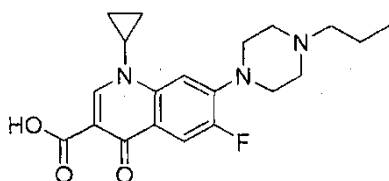
20 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetona), 500 MHz): δ [ppm] = 8,72 (s, 1H, H-2); 7,91-7,80 (m, 1H, H-5); 7,55-7,43 (m, 1H, H-8); 4,42-4,20 (m, 2H, 1H de CH_2O +1H de CH_2O); 4,00-3,90 (m, 1H, CH); 3,82-3,75 (m, 1H, 1H de CH_2O); 3,70-3,5 (m, 6H, 4H de $2\times\text{CH}_2$ piperazina+1H de CH_2O +1H CH de ciclopropano); 3,15-3,02 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ de piperazina); 1,48-1,30 (m, 2H, CH_2 de ciclopropano); 1,25-1,10 (m, 2H, CH_2 de ciclopropano)

MS (MeCN) 406 [M+1] 428 [M+23]

Ejemplo 6: 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo

a) ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

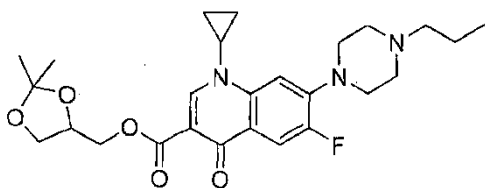
25



30 Se recogió ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (5,00 g, 15,10 mmol) en dioxano/agua (1:1, 100 ml). Se añadieron 1-yodopropano (3,08 g, 18,10 mmol) e hidrógeno carbonato sódico (3,81 g, 45,30 mmol) y se calentaron a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1M hasta pH 6. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y los extractos volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando 3,87 g (69 %) del producto bruto.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,77 (s, 1H, H-2); 8,07-7,97 (m, 1H, H-5); 7,41-7,30 (m, 1H, H-8); 3,57-3,46 (m, CH de anillo ciclopropano); 3,41-3,24 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ de piperazina); 2,74-2,58 (m, $2\times\text{CH}_2$ de piperazina); 2,44-2,33 (m, 2H, CH_2N); 1,65-1,45 (m, 2H, CH_2); 1,45-1,28 (m, 2H, CH_2 de anillo ciclopropano); 1,28-1,12 (m, 2H, CH_2 de anillo ciclopropano); 0,94 (t, 3H, CH_3) MS (CH_2Cl_2) 374 [M+1] 747 [2M+1]

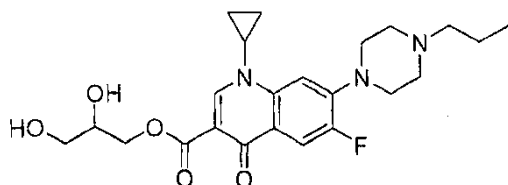
b) 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



Se disolvió ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (8,86 g, 23,70 mmol) en diclorometano anhidro (370 ml) bajo argón. Se añadieron 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (4,71 g, 35,60 mmol), trietilamina (9,59 g, 94,80 mmol) y HBTU (9,90 g, 26,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días (exclusión de luz). La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (500 ml), ácido clorhídrico acuoso (pH 5) (500 ml) y agua (500 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando 10,28 g (89%) de un sólido amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8,53 (s, 1H, H-2); 8,09-7,95 (m, 1H, H-5); 7,32-7,17 (m, H-8); 4,51-4,41 (m, 1H, CH); 4,41-4,31 (m, 2H, 1H de CH₂O+ 1H de CH₂O); 4,19-4,09 (m, 1H, CH₂O); 3,98-3,86 (m, 1H, CH₂O); 3,50-3,36 (m, 1H de anillo ciclopropano); 3,36-3,15 (m, 4H, 2xCH₂ de piperazina); 2,76-2,61 (m, 4H, 2xCH₂ de piperazina); 2,49-2,31 (m, 2H, CH₂N); 1,72-1,48 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃); 1,44 (s, 3H, CH₃), 1,36 (s, 3H, CH₃); 1,33-1,25 (m, 2H, CH₂ de ciclopropano); 1,16-1,03 (m, 2H, CH₂ de ciclopropano); 0,93 (t, 3H, CH₃)

c) 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo



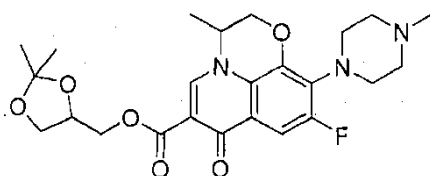
Se disolvió 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(4-propilpiperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (2,45 g, 5,03 mmol) en diclorometano anhidro (245 ml) bajo argón. Se añadió gota a gota disolución AIM de tricloruro de boro en diclorometano (6,3 ml, 6,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió metanol (25 ml) a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida (5% MeOH en CHCl₃) dando un aceite amarillo (1,58 g, 3,53 mmol, 70%).

MS (MeOH): 448,3 [M+1]

Levofloxacin ácido (9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico

Ejemplo 7: 9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo

a) 9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

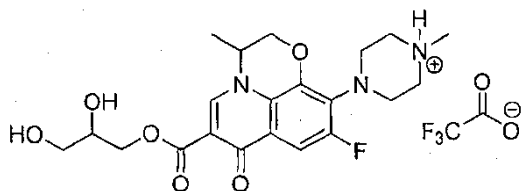


Se disolvió ácido (9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxílico (10,00 g, 27,7 mmol), en CH₂Cl₂ (500 ml) bajo argón. Se añadieron sucesivamente 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (5,49 g, 41,5 mmol), trietilamina (11,21 g, 110,8 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-trimetiluronio (11,56 g, 30,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó en argón durante 72 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 500 ml), agua (1 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, dando un sólido blanco. El producto bruto se cristalizó a partir de acetonitrilo, dando el producto con 44% de rendimiento (5,81 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,29 (s, 1H, H-5); 7,65 (m, 1H, H-8); 4,53-4,41 (m, 1H, CH); 4,41-4,25 (m, 5H, 1H de CH_2O , 1H de CH_2O , 2H de CH_2O , 1H de CHN); 4,21-4,09 (m, 1H, 1H de CH_2O); 3,96-3,85 (m, 1H de CH_2O); 3,43-3,23 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ piperazina); 2,65-2,45 (m, 4H $2\times\text{CH}_2$ piperazina); 2,36 (s, 3H, NCH_3); 1,58 (d, 3H, CH_3); 1,44 (s, 3H, CH_3), 1,37 (s, 3H, CH_3).

5 MS (EtOH) 475 [M+1].

b) 4-(6-((2,3-dihidroxiopropoxi)carbonil)-9-fluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-10-il)-1-metilpiperazin-1-ilo 2,2,2-trifluoroacetato

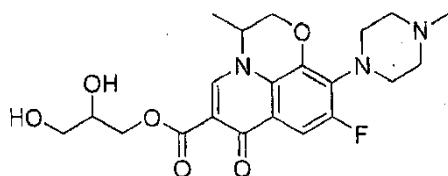


10 Se disolvió 9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxilato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (1,00 g, 2,1 mmol) en CH_2Cl_2 (42 ml) bajo argón y se enfrió hasta 0°C . Se añadió ácido trifluoroacético (2,00 ml, 2,96 g, 26,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 4 h y luego toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enjuagó con un tapón de Al_2O_3 (10% MeOH en CHCl_3) (2x). Después se recogieron los disolventes orgánicos y se eliminaron a presión reducida dando el producto en forma de una goma amarilla (0,24 g, 104%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,76 (s, H-5); 7,63-7,50 (m, H-8); 4,74-4,61 (m, 1H, H-3 de anillo benzoxazina); 4,61-4,50 (m, 1H, NHCHCH_2O); 4,50-4,33 (m, 2H, 1H de $\text{NHCHCH}_2\text{O}+1\text{H}$ de CH_2OCO); 4,33-4,24 (m, 1H, CH_2OCO); 4,03-3,93 (m, 1H, CHOH); 3,73-3,53 (m, 6H, $2\times\text{CH}_2$ piperazina + CH_2OH); 3,43-3,22 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ piperazina); 3,01 (s, 3H, $+\text{NHCH}_3$); 1,55 (d, 3H, CH_3).

20 MS (MeOH) 436 [M+1]; 458 [M+23]

c) 9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxilato de 2,3-dihidroxiopropilo



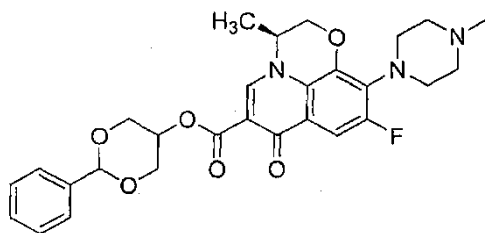
25 Se disolvió 4-(6-((2,3-dihidroxiopropoxi)carbonil)-9-fluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-10-il)-1-metilpiperazin-1-ilo 2,2,2-trifluoroacetato (0,50 g, 0,91 mmol) en metanol bajo argón y se enfrió hasta 0°C (baño de hielo/sal). Se añadió lentamente 1 equiv. de NaOH disuelto en metanol (25 ml) hasta que la disolución alcanzó pH 7 - pH 8. La mezcla de reacción se pasó por un tapón de Al_2O_3 (10% MeOH en CHCl_3). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida proporcionando un sólido amarillo (0,35 g, 88 %)

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,67 (s, H-5); 7,56-7,40 (m, H-8); 4,71-4,56 (m, 1H, H-3 de anillo benzoxazina); 4,56-4,33 (m, 3H, 2H de $\text{NHCHCH}_2\text{O}+1\text{H}$ de CH_2OCO); 4,33-4,21 (m, 1H, CH_2OCO); 4,02-3,91 (m, 1H, CHOH); 3,57-3,52 (m, 2H, CH_2OH); 3,52-3,34 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ piperazina); 2,85-2,56 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ piperazina); 2,43 (s, 3H, NHCH_3); 1,52 (d, 3H, CH_3).

MS (MeOH) 436 [M+1] 458 [M+23]

35 Ejemplo 8: 9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino [2,3,4-ij]quinoline-6-carboxilato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo

a) 9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxilato de (S)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo

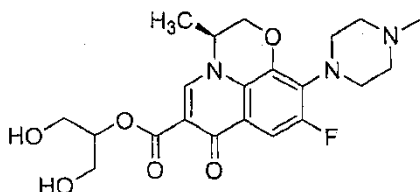


5 Se disolvió ácido (S)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4] oxazino [2,3,4-ij] quinolina-6-carboxílico (4,18 g, 11,56 mmol) en diclorometano anhidro (210 ml) bajo argón. Se añadieron sucesivamente 1,3-O-benzilidenoglicerol (2,50 g, 13,67 mmol), trietilamina (4,68 g, 46,24 mmol) y HBTU (4,38 g, 11,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (exclusión de luz) por 3 días. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (500 ml), ácido clorhídrico acuoso (pH 5) (500 ml) y agua (500 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂/10% MeOH en CHCl₃) proporcionando 4,32 g, 71% de un sólido amarillo, cristalino.

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8.22 (s, 1H, H-5); 7.64-7.52 (m, 1H, H-8); 7.46-7.31 (m, 4H, ArH); 7.10 (d, 1H, ArH); 5.65 (s, 1H, CHOCO); 4.91 (s, 1H, ArCH); 4.64-4.01 (m, 7H, 1H de CHN+2H de CH₂O+4H de 2xCH₂O); 3.38-3.22 (m, 2xCH₂ de anillo de piperazina); 2.62-2.43 (m, 4H, 2xCH₂ de anillo de piperazina); 2.36 (s, NCH₃); 0.95 (d, 3H, CHCH₃)

MS (MeOH) 524 [M+1] 546 [M+23]

15 b) 9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxilato de (S)-1,3-dihidroxipropan-2-ilo



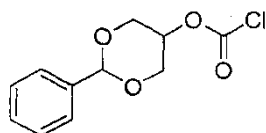
20 Se disolvió 9-fluoro-3-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolina-6-carboxilato de (S)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (0,50 g, 9,55 mmol), en una mezcla de diclorometano/metanol (2:1,5, 87,5 ml) bajo argón. Se añadió catalizador de paladio (10% en peso Pd/C) (180 mg), el matraz se vació y se dejó agitar 1 atm de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se pasó por una microfibrá de vidrio en un embudo sinterizado. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, proporcionando 370 mg (88%) de una goma amarilla.

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8,72 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J¹ = 12,6 Hz, J² = 1,8 Hz), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 4H), 2,71-2,60 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 6,8 Hz)

Benzocaína (etil-4-aminobenzoato)

Ejemplo 9: 4-((1,3-Dihidroxipropan-2-iloxi)carbonilamino)benzoato de etilo

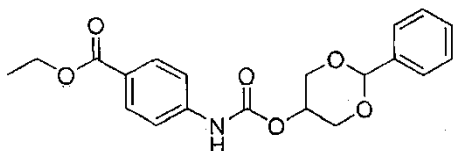
30 a) Carbonocloridato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo



35 Se añadió (bis(triclorometil)carbonato de trifosgeno (13,35 g, 45,0 mmol) en argón a temperatura ambiente a una disolución de 1,3-O-benzilidenoglicerol (18,02 g, 100,0 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) seco. La mezcla de reacción se enfrió hasta -40°C y se añadió una disolución de piridina (10,9 ml, 135,0 mmol) durante 35 min bajo agitación. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40°C. Luego se dejó calentar a 0°C durante 60 min y posteriormente se calentó a TA durante 3,5 h bajo agitación. El producto de reacción se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,42-7,33 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H)

b) 4-((2-Fenil-1,3-dioxan-5-iloxi)carbonilamino)benzoato de etilo

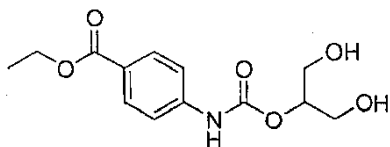


5

Se disolvió 4-aminobenzoato de etilo (benzocaína) (16,53 g, 0,10 mol) en CH_2Cl_2 seco (160 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió trietilamina (16,7 ml, 0,12 mol). Se añadió gradualmente carbonocloridato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (224,27 g, 0,10 mol) (como una disolución en 300 ml CH_2Cl_2 – obtenida en la etapa de reacción previa) durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y después se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se lavó con HCl acuoso 1 M (2 x 300 ml), disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 300 ml) y agua (2 x 300 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3$) proporcionando (25,9 g, 70,0 mmol, 71%) de un sólido cristalino incoloro.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,41-4,33 (m, 4H), 4,25-4,22 (m, 2H), 1,38 (tr, 3H, J = 7,1 Hz)

c) 4-((1,3-Dihidroxiopropan-2-iloxi)carbonilamino)benzoato de etilo



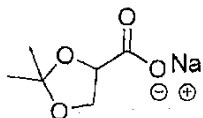
20 Se disolvió 4-((2-fenil-1,3-dioxan-5-iloxi)carbonilamino)benzoato de etilo (4,70 g, 12,7 mmol) en etanol (500 ml) bajo argón y se añadió Pd/C (2,48 g, 2,3 mmol). El matraz se enjuagó con hidrógeno y se dejó agitar bajo 1 atm H_2 a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se pasó por un tapón de celite y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando (3,14 g, 11,2 mmol, 88%). El producto se usó sin ninguna purificación adicional.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,17 (s, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,35 (cuart. J = 7,1 Hz), 3,99-3,86 (m, 4H), 2,62-2,11 (br, 2H), 1,38 (tr, 3H, J = 7,1 Hz)

Mentol (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol

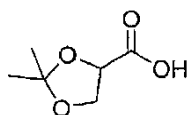
Ejemplo 10: 2,3-dihidroxiopropanoato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo

a) (R)-(+)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de sodio



30 Se disolvió (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 6,2 mmol) en 80% 1,4-dioxano acuoso. Se añadió disolución 1,2 M de NaOH acuoso (5,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de eso, los disolventes se eliminaron a presión reducida y se obtuvo un sólido incoloro (1,03 g, 6,1 mmol, 98%). El producto se usó inmediatamente en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.

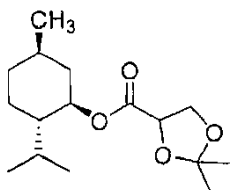
35 b) ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico



- 5 Se disolvió (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de sodio (1,03 g, 6,1 mmol) en una mezcla de agua (1,2 ml) y acetato de etilo (1,2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una disolución H₃PO₄ acuosa 2M (7 ml) hasta que la mezcla de reacción alcanzó pH 2. Después de eso, la mezcla de reacción se saturó con NaCl y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto (0,73 g, 4,9 mmol, 81%) se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 8,99-8,13 (br, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,41 (s, 3H)

- 10 c) 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo

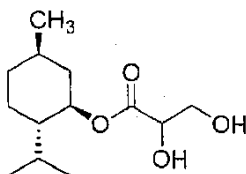


- 15 Se disolvió ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (2,86 g, 19,6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (120 ml) bajo argón. Se añadieron sucesivamente mentol (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol (3,67 g, 23,5 mmol), trietilamina (7,93 g, 78,4 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-trimetiluronio (8,18 g, 21,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón durante 72 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 50 ml), HCl acuoso (pH 5) (3 x 50 ml) y agua (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida dando un aceite amarillo. (0,54 g, 0,93 mmol, 93%). El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente SiO₂/15% - 25% de acetato de etilo en hexano) proporcionando 3,16 (11,2 mmol, 57%) de un aceite amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 4,82-4,69 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 8H), 1,09-0,95 (m, 2H), 0,92-0,79 (m, 7H), 0,74 (d, J = 7,0 Hz)

- 20 d) 2,3-dihidroxiopropanoato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo

25

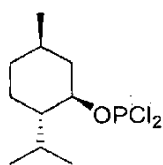


- 30 Se disolvió 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (1,00 g, 35,2 mmol) en 98% etanol acuoso (10 ml). Se añadieron resina de intercambio iónico Amberlyst 15 (húmeda) (0,30 g) y granulada antivibración. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h sin agitar (bajo argón). Después de eso, la reacción se llevó a temperatura ambiente, la resina y el granulada antivibración se eliminaron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se obtuvo con rendimiento cuantitativo (0,94 g)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ[ppm] = 4,86-4,74 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,56.

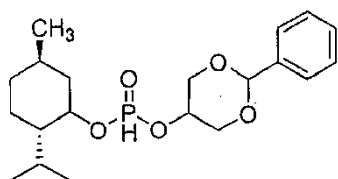
Ejemplo 11: fosfonato de 1,3-dihidroxiopropan-2-il (2S,SR)-2-isopropil-5-metilciclohexilo

- 35 a) Dicloro((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)fosfina



- 5 El tricloruro de fósforo (56,0ml, 87,89 g, 0,640mol) se añadió a diclorometano (anhidro) bajo gas argón para obtener una disolución. La disolución se enfrió hasta -30°C y se añadió (-)-mentol (1R,2S,5R) (10,00 g, 0,0640 mol) en porciones durante 10 min. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un aceite incoloro (16,46 g). El producto bruto se usó directamente en la etapa subsiguiente.

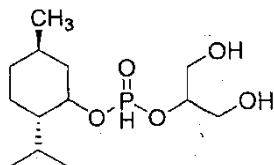
b) fosfonato de (2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo



- 10 Se disolvió dicloro(2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxifosfina (8,23 g, 0,0320 mol) en diclorometano (anhidro) (100 ml) en gas argón. Se enfrió hasta 0°C . Se añadió gota a gota una disolución de cis-1,3-bencilidenoglicerol (7,21g, 0,0400 mol) y terc-butanol (2,97 g, 0,040 mol) (1:1) en diclorometano (anhidro) durante 30 min. Luego se añadió trietilamina (8,9 ml, 6,47 g, 0,0640 mol) gota a gota. Se dejó agitar a 0°C por 10 min. Y luego se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido cristalino incoloro (26,67 g).
- 15 El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOc/pet spirit 60-80 para obtener la fracción de producto en forma de un aceite incoloro (1,29 g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,93-7,92 (m, 0,5H, P-H), 7,58-7,29 (m, 5H), 6,17-6,16 (m, 0,5H, P-H), 5,56 (s, 1H), 4,53-3,98 (m, 6H), 2,31-1,89 (m, 3H), 1,88-0,57 (m, 15H)

c) fosfonato de 1,3-dihidroxiopropan-2-il (2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo



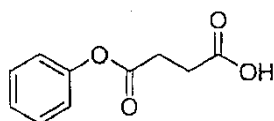
- 20 Se disolvió fosfonato de dicloro(2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (0,97 g; 2,54 mmol) en 80% (v/v) ácido acético acuoso (10 ml) y se dejó agitar a 70°C durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío bombeando en alto vacío para obtener un aceite (0,69 g, 2,37 mmol).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,89-7,87 (m, 0,5H, P-H), 6,01-5,89 (m, 0,5H, P-H), 4,42-3,28 (m, 8H), 2,29-0,51 (m, 18H)

Fenol

Ejemplo 12: fenil succinato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo

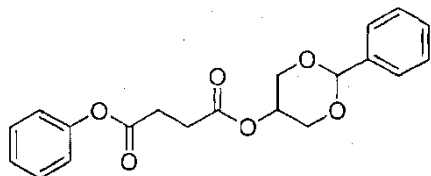
a) ácido 4-oxo-4-fenoxibutanoico



- 30 Se disolvió fenol (1,88 g, 20,0 mmol) en una disolución de carbonato de sodio (anhidro) (1,06 g, 10,0 mmol) en agua (20 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió anhídrido succínico (2,00 g, 20,0 mmol) y la suspensión se dejó agitar a 0°C por 1 h. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La disolución clara se enfrió hasta 0°C y se acidificó hasta pH 0 (adición de HCl acuoso 1M). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (3 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un sólido blanco (1,63 g, 8,4 mmol, 42%). El producto se usó sin ninguna purificación adicional.
- 35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ [ppm] = 7,44-7,03 (m, 5H), 2,95-2,77 (m, 4H)

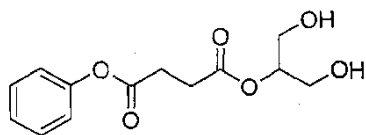
b) 2-Fenil-1,3-dioxan-5-il succinato de fenilo



- 5 Se disolvió ácido 4-oxo-4-fenoxibutanoico (1,00 g, 5,15 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (55 ml) bajo argón. Se añadieron sucesivamente mentol 1,3-O-bencilidenoglicerol (1,11 g, 6,18 mmol), trietilamina (2,09 g, 20,6 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-trimetiluronio (2,15 g, 5,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó en argón durante 72 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 50 ml), HCl acuoso (pH 5) (3 x 50 ml) y agua (3 x 50 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, proporcionando un aceite amarillo. (0,54 g, 0,93 mmol, 93%). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{SiO}_2/10\%$ MeOH en cloroformo) para dar 0,98 g (2,58 mmol, 50%) de un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,54-7,48 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 4H)

- 15 c) fenil succinato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo

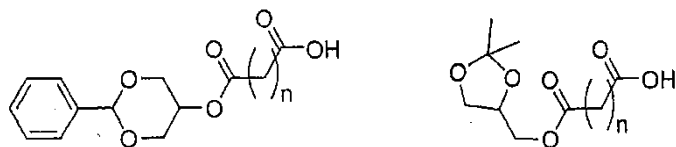


- 20 Se disolvió 2-fenil-1,3-dioxan-5-il succinato de fenilo (0,11 g, 0,3 mmol) en etanol (20 ml) bajo argón, y se añadió Pd/C (0,09 g, 0,1 mmol). El matraz se enjuagó con hidrógeno y se dejó agitar bajo 1 atm H_2 a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se pasó por un tapón de celite y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando (0,9 g, 0,26 mmol, 89%). El producto se utilizó sin ninguna purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,43-7,33 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 4,97 (quint, 1H, J = 4,4 Hz), 3,88-3,80 (m, 4H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,58-1,60 (br, 2H)

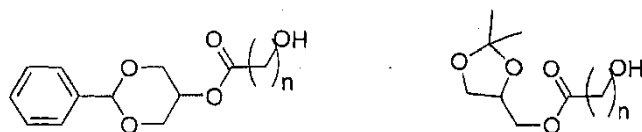
(6) Síntesis de bloques de construcción de monoglicérido protegido - enlazador

- 25 (a) Síntesis de monoglicéridos protegidos con un enlazador de diácido



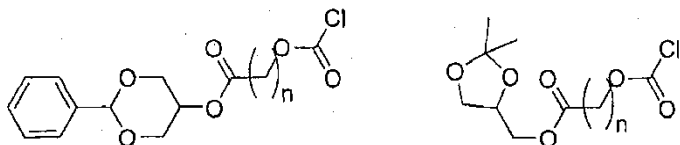
Se disuelven por separado 1,3-bencilidenoglicerol y solketal ((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol) en disolvente orgánico y se someten cada uno a reacción con un diácido (succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico, sebáico) bajo condiciones apropiadas.

- 30 (b) Síntesis de monoglicéridos protegidos con un enlazador de omega hidroxiaácido



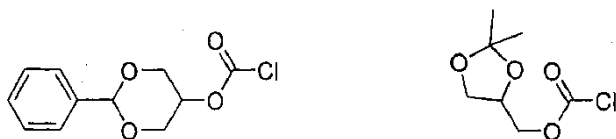
Se disuelven cada uno por separado 1,3-bencilidenoglicerol y solketal en disolvente orgánico y se someten a reacción con un omega hidroxiaácido bajo condiciones apropiadas.

(c) Síntesis de monoglicéridos protegidos con un enlazador de cloroformiato



5 Se disuelven por separado 1,3-bencilidenoglicerol y solketal en disolvente orgánico y se someten cada uno a reacción con un omega hidroxiaácido bajo condiciones apropiadas. El producto de esta conversión se somete a reacción con trifosgeno para dar los monoglicéridos protegidos con un enlazador de cloroformiato.

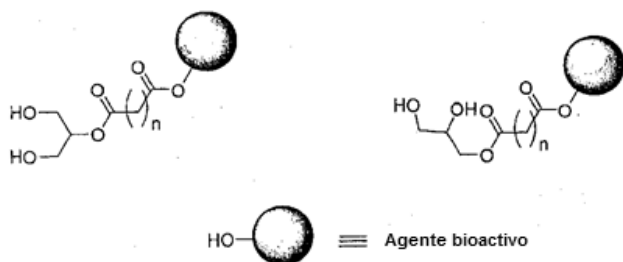
(d) Síntesis de monoglicéridos protegidos funcionalizados con cloroformiato



Se disuelven 1,3-bencilidenoglicerol y solketal cada uno por separado en disolvente orgánico y se somete cada uno a reacción con trifosgeno bajo condiciones apropiadas.

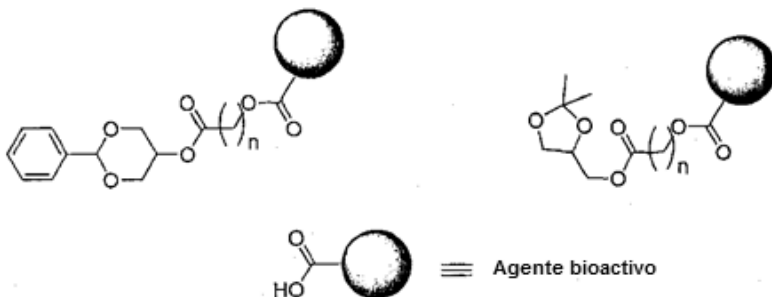
10 (7) Síntesis de los conjugados de monoglicérido-agente bioactivo enlazador

(a) Acoplamiento de agentes bioactivos que contienen hidroxilo con monoglicéridos protegidos con un enlazador de diácido



15 Un agente bioactivo que contiene hidroxilo – tal como Codeína, Fluconazol, Latanoprost o Dexametasona - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se somete a reacción con monoglicéridos protegidos con un enlazador de diácido. Los grupos protectores de monoglicéridos se eliminan bajo condiciones apropiadas, proporcionando los monómeros de agente bioactivo funcionalizados con monoglicéridos (en las posiciones del alcohol primario o secundario).

20 (b) Acoplamiento de agentes bioactivos que contienen hidroxilo con monoglicéridos protegidos con un enlazador de omega hidroxiaácido

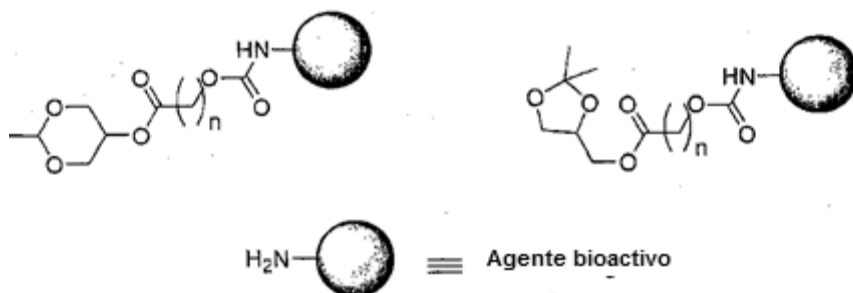


25 Un agente bioactivo que contiene ácido carboxi – tal como Ciprofloxacina, Levofloxacina o Ácido valproico - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se somete a reacción con monoglicéridos protegidos con un enlazador de omega hidroxiaácido. Los grupos de protección de monoglicéridos se eliminan a bajo condiciones apropiadas, proporcionando

los monómeros de agente bioactivo funcionalizados con monoglicéridos (en las posiciones del alcohol primario o secundario).

(c) Acoplamiento de agentes bioactivos que contienen amina con monoglicéridos protegidos con un enlazador de clorofomiato

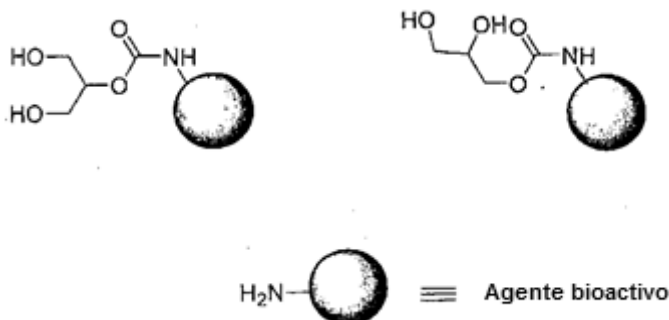
5



Un agente bioactivo que contiene amina – tal como Benzocaína - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se somete a reacción con monoglicéridos protegidos con un enlazador de cloroformiato. Los grupos de protección de monoglicérido se eliminan bajo condiciones apropiadas dando los monómeros de agente activo funcionalizados con monoglicérido (en las posiciones del alcohol primario o secundario).

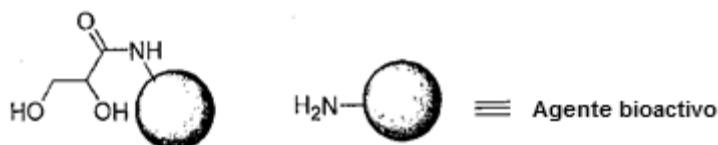
10

(d) Acoplamiento de agente bioactivos que contienen amina con monoglicéridos protegidos funcionalizados con cloroformiato



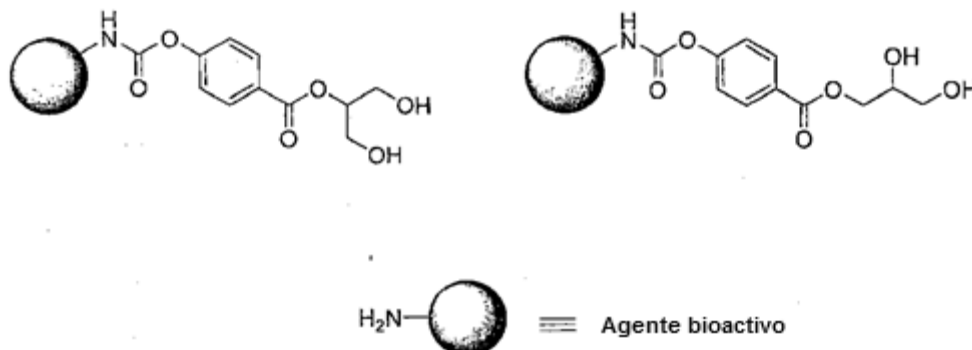
15 Un agente bioactivo que contiene amina – tal como Benzocaína - (después de la conversión a un profármaco, protegiendo los grupos funcionales adicionales con grupos de protección apropiados) se somete a reacción con monoglicéridos protegidos funcionalizados con cloroformiato. Los grupos de protección de monoglicéridos se eliminan bajo condiciones apropiadas, dando los monómeros de agente bioactivo funcionalizados con monoglicéridos (en las posiciones del alcohol primario o secundario).

20 (e) Acoplamiento de agente bioactivo que contiene amina con monoglicérido protegido funcionalizado con ácido carboxílico



25 Un agente bioactivo que contiene amina – tal como Benzocaína - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos protectores adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se convierte al correspondiente isocianato. La reacción del isocianato con un monoglicérido protegido funcionalizado con ácido carboxílico produce (mediante liberación de CO_2) el correspondiente derivado de amida que posteriormente se desprotege.

f) Conversión de un agente bioactivo que contiene amina a un monoglicérido protegido funcionalizado que contiene carbamato

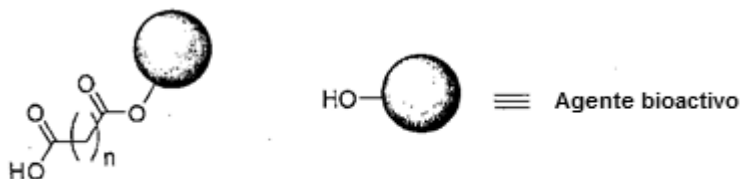


5 Un agente bioactivo que contiene amina – después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados – se convierte al correspondiente monoglicérido protegido funcionalizado que contiene un carbamato aromático.

(8) Síntesis de conjugados de agente bioactivo-enlazador

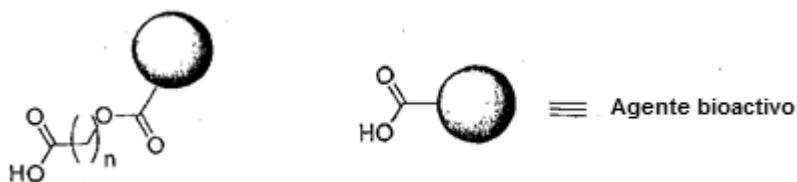
(a) Síntesis de conjugados de diácido-agente bioactivo

10



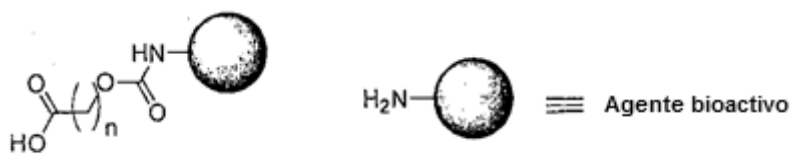
Un agente bioactivo que contiene hidroxilo – tal como Codeína, Fluconazol, Latanoprost o Dexametasona - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se somete a reacción con un diácido o derivado de diácido.

15 (b) Síntesis de conjugados de ácido/omega hidroxil-agente bioactivo



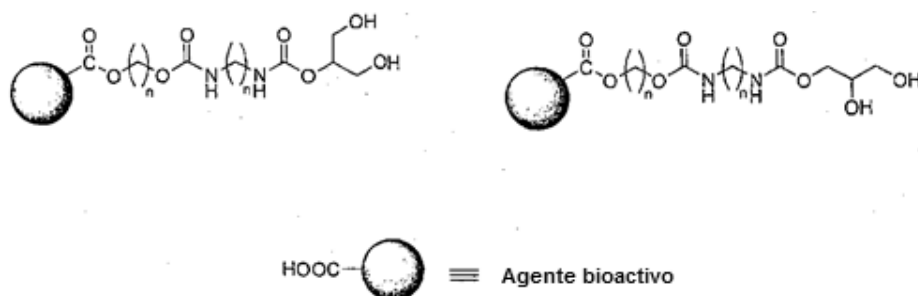
20 Un agente bioactivo que contiene ácido carboxi – tal como Ciprofloxacina, Levofloxacina o Ácido valproico - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se somete a reacción con un enlazador de ácido/omega hidroxil o su derivado.

(c) Síntesis de conjugados de ácido/cloroformiato-agente bioactivo



Un agente bioactivo que contiene amina – tal como Benzocaína - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se somete a reacción con un enlazador de ácido/cloroformiato o su derivado.

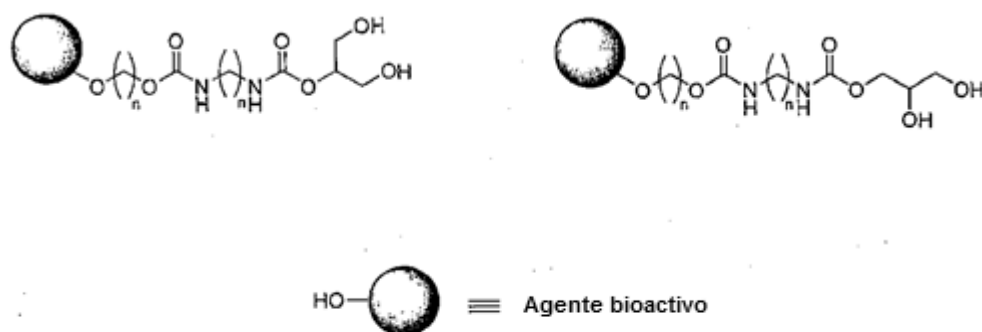
- 5 d) Conversión de un agente bioactivo que contiene ácido carboxi a un monoglicérido protegido funcionalizado que contiene un grupo espaciador.



Un agente bioactivo que contiene ácido carboxi – después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados – se convierte al correspondiente monoglicérido protegido funcionalizado con un grupo espaciador que se puede modificar para satisfacer las propiedades del polímero requeridas y la cinética de liberación.

10

- e) Conversión de un agente bioactivo que contiene alcohol a un monoglicérido protegido funcionalizado que contiene un grupo espaciador.



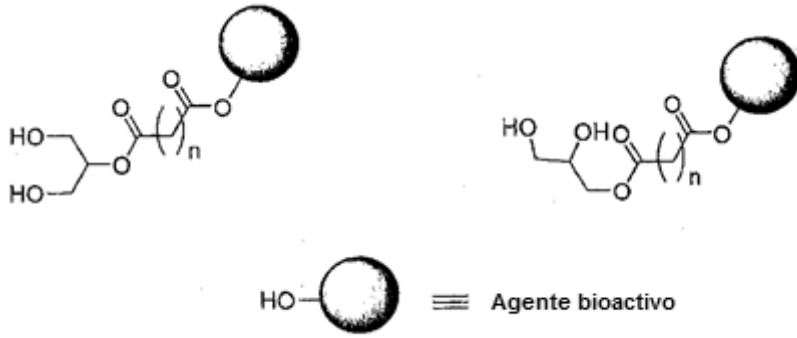
15

Un agente bioactivo que contiene alcohol – después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados – se convierte al correspondiente monoglicérido protegido funcionalizado con un grupo espaciador que se puede modificar para satisfacer las propiedades del polímero requeridas y la cinética de liberación.

20

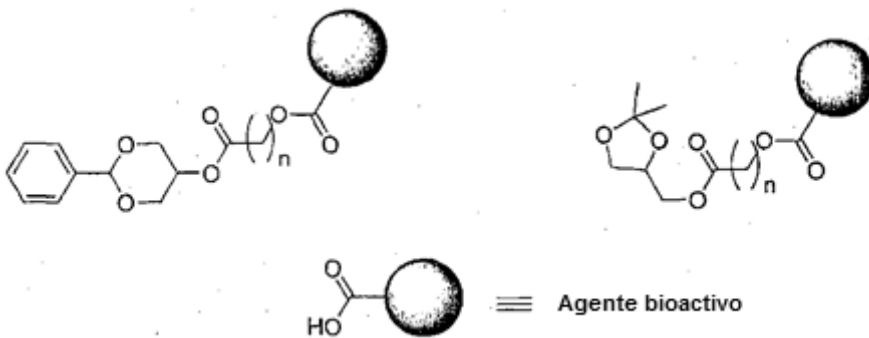
- (9) Síntesis de conjugados de monoglicérido-enlazador-agente bioactivo

- (a) Acoplamiento de conjugados de diácido-agente bioactivo con monoglicéridos protegidos



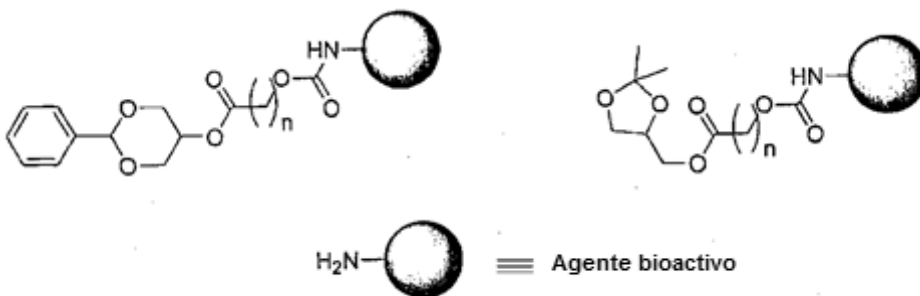
5 Un conjugado de diácido-agente bioactivo, que contiene un agente bioactivo tal como Codeína, Fluconazol, Latanoprost o Dexametasona - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se somete a reacción con monoglicéridos protegidos. Los grupos de protección de monoglicéridos se eliminan bajo condiciones apropiadas, proporcionando los monómeros de agente bioactivo funcionalizados con monoglicéridos (en las posiciones del alcohol primario o secundario).

(b) Acoplamiento de conjugados de un omega hidroxíácido-agente bioactivo con monoglicéridos protegidos



10 Un conjugado de omega hidroxíácido-agente bioactivo que contiene un agente bioactivo – tal como Ciprofloxacina, Levofloxacina o Ácido Valproico - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados) se somete a reacción con monoglicéridos protegidos. Los grupos de protección de monoglicéridos se eliminan bajo condiciones apropiadas, proporcionando monómeros de agente bioactivo funcionalizados con monoglicéridos (en las posiciones del alcohol primario o secundario del glicérido).

(c) Acoplamiento de conjugados de un ácido/cloroformiato-agente bioactivo con monoglicéridos protegidos

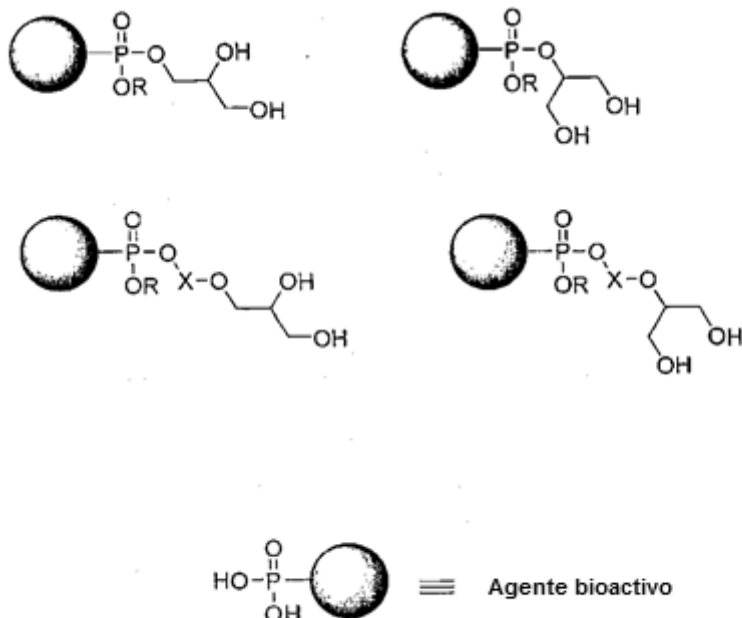


20 Un conjugado de ácido/cloroformiato-agente bioactivo que contiene un agente bioactivo – tal como Benzocaína - (después de la conversión a un profármaco protegiendo grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables) se somete a reacción con monoglicéridos protegidos. Los grupos de protección de monoglicéridos

se eliminan bajo condiciones apropiadas, dando los monómeros de agente bioactivo funcionalizados con monoglicérido (en las posiciones del alcohol primario o secundario).

Conversión de un agente bioactivo que contiene fosfato a monoglicérido protegido funcionalizado (como fosfato éster) con y/o sin un grupo espaciador.

5 X=espaciador – como se describió en el texto anterior, R=grupo de protección



10 Un agente bioactivo que contiene fosfato – después de la conversión a un profármaco que contiene grupos funcionales adicionales con grupos de protección bioerosionables apropiados – se convierte al correspondiente monoglicérido protegido funcionalizado (como éter fosfato) con o sin un grupo espaciador que se puede modificar para satisfacer las propiedades del polímero requeridas y la cinética de liberación.

Producción de polímero

15 Esta sección describe cómo los conjugados de bioactivo funcionalizado –monómeros se han unido covalentemente al esqueleto del polímero y formaron parte de los conjugados de bioactivo-polímero que contienen el bioactivo seleccionado con un acoplamiento colgante. El bioactivo acoplado al colgante es capaz de ser liberado por la ruptura de los enlaces covalentes a través de hidrólisis y degradación de los enlaces que acoplan el bioactivo al polímero.

Síntesis de polioles

(a) DLLA 1000

20 Se produjo DLLA 1000 por la reacción de condensación de una disolución al 88% de ácido láctico DL (Fluka) usando 1-4 butano diol (Aldrich) como el iniciador y hexanoato de 2-etilo (Aldrich) como el catalizador. La reacción de policondensación se llevó a cabo en un recipiente de acero inoxidable (reactor Buchi BEP280). Los reactivos se añadieron al recipiente de reacción [1-4 BDO; 167,5 g; disolución de ácido láctico DL 2418 g; hexanoato de 2 etilo; 0,12%, 2,4 g] y la mezcla se agitó a 350 prn mientras se burbujeaba gas nitrógeno a través de la disolución (3 ml/min). Se conectó un tubo a la salida del reactor para recoger el agua producida.

25 Se aplicó calor (temperatura del aceite de la camisa exterior 145°C) y la mezcla se dejó agitar durante 2 días. Se recogieron aproximadamente 280 ml de agua de la mezcla de reacción.

Se tomaron las muestras y se determinó el número de ácido por titulación utilizando los métodos señalados anteriormente. El número de ácido bajo obtenido [0,09 mg/KOH / g] se utilizó para indicar que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió y se tomaron submuestras para análisis de GPC, RMN y número de hidroxilo usando los métodos señalados anteriormente.

30 (b) PLGA (50:50) 1000

Se añadieron láctido Purasorb DL (1000 g) y glicólido Purasorb (805,5 g) al reactor de acero inoxidable Buchi de 3 l. El reactor se calentó bajo un manto de nitrógeno sin agitar hasta una temperatura del aceite de la camisa exterior de 145°C. Se inició el agitador y la temperatura de la camisa se ajustó hasta 120°C.

5 A la mezcla de reacción agitada se le añadieron 156,3 g de 1-4 BDO y 2,2 g de hexanoato de 2-etilo. Se observó una reacción exotérmica donde la temperatura de reacción se elevó a 143°C en 8 minutos. La mezcla se calentó durante 40 horas a una velocidad de agitación de 300 rpm bajo un manto de nitrógeno.

Se tomaron muestras y se determinó el número de ácido por titulación usando los métodos anteriormente señalados.

Formulaciones de poliuretano y poliéster-uretano

10 Ácido poliláctico (Pm 1000 g/mol) y policaprolactona diol (Pm 1000 g/mol) se secaron ambos en alto vacío durante la noche a 75°C antes del uso. Se destilaron diisocianato de hexametileno (HDI) y diisocianato de etil-lisina (ELDI) antes del uso.

Método de síntesis en volumen de poliuretano

15 Las cantidades requeridas de polioles de poliéster, DLLA, PLGA o PCLD (ERA Chemicals Pty Ltd) se pesaron en un vaso de precipitación y se mantuvieron calientes en una estufa pre-calentada purgada con nitrógeno. La cantidad requerida de conjugado de bioactivo-monómero se secó primero al vacío con calentamiento ligero y luego se añadió mezclando al vacío de precipitación de reacción que contenía los componentes de DLLA, PLGA o PCLD y se retornó a una estufa para equilibrar.

20 La cantidad requerida de diisocianato HDI se pesó en una jeringa para adición a los otros componentes. Se añadieron primero tres gotas de catalizador de dilaurato de dibutilestano (DBTDL) o hexanoato de 2-etilo ((Sn2EH) a la mezcla de conjugado de bioactivo-monómero y poliol. El monómero/s y el catalizador se mezclaron bien antes de añadir o bien HDI o ELDI con jeringa. Toda la mezcla se mezcló y agitó vigorosamente con una unidad de espátula hasta que la mezcla se espesó considerablemente antes de verterse en una bandeja para horno. La bandeja se dispuso luego en una estufa durante la noche a 80°C para curar el polímero.

25 La optimización del peso molecular se logró variando el índice de HDI o ELDI. Los pesos moleculares de los polímeros se caracterizaron por cromatografía de permeación en gel (GPC) usando THF o DMF como el disolvente. La ejecución completa de la reacción y la integridad estructural se confirmaron por ¹H NMR.

Método de síntesis de disolución de poliuretano

30 Se secaron conjugados de bioactivo-monómero al vacío con calor leve, luego se añadieron a DMF seca (típicamente > 1g) en un matraz de frasco redondo pequeño. Se añadieron dos gotas de DBTDL o Sn2EH y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 85°C antes de inyectar en un exceso ligero de HDI o ELDI. Se halló que la mezcla se espesó considerablemente después de agitar durante la noche a 85°C. El disolvente de DMF se eliminó y el material se analizó luego o se purificó adicionalmente.

Método de purificación de precipitación de poliuretano

35 El PU resultante se secó para eliminar cualquier DMF presente. El polímero se disolvió luego en una cantidad mínima de DMSO, luego se precipitó a partir de disolución en acetonitrilo. Cualquier conjugado de bioactivo-monómero sin reaccionar permaneció disuelto en la disolución de DMF/Acetonitrilo.

Poliuretanos alifáticos que contienen monoglicérido de ácido valproico (VA-MG)

Ejemplo comparativo 1: Conjugado de bioactivo-polímero PU que contiene 50% en moles de VA-MG

40 Se formó un conjugado de polímero-bioactivo que contenía 50% en moles de VA-MG por la reacción de relación molar 1:1 de VA-MG y HDI de acuerdo con el Método de Síntesis en Volumen de Poliuretano. El VA-MG sintetizado en el Ejemplo 1 anterior se secó al vacío. El VA-MG (1,005 g, 4,6 mmol) se añadió a un vaso de precipitación de 150 ml de polipropileno (PP) seco. Se añadió catalizador de DBTDL (dilaurato de dibutil estaño) al vaso de precipitación (0,0041 g). La mezcla se agitó y se calentó en el vaso de precipitación a 70°C durante 5 min. Se añadió luego HDI con jeringa (1,003 g 5,9 mmol) con agitación. La mezcla se vertió luego en una bandeja recubierta con Teflon y se dejó curar durante 4 horas en una estufa a 70°C. Las películas del polímero se prensaron usando una prensa térmica regulada a 90°C. Se usaron placas de prensado de metal recubiertas con Teflon. El espesor se controló usando una placa con cuña de 200 micrómetros. La muestra se prensó durante 5 min a 90°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente usando agua corriente (que fluía por los patrones de la prensa).

50 Se halló que la película de polímero era clara, flexible y resistente. La carga nominal del ácido valproico en el polímero es aproximadamente 30% en peso.

Ejemplo 13: Conjugado de polímero PU flexible-bioactivo que contiene 33% en moles de VA-MG

Un conjugado de polímero-bioactivo que contienen 33% en moles de VA-MG se formó por la reacción de VA-MG, PCLD1000 y HDI de acuerdo con el Método de Síntesis en Volumen de Poliuretano en las proporciones de 34% en moles, 15% en moles y 51% en moles, respectivamente. Se añadieron PCLD 1000 (2,508 g, 2,524 mmol) y VA-MG (1,185g, 5,428 mmol) a un vaso de precipitación de vidrio seco y se mezcló bien con una espátula. Se añadieron luego tres gotas de catalizador de DBTDL (dilaurato de dibutilestaño) a la mezcla de polioles. Se administró HDI (1,393 g, 8,281 mmol) con una jeringa y se mezcló vigorosamente. La mezcla caliente se vertió luego en una bandeja recubierta con Teflon y se dispuso en una estufa para curar durante la noche a 85°C. Mediante la optimización del índice de isocianato, se sintetizaron poliuretanos de altos pesos moleculares a partir de esta formulación. Una película espesa de 250 micrómetros de espesor preparada mediante el procedimiento anteriormente descrito fue clara y resistente. La carga de VA-MG obtenida con esta formulación es de aproximadamente 23,3% en peso.

Poliuretanos alifáticos que contienen monoglicérido de Levofloxacin (LVX-MG)

Ejemplo 20: Conjugado de bioactivo de poliuretano-polímero que contiene > 50% en peso de LVX-MG

Se disolvió LVFX-MG (0,20 g, 0,457 mmol) en 2,5 ml de disolvente de DMF seca. Se añadieron dos gotas del catalizador de DBTDL a la disolución y se calentó a 65°C en un matraz de frasco redondo pequeño con un sello de goma. Se añadió HDI (0,078 g, 0,464 mmol) con una micro-jeringa y se dejó reaccionar durante la noche. Después de eliminar la DMF, se produjo un sólido escamoso pero frágil. Después de la precipitación en disolvente de acetonitrilo, se recogió un material blancuzco.

Ejemplo 22: Conjugado de bioactivo de poliuretano-polímero que contiene 13% en peso de LVX unido (como LVX-MG).

Se mezclaron DLLA (1,35 g, 1,20 mmol), PCLD (0,38 g, 0,384 mmol) y 3 gotas de DBTDL en un vaso de precipitación y se calentaron en un baño de aceite a 65°C. Se disolvió LVFX-MG (0,65 g, 1,04 mmol) en 3 ml de disolvente de DMF seca. Las dos mezclas se combinaron luego antes de inyectar en el HDI (0,52g, 3,09 mmol). Durante el transcurso de algunas horas, la viscosidad de la mezcla aumentó considerablemente. Se transfirió el material a un crisol y se calentó en una estufa a 80°C durante la noche. Después de eliminar el disolvente, se produjo un material ceroso pegajoso.

Tabla 1: Conjugados de bioactivo-poliuretano y conjugados de bioactivo-poliéster-uretano

Ejemplo	Conjugado de bioactivo-monómero relevante Ejemplo núm. y peso (g)	PCLD 1000 (g)	DLLA 1000 (g)	PLEA 50:50 1000 (g)	HDI (g)	ELDI (g)	Catalizador (gotas)	Método	Comentario
CE-1	Ej. 1 1,0053	0	0	0	1,0037	0	5 DBTDL	Volumen	Mn = 9.575 Mw = 15.332 Mp = 15.205 PD = 1,60 Polímero duro claro
13	Ej. 1 1,1800	2,5086	0	0	1,3900	0	3 DBTDL	Volumen	Mw 254. 869; Mn 127.312. Película flexible clara
14	Ej. 2 1,426	2,7382	0	0	1,3108	0	5 DBTDL	Disolución	Película clara pegajosa
15	Ej. 2 0,8500	1,6205	0	0	0,7713	0	3 DBTDL	Disolución	Polímero gomoso
16	Ej. 3 3,0358	0	0	0	1,0855	0	5 DBTDL	Volumen	Polímero gomoso

ES 2 617 913 T3

17	Ej. 3 15860	2,5071	0	0	0,9844	0	5 DBTDL	Volumen	Polímero flexible gomoso
18	Ej. 3 1,5342	2,5185	0	0	0,9762	0	5 DBTDL	Volumen	Polímero flexible
19	Ej. 7 0,4161 LVX-ME* 0,1869	0	0	0	0,1652	0	5 DBTDL	Volumen	Polímero rígido
20	Ej. 7 0,2	0	0	0	0,078	0	2 DBTDL	Disolución	Polímero escamoso frágil
21	Ej. 7 0,2136 LVX-ME* 0,1223	0	0	0	0,075	0	2 DBTDL	Disolución ppt Acetonitrilo	Polímero rígido
22	Ej. 7 0,4511 LVX-ME* 0,1989	0.38	1.35	0	0,52	0	3 DBTDL	Disolución	Polímero ceroso pegajoso
23	Ej.7 0,7043 LVX-ME* 0,3018	0	0	0	0,2733	0	5 DBTDL	Disolución ppt Acetonitrilo	Polímero rígido
24	Ej.8 0,5088	0	0	0	0,2002	0	3 DBTDL	Disolución	Polímero rígido
25	Ej. 8 3,022	4,9999	0	0	2,0001	0	3 DBTDL	Disolución	Polímero flexible
26	Ej. 8 0,8879	0	0	1,5018	0,6162	0	5 DBTDL	Disolución	Polímero frágil y duro
27	Ej. 8 0,7623	1,5140	0	0	0	0,7623	5 DBTDL	Disolución	Polímero ceroso y blando
28	Ej. 8 0,6034	0,5186	2.1986	0	0,6169	0	5 DBTDL	Disolución	Polímero rígido
29	Ej. 9 0,6529	1,2702	0	0	0,5971	0	5 DBTDL	Disolución	Polímero blanco flexible Mn=11.979 Mw=22.898 Pd=1,91
30	Ej. 9 0,5379	1,2499	0	0	0	0.7121	5 DBTDL	Disolución	Polímero blanco flexible Mn=14,222 Mw= 28.259 Pd=1,98
31	Ej. 10 0,86	1,7380	0	0	0,8928	0	5 DBTDL	Disolución	Polímero flexible

32	Ej. 11 0,70 g	0	0	0	0,5839		4 Sn2EH	Volumen	Polímero flexible pegajoso amarillo
33	Ej.12 1,9000	3,6861	0	0	1,8119	0	5 DBTDL	Disolución	Polímero flexible
34	Ej. 1 0,3184 Ej. 8 0,6328 Ej. 9 0,4106	2,4988	0	0	1,1624	0	10 DBTDL	Disolución	Polímero flexible resistente
35	Ej.1 0,1343 Ej. 8 0,2437	0,6780	0	0	0,31	0	5 DBTDL	Disolución	Polímero flexible resistente

Ejemplo 36: Mezclas de conjugado de bioactivo PU precipitado-polímero que contienen > 50t% en peso de LVX-MG con PU amorfo.

5 Se descubrió que el polímero producido por precipitación selectiva era demasiado frágil para prensado térmico. Se decidió mezclar fundiendo estos materiales con los PU amorfos producidos para el tratamiento de mezclado de PU de Levofloxacin/amorfo anterior.

Se produjeron muestras de película de la mezcla fundida del conjugado de polímero bioactivo LVX-MG (Ejemplo 15) con PU amorfo que contienen 10% en peso de LVX.

Poliésteres

10 Reacción de VA-MG con diácidos o anhídridos

Se secó VA-MG en alto vacío con agitación magnética a temperatura ambiente en los matraces empleados para efectuar la reacción. Las reacciones se llevaron a cabo a 110°C en matraces con fondo redondo de 50 ml equipados con una varilla agitadora magnética, una trampa Dean and Stark de 10 ml de capacidad y un condensador de reflujo en presencia de un catalizador de condensación (DBTDL). El aparato se sometió a un manto de nitrógeno para prevenir el ingreso de humedad.

15 Se utilizó tolueno destilado a partir de sodio como disolvente para la reacción. La rama de recolección de la trampa Dean and Stark se rellenó con tamiz molecular seco (4A) para promover más la eliminación de agua de la mezcla de reacción

20 El tratamiento de la reacción implicó la eliminación del tolueno por evaporación rotatoria y alto vacío. Todas las muestras se lavaron con HCl 0,1M, luego con agua y se secaron en alto vacío. La culminación de la reacción y la integridad estructural se confirmaron por ¹H NMR y los pesos moleculares se determinaron por GPC.

Reacción de VA-MG con cloruros de ácido

Se secó VA-MG en alto vacío con agitación magnética a temperatura ambiente en los matraces utilizados para efectuar la reacción.

25 Los cloruros de ácido se destilaron al vacío y se conservaron en nitrógeno en un congelador antes del uso. Se secó DCM en un tamiz molecular usando un sistema de administración de disolvente (SDS). Las reacciones se llevaron a cabo en DCM dentro de un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una varilla agitadora magnética y un condensador de reflujo. Los matraces se pasaron por un manto de nitrógeno para prevenir la entrada de humedad.

30 Se añadió trietilamina (TEA) al matraz de reacción en 20% de exceso para conducir la reacción promoviendo la formación de la sal de cloruro de ácido. Se secó la TEA por destilación de hidruro de calcio en un manto de nitrógeno.

El tratamiento de la reacción implicó el lavado de la sal de HCl-TEA en HCl 0,1M y agua, secando la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrando y eliminando el DCM por evaporación rotatoria. Todas las muestras se

lavaron con HCl 0,1M, luego agua y se secaron al vacío. La culminación de la reacción y la integridad estructural se confirmaron por $^1\text{H NMR}$ y los pesos moleculares se determinaron por GPC.

Tabla 2: Conjugados de bioactivo-poliéster producidos por policondensación de diácidos o anhídridos con conjugados de monómero bioactivo

ID	Conjugado de monómero bioactivo Ejemplo núm. y peso (g)	Anhídrido succínico (g)	Ácido succínico (g)	Ácido adípico (g)	Ácido sebácico (g)	Disolvente	Catalizador (gotas)	Comentarios
Ej. 37	Ej. 1 3,0089	1,4531	0	0		Tolueno	10 DBTDL	Polímero ceroso
Ej. 38	Ej. 1 2,000g	0	0	1,3494		Tolueno	10 DBTDL	Polímero ceroso
Ej. 39	Ej. 1 2,0059	2,7382	0	0	1,8522	Tolueno	10 DBTDL	Polímero ceroso
Ej. 40	Ej. 8 0,5022	0,1154	0	0	0	Tolueno	10 Sn2EH	Polímero ceroso
Ej. 41	Ej. 8 0,4807	0	0,1343	0	0	Tolueno	10 Sn2EH	Polímero ceroso oscuro
Ej. 42	Ej. 8 0,4951	0	0	0,1671	0	DMF	10 DBTDL	Cera amarilla/parda
Ej. 43	Ej. 8 0,4991	0	0	0	0,0.2326	DMF	10 Sn2EH	Polímero ceroso oscuro

5

Tabla 3: Conjugados de bioactivo-poliéster producidos por reacción de cloruros de diácido con conjugados de monómero bioactivo

ID	Conjugado de monómero bioactivo Ejemplo núm. y peso (g)	Cloruro de succinoilo (g)	Cloruro de adipoilo (g)	Cloruro de sebacoilo (g)	Disolvente	TEA (peso)	Mn	Comentarios
							Mw	
Ej. 44	Ej. 1 1,2549	0	0	1,3694	DCM	1,39g	Mn=1647 Mw=6190	Cera
Ej. 45	Ej. 1 1,3173	0	1,7289	0	DCM	1,905	Mn=557 Mw=787	Líquido amarillo
Ej. 46	Ej. 1 1,2008	0	0	2,2823		1,921	Mn=2724 Mw=7016	Cera amarilla
Ej. 47	Ej. 1 2,0688	0	1,7397	0		3,51	Mn=619 Mw=994	Líquido amarillo
Ej. 48	Ej. 1 2,0134	0	0	2,207		2,795	Mn=2137 Mw=7727	Cera amarilla

Ejemplo 49: Erosión de polímero

10 El grado de erosión del polímero se determinó en forma gravimétrica. Las muestras se pesaron antes y al final de cada experimento de erosión. Las muestras se incubaron en tampón de fosfato isotónico (IPB), ajustado hasta pH 7,4 usando ácido ortofosfórico y que contenía azida de sodio 0,01% como conservante, y se incubaron a 37°C con agitación continua durante el periodo de incubación deseado. Al final del periodo de incubación, las muestras se lavaron con agua destilada y se secaron hasta peso constante.

15 Liberación del fármaco

5 Siguiendo los lineamientos de liberación *in vitro* recomendados por la International Organisation of Standardisation⁹, se suspendieron discos recubiertos con polímero o muestras cilíndricas en cestas de alambre que se sumergieron en tampón de fosfato isotónico (IPB), ajustado hasta pH 7,4 usando ácido ortofosfórico y que contenía azida de sodio 0,01% como conservante, y se incubó a 37°C con agitación continua. Se recogieron alícuotas de la disolución del receptor para análisis en puntos de tiempo predeterminados hasta que ya no aumentó la liberación del polímero.

10 La cantidad de fármaco liberado de los discos recubiertos con polímero en los distintos puntos de tiempo se cuantificó por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPCL) y fase inversa con un detector de absorbancia de UV (levofloxacin) y un índice refractario (ácido valproico) y se llevó a cabo la separación del fármaco en una columna C18. Se eluyeron Levofloxacin y Ácido valproico en forma isocrática, utilizando una fase móvil desgaseada.

Evaluación de actividad antimicrobiana

15 La actividad antimicrobiana de los discos recubiertos con polímero se evaluó usando la prueba de difusión de discos basada en los protocolos recomendados por Clinical and Laboratory Standards Institute¹⁰. Las colonias seleccionadas de un cultivo de toda la noche de la cepa *S. aureus* ATCC 29213 se suspendieron en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a una densidad de $1,5 \times 10^8$ CFU/ml. La suspensión se usó luego para inocular la superficie de una placa de agar Mueller-Hinton. Los discos recubiertos de un solo lado se dispusieron con el lado recubierto hacia abajo en el agar recién inoculado y las placas se incubaron a 37°C en el aire por 18 horas. La inhibición del crecimiento se revisó visualmente al día siguiente. Los discos se transfirieron luego a placas de agar recién inoculadas cada día hasta que no ocurrió la inhibición del crecimiento.

20 Ejemplo 50: Liberación de levofloxacin

25 Los siguientes cuadros demuestran la liberación de levofloxacin de los sistemas de polímero descritos en los Ejemplos 20, 25, 26, 28, 27 y 36. La cantidad de levofloxacin se determinó por HPLC como se describió previamente en los intervalos de tiempo expuestos en el cuadro. La Figura 2 demuestra la liberación de levofloxacin (LVX) y el monómero de incorporación de levofloxacin, el monoglicérido de levofloxacin (LVX-MG), del polímero descrito en el Ejemplo 20. Los datos demuestran que la levofloxacin se libera del polímero como el fármaco activo libre con muy poca liberación como monoglicérido de levofloxacin inactivo. La Figura 3 expone la liberación de levofloxacin de una serie de polímeros diferente descritos en los Ejemplos 25, 26, 27 y 28. Los datos demuestran que la levofloxacin se libera de cada uno de los polímeros 25, 26, 27 y 28. La Figura 4 expone una evaluación *in vitro* de la actividad antimicrobiana de los polímeros descritos en los Ejemplos 20 y 36. La actividad antimicrobiana se demuestra en ambos polímeros.

30 Ejemplo 51: Liberación de ácido valproico

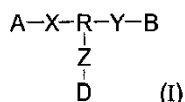
35 Los siguientes cuadros demuestran la liberación de ácido valproico de los polímeros descritos en los ejemplos CE1, 14, 16 y 17. La cantidad de ácido valproico se determinó por HPLC como se describió previamente en los intervalos de tiempo expuestos en el cuadro. La Figura 5 expone la liberación de ácido valproico de los polímeros descritos en los ejemplos CE1, 14, 16, 17. Los datos muestran que el ácido valproico es liberado de los polímeros 14, 16 y 17 pero no del polímero CE1. El polímero del ejemplo CE1 se produjo con ácido valproico unido directamente al diol de incorporación, Glicerol, y de dos monómeros, monoglicérido de ácido valproico y HDI, en una relación 1:1. Los ejemplos de los polímeros 16 y 17 se utilizaron como un enlazador para distanciar el ácido valproico del esqueleto del polímero. El ejemplo del polímero 13 se produjo con un componente de polioli de poliéster adicional, PCL.

40 Ejemplo comparativo 2: sin liberación de ácido valproico

45 El polímero descrito en el Ejemplo 47 se incubó en tampón de fosfato (pH 7,4) a 37 °C durante 120 horas. Tanto el ácido valproico como el monoglicérido de ácido valproico se midieron por GC-MS. Después de 120 horas, se pudo detectar la liberación de VA-MG pero no se hallaron trazos de VA. El polímero descrito en el Ejemplo 47 se produjo a partir de una relación molar 1:1 de monoglicérido de ácido valproico y ácido adipico. Dado que la cantidad de VA-MG liberada fue mayor que la cantidad de VA liberada del polímero, dicho polímero se encuentra fuera de las reivindicaciones de esta patente, pero sirve como comparador con el polímero reivindicado dentro de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero biodegradable que comprende una pluralidad de restos bioactivos liberables, en donde los restos bioactivos liberables cuelgan de y están unidos en forma covalente al esqueleto del polímero biodegradable, en donde el polímero biodegradable tiene una fórmula general (I):



en donde:

A y B, que son iguales o diferentes, representan el resto del esqueleto del polímero y (i) comprenden uno o más -X-R(ZD)-Y- como se muestra en la fórmula (I), y (ii) están cada uno formado a partir de unidades monoméricas acopladas mediante un resto biodegradable, en donde cada X, Y, R, Z y D en un resto -X-R(ZD)-Y- determinado del polímero biodegradable es igual o diferente;

X e Y son cada uno independientemente un resto biodegradable seleccionado entre un resto éster o carbamato;

R representa un hidrocarburo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

Z es un resto espaciador; y

D es un resto bioactivo liberable seleccionado entre antibióticos de fluoroquinolona,

en donde los restos bioactivos (D) son capaces de ser liberados a una velocidad igual o mayor que la velocidad de biodegradación del esqueleto polimérico.

2. El polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los restos bioactivos (D) se seleccionan entre alatrofloxacina, balofloxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, danofloxacina, delafloxacina, dextrofloxacina, difloxacina, enoxacina, enrofloxacina, garenoxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, marbofloxacina, moxifloxacina, nadifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, orbifloxacina, pefloxacina, sitafloxacina, sparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, tosulfloxacina y trovafloxacina.

3. El polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde A y B se seleccionan entre poliuretanos, poliésteres y sus copolímeros.

4. El polímero biodegradable de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 3 que comprende menos de 25% en moles de residuos polimerizados derivados de un diol C₂, en relación con el número total de moles de residuos diol polimerizados.

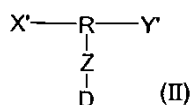
5. El polímero biodegradable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde D se acopla a través de Z a R mediante un resto éster, amida, tiol, anhídrido, imida, carbonato, peróxido, peroxiéster, fosfato éster, tioéster, sulfato éster, carbamato, azo o boronato éster.

6. El polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en oxi (-O-), alquilo, alqueno, alquino, arilo, acilo (incluido -C(O)-), carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi, alquinoxiloxi, alquiloxiloxi, ariloxi, aciloxi, carbociciloxi, heterociciloxi, heteroariloxi, alquiltio, alquenoiltio, alquinoiltio, ariltio, aciltio, carbociciltio, heterociciltio, heteroariltio, alquilalqueno, alquilalquino, alquilarilo, alquilacilo, alquilcarbociclilo, alquilheterociclilo, alquilheteroarilo, alquiloxialquilo, alquenoiloxialquilo, alquinoiloxialquilo, ariloxialquilo, alquilaciloxi, alquiloxiacilalquilo, alquilcarbociciloxi, alquilheterociciloxi, alquilheteroariloxi, alquiltioalquilo, alquenoiltioalquilo, alquinoiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilaciltio, alquilcarbociciltio, alquilheterociciltio, alquilheteroariltio, alquilalquenoilalquilo, alquilalquinoilalquilo, alquilaritalquilo, alquilacilalquilo, arilalquilarilo, arilalquenoilarilo, arilalquinoilarilo, arilacilarilo, arilacilo, arilcarbociclilo, arilheterociclilo, arilheteroarilo, alquenoiloxiarilo, alquinoiloxiarilo, ariloxiarilo, arilaciloxi, arilcarbociciloxi, arilheterociciloxi, arilheteroariloxi, alquiltioarilo, alquenoiltioarilo, alquinoiltioarilo, ariltioarilo, arilaciltio, arilcarbociciltio, arilheterociciltio y arilheteroariltio, en donde si está presente el o cada grupo -CH₂-en cualquier cadena de alquilo se puede reemplazar con un grupo divalente independientemente seleccionado entre -O-, -OP(O)₂-, -OP(O)₂O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂O-, -OS(O)₂O-, -N=N-, -OSi(OR^a)₂O-, -Si(OR^a)₂O-, -OB(OR^a)O-, -B(OR^a)O-, -NR^a-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR^a- y -C(O)NR^a-, en donde el o cada R^a puede seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo y acilo.

7. El polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde Z se selecciona entre -O-; -C(O)-; y los siguientes opcionalmente sustituidos: -OC(O)-alquilen C₁₋₁₈-C(O)-; -C(O)O-alquilen C₁₋₁₈-C(O)-; -NR^aC(O)-alquilen C₁₋₁₈-C(O)-; -C(O)O-alquilen C₁₋₁₈-O-; -O-alquilen C₁₋₁₈-O-; -O-alquilen C₁₋₁₈-NR^a-; -OC(O)-alquilen C₁₋₁₈-NR^a-; -C(O)-alquilen C₁₋₁₈-NR^a-; -OC(O)-alquilen C₁₋₁₈-O-; -C(O)-alquilen C₁₋₁₈-O-; y -C(O)NR^a-alquilen C₁₋₁₈-

NR^a- en donde R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₈, alqueniilo C₁₋₁₈, alquinilo C₁₋₁₈, arilo C₆₋₁₈, carbociclilo C₃₋₁₈, heteroarilo C₃₋₁₈, heterociclilo C₃₋₁₈ y arilalquilo C₇₋₁₈.

8. El polímero biodegradable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde Z se selecciona entre -O-; -C(O)-; y -OC(O)-alquilen C₁₋₁₈-C(O)-, tal como -OC(O)-alquilen C₂₋₃-C(O)-.
- 5 9. El polímero biodegradable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R es un hidrocarburo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono.
10. El polímero biodegradable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R es aromático.
11. El polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 6, en donde, Z es ariloxi.
- 10 12. El polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Z es arilaloxi.
13. El polímero biodegradable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, obtenible polimerizando un conjugado de monómero – resto bioactivo de fórmula (II):



en donde:

- 15 X' e Y' son cada uno independientemente grupos funcionales que (a) son capaces de someterse a polimerización con un monómero que tenga funcionalidad química compatible, y (b) reaccionar con la funcionalidad química compatible para proporcionar un resto biodegradable, en donde X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente entre hidroxilo, ácido carboxílico, isocianato y haluro de ácido carboxílico;

R representa un hidrocarburo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

- 20 Z es un resto espaciador; y

D es un resto bioactivo liberable seleccionado entre antibióticos de fluoroquinolona;

con por lo menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

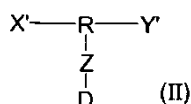
14. Un polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 13, obtenible polimerizando el conjugado de monómero-resto bioactivo de fórmula II, en donde los sustituyentes X' e Y' son cada uno hidroxilo, con un diisocianato que produce un poliuretano.
- 25

15. Un polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 13, obtenible polimerizando el conjugado de monómero-resto bioactivo de fórmula (II) en donde X' e Y' son cada uno hidroxilo con un poliisocianato, un poliácido o poliéster, que puede tener lugar en presencia de uno o más de otros tipos de polioles.

16. Un polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 15, en donde uno o más de los otros tipos de polioles son polioles de poliéster.
- 30

17. Un polímero biodegradable de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en donde el poliisocianato se selecciona entre diisocianato de m-fenileno, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de 2,4-tolueno, diisocianato de 2,6-tolueno, diisocianato de 1,6-hexametileno, diisocianato de 1,4-hexametileno, diisocianato de 1,3-ciclohexano, diisocianato de 1,4-ciclohexano, diisocianato de hexahidro-tolueno y sus isómeros, diisocianato de isoforona, diisocianatos de díciclo-hexilmetano, diisocianato de 1,5-naftileno, diisocianato de 4,4'-difenilmetano, diisocianato de 2,4' difenilmetano, diisocianato de 4,4'-bifenileno, diisocianato de 3,3'-dimetoxi-4,4'-bifenileno, diisocianato de 3,3'-dimetil-difenilpropano-4,4', trisocianato de 2,4,6-tolueno, 4,4'-dimetil-difenilmetano-2,2',5,5'-tetrakisocianato, polimetileno polifenil-poliisocianatos y ésteres alquílicos de diisocianato de lisina.
- 35

18. Un método para preparar un polímero biodegradable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas entre 1 a 10 y 13 a 16, en donde dicho método comprende la etapa de polimerizar un conjugado de monómero – resto bioactivo de fórmula (II):
- 40

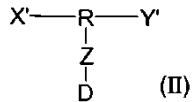


en donde:

X' e Y' son cada uno independientemente grupos funcionales que (a) son capaces de someterse a polimerización con monómero que tiene funcionalidad química compatible, y (b) reaccionar con la funcionalidad química compatible para proporcionar un resto biodegradable, en donde X' e Y' se seleccionan cada uno independientemente entre hidroxilo, ácido carboxílico, isocianato y haluro de ácido carboxílico; y

- 5 R, Z y D son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas entre 1 y 10 y 13 a 17; con por lo menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

19. Un conjugado de monómero – resto bioactivo que es adecuado para uso en la preparación de un polímero biodegradable, en donde el conjugado de monómero – resto bioactivo tiene una estructura de fórmula general (II):



- 10 en donde:

X' e Y' son cada uno independientemente grupos funcionales que (a) son capaces de someterse a polimerización con un monómero que tiene funcionalidad química compatible como para formar un polímero biodegradable, y (b) reaccionar con la funcionalidad química compatible para proporcionar un resto biodegradable, en donde X' e Y' son cada uno hidroxilo y la funcionalidad química compatible es un diisocianato y produce un poliuretano;

- 15 R representa un hidrocarburo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

Z es un resto espaciador; y

D se selecciona entre antibióticos de fluoroquinolona.

- 20 20. Un conjugado de monómero – resto bioactivo de acuerdo con la reivindicación 19, en donde los restos bioactivos (D) se seleccionan entre alatrofloxacina, balofloxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, danofloxacina, delafloxacina, dextrofloxacina, difloxacina, enoxacina, enrofloxacina, garenoxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, marbofloxacina, moxifloxacina, nadifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, orbifloxacina, pefloxacina, sitafloxacina, esparfloxacina, temafoxacina, tosufloxacina, tosulfloxacina y trovafloxacina.

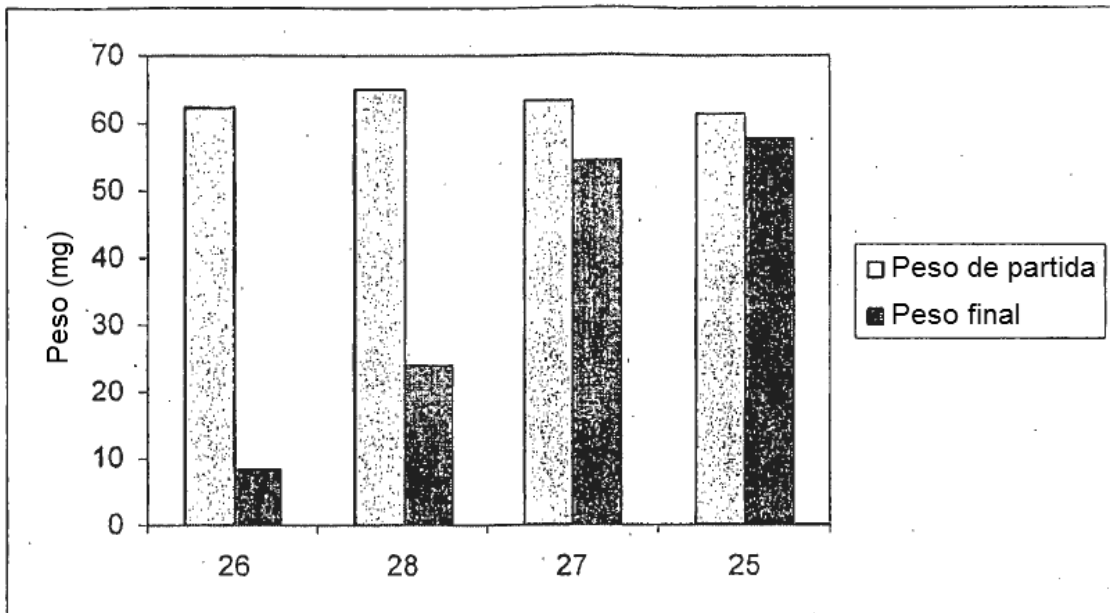


Figura 1

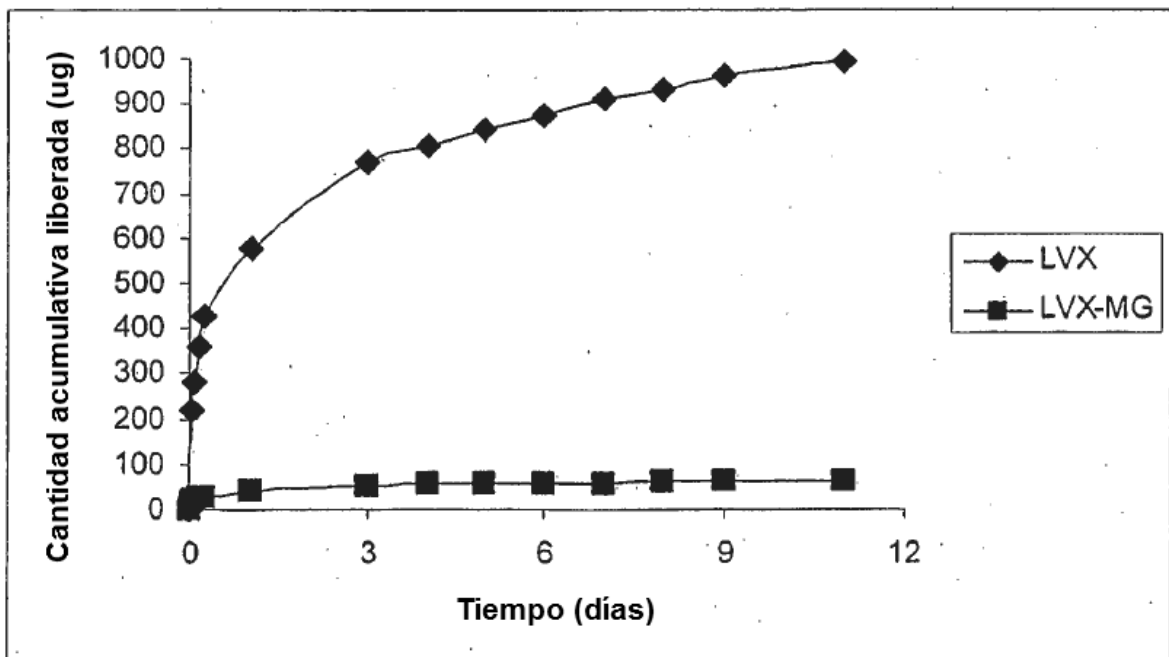


Figura 2

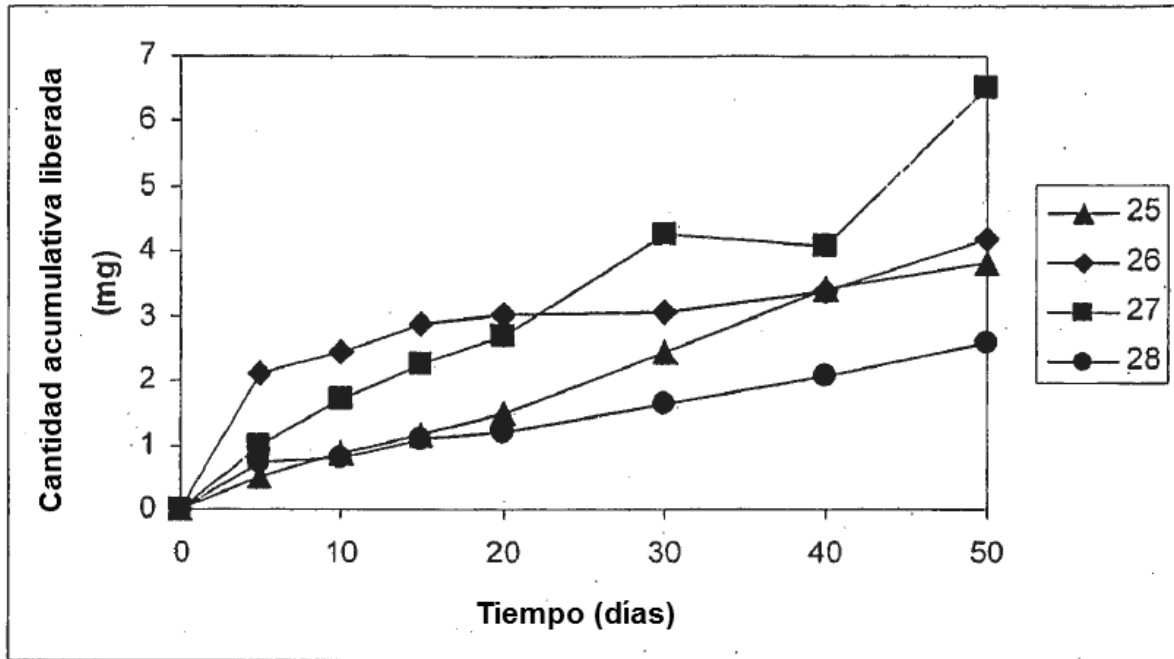


Figura 3

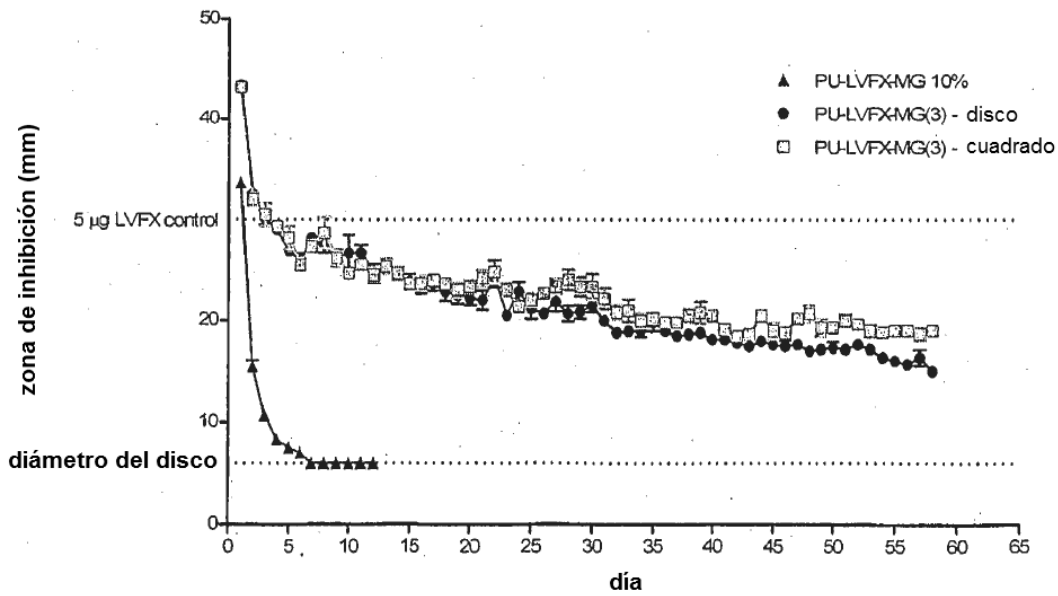


Figura 4

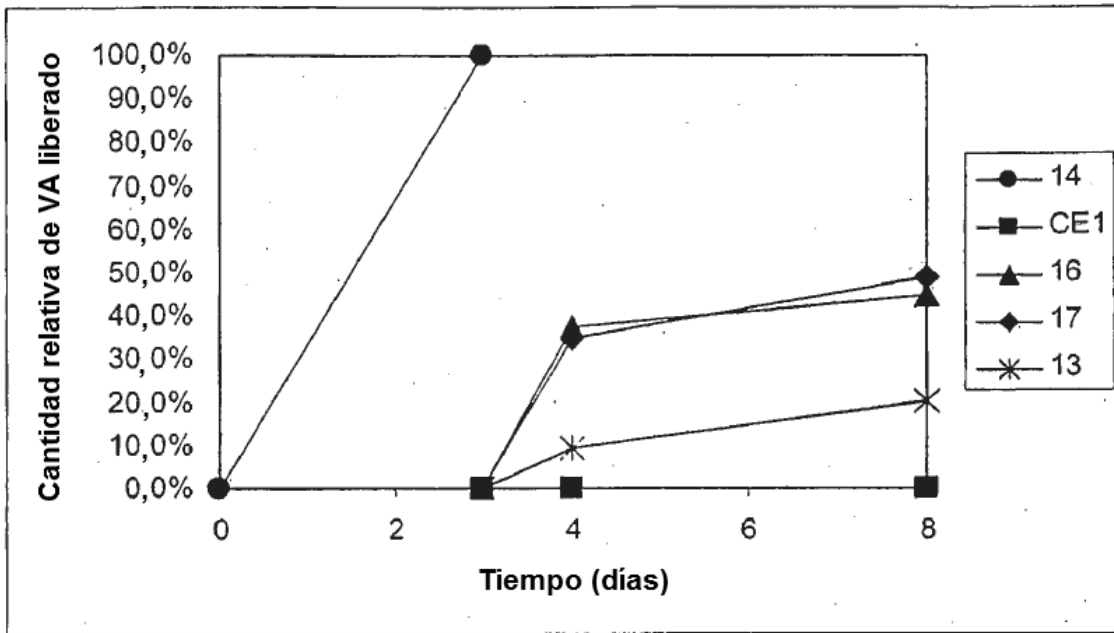


Figura 5

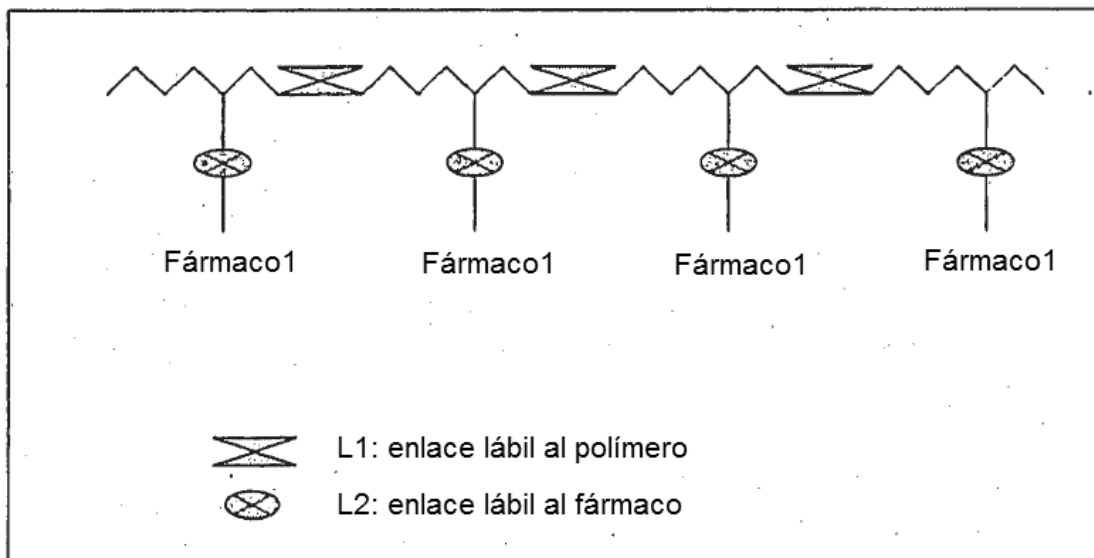


Figura 6

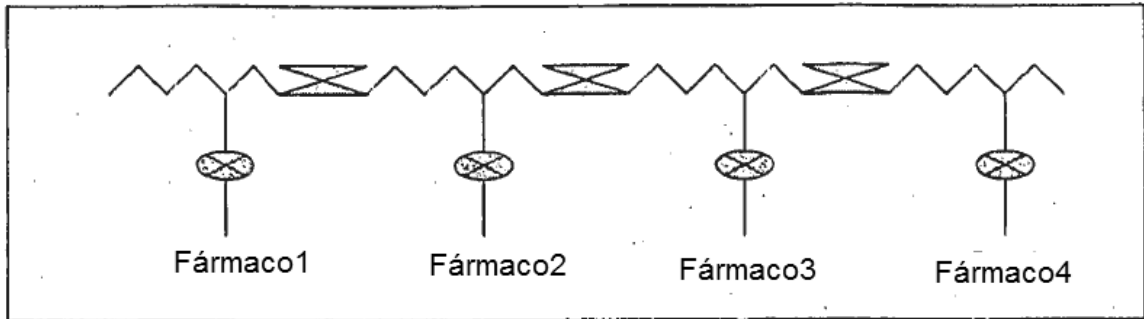


Figura 7

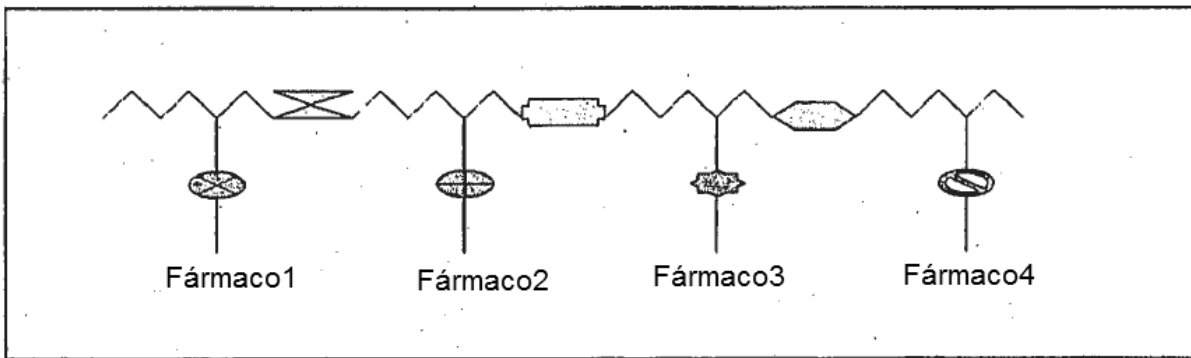


Figura 8