

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 837**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)
A61K 47/59 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2013 PCT/AU2013/000688**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14000033**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2013 E 13809454 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2863921**

54 Título: **Conjugado de polímero-AINE**

30 Prioridad:

26.06.2012 US 201261664305 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2018

73 Titular/es:

**POLYACTIVA PTY LTD (100.0%)
Level 9 278 Collins Street
Melbourne, Victoria 3000, AU**

72 Inventor/es:

**D'SOUZA, ASHA MARINA;
DONOHUE, ANDREW CRAIG;
TAIT, RUSSELL JOHN;
GRAICHEN, FLORIAN HANS MAXIMILIAN;
NG, SARAH MAN YEE y
SULISTIO, ADRIAN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 676 837 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

Conjugado de polímero-AINE

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a conjugados de polímero-fármaco tal como se definen en las reivindicaciones. En particular, la divulgación se refiere a conjugados de polímero-fármaco en donde el fármaco conjugado es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), a la administración de un AINE a un sujeto, a un sistema de administración de fármaco que comprende un conjugado de polímero-AINE, a un método para preparar conjugados de polímero-AINE y a un dispositivo médico que comprende conjugados de polímero-AINE.

Antecedentes de la invención

10 La administración de fármacos dirigida y controlada es un área de considerable interés actual. La administración específica para un sitio de un fármaco a un sujeto es una característica muy deseable para el tratamiento de muchas afecciones diferentes. La implantación de un dispositivo que comprende uno o más fármacos en el cuerpo de un sujeto (humano o animal) puede ser deseable para mejorar la eficacia y seguridad del o los fármacos. Ciertos sitios en un sujeto pueden requerir dispositivos de administración sofisticados para superar las barreras de una administración de fármacos efectiva. Por ejemplo, algunos sitios tienen un volumen limitado para la administración de un dispositivo y requieren un dispositivo que tenga una carga de dosis alta para asegurar que el volumen del dispositivo sea el mínimo posible. Más aun, dichos dispositivos idealmente deberían tener propiedades materiales que aseguren que el sujeto no experimente incomodidad después de la colocación del implante. Por ejemplo, es probable que la administración de un implante sólido en la membrana sinovial de una articulación que soporta carga dañe el cartílago de la articulación. Un modo de administrar un fármaco a un sujeto implica el uso de un polímero para llevar/retener el fármaco a/en una ubicación específica. Un ejemplo de dicho sistema de administración de polímero/fármaco utiliza una combinación de un polímero con un fármaco, en donde el fármaco se mezcla dentro de la matriz polimérica. Sin embargo, estas simples mezclas generalmente resultan en un control insuficiente de la liberación del fármaco, ocurriendo a menudo un "efecto ráfaga" del fármaco inmediatamente después de la administración. Esto puede conducir a problemas con la rápida descarga de la totalidad de la dosis y a un cambio significativo en las propiedades físicas de la mezcla a medida que el fármaco se libera. Además, dichas mezclas tienen una capacidad de carga de dosis limitada, lo que resulta en un dispositivo prohibitivamente grande para la administración conveniente en algunos sitios en un sujeto.

30 Otro ejemplo de un sistema de administración de polímero/fármaco se basa en la polimerización de uno o más fármacos con otros monómeros (o consigo mismo) de forma de incorporar el fármaco como parte de la estructura principal de la cadena polimérica. Dicho sistema es descrito por Uhlrich en los documentos US 6.613.807, WO2008/128193, WO94/04593 y US 7.122.615. Sin embargo, dichos fármacos "polimerizados" generalmente también resultan en una liberación ineficiente del fármaco, dado que la liberación del fármaco se produce mediante intermediarios inactivos. Más aun, el material polimérico resultante generalmente tiene propiedades físicas bastante malas.

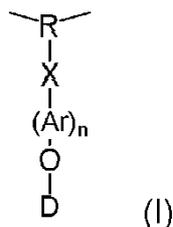
Otro ejemplo adicional de un sistema de administración de polímero/fármaco utiliza un fármaco unido covalentemente a un polímero como para formar un denominado conjugado de polímero-fármaco (ver Ruth Duncan Nature Reviews: Drug Discovery 2003:2, 347 - 360). Dichos conjugados de polímero-fármaco típicamente se forman uniendo covalentemente un fármaco a una estructura principal polimérica preformada. Sin embargo, la síntesis de dichos sistemas unidos covalentemente puede ser problemática. En particular, limitaciones estéricas y termodinámicas pueden afectar la cantidad del fármaco que puede unirse covalentemente, lo que a su vez puede reducir el control sobre la liberación del fármaco. Más aun, hay un alcance limitado para modificar las propiedades físicas del material de conjugado de polímero-fármaco resultante para que pueda modificarse para ayudar en el confort después de la administración. El documento WO-A-2006/138463 divulga conjugados de polímero-AINE en los que el AINE se une a un polímero soluble en agua mediante un enlace hidrolizable que puede ser un éster de carboxilato. El documento WO-A-2010/0401887 divulga un polímero biodegradable que comprende una pluralidad de restos bioactivos liberables pendientes de la estructura principal polimérica y en donde los restos bioactivos pueden liberarse a una tasa igual o mayor que la tasa de biodegradación de la estructura principal polimérica. El documento EP-A-2258397 divulga un conjugado de sustancias fisiológicamente activas en el que un grupo carboxi de cadena lateral de un copolímero de bloque que tiene un resto polietilenglicol y un resto de ácido poliaspártico o un resto de ácido poli-glutámico se une a un residuo de una sustancia activa que tiene un grupo carboxi. La sustancia activa puede ser un agente antiinflamatorio. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan para tratar la inflamación. Para muchas enfermedades, tales como la osteoartritis, la administración del AINE específica para un sitio es deseable para superar las limitaciones de los efectos secundarios (por ejemplo, el riesgo gastrointestinal y cardiovascular asociado con el AINE oral crónico) o limitaciones en la eficacia (por ejemplo, uso tópico del AINE) de las terapias existentes (Segal, L, et al., Priority Settings in Osteoarthritis. Centre for Health Economics Report, Noviembre de 2004).

Por lo tanto, sigue existiendo una oportunidad para desarrollar nuevos sistemas poliméricos o de administración de fármacos que aborden o mitiguen una o más desventajas o deficiencias asociadas con los sistemas existentes y/o

su método de fabricación o para al menos proporcionar una alternativa útil a dichos sistemas y su método de fabricación.

Compendio de la invención

5 La presente invención proporciona un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado pendiente de la estructura principal polimérica mediante un grupo éster de arilo, tal como se define en las reivindicaciones. En un aspecto, la presente invención proporciona un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con la estructura principal polimérica, en donde el conjugado comprende como parte de su estructura principal polimérica una pluralidad de restos de fórmula (I):



en donde:

los grupos X, (Ar)_n, O y D en el resto de fórmula (I) penden de la estructura principal polimérica; R se selecciona del grupo que consiste en

15 un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

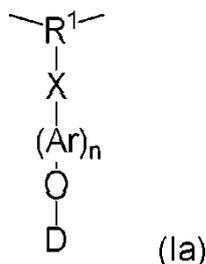
Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace,

20 con la condición de que cuando R comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1. En realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, R se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido y n es 1.

25 En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, el resto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (Ia):



en donde:

R¹ es un alifático opcionalmente sustituido;

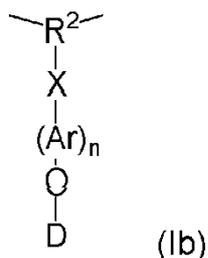
X es un enlace o un grupo enlazante;

30 Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es 1.

En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, el resto de fórmula (I) tiene una estructura de fórmula (Ib):



en donde:

R² es un arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

5 Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1,

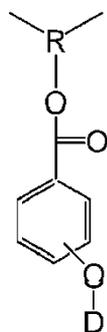
con la condición de que cuando n es 0 entonces X es un enlace.

10 En una forma de un conjugado de polímero-AINE de la invención, Ar comprende de 5 a 12 miembros del anillo. En algunas realizaciones, Ar es un arilo C₅-C₁₂ opcionalmente sustituido.

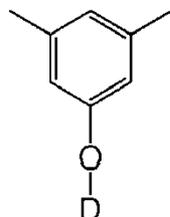
En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, X es un grupo enlazante opcionalmente sustituido que comprende un grupo funcional que se selecciona del grupo que consiste en -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC₆H₄O-, -OC(O)[CH₂]_{n'} en donde n' = 1 a 5, -C(O)NR^a- y -NR^aC(O)-, en donde R^a es H o alquilo C₁-C₄.

15 En algunas realizaciones el grupo -X-(Ar)n-O- es -OC(O)-ariloC₅₋₁₂-O-.

En una forma de un conjugado de polímero-AINE de la invención el resto de fórmula (I) es:

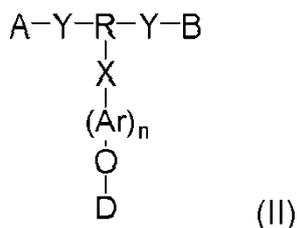


En otra forma de un conjugado de polímero-AINE de la invención el resto de fórmula (I) es:



20 En algunas realizaciones de conjugados de polímero-AINE de la invención, la estructura principal polimérica comprende un polímero que se selecciona del grupo que consiste en polímeros de poliéster, polímeros de polianhídrido, polímeros de policarbonato, polímeros de poliamida, polímeros de poliimida, polímeros de poliuretano, polímeros de poliurea, polisacáridos, polipéptidos, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos.

25 En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, el conjugado comprende como parte de su estructura principal polimérica un resto de fórmula (II):



en donde:

5 A y B, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno una estructura principal polimérica biodegradable y están (i) unidos al resto -Y-R(X-(Ar)_n-O-D)-Y- tal como se muestra en la fórmula (II) mediante un resto biodegradable y (ii) opcionalmente, al menos uno de A y B comprende un grupo hidrófilo;

R se selecciona del grupo que consiste en un hidrocarburo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

Y se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en -O-, -C(O)- y -NR^a-, en donde R^a es H o alquilo C₁-C₄;

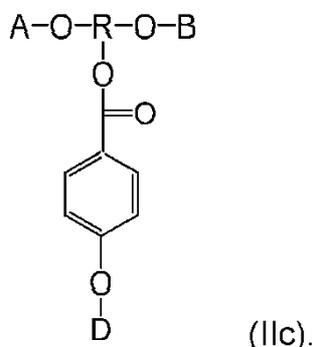
10 X es un enlace o un grupo enlazante;

Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

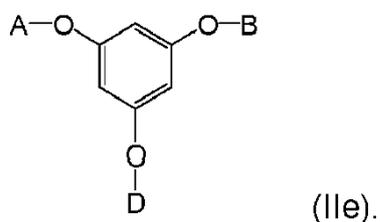
D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace,

15 con la condición de que cuando R comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1. En una forma de un conjugado de polímero-AINE, el resto de fórmula (II) tiene una estructura de fórmula (IIc):



En otra forma de un conjugado de polímero-AINE, el resto de fórmula (II) tiene una estructura de fórmula (IIe):



20 En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, A y B comprenden independientemente un polímero que se selecciona del grupo que consiste en poliuretanos, poliésteres, poli(uretano-éteres), poli(éster-éteres), poli(uretano-ésteres) y poli(éster-uretanos).

25 Los conjugados de polímero-AINE de la invención pueden comprender un grupo hidrófilo. En dichas realizaciones, el grupo hidrófilo puede incorporarse en el conjugado como parte de la cadena de átomos que forman la estructura principal de la cadena polimérica, o como parte de un grupo pendiente que se une covalentemente y pende de la estructura principal de la cadena polimérica. Los conjugados poliméricos pueden comprender una combinación de grupos hidrófilos dentro de la cadena y pendientes.

En algunas realizaciones, el grupo hidrófilo comprende un resto que comprende un grupo de hidrógeno activo, en donde el grupo de hidrógeno activo se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amina, ácido carboxílico y combinaciones de los mismos.

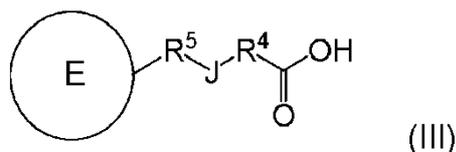
5 En algunas realizaciones, el grupo hidrófilo se proporciona o deriva de al menos un compuesto que contiene un grupo de hidrógeno activo. El compuesto que contiene un grupo de hidrógeno activo puede seleccionarse del grupo que consiste en dioles de bajo peso molecular (por ejemplo, dioles C2-C4, tales como etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol, etc.), trioles de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol, etc.), polioles de bajo peso molecular (por ejemplo, alcoholes de azúcar, tales como manitol, xilitol, sorbitol, etc.), alcoholes de amina (por ejemplo, etanolamina, colina, etc.), aminoácidos (lisina, ácido glutámico, etc.), ácido láctico, ácido glicólico, hidroxilácidos (por ejemplo, ácido hidroxibutírico, etc.), 1,5-dioxepan-2-ona, acetato de glicerol, fosfato de glicerol o combinaciones de los mismos.

En un conjunto de realizaciones, el grupo hidrófilo comprende un polímero u oligómero hidrófilo. El polímero u oligómero hidrófilo pueden comprender al menos un grupo de hidrógeno activo, en donde el grupo de hidrógeno activo se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amina, ácido carboxílico y combinaciones de los mismos.

15 El polímero u oligómero hidrófilo puede derivar de uno o más monómeros que comprenden un grupo de hidrógeno activo. Un monómero que contiene un hidrógeno activo es capaz de polimerizarse con uno o más comonómeros de funcionalidad compatible para formar un polímero u oligómero hidrófilo. Un monómero que contiene un hidrógeno activo puede comprender un grupo de hidrógeno activo que se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amina, ácido carboxílico y combinaciones de los mismos.

20 En algunas realizaciones, el monómero que contiene un hidrógeno activo es al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en dioles de bajo peso molecular (por ejemplo, dioles C2-C4, tales como etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol), trioles de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol), polioles de bajo peso molecular (por ejemplo, alcoholes de azúcar, tales como manitol, xilitol, sorbitol), alcoholes de amina (por ejemplo, etanolamina, colina), aminoácidos (lisina, ácido glutámico), ácido láctico, ácido glicólico, hidroxilácidos (por ejemplo, ácido hidroxibutírico, etc.), 1,5-dioxepan-2-ona, acetato de glicerol, fosfato de glicerol o combinaciones de los mismos. Dichos monómeros que contienen un grupo de hidrógeno activo pueden homopolimerizarse o copolimerizarse con un monómero de funcionalidad compatible en condiciones adecuadas para proporcionar un polímero u oligómero hidrófilo. En otras realizaciones, el grupo hidrófilo comprende un polímero u oligómero hidrófilo que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxilo), poli(fosfato de glicerol), un polímero de aminoácido (tal como polilisina, ácido poliglutámico), un oligómero de aminoácido, combinaciones de los mismos o copolímeros de los mismos.

En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, D es el residuo ácido de un AINE de ácido alcanoico de fórmula (III):



en donde:

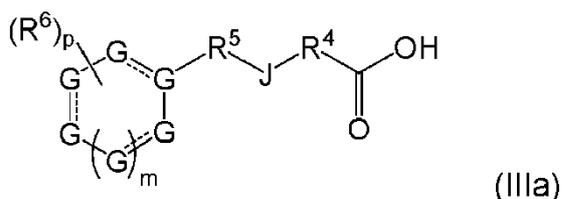
E representa un sistema anular opcionalmente sustituido;

J se selecciona del grupo que consiste en un enlace o un grupo funcional;

40 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace y un alifático opcionalmente sustituido.

En una forma, E se selecciona del grupo que consiste en un sistema anular alicíclico opcionalmente sustituido y un sistema anular arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, E se selecciona del grupo que consiste en un sistema anular de 5 a 16 miembros opcionalmente sustituido, un sistema anular de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido y un sistema anular de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

45 El AINE de fórmula (III) puede tener una estructura de fórmula (IIIa):



en donde:

G se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en un átomo de carbono y un heteroátomo;

5 ----- representa un enlace opcional;

R⁶ es un grupo sustituyente;

p representa el número de grupos sustituyentes y es un número entero en el rango de 0 a 5;

m es 0 o 1; y

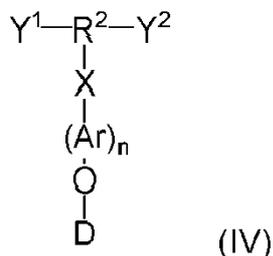
R⁴, R⁵ y J son tal como se definen en la fórmula (III).

10 En la fórmula (IIIa), R⁴ puede ser un hidrocarbilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido y J y R³ pueden representar cada uno un enlace.

En algunas realizaciones específicas de un conjugado de polímero-AINE de la invención, D es el residuo ácido de un AINE de ácido alcanoico que se selecciona del grupo que consiste en aceclofenac, alminoprofeno, amfenac, carprofeno, diclofenac, ácido enfenámico, etodolac, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, bendazac, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, butibufeno, cinmetacina, clidanac, clopirac, dexibuprofeno, dexketoprofeno, felbinac, fenbufeno, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazac, flunoxaprofeno, flunixina, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, isofezolac, isoxepac, ketoprofeno, licofelona, lonazolac, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido metiazínico, mofezolac, naproxeno, oxaprozina, pirazolac, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, sulindac, suprofeno, ácido tiaprofénico, tolmetina, bermoprofeno, ácido buclóxico, isoxepac, ketoprofeno, loxoprofeno, zaltoprofeno, balsalazida, fendosal, olsalazina, ximoprofeno, mesalamina, sulfasalazina, ácido acetilsalicílico, alclofenac, aspirina, benoxaprofeno, acetato de ácido 5-bromosalicílico, cincofeno, diacereína, dipirocetil, fosfosal, ibufenac, indoprofeno, clometacina, ketorolac, zomepirac, actarit, clonixina, ácido O-acético de salicilamida, diflunisal, ácido gentísico y salsalato.

En realizaciones particulares, D es el residuo ácido de un AINE de ácido alcanoico que se selecciona del grupo que consiste en diclofenac, ketorolac e indometacina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con la estructura principal polimérica, en donde el conjugado de polímero-AINE se obtiene mediante la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV):



en donde:

Y¹ e Y² cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo, o Y¹ e Y² juntos forman parte de un grupo cíclico capaz de abrir el anillo; R² se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

35 X es un enlace o un grupo enlazante;

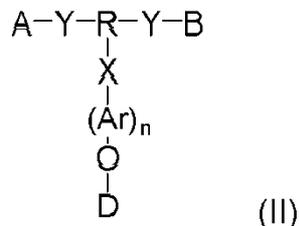
Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace, con la condición de que cuando R² comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R² comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1;

con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

- 5 La presente divulgación también proporciona un método para preparar un conjugado de polímero-AINE que comprende como parte de su estructura principal polimérica un resto de fórmula (II):



en donde:

- 10 A y B, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno una estructura principal polimérica biodegradable y están (i) unidos al resto -Y-R(X-(Ar)_n-O-D)-Y- tal como se muestra en la fórmula (II) mediante un resto biodegradable y (ii) opcionalmente, al menos uno de A y B comprende un grupo hidrófilo;

R comprende un hidrocarburo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

Y se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en -O-, -C(O)- y -NR^a-, en donde R^a es H o alquilo C₁-C₄;

- 15 X es un enlace o un grupo enlazante;

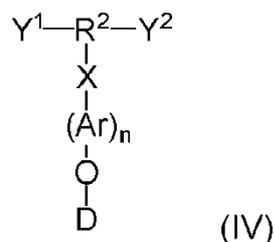
Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1,

- 20 con la condición de que cuando R comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1,

comprendiendo dicho método una etapa de polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV):



en donde:

- 25 Y¹ e Y² cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo, o Y¹ e Y² juntos forman parte de un grupo cíclico capaz de abrir el anillo;

R comprende un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

- 30 n es un número entero que se selecciona de 0 y 1, con la condición de que cuando R comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1;

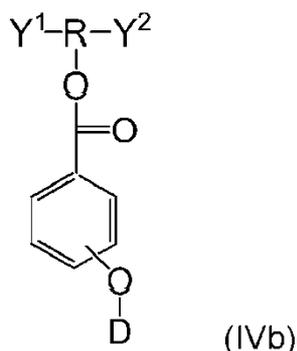
con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

Se ha encontrado un conjugado de AINE-monómero de fórmula general (IV) que es particularmente versátil y que puede polimerizarse de forma ventajosa con uno o más monómeros diferentes utilizando técnicas bien conocidas en este campo.

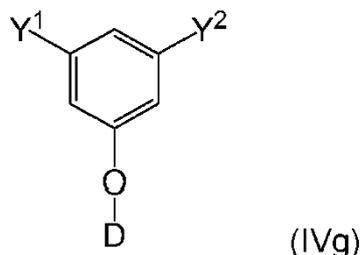
- 5 Los monómeros que se polimerizan con el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) para formar los conjugados de polímero-AINE de la invención comprenderán no solo funcionalidad química compatible para reaccionar con el conjugado de AINE-monómero sino que dicha reacción también proporcionará o dará lugar a un resto biodegradable.

A través de la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), el proceso de la divulgación puede utilizarse de forma ventajosa para sintetizar un conjugado de polímero-AINE con una alta carga de fármaco.

- 10 En algunas realizaciones, el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) es de fórmula (IVb):



En otras realizaciones, el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) es de fórmula (IVg):



- 15 En algunas realizaciones de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), (IVb) o (IVg), Y¹ e Y² son grupos funcionales que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, isocianato, tiol, anhídrido, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico y amina. En algunas realizaciones, Y¹ e Y² son cada uno hidroxilo.

- 20 Los conjugados de AINE-monómero pueden polimerizarse con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible que se selecciona del grupo que consiste en un poliisocianato, un poliol, un poliácido, un poliéster, un polianhídrido y una poliamina.

En algunas realizaciones, la polimerización del conjugado de AINE-monómero con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible se produce en presencia de al menos un comonómero. En algunas realizaciones específicas, el comonómero comprende al menos un grupo de hidrógeno activo.

- 25 En algunas realizaciones, el monómero que contiene el grupo de hidrógeno activo es un macromonómero que comprende una pluralidad de grupos de hidrógeno activo. En dichas realizaciones, el macromonómero puede comprender un resto polimérico u oligomérico que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxilo), poli(fosfato de glicerol), un polímero de aminoácido, o un oligómero de aminoácido, o una combinación de, o un copolímero de, dichos restos poliméricos u oligoméricos.

- 30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un conjugado de polímero-AINE soluble en agua como se describe en la presente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un sistema de administración de AINE que comprende un conjugado de polímero-AINE de la presente invención.

- 35 En algunas realizaciones el sistema de administración de AINE comprende un componente hidrófilo. El componente hidrófilo puede proporcionarse de al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en (i) al menos un grupo

hidrófilo incorporado en el conjugado de polímero-AINE y (ii) al menos una molécula hidrófila mezclada con el conjugado de polímero-AINE.

La molécula hidrófila mezclada con el conjugado de polímero-AINE puede ser al menos una que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto hidrófilo de bajo peso molecular, un oligómero hidrófilo y un polímero hidrófilo.

- 5 La molécula hidrófila puede proporcionarse mediante, o derivar de, al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en dioles de bajo peso molecular (por ejemplo, dioles C2-C4, tales como etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol, etc.), trioles de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol, etc.), polioles de bajo peso molecular (por ejemplo, alcoholes de azúcar, tales como manitol, xilitol, sorbitol, etc.), alcoholes de amino (por ejemplo, etanolamina, colina, etc.), aminoácidos (lisina, ácido glutámico, etc.), ácido láctico, ácido glicólico, hidroxiaácidos (por ejemplo, ácido hidroxibutírico, etc.), 1,5-dioxepan-2-ona, acetato de glicerol, fosfato de glicerol o combinaciones de los mismos.
- 10

En algunas realizaciones el sistema de administración de AINE comprende un polímero hidrófilo en combinación con el conjugado de polímero-AINE. El polímero hidrófilo puede seleccionarse del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxil), poli(fosfato de glicerol) y un polímero de aminoácido, combinaciones de los mismos y copolímeros de los mismos.

15

Los conjugados de polímero-AINE de acuerdo con la invención pueden utilizarse en el tratamiento, alivio o cura de una enfermedad o trastorno en un sujeto, o utilizarse de otra forma para mejorar el bienestar físico de un sujeto.

- 20 Los conjugados de polímero-AINE de acuerdo con la invención pueden, por lo tanto, prepararse de forma tal que sean adecuados para la administración del AINE a un sujeto (es decir adecuados para aplicaciones in vivo).

La divulgación proporciona un método de administración de un AINE a un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE de acuerdo con la divulgación. En ese caso, el conjugado de polímero-agente AINE o sistema de administración de AINE será, por supuesto, adecuado para la administración a un sujeto.

- 25 En un aspecto, los conjugados de polímero-AINE de la invención pueden prepararse de forma ventajosa con una carga relativamente alta de AINE. Esto significa que se requeriría menos material para administrar una dosis del AINE. Los conjugados de polímero-AINE de la invención son muy adecuados para utilizarse en dispositivos médicos que administran una dosis deseada del AINE a un sitio elegido.

- 30 Un conjugado de polímero-AINE con una alta carga de AINE puede ser particularmente útil para administrar una dosis de AINE a un sitio en un sujeto que tiene un volumen de administración limitado, por ejemplo, el ojo. Este atributo, junto con la actividad de los AINE, hace que los conjugados sean particularmente adecuados para su uso como un implante ocular para tratar afecciones oculares.

- 35 Un conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE de la divulgación puede administrarse en forma de un gel o líquido o disolverse rápidamente después de administrarse a una articulación que soporta carga para tratar osteoartritis. Un conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE de la divulgación puede administrarse en una forma y convertirse en otra forma poco después de administrarse. Por ejemplo, el sistema de administración de AINE de la divulgación podría administrarse como un líquido que luego forma un gel (por ejemplo, gel termoestable) una vez que se administra a una articulación que soporta carga para tratar osteoartritis.

- 40 Un conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE de la divulgación puede incorporarse en un producto tópico para tratar afecciones inflamatorias. En una realización, el conjugado o sistema de administración de AINE se utiliza para formar fibras que eluyen AINE adecuadas para incorporarse en vendajes para heridas que se aplican de forma tópica.

- 45 El conjugado de polímero-AINE de acuerdo con la divulgación puede formar parte de, o convertirse en, un artículo o dispositivo en sí mismo, o puede presentarse como un recubrimiento sobre un artículo o dispositivo formado previamente. El artículo o dispositivo es adecuadamente un dispositivo médico.

- 50 El conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE puede incluirse en un implante adecuado para administrar una dosis terapéutica de AINE. El implante puede formarse a partir del conjugado de polímero-AINE o de materiales que contengan el conjugado de polímero-AINE utilizando técnicas bien conocidas en este campo. En una forma de la divulgación, el implante es un implante ocular.

La presente divulgación también proporciona un implante que comprende un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE de acuerdo con la divulgación.

La presente divulgación adicionalmente proporciona un método para tratar una afección ocular en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al ojo del sujeto un conjugado de polímero-AINE o un sistema de

administración de AINE de acuerdo con la divulgación. En ese caso, el conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE se proporcionará generalmente en forma de un implante ocular.

La presente divulgación adicionalmente proporciona un método para tratar osteoartritis en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a la articulación afectada del sujeto un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE de acuerdo con la divulgación. En ese caso, el conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE se proporcionará generalmente en forma de un implante intraarticular. En otra forma de la divulgación el conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE puede incluirse en un producto tópico. El producto tópico puede ser un recubrimiento tópico adecuado para aplicarse a la piel o las mucosas de un sujeto. En realizaciones de la divulgación, el recubrimiento tópico se presenta en forma de un vendaje para heridas para aplicarse a una herida de un sujeto.

En algunas realizaciones, el recubrimiento tópico puede formarse a partir del conjugado de polímero-AINE o el sistema de administración de AINE. En otras realizaciones, el conjugado de polímero-AINE se combina con otros materiales bien conocidos en la técnica para elaborar recubrimientos tópicos tales como vendajes para heridas. Incluso en otras realizaciones, el conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE puede formar, o ser parte de, un recubrimiento sobre un recubrimiento tópico formado previamente.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una fibra que comprende el conjugado de polímero-AINE de acuerdo con la invención. La fibra es adecuadamente una fibra que eluye AINE. Las fibras que comprenden el conjugado de polímero-AINE puede incorporarse en un producto tópico, tal como un vendaje para heridas.

En otra forma de la divulgación el conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE puede formularse como un líquido. El conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE puede ser un líquido a temperatura ambiente o una temperatura fisiológica (por ejemplo, aproximadamente 37°C para humanos). El líquido puede presentarse en una forma que es adecuada para administrarse mediante inyección en un sitio de tratamiento deseado.

La presente divulgación adicionalmente proporciona un método para tratar o aliviar una afección inflamatoria en un sujeto que comprende la etapa de administrar un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE de acuerdo con la divulgación al sujeto.

En una forma de la divulgación la afección inflamatoria se asocia con una herida en un sujeto. En este caso, el método comprende tópicamente aplicar un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE de acuerdo con la divulgación a la herida del sujeto. El conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE se proporcionará generalmente en forma de un vendaje para heridas.

En una forma de la divulgación la afección inflamatoria se asocia con un trastorno degenerativo. Por ejemplo, la afección inflamatoria puede asociarse con una enfermedad degenerativa de las articulaciones, tal como osteoartritis.

La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento de osteoartritis en un sujeto, comprendiendo el método la etapa de administrar un medicamento que comprende un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE como se describe en la presente a una articulación intraarticular del sujeto. En realizaciones de la divulgación, el medicamento se encuentra en una forma inyectable.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente divulgación proporciona el uso de un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE como se describe en la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis en un sujeto. En realizaciones de la divulgación, el medicamento se encuentra en una forma inyectable.

La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento de osteoartritis en un sujeto, comprendiendo el método la etapa de administrar un medicamento que comprende un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE como se describe en la presente a una articulación intraarticular del sujeto. En realizaciones de la divulgación, el medicamento se encuentra en una forma inyectable. Los conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de AINE proporcionan un medio efectivo y eficiente para administrar AINE a un sujeto.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de administración de un AINE que se selecciona del grupo que consiste en diclofenac, ketorolac e indometacina a un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de AINE de acuerdo con la invención. En una realización particular, la divulgación proporciona la administración de diclofenac a un sujeto.

A continuación figuran aspectos adicionales de la invención en la descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

Los conjugados de polímero-AINE de acuerdo con la invención pueden utilizarse en el alivio, tratamiento, cura o prevención de enfermedades o trastornos en un sujeto, o utilizarse de otra forma para mejorar el bienestar físico de un sujeto.

Los conjugados de polímero-AINE de acuerdo con la invención pueden, por lo tanto, prepararse de forma tal que sean adecuados para la administración a un sujeto (es decir adecuados para aplicaciones in vivo). El término "sujeto" significa cualquier sujeto animal o humano. Generalmente, el sujeto será un sujeto humano.

5 La divulgación proporciona un método de administración de un fármaco, en particular, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), a un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un conjugado de polímero-AINE de acuerdo con la invención.

Por "administración" del conjugado de polímero-AINE a un sujeto se entiende que el conjugado se transfiere al sujeto de forma tal que el fármaco se liberará. Siempre que el fármaco pueda liberarse, no existen limitaciones particulares para el modo de administración.

10 Por "afección inflamatoria" se entiende una afección que presenta una respuesta inflamatoria. Respuestas inflamatorias pueden incluir uno o más de los siguientes signos en la región del tejido corporal afectado: enrojecimiento, hinchazón, calor, inmovilidad y dolor.

15 Cuando el conjugado de polímero-AINE ha de utilizarse para tratar una afección ocular en un sujeto, la administración generalmente será mediante administración intracameral, intravítrea, episcleral, subconjuntival o tópica. Por "afección ocular" se entiende inflamación y/o dolor del ojo.

Cuando el conjugado de polímero-AINE ha de utilizarse para tratar una afección inflamatoria del cuerpo, la administración puede ser mediante aplicación tópica. Una afección inflamatoria puede ser inflamación aguda o crónica.

20 La afección inflamatoria puede asociarse con una herida en un sujeto. Cuando la afección inflamatoria se asocia con una herida en un sujeto, la administración generalmente será mediante aplicación tópica. Por "herida" se entiende un daño físico al cuerpo. La herida puede ser una herida aguda, subaguda o crónica. En algunos casos, el daño puede ser el resultado de una laceración u otro daño que rompe la piel o las mucosas o hace que se abra la piel o las mucosas del cuerpo. En otros casos, el daño puede no resultar en que se rompa la piel o las mucosas. De esta forma, la presente invención contempla la aplicación tópica de los conjugados de polímero-AINE a heridas o afecciones inflamatorias en las cuales la superficie de la piel o las mucosas pueden romperse o permanecer intactas.

25 La afección inflamatoria puede asociarse con una enfermedad degenerativa de las articulaciones, tal como osteoartritis. Cuando la afección inflamatoria se asocia con una enfermedad degenerativa de las articulaciones en un sujeto, la administración generalmente será mediante administración intraarticular.

30 Los conjugados de polímero-AINE pueden proporcionarse en una forma particulada y mezclarse con un portador farmacológicamente aceptable para facilitar su administración. Por "farmacológicamente aceptable" se entiende que el portador es adecuado para administrar a un sujeto en sí mismo. En otras palabras, la administración del portador a un sujeto no resultará en una toxicidad inaceptable, incluyendo respuestas alérgicas y estados de enfermedad. El término "portador" se refiere al vehículo en el cual está contenido el conjugado antes de administrarse.

35 A modo de guía solamente, un experto en la técnica puede considerar "farmacológicamente aceptable" como una entidad aprobada por una agencia regulatoria de un gobierno federal o estatal o descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y más particularmente humanos.

Portadores farmacológicamente aceptables se describen en Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990).

40 El conjugado también puede formar parte de, o convertirse en, un artículo o dispositivo, o puede aplicarse como un recubrimiento sobre un artículo o dispositivo, tal como un dispositivo médico. Por "dispositivo médico" se entiende cualquier artículo o dispositivo que pretenda utilizarse para aliviar, tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto.

45 El artículo o dispositivo que tiene el conjugado como un componente del mismo puede implantarse en un sujeto. Por "implantarse" se entiende que el artículo o dispositivo se introduce de forma médica totalmente o parcialmente en el cuerpo de un sujeto o mediante intervención médica dentro de un orificio natural de un sujeto y que se pretende permanezca ahí después del procedimiento. Cuando el artículo o dispositivo ha de ser implantado, puede hacerse referencia al mismo de forma conveniente como un "implante". Un implante puede presentarse en forma sólida o líquida.

50 El artículo o dispositivo que tiene el conjugado como un componente del mismo puede aplicarse tópicamente a un sujeto. Por "aplicarse tópicamente" se entiende aplicarse a una superficie corporal, tal como la superficie de la piel o las mucosas de un sujeto.

55 En un aspecto la divulgación proporciona un dispositivo médico que comprende un conjugado de polímero-AINE de acuerdo con la divulgación. En una realización, el dispositivo médico es un implante. Cuando el implante ha de administrarse al ojo, puede hacerse referencia al mismo de forma conveniente como un "implante ocular". En ese

caso, el implante ocular se administrará generalmente a un sujeto intracameramente, intravítreamente, episcleralmente, subconjuntivalmente o tópicamente. Cuando el implante ha de administrarse a una articulación, puede hacerse referencia al mismo de forma conveniente como un "implante intraarticular". En ese caso, el implante intraarticular se administrará generalmente a un sujeto intraarticularmente. Los implantes oculares o implantes intraarticulares pueden administrarse como sólidos o como líquidos y ser capaces de disolverse rápidamente en, ser miscibles con, o formar un estado similar a un gel, dentro del medio fisiológico.

En otra realización, el dispositivo médico es un producto tópico, tal como un recubrimiento tópico. Cuando el recubrimiento tópico ha de administrarse a una herida para el tratamiento o alivio de la herida, puede hacerse referencia al mismo de forma conveniente como un "vendaje para heridas". En ese caso, el vendaje para heridas generalmente se aplicará de forma tópica a un sujeto.

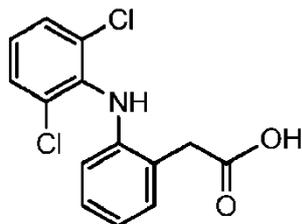
Pueden fabricarse artículos o dispositivos de manera que permita que los conjugados de polímero-AINE de la invención se administren en una sola dosis o una serie de dosis.

La presente invención se refiere a un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con la estructura principal polimérica, tal como se define en las reivindicaciones. La presente divulgación también se refiere a conjugados de monómero-AINE que comprenden un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con el monómero.

Tal como se utiliza en la presente el término "conjugado" se refiere al producto formado a través de un enlace covalente entre el monómero o polímero y el AINE. Por lo tanto, el término "conjugado" se refiere al estado del producto que se forma a través de un enlace covalente entre el monómero o polímero y el AINE. De acuerdo con la invención, un AINE conjugado con una estructura principal polimérica pende de la estructura principal polimérica. El AINE pendiente puede liberarse mediante la desintegración de enlaces covalentes mediante hidrólisis y la degradación de los enlaces que unen al AINE con la estructura principal polimérica. Generalmente, los AINE son una importante clase terapéutica de fármacos que se utilizan típicamente para suprimir el dolor y la inflamación. Los fármacos que pertenecen a esta clase típicamente tienen una o más de las siguientes cuatro actividades principales: actividad analgésica (proporcionan alivio del dolor mediante un mecanismo distinto de la reducción de la inflamación), antipirética (capacidad de disminuir la temperatura corporal elevada), antiinflamatoria (capacidad de reducir la inflamación) y uricosúrica (capacidad de promover excreción de ácido úrico, por ejemplo, para el tratamiento de gota).

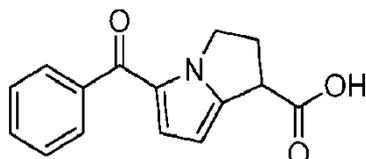
Los AINE pueden clasificarse de acuerdo con su estructura química. Una clase importante de AINE son AINE de ácido alcanoico sustituido. Los miembros en esta clase de AINE pueden incluir derivados de ácido acético tal como derivados de ácido indolacético y derivados de ácido pirrolacético y derivados de ácido propiónico.

Por ejemplo, el diclofenac es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene una estructura química tal como se ilustra a continuación:



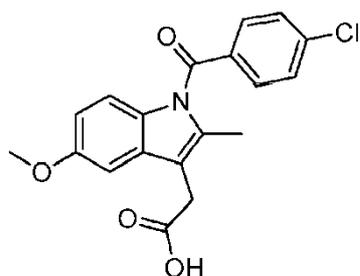
El diclofenac tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. En tratamientos convencionales, el diclofenac se utiliza para el tratamiento de molestias musculoesqueléticas y para el manejo del dolor y frecuentemente se formula en geles, lociones y parches tópicos, formulaciones orales y formas inyectables para dicho uso. Por ejemplo, el diclofenac puede utilizarse para tratar molestia ocular, inflamación e hinchazón luego de una cirugía ocular y típicamente se administra en gotas oftálmicas para dicho tratamiento. También puede utilizarse para tratar hinchazón e inflamación articular asociadas con osteoartritis y típicamente se administra como un gel tópico o comprimido oral para dicho tratamiento.

Por ejemplo, el ketorolac es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene una estructura química tal como se ilustra a continuación:



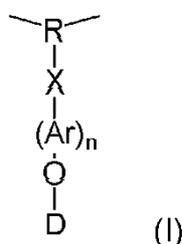
5 El ketorolac tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. En tratamientos convencionales, el ketorolac se utiliza para el manejo del dolor e inflamación y frecuentemente se formula en geles, lociones y parches tópicos, gotas oftálmicas, formulaciones orales y formas inyectables para dicho uso. Por ejemplo, el ketorolac puede utilizarse para tratar molestia ocular, inflamación e hinchazón luego de una cirugía ocular y típicamente se administra en gotas oftálmicas para dicho tratamiento. También puede utilizarse para tratar hinchazón e inflamación articular asociadas con osteoartritis y típicamente se administra como una inyección intraarticular para dicho tratamiento.

Por ejemplo, la indometacina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene una estructura química tal como se ilustra a continuación:



10 La indometacina tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. En tratamientos convencionales, la indometacina se utiliza para el manejo del dolor e inflamación y frecuentemente se formula en cremas y parches tópicos, lociones oftálmicas, formulaciones orales y formas inyectables para dicho uso. Por ejemplo, la indometacina puede utilizarse para tratar molestias, inflamación e hinchazón asociadas con gota y típicamente se administra oralmente como cápsulas para dicho tratamiento.

15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado pendiente de la estructura principal polimérica mediante un grupo éster de arilo, tal como se define en las reivindicaciones. En un aspecto, la presente invención proporciona un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con la estructura principal polimérica, en donde el conjugado comprende como parte de su estructura principal polimérica una pluralidad de
20 restos de fórmula (I):



en donde:

25 los grupos X, (Ar)_n, O y D en el resto de fórmula (I) penden de la estructura principal polimérica; R se selecciona del grupo que consiste en

un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

30 n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace,

con la condición de que cuando R comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1. Tal como se utiliza en la presente la expresión que forma "parte de la estructura principal polimérica" significa que el resto de fórmula (I) es parte de la cadena de átomos que están conectados cada uno como para formar la cadena polimérica. En otras palabras, el resto de
35 fórmula (I) en sí mismo no pende de la estructura principal polimérica. Dicho esto, se apreciará que los grupos X, (Ar)_n, O y D en el resto de fórmula (I) penderán de la estructura principal polimérica.

Los AINE de ácido alcanoico sustituido generalmente contienen un grupo funcional de ácido carboxílico libre. El grupo funcional de ácido carboxílico libre puede servir como un grupo funcional reactivo para la conjugación del

fármaco con un polímero. Al conjugar el fármaco con la estructura principal polimérica, el AINE de ácido alcanoico sustituido está unido covalentemente al polímero mediante el grupo de ácido carboxílico. El resto del fármaco (indicado como D en las fórmulas descritas en la presente) unido al polímero es, por lo tanto, un residuo de ácido carboxílico del conjugado AINE. Los AINE de ácido alcanoico sustituido también pueden contener otros grupos funcionales además de un grupo funcional de ácido carboxílico libre. Por ejemplo, el diclofenac también tiene un grupo amina secundario y en principio, el fármaco podría conjugarse con el polímero a través de este grupo amina. Sin embargo, generalmente no se prefiere la conjugación a través de grupos funcionales distintos de un grupo funcional de ácido carboxílico. Por ejemplo, la conjugación a través del grupo amina de diclofenac probablemente resulte en una incorporación en la cadena significativa del fármaco, lo cual, a su vez, proporcionaría una liberación del fármaco ineficiente o inexistente.

Los AINE de ácido alcanoico sustituido también pueden contener dos o más grupos funcionales de ácido carboxílico libre. Por ejemplo, olsalazina y balzalizida contienen cada uno dos grupos de ácido carboxílico libre. Cuando dos o más grupos funcionales de ácido carboxílico libre están presentes en un AINE de ácido alcanoico sustituido, la conjugación del fármaco puede producirse mediante cualquiera de los grupos de ácido carboxílico. Sin embargo, otros factores, tales como factores estéricos o electrónicos alrededor del sitio de conjugación con el monómero o polímero, pueden influir en la selección del grupo funcional de ácido carboxílico para la conjugación del fármaco.

El AINE de ácido alcanoico sustituido (al que se hace referencia en la presente también como "el fármaco") se conjuga pendiente de la estructura principal polimérica. Es decir, el fármaco conjugado no forma parte de la estructura principal de la cadena polimérica. La configuración pendiente asegura la liberación eficiente del fármaco. Más aun, al estar pendiente, el fármaco puede liberarse sin provocar una reducción en la longitud de la cadena de la estructura principal polimérica.

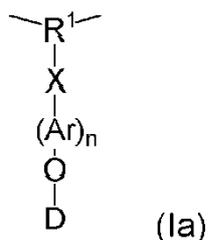
El conjugado de polímero-AINE puede tener un solo resto de fórmula (I), pero más típicamente el conjugado comprenderá una pluralidad de restos de fórmula (I). En conjugados de polímero-AINE que comprenden una pluralidad de restos de fórmula (I), cada grupo representado por R, X, Ar, D y n puede seleccionarse independientemente en cada caso, con la condición de que D en cada caso esté unido a la estructura principal polimérica, mediante un grupo éster de arilo.

Los conjugados de polímero-AINE de la presente invención comprenden un AINE de ácido alcanoico sustituido conjugado con una estructura principal polimérica biodegradable mediante un grupo éster de arilo. De acuerdo con la invención, el fármaco está enlazado covalentemente mediante un grupo de ácido carboxílico presente en el fármaco con un sustituyente que contiene oxígeno presente en un grupo arilo asociado con la estructura principal polimérica. El enlace del resto del fármaco (indicado como "D") al átomo de oxígeno (indicado como "O") en el grupo arilo asociado con la estructura principal polimérica por lo tanto proporciona un enlace éster (unión a éster) entre D y el grupo arilo.

Un aspecto importante de la invención es el uso de un enlace éster de arilo para conjugar el AINE de ácido alcanoico sustituido. Tal como se describe adicionalmente más adelante, se ha encontrado que dichos enlaces proporcionan una liberación del fármaco más efectiva que otras estrategias de enlace que se han utilizado en la técnica previa para conjugar compuestos de fármaco. Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones se ha encontrado que el enlace éster de arilo puede proporcionar una liberación retardada del fármaco. La liberación retardada del fármaco permite que el producto pueda ser administrado un tiempo antes de que sea necesaria la terapia (por ejemplo, en el prelude de una intervención quirúrgica). En otro conjunto de reivindicaciones, se ha encontrado que el enlace éster de arilo puede proporcionar una liberación del fármaco con un perfil de liberación de orden cero comenzando inmediatamente después de la administración. Una ventaja de la invención es que la liberación de orden cero del fármaco puede sostenerse para que ocurra durante un período de tiempo, tal como durante un período de al menos 5 días, al menos 10 días, al menos 14 días, al menos 30 días, al menos 60 días o al menos 90 días. En algunas realizaciones, la liberación de orden cero del fármaco puede sostenerse como para que se produzca durante al menos 60 días. El enlace éster de arilo puede ser más lábil que otros restos éster presentes en el conjugado de polímero-AINE, tal como, por ejemplo, restos éster que pueden formar parte de la estructura molecular de la estructura principal polimérica. Como resultado, la liberación del fármaco del conjugado de polímero-AINE como resultado de escisión o hidrólisis del enlace éster de arilo preferiblemente se produce a una tasa más rápida que la tasa de biodegradación de restos éster en la estructura principal polimérica.

El resto "R" presente en la fórmula (I) descrito en la presente se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R comprende un alifático opcionalmente sustituido. De esta forma en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con la estructura principal polimérica, en donde el conjugado comprende como parte de su estructura principal polimérica un resto enlazado a un éster de fórmula (Ia):



en donde:

R¹ es un alifático opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

5 Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es 1.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alifático", utilizado solo o en palabras compuestas indica hidrocarbilo parcialmente o completamente saturado lineal o ramificado e hidrocarbilo cíclico no aromático (incluyendo alifático carbocíclico no aromático y alifático heterocíclico no aromático). Ejemplos de grupos alifáticos incluyen alcanos, alquenos, alquinos y cicloalcanos. El resto alifático puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales como se describe en la presente.

En algunas realizaciones de fórmula (Ia), R¹ comprende un alifático opcionalmente sustituido de entre 1 y 12 átomos de carbono. En ejemplos más específicos de fórmula (Ia), R¹ comprende un alifático opcionalmente sustituido de entre 1 y 10 átomos de carbono, o entre 2 y 6 átomos de carbono.

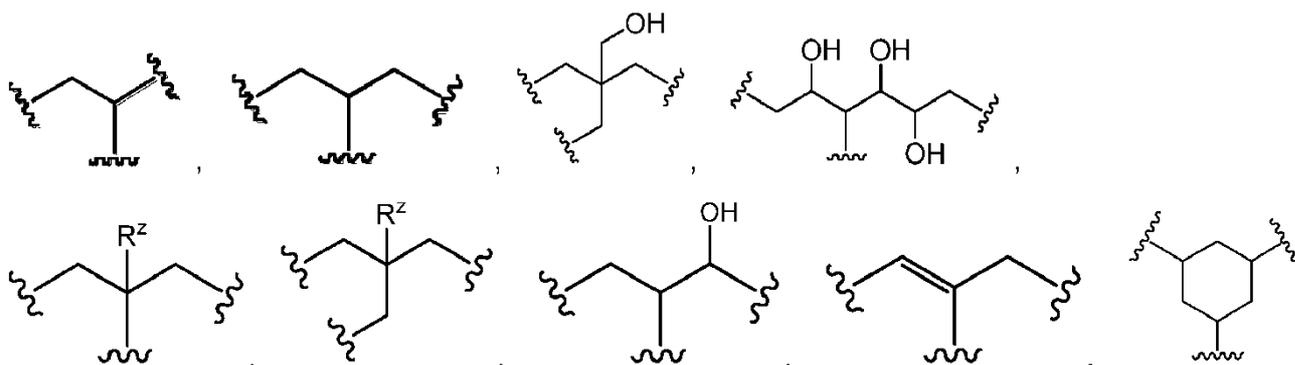
En algunas realizaciones de fórmula (Ia), R¹ es un hidrocarbilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de entre 1 y 12 átomos de carbono, entre 1 y 10 átomos de carbono, entre 2 y 6 átomos de carbono, o de 2 a 3 átomos de carbono.

En algunas realizaciones de fórmula (Ia), R¹ puede ser hidrocarbilo cíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene entre 4 a 12 miembros del anillo. En ejemplos más específicos, R¹ puede ser hidrocarbilo cíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene entre 5 a 8 miembros del anillo, o 5 a 6 miembros del anillo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "miembros del anillo" indica los átomos que forman parte de un sistema anular. En un hidrocarbilo cíclico no aromático, los átomos del anillo pueden ser cada uno átomos de carbono para formar un grupo alifático carbocíclico.

En algunas realizaciones, uno o más de los átomos de carbono del resto alifático (por ejemplo, un hidrocarbilo lineal o ramificado o hidrocarbilo cíclico) puede reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo. Pueden estar presentes de 1 a 3 heteroátomos en el resto alifático. Cuando están presentes, los heteroátomos pueden seleccionarse de O, N, S, P y Se, particularmente O, N y S y pueden, en el caso de nitrógeno (N), sustituirse por hidrógeno o alquilo tal como alquilo C₁₋₄. En el caso de un grupo hidrocarbilo heterocíclico no aromático, uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos. Cuando están presentes dos o más heteroátomos, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes en cada caso.

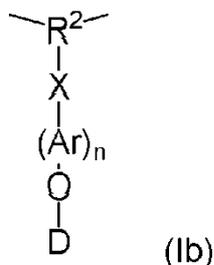
A continuación se ilustran algunos ejemplos específicos de R¹ :



35 en donde R² es alquilo C₁₋₆, preferiblemente metilo o etilo.

Tal como se describe adicionalmente más adelante, en la fórmula (Ia), el grupo éster de arilo está representado mediante el grupo Ar-O-D.

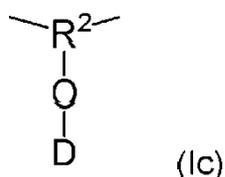
- 5 En algunas realizaciones de fórmula (I), R es un arilo opcionalmente sustituido. De esta forma en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con la estructura principal polimérica, en donde el conjugado comprende como parte de su estructura principal polimérica un resto enlazado a un éster de fórmula (Ib):



en donde:

- 10 R² es un arilo opcionalmente sustituido;
 X es un enlace o un grupo enlazante;
 Ar es un arilo opcionalmente sustituido;
 D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y
 n es un número entero que se selecciona de 0 y 1,
 15 con la condición de que cuando n es 0 entonces X es un enlace.

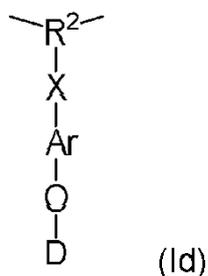
En algunas realizaciones de un resto de fórmula (Ib), n es 0. En dichas realizaciones X es preferiblemente un enlace de forma tal que el grupo -O-D está unido directamente a R² tal como se ilustra en la fórmula (Ic):



en donde R² y D son tal como se definen en la fórmula (Ib).

- 20 Tal como se describe adicionalmente más adelante, en la fórmula (Ic), el grupo R²-O-D representa un grupo éster de arilo.

En otras realizaciones de un resto de fórmula (Ib), n es 1. En dichas realizaciones el grupo -O-D se une a Ar tal como se ilustra en la fórmula (Id):



- 25 en donde R², X, Ar y D son tal como se definen en la fórmula (Ib).

En la fórmula (Id), el grupo Ar-O-D representa un grupo éster de arilo.

En las fórmulas (Ib), (Ic) y (Id), R² es un arilo opcionalmente sustituido. El término "arilo" utilizado solo o en palabras compuestas indica un sistema anular carbocíclico aromático (arilo carbocíclico) o heterocíclico aromático (arilo

heterocíclico). El arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales como se describe en la presente.

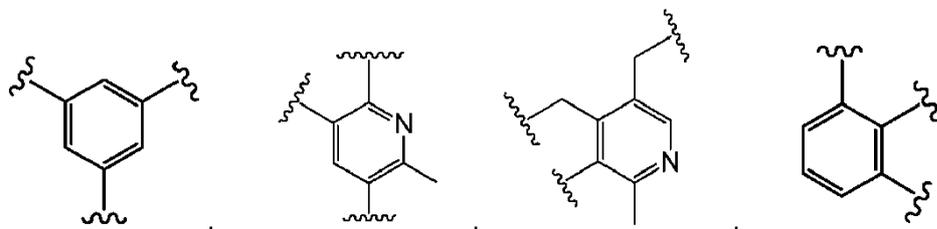
5 El arilo puede comprender un número adecuado de miembros del anillo. En algunas realizaciones, el arilo comprende de 5 a 12 miembros del anillo, de 5 a 10 miembros del anillo, o de 5 a 6 miembros del anillo. En un grupo arilo carbocíclico, los miembros en el anillo son cada uno átomos de carbono. En un grupo arilo heterocíclico de uno a tres de los miembros en el anillo son heteroátomos. Los heteroátomos pueden seleccionarse del grupo que consiste en O, N, S, P y Se, particularmente O, N y S. Cuando están presentes dos o más heteroátomos, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes en cada caso.

10 Un arilo carbocíclico adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, idenilo, azuleno y similares.

Un arilo heterocíclico adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, oxadiazolinilo, triazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazenilo, indolilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares.

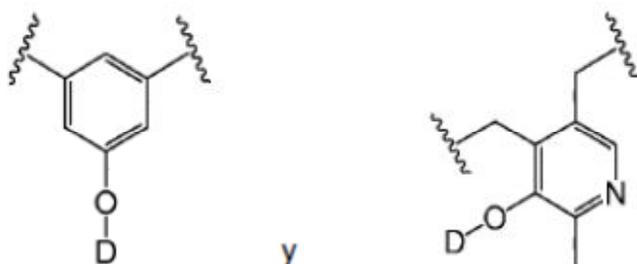
15 En algunas realizaciones, R^2 es un resto arilo C_5 - C_{12} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^2 es un fenilo opcionalmente sustituido (arilo carbocíclico C_6) o un piridinilo opcionalmente sustituido (arilo heterocíclico C_6).

En algunos ejemplos específicos, R^2 es un resto arilo que tiene cualquiera de las siguientes estructuras:



20 En la fórmula (Ic), el grupo R^2 -O-D representa un grupo éster de arilo. En dichas realizaciones, el fármaco se conjuga mediante un grupo funcional de ácido carboxílico con un sustituyente que contiene un átomo de oxígeno en el arilo representado por R^2 . El enlace del grupo de ácido carboxílico en el resto del fármaco (indicado como "D") al átomo de oxígeno (indicado como "O") del sustituyente proporciona un enlace éster (unión a éster) entre D y R^2 . El grupo R^2 -O-D en las fórmulas descritas en la presente es, por lo tanto, un grupo enlazado a éster, en el cual R^2 forma la porción arilo del grupo éster de arilo.

25 Algunos ejemplos específicos de un resto de fórmula (Ic) incluyen los siguientes:



en donde representa en donde el resto de fórmula (Ic) se une al resto de la estructura principal polimérica.

30 En realizaciones de la invención en donde n es 1, tal como en las fórmulas (Ia) y (Id), el grupo Ar-O-D representa un grupo éster de arilo. En dichas realizaciones, el fármaco se conjuga mediante un grupo funcional de ácido carboxílico al grupo Ar-O. El fármaco está unido covalentemente al átomo de oxígeno (indicado como "O") del grupo Ar-O. El enlace del resto del fármaco (indicado como "D") al átomo de oxígeno por lo tanto proporciona un enlace éster (unión a éster) entre los grupos D y Ar. El grupo -Ar-O-D en las fórmulas descritas en la presente es, por lo tanto, un grupo enlazado a éster en el cual Ar forma la porción arilo del grupo éster de arilo.

35 El grupo "Ar" en las fórmulas descritas en la presente representa un grupo arilo opcionalmente sustituido. El arilo opcionalmente sustituido puede seleccionarse de cualquiera de los grupos definidos en la presente. Ar puede ser un sistema anular carbocíclico aromático (arilo carbocíclico) o heterocíclico aromático (arilo heterocíclico). El arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, Ar comprende de 5 a 12 miembros del anillo, de 5 a 10 miembros del anillo, o de 5 a 6 miembros del anillo. Los miembros en el anillo pueden ser cada uno átomos de carbono (como en el caso de un arilo carbocíclico), o de uno a tres de los miembros en el anillo pueden ser heteroátomos (como en el caso de arilo heterocíclico) que se seleccionan del grupo que consiste en O, N, S, P y Se, particularmente O, N y S.

- 5 En algunas realizaciones, Ar puede ser un arilo carbocíclico que se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, idenilo, azuleno y similares.

- 10 En algunas realizaciones, Ar puede ser un arilo heterocíclico que se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, oxadiazolinilo, triazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazenilo, indolilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares.

En algunas realizaciones de la invención, Ar es un arilo C₅-C₁₂ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones Ar es fenilo opcionalmente sustituido (arilo carbocíclico C₆). En algunas realizaciones de conjugados de polímero-AINE de la invención, el grupo -Ar-O-D está unido covalentemente a la estructura principal polimérica del conjugado mediante un resto "X". El resto X puede ser un enlace o un grupo enlazante opcionalmente sustituido.

- 15 Cuando n es 0, tal como en la fórmula (Ic), X es un enlace.

- 20 Cuando n es 1, tal como en las fórmulas (Ia) y (Id), X puede ser un enlace o un grupo enlazante opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones cuando n es 1, X es preferiblemente un grupo enlazante opcionalmente sustituido. En las fórmulas descritas en la presente, cuando X es un enlace, es, adecuadamente, un enlace covalente simple. En las fórmulas descritas en la presente, cuando X es un grupo enlazante opcionalmente sustituido es, adecuadamente, un grupo sustituyente divalente. Por lo tanto, el grupo enlazante representado por X puede acoplar el grupo Ar con una estructura principal polimérica o con un monómero como se describe en la presente. En conjugados de polímero-AINE, el uso del grupo enlazante puede proporcionar un acoplamiento sencillo del fármaco enlazado a éster a la estructura principal polimérica. Puede proporcionar al experto la posibilidad de acoplar el fármaco enlazado a éster a una posición estéricamente impedida que de otra forma no podría alcanzarse mediante acoplamiento directo con la estructura principal polimérica.

La elección del grupo enlazante determinará el espaciado del grupo -Ar-O-D de la estructura principal polimérica de los conjugados de polímero-AINE de la invención. A este respecto, el uso de un grupo enlazante puede proporcionar un medio para alejar a D de la estructura principal polimérica y puede ayudar a reducir la concentración estérica alrededor de la estructura principal.

- 30 Ejemplos de grupos enlazantes adecuados (X) incluyen la forma divalente de un grupo que se selecciona de oxi (-O-), alquilo, alqueno, alquino, arilo, acilo (incluyendo -C(O)-), carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, ariloxi, aciloxi, carbociclioxi, heterociclioxi, heteroariloxi, poli(alquilenooxi), alquiltio, alquenoiltio, alquinoiltio, ariltio, aciltio, carbocicliiltio, heterocicliiltio, heteroariltio, alquilalqueno, alquilalquino, alquilarilo, alquilacilo, alquilcarbociclilo, alquilheterociclilo, alquilheteroarilo, alquiloxialquilo, alquinoxialquilo, alquinoxialquilo, ariloxialquilo, alquilaciloxi, alquiloxiacilalquilo, alquilcarbociclioxi, alquilheterociclioxi, alquilheteroariloxi, alquiltioalquilo, alquenoiltioalquilo, alquinoiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilaciltio, alquilcarbocicliiltio, alquilheterocicliiltio, alquilheteroariltio, alquilalquenoalquilo, alquilalquinoalquilo, alquilarilalquilo, alquilacilalquilo, arilalquilarilo, arilalquenoalquilo, arilalquinoalquilo, arilacilarilo, arilacilo, arilcarbociclilo, arilheterociclilo, arilheteroarilo, alquenoiloxiarilo, alquinoxiarilo, ariloxiarilo, arilaciloxi, arilcarbociclioxi, arilheterociclioxi, arilheteroariloxi, alquiltioarilo, alquenoiltioarilo, ariltioarilo, arilaciltio, arilcarbocicliiltio, arilheterocicliiltio y arilheteroariltio, en donde, cuando está presente, al menos un grupo -CH₂- en cualquier cadena de alquilo puede reemplazarse por un grupo divalente que se selecciona independientemente de -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 de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo y acilo. El o cada R^a también puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₈, alquenoC₁₋₁₈, alquinoC₁₋₁₈, ariloC₆₋₁₈, carbocicliloC₃₋₁₈, heteroariloC₃₋₁₈, heterocicliloC₃₋₁₈ y arilalquilo C₇₋₁₈. Dichos grupos enlazantes pueden sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales como se describe en la presente.

- 50 En algunas realizaciones X es un grupo enlazante ramificado opcionalmente sustituido. Cuando el grupo enlazante es ramificado, dos o más grupos -Ar-O-D pueden estar unidos a la estructura principal polimérica mediante X.

En algunas realizaciones, X es un grupo enlazante opcionalmente sustituido que comprende un grupo funcional que se selecciona del grupo que consiste en -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC₆H₄O-, -OC(O)[CH₂]_n- en donde n = 1 a 5, -C(O)NR^a- y -NR^aC(O)-, en donde R^a es H o alquilo C₁-C₄.

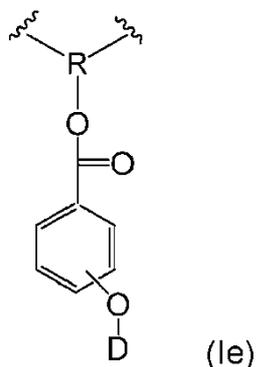
- 55 Algunos ejemplos específicos de grupos enlazantes adecuados incluyen: -O-; -C(O)-; -OC(O)NH-; -NHC(O)O-; -NR^aC(O)-; -C(O)NR^a-; y opcionalmente sustituido: -OC(O)-R³-C(O)-; -C(O)OR³-C(O)-; -NR^aC(O)O-R³-C(O)-; -OC(O)NR^a-R¹-C(O)-; -NR^aC(O)-R³-C(O)-; -C(O)NR^a-R³-C(O)-; -C(O)O-R³-O-; -OC(O)-R³-O-; -O-R³-O-; -O-R³-NR^a-; -OC(O)-R³-NR^a-; -C(O)-R³-NR^a-; -OC(O)-R³-; -C(O)O-R³-; -C(O)-R³-O-; y -C(O)NR^a-R³-NR^a- en donde R³ representa un hidrocarburo opcionalmente sustituido y R^a es H o alquilo C₁-C₄.

Ejemplos más específicos de grupos enlazantes adecuados incluyen: -C(O)-; -C(O)O-R³-O-; -O-R³-O-; -OC(O)-R³-O-; y -C(O)-R³-O-, en donde R³ representa un hidrocarburo opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones R³ puede comprender entre 1 y 12 átomos de carbono, por ejemplo, entre 1 y 10 átomos de carbono, entre 1 y 6 átomos de carbono, o 2 o 3 átomos de carbono. En una realización, R³ es un hidrocarburo alifático lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En otra realización, R³ es un arilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, el grupo -X-Ar-O- se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-ariloC₅₋₁₂-O- (tal como -C(O)-ariloC₅₋₆-O-); -C(O)NR^a-ariloC₅₋₁₂-O- (tal como -C(O)NR^a-ariloC₅₋₆-O-); -OC(O)-ariloC₅₋₁₂-O- (tal como -OC(O)-ariloC₅₋₆-O-); y C(O)O-ariloC₅₋₁₂-O- (tal como -C(O)O-ariloC₅₋₆-O-). Más preferido es -C(O)-ariloC₆-O-.

10 En una realización de un conjugado de polímero-AINE de la invención, el resto de fórmula (I) es un resto de fórmula (Ie):

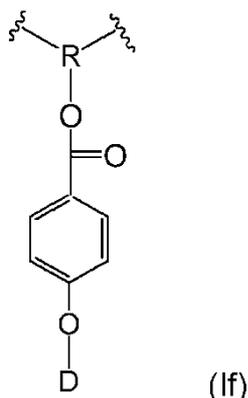


en donde representa en donde el resto de fórmula (Ie) se une al resto de la estructura principal polimérica;

15 y R y D son tal como se definen en la presente en la fórmula (I).

En el resto de fórmula (Ie), el fármaco enlazado al resto éster (indicado como -O-D) puede sustituirse en la posición *orto*, *meta* o *para* del anillo arilo, con relación al grupo -OC(O)- que enlaza el arilo a la estructura principal polimérica.

20 En algunas realizaciones el fármaco enlazado al resto éster (indicado como -O-D) está sustituido en la posición *orto* o *para* del anillo arilo, con relación al grupo -OC(O)- que enlaza el arilo a la estructura principal polimérica. En realizaciones específicas de la invención, el fármaco enlazado a éster está sustituido en la posición *para*, tal como se muestra en la fórmula (If):



25 Los conjugados de polímero-AINE de la presente invención comprenden una estructura principal polimérica biodegradable. Los restos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) como se describe en la presente forman parte de la estructura principal polimérica biodegradable.

30 La expresión "estructura principal polimérica biodegradable" tal como se utiliza en la presente se refiere a una estructura principal polimérica que incluye restos que son "biodegradables". Al ser biodegradables, los restos son susceptibles de descomponerse (es decir una reducción en el peso molecular) mediante descomposición química o enzimática en un entorno biológico (por ejemplo, dentro de un sujeto o en contacto con material biológico tal como sangre, tejido, etc.), en contraste con la degradación física. Dicha descomposición típicamente se producirá mediante la hidrólisis de restos lábiles que forman parte de la estructura molecular de la estructura principal polimérica. En otras palabras, la estructura principal polimérica comprenderá restos que son susceptibles de escindirse hidrolíticamente. La tasa de hidrólisis de los restos biodegradables puede variar con el tiempo, o puede

activarse mediante cualquier número de factores extrínsecos o intrínsecos (por ejemplo, luz, calor, radiación, pH, escisión enzimática o no enzimática, etc.). Al incluir restos biodegradables, los conjugados de acuerdo con la invención pueden utilizarse de forma ventajosa para liberar el fármaco "D", por ejemplo, dentro de un sujeto, sin la necesidad de eliminar a continuación la estructura del conjugado remanente del sujeto.

- 5 Las referencias en la presente a material biológico tal como "tejido biológico" pretenden incluir células o tejidos *in vivo* (por ejemplo, células o tejidos de un sujeto) e *in vitro* (por ejemplo, células cultivadas).

Es un requisito de la invención que al menos una porción o parte de la estructura principal polimérica sea biodegradable. En algunas realizaciones, toda la estructura principal polimérica es biodegradable. Las estructuras principales poliméricas biodegradables pueden proporcionarse mediante la incorporación de uno o más polímeros biodegradables en la estructura principal.

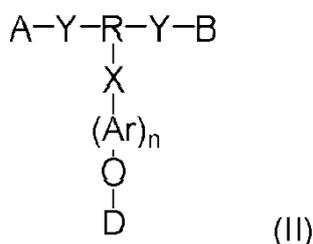
10 Las estructuras principales poliméricas biodegradables pueden comprender un polímero que se selecciona del grupo que consiste en polímeros de poliéster, polímeros de polianhídrido, polímeros de policarbonato, polímeros de poliamida, polímeros de poliimida, polímeros de poliuretano, polímeros de poliurea, polisacáridos, polipéptidos, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos.

- 15 La estructura principal polimérica biodegradable puede comprender un homopolímero, un copolímero, o una combinación de cualquiera de los polímeros previos.

En algunas realizaciones, la estructura principal polimérica biodegradable puede comprender al menos un polímero adicional, por ejemplo, un polímero hidrófilo, además del polímero biodegradable. En dichas realizaciones, la estructura principal polimérica puede comprender un segmento biodegradable y un segmento hidrófilo. El polímero adicional (por ejemplo, polímero hidrófilo) puede ser biodegradable o no. Es un requisito de la invención que al menos una porción de la estructura principal polimérica esté compuesta por polímero biodegradable.

20 En algunas realizaciones, toda la estructura principal polimérica es biodegradable. En dichas realizaciones, la estructura principal polimérica está compuesta en su totalidad por polímero biodegradable.

En realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, el conjugado comprende como parte de su estructura principal polimérica un resto de fórmula (II):



en donde:

A y B, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno una estructura principal polimérica biodegradable y están (i) unidos al resto -Y-R(X-(Ar)_n-O)-Y- tal como se muestra en la fórmula (II) mediante un resto biodegradable y (ii) opcionalmente, al menos uno de A y B comprende un grupo hidrófilo;

R se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

Y se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en -O-, -C(O)- y -NR^a-, en donde R^a es H o alquilo C₁-C₄;

X es un enlace o un grupo enlazante;

35 Ar es arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace, con la condición de que cuando R comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1.

40 Los restos R, X, Ar y D en la fórmula (II) pueden seleccionarse de cualquiera de los restos descritos en la presente.

El resto "Y" presente en las fórmulas (II) descrita en la presente conecta R con la estructura principal polimérica representada por A y B y se une a A y B mediante un resto biodegradable.

Tal como se utiliza en la presente la expresión "resto biodegradable" pretende significar un resto que puede sufrir descomposición química o enzimática en condiciones fisiológicas o en un entorno biológico. Dicha descomposición química o enzimática se producirá típicamente mediante hidrólisis. En otras palabras, el resto biodegradable será susceptible de escisión hidrolítica.

5 Los expertos en la técnica apreciarán el tipo de restos que son típicamente susceptibles de escisión hidrolítica en condiciones fisiológicas o en un entorno biológico. Dichos restos pueden incluir amida, uretano (carbamato), éster, anhídrido, urea y carbonato. En una realización, Y puede estar unido a A y B mediante un resto biodegradable que se selecciona del grupo que consiste en un resto éster y un resto uretano. Los términos "carbamato" y "uretano" a los que se hace referencia en la presente se utilizan indistintamente. Un experto en la técnica comprenderá que los
10 términos "carbamato" y "uretano" se refieren cada uno a un resto $-NC(=O)O-$.

En el resto de fórmula (II), Y se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en $-O-$, $-C(O)-$ y $-NR^a-$ (en donde R^a es H o alquilo C_1-C_4) en cada caso. En algunas realizaciones específicas, Y en cada caso es O.

15 De acuerdo con la invención, A y B, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno una estructura principal polimérica biodegradable y están "unidos al resto $-Y-R(X-(Ar)n-O-D)-Y-$ tal como se muestra en la fórmula (II) mediante un resto biodegradable". Por esto se entiende que los átomos representados por Y en el resto $-Y-R(X-(Ar)n-O-D)-Y-$ cada uno formar parte de un resto biodegradable. Por ejemplo, los Y en el resto $-Y-R(X-(Ar)n-O-D)-Y-$ pueden cada uno independientemente formar parte de un resto uretano o éster tal como se ilustra a continuación cuando Y es O:



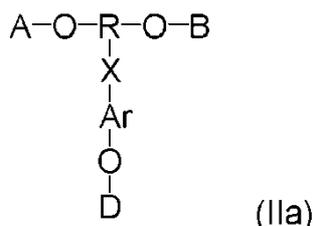
éster

uretano

20 En una realización, los átomos representados por Y en $-Y-R(X-(Ar)n-O-D)-Y-$ cada uno independientemente forman parte de un resto uretano o éster.

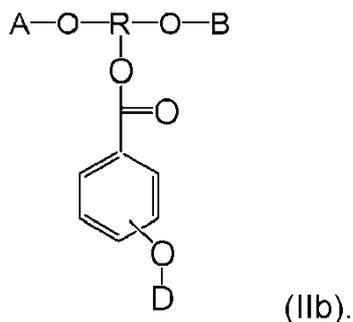
Un experto en la técnica comprenderá que Y en cada caso también puede formar parte de un resto uretano o éster cuando Y representa $-C(O)-$ o NR^a (en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1 a C_6), respectivamente.

25 En algunas realizaciones de fórmula (II), n es 1 e Y en cada caso es O. En dichas realizaciones, el resto de fórmula (II) tiene una estructura de (IIa):

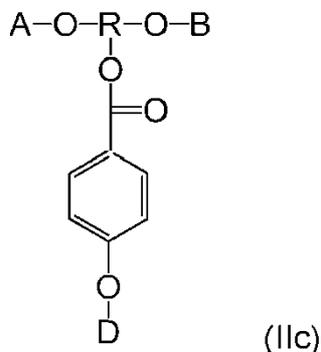


en donde R en la fórmula (IIa) se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido, como se describe en la presente.

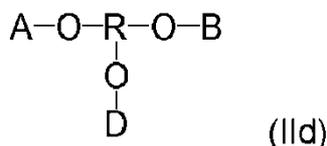
30 En realizaciones específicas, el resto de fórmula (IIa) tiene una estructura de fórmula (IIb):



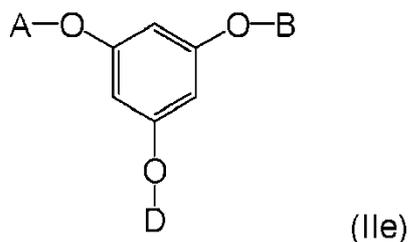
El grupo -O-D en la fórmula (IIb) puede sustituirse en la posición *orto*, *meta* o *para* en el anillo arilo. En algunas realizaciones, el grupo -O-D en la fórmula (IIb) puede sustituirse en la posición *orto* o *para* en el anillo arilo. En una realización específica, el grupo -O-D se sustituye en la posición *para* con el fin de proporcionar un resto de fórmula (IIc):



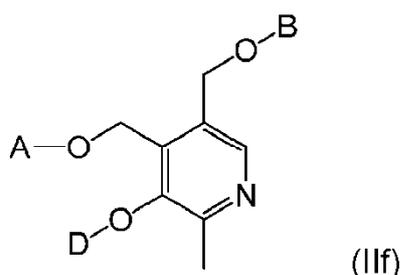
En algunas realizaciones de fórmula (II), n es 0 e Y en cada caso es O. En dichas realizaciones, el resto de fórmula (II) tiene una estructura de (II d):



En algunas realizaciones específicas, el resto de fórmula (II d) tiene una estructura de fórmula (II e):



En algunas realizaciones específicas, el resto de fórmula (II d) tiene una estructura de fórmula (II f):



15 El conjugado de polímero-AINE está formado de forma tal que el fármaco conjugado pende de la estructura principal polimérica. Existe una incorporación mínima del fármaco como parte de la estructura principal polimérica. Se prefiere la configuración pendiente, ya que el fármaco se libera en su forma activa en vez de liberarse de fragmentos de la estructura principal polimérica intermediaria que se incorporan al fármaco.

20 En realizaciones de conjugados de polímero-AINE que comprenden un resto de fórmula (II), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (II e) o (II f), al menos uno de A y B comprende un polímero biodegradable. En algunas realizaciones, el polímero biodegradable forma al menos una parte de A y/o B. Tal como se utiliza en la presente la expresión "al menos una parte" pretende significar que al menos una porción de A y/o B está compuesta por un polímero biodegradable. Otros tipos de polímero opcionalmente pueden estar presentes en A y/o B además del polímero biodegradable.

A y B también pueden representar cada uno una estructura principal polimérica biocompatible.

Tal como se utiliza en la presente, "polímero biocompatible" se refiere a un polímero que tanto en su estado intacto, es decir, estado sintetizado, como en su estado descompuesto (es decir, sus productos de degradación) es

compatible con tejido vivo en que no es, o al menos es mínimamente, tóxico para el tejido vivo; no lastima, o al menos lo hace mínimamente y de forma reparable, al tejido vivo; y/o no causa una reacción inmunológica, o al menos lo hace mínimamente y/o de forma controlable, en el tejido vivo.

5 Polímeros biodegradables que forman al menos una parte de A y/o B generalmente se forman a partir de unidades monoméricas enlazadas mediante restos biodegradables. Los conjugados de polímero-AINE de la invención que comprenden un polímero biodegradable pueden biodegradarse de forma ventajosa en residuos básicamente no tóxicos.

10 El polímero biodegradable que forma al menos una parte de A y/o B puede seleccionarse de, o comprender, un rango de materiales incluyendo: poliuretanos; poliuretanos que opcionalmente comprenden uno o más diluyentes de cadena (por ejemplo, poliéster); poliésteres (por ejemplo, PLGA (poli(ácido láctico-co-glicólico)), PLA (ácido poliláctico), PGA (ácido poliglicólico), PHB (polihidroxibutirato), PCL (policaprolactona); poliamidas; polianhídridos, policarbonatos; poliiimidias; y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, al menos uno de A y B se selecciona de, o comprende: poliuretanos; poliésteres; polianhídridos; poliamidas y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, al menos uno de A y B se selecciona de, o comprende, un copolímero de cualquiera de los polímeros mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, uno de A y B se selecciona de, o comprende, un polímero biodegradable como se describe en la presente. En otras realizaciones, A y B se seleccionan de, o comprenden, un polímero biodegradable como se describe en la presente.

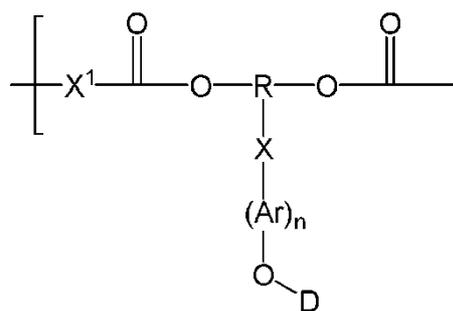
20 En algunas realizaciones, el polímero biodegradable que forma al menos una parte de A y/o B puede seleccionarse de, o comprender, un poliéster. En ese caso, las unidades monoméricas que se polimerizan para formar el poliéster, típicamente un diácido y un diol, se enlazarán cada una mediante un resto éster biodegradable.

En algunas realizaciones, el polímero biodegradable que forma al menos una parte de A y/o B puede seleccionarse de, o comprender, un poliuretano. En ese caso, las unidades monoméricas que se polimerizan para formar el poliuretano, típicamente un diisocianato y un diol, se enlazarán cada una mediante un resto uretano biodegradable.

25 En algunas realizaciones, el polímero biodegradable que forma al menos una parte de A y/o B puede seleccionarse de, o comprender, un copolímero de poliuretano y poliéster. En ese caso, el polímero biodegradable de A y/o B puede ser un poli(uretano-éster) o un poli(éster-uretano) que se forma mediante la polimerización de un diisocianato con un macromonomero o macrómero de poliéster. El macrómero de poliéster se formará a partir de unidades monoméricas que se enlazan mediante un resto biodegradable (tal como se describe anteriormente) y su polimerización con el diisocianato dará lugar al poli(uretano-éster) que tiene unidades monoméricas que están todas enlazadas mediante un resto éster o uretano biodegradable. El polímero biodegradable de A y/o B también puede ser un poli(éster-uretano) que se forma mediante la polimerización de un monómero o macromonomero que contiene un éster con un macromonomero o macrómero de poliuretano. En ese caso, el macrómero de poliuretano se formará a partir de unidades monoméricas que se enlazan mediante un resto biodegradable (tal como se describe anteriormente) y su polimerización con el macromonomero o monómero de éster dará lugar al poli(éster-uretano) que tiene unidades monoméricas que están todas enlazadas mediante un resto éster o uretano biodegradable.

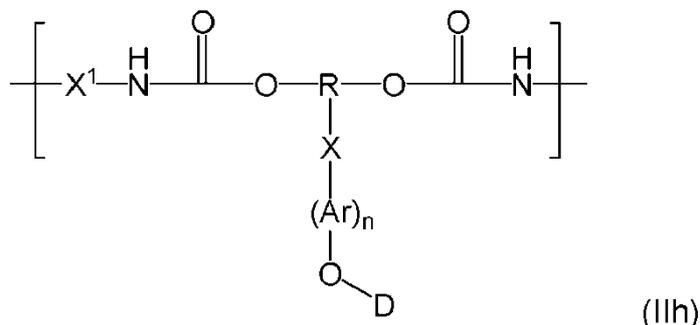
40 En algunas realizaciones, A y B pueden seleccionarse de, o comprenden, un copolímero de poliuretano y poliéter. En ese caso, el polímero biodegradable de A y/o B puede ser un poli(uretano-éter) o un poli(éter-uretano) que se forma mediante la polimerización de un diisocianato con un macromonomero o macrómero de poliéter. El macrómero de poliéter se formará a partir de unidades monoméricas que se enlazan mediante restos de oxígeno de éter y su polimerización con el diisocianato dará lugar al poli(uretano-éter) que tiene unidades monoméricas que están todas enlazadas mediante un resto de éter o uretano. El polímero biodegradable de A y/o B también puede ser un poli(éter-uretano) que se forma mediante la polimerización de un monómero o macromonomero que contiene un éter con un macromonomero o macrómero de poliuretano. En ese caso, el macrómero de poliuretano se formará a partir de unidades monoméricas que se enlazan mediante un resto uretano biodegradable (tal como se describe anteriormente) y su polimerización con el monómero o macromonomero de éter dará lugar al poli(éter-uretano).

45 En realizaciones de la invención, el resto de fórmula general (II) puede junto con un comonomero adecuado formar una unidad de repetición de un poliéster o poliuretano tal como se ilustra a continuación en la fórmula general (IIg) y (IIh), respectivamente:



(IIg)

en donde R, X, Ar, D y n son tal como se definen en la presente y X¹ es un grupo alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente sustituido, en donde para cada unidad de repetición del poliéster cada R, X, Ar, D, n y X¹ puede ser igual o diferente, teniendo en cuenta las condiciones definidas en la presente;



5 en donde R, X, Ar, D y n son tal como se definen en la presente y X¹ es un grupo alquilo, arilo o alquilarilo opcionalmente sustituido, en donde para cada unidad de repetición del poliuretano cada R, X, Ar, D, n y X¹ puede ser igual o diferente, teniendo en cuenta las condiciones definidas en la presente.

Los conjugados de polímero-AINE de la invención pueden, de forma ventajosa, alterarse para incorporar otros monómeros o componentes para proporcionar propiedades poliméricas apropiadas para adecuarse a una aplicación en particular (por ejemplo, flexibilidad, fuerza estructural, tasa de liberación del fármaco). Las propiedades físicas del material pueden alterarse cambiando la composición de la estructura principal polimérica, por ejemplo, tal como se representa por A y B en las fórmulas descritas en la presente.

En un aspecto de la invención, conjugados de polímero-AINE como se describe en la presente pueden incluir un componente que aumenta la hidrofiliidad del conjugado. El carácter hidrófilo puede impartirse al conjugado de polímero-AINE a través de la inclusión de un grupo hidrófilo. La incorporación de un grupo hidrófilo en el conjugado puede influir en la liberación del fármaco conjugado. En algunas realizaciones, la presencia de un grupo hidrófilo puede promover la liberación de un fármaco conjugado.

El grupo hidrófilo puede proporcionarse mediante, o derivar de, un compuesto que comprende al menos un grupo que contiene hidrógeno activo. La incorporación del compuesto que contiene un grupo de hidrógeno activo dentro del conjugado puede dar lugar a un resto hidrófilo que contenga al menos un grupo de hidrógeno activo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "grupo que contiene hidrógeno activo" se refiere a un grupo que comprende uno o más átomos de hidrógeno que son capaces de participar en interacciones de enlace a hidrógeno. Grupos que contienen átomos de hidrógeno activo incluyen por ejemplo, hidroxilo, amina y ácido carboxílico. Compuestos que contienen un grupo de hidrógeno activo pueden comprender un solo grupo de hidrógeno activo o pueden comprender una pluralidad de grupos de hidrógeno activo. Por ejemplo, un grupo hidrófilo derivado de un macromonómero puede comprender una pluralidad de grupos de hidrógeno activo.

En algunas realizaciones, los grupos hidrófilos presentes en el conjugado de polímero-AINE comprenden un resto que comprende al menos un grupo de hidrógeno activo, en donde el grupo de hidrógeno activo se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amina, ácido carboxílico y combinaciones de los mismos.

Los grupos hidrófilos pueden aumentar la hidrofiliidad de conjugados de polímero-AINE de la invención, por ejemplo, mediante la promoción de interacciones de enlace a hidrógeno con un entorno acuoso. En algunas realizaciones, mediante al menos uno de A y B que comprenden un grupo hidrófilo, los conjugados de acuerdo con la invención pueden, de forma ventajosa, ayudar a promover una liberación eficiente del fármaco. La estructura principal polimérica dentro del conjugado puede exhibir carácter hidrófilo.

Por "hidrófilo" se entiende que un segmento, sustancia, componente o grupo como se describe en la presente tiene afinidad por el agua, o contiene grupos que atraerán agua hacia su estructura. Un segmento, sustancia, componente o grupo hidrófilo generalmente será soluble en agua o miscible con agua. La solubilidad puede determinarse utilizando como referencia textos tales como The International Pharmacopoeia, Fourth Edition, 2006. Un segmento, sustancia, componente o grupo hidrófilo puede tener una solubilidad de 1 gramo (g) de sólido en hasta 30 mililitros (ml) de disolvente acuoso (agua) a 20°C.

Cuando está presente, el grupo hidrófilo puede constituir al menos aproximadamente 1%mol, al menos aproximadamente 5%mol, al menos aproximadamente 10%mol, al menos aproximadamente 15%mol, o al menos 25%mol del conjugado de polímero-AINE. El %mol de grupos hidrófilos presente en el conjugado de polímero-AINE puede determinarse sobre la base del número total de moles de unidades de monómero utilizadas para formar el conjugado.

En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE que comprende un resto de fórmula (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), como parte de la estructura principal polimérica, al menos uno de A y B comprende un grupo hidrófilo. En algunas realizaciones el grupo hidrófilo comprende una pluralidad de grupos de hidrógeno activo.

5 Cuando está presente, el grupo hidrófilo puede incorporarse en el conjugado (i) como parte de la estructura principal polimérica del conjugado (ii) en un grupo pendiente que se une covalentemente y pende de la estructura principal polimérica, o (iii) combinaciones de los mismos.

El grupo hidrófilo es generalmente un resto hidrófilo y puede comprender o derivar de un compuesto hidrófilo, un monómero hidrófilo, un oligómero hidrófilo o un polímero hidrófilo de bajo peso molecular.

10 Tal como se utiliza con relación a una molécula o compuesto como se describe en la presente, la expresión "bajo peso molecular" indica un peso molecular que se selecciona del grupo que consiste en no más de aproximadamente 300 daltones (Da), no más de aproximadamente 200 daltones (Da) y no más de aproximadamente 100 daltones (Da).

15 En conjugados de polímero-AINE de fórmulas (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) y (IIf) al menos uno de A y B puede comprender un grupo hidrófilo. En conjugados de polímero-AINE de fórmulas (IIg) o (IIh), X¹ puede comprender un grupo hidrófilo. El grupo hidrófilo puede estar presente en X¹, A y/o B en combinación con otro polímero, por ejemplo, un polímero biodegradable. Polímeros biodegradables incluyen poliuretanos, poliésteres, poli(éster-uretanos) y poli(uretano-ésteres) como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, al menos uno de A y B comprende al menos un grupo hidrófilo incorporado en el conjugado como parte de la estructura principal polimérica.

20 En algunas realizaciones, al menos uno de A y B comprende al menos un grupo pendiente que comprende un grupo hidrófilo, en donde el grupo pendiente está unido covalentemente y pende de la estructura principal polimérica. En dichas realizaciones, el conjugado de polímero-AINE contiene al menos un grupo pendiente hidrófilo y restos de fármaco pendientes unidos a la estructura principal polimérica. El grupo hidrófilo puede formar la totalidad, o una porción, del grupo pendiente. Generalmente, el grupo pendiente que comprende el grupo hidrófilo no comprenderá el fármaco AINE.

25 En algunas realizaciones, A y/o B pueden comprender una combinación de grupos hidrófilos pendientes e incorporados en la cadena.

30 En algunas realizaciones, el grupo hidrófilo deriva de, o comprende, al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxil), poli(fosfato de glicerol), un polímero de aminoácido (tal como polilisina, ácido poliglútamico), un oligómero de aminoácido, dioles de bajo peso molecular (por ejemplo, dioles C2-C4, tales como etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol, etc.), trioles de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol), polioles de bajo peso molecular (por ejemplo, alcoholes de azúcar, tales como manitol, xilitol, sorbitol, etc.), aminoácidos (lisina, ácido glutámico), ácido láctico, ácido glicólico, hidroxilácidos (por ejemplo, ácido hidroxibutírico), 1,5-dioxepan-2-ona, acetato de glicerol, fosfato de glicerol o combinaciones de los mismos o copolímeros de los mismos. En una forma particular, el grupo hidrófilo comprende poli(etilenglicol).

35 En algunas realizaciones, el grupo hidrófilo comprende un polímero u oligómero hidrófilo. Los oligómeros pueden contener de 2 a 5 unidades monoméricas mientras que los polímeros generalmente contendrán más de 5 unidades monoméricas.

40 Los polímeros hidrófilos presentes en el grupo hidrófilo pueden tener un peso molecular en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 15.000, preferiblemente en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 10.000. En una realización preferida, conjugados de polímero-AINE de la invención pueden comprender un grupo hidrófilo que comprende poli(etilenglicol). El poli(etilenglicol) preferiblemente tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 3.000. En una forma, el grupo hidrófilo puede comprender un oligómero o polímero hidrófilo derivado de uno o más monómeros que comprenden un grupo de hidrógeno activo. El oligómero o polímero puede comprender una pluralidad de grupos de hidrógeno activo, en donde los grupos de hidrógeno activo se seleccionan del grupo que consiste en hidroxil, amina, ácido carboxílico y combinaciones de los mismos.

45 El experto en la técnica comprenderá que un monómero que contiene un hidrógeno activo es capaz de polimerizarse con uno o más comonómeros de funcionalidad compatible para formar un oligómero o polímero hidrófilo. Un monómero que contiene un hidrógeno activo puede comprender un grupo de hidrógeno activo que se selecciona del grupo que consiste en hidroxil, amina, ácido carboxílico y combinaciones de los mismos.

50 En algunas realizaciones, el monómero que contiene un hidrógeno activo es al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en dioles de bajo peso molecular (por ejemplo, dioles C2-C4, tales como etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol), trioles de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol), polioles de bajo peso molecular (por ejemplo, alcoholes de azúcar, tales como manitol, xilitol, sorbitol), alcoholes de amino (por ejemplo, etanolamina,

55

colina), aminoácidos (lisina, ácido glutámico), ácido láctico, ácido glicólico, hidroxiácidos (por ejemplo, ácido hidroxibutírico), 1,5-dioxepan-2-ona, acetato de glicerol, fosfato de glicerol o combinaciones de los mismos. El polímero u oligómero hidrófilo puede ser un homopolímero formado a partir de un solo tipo de monómero o puede ser un copolímero formado a partir de una combinación de dos o más tipos diferentes de dichos monómeros. En algunas realizaciones el grupo hidrófilo deriva de monómero que puede ser un macromonómero que comprende un resto oligomérico o polimérico que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxil), poli(fosfato de glicerol), un polímero de aminoácido (tal como polilisina, ácido poliglutámico, etc.), o un oligómero de aminoácido, o combinación de, o un copolímero de, dichos restos poliméricos u oligoméricos. Por ejemplo, un macromonómero puede comprender una combinación de poli(etilenglicol) y PLGA.

Los macromonómeros que comprenden un resto oligomérico o polimérico pueden comprender una pluralidad de grupos de hidrógeno activo. Los restos oligoméricos o poliméricos presentes en un macromonómero pueden ser biodegradables o no.

La incorporación de grupos hidrófilos que comprenden oligómeros o polímeros tales como ácido poliláctico co-glicólico (PLGA) y polímeros de aminoácido (tales como polilisina, ácido poliglutámico, etc.) y oligómeros de aminoácido en la estructura principal polimérica de conjugados de polímero-AINE de la invención puede ser ventajosa ya que dichos oligómeros y polímeros también se forman a partir de unidades monoméricas enlazadas mediante restos biodegradables, tales como restos éster y amida. Como resultado, puede producirse un conjugado de polímero-AINE totalmente biodegradable. Dichos conjugados totalmente biodegradables pueden ser particularmente adecuados para su uso en implantes.

El PLGA utilizado en la invención puede comprender ácido láctico y ácido glicólico en relaciones diferentes. La relación entre ácido láctico y ácido glicólico puede presentarse en el rango de 10:90 a 90:10. En general, cantidades relativas mayores de ácido glicólico con respecto al ácido láctico en el polímero de PLGA proporcionarán un grupo hidrófilo de mayor hidrofiliidad.

El experto en la técnica apreciará que los grupos hidrófilos que comprenden polímeros tales como poli(etilenglicol) pueden no ser biodegradables dado que las unidades monoméricas (es decir diol) del poli(etilenglicol) se acoplan mediante restos éter que no son biodegradables. Sin embargo, dichos grupos generalmente son biocompatibles.

En algunas realizaciones A y B comprenden independientemente un polímero que se selecciona del grupo que consiste en poliuretanos, poliésteres, poli(uretano-éteres), poli(éster-éteres), poli(uretano-ésteres) y poli(éster-uretanos). El componente éter o éster de los poli(uretano-éteres), poli(éster-éteres), poli(uretano-ésteres) y poli(éster-uretanos) pueden representar un grupo hidrófilo.

En algunas realizaciones el componente éter comprende al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG) y poli(acetato de glicerol). El componente éter puede tener un peso molecular en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 15.000, preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000, más preferiblemente de 200 a aproximadamente 3000.

En algunas realizaciones el componente éster comprende poli(láctido-co-glicólido) (PLGA). El componente éster puede tener un peso molecular en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 15.000, preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000. El PLGA utilizado en la invención puede comprender ácido láctico y ácido glicólico en relaciones diferentes. La relación entre ácido láctico y ácido glicólico puede presentarse en el rango de 10:90 a 90:10. En general, cantidades relativas mayores de ácido glicólico con respecto al ácido láctico en el polímero de PLGA proporcionarán un polímero más hidrófilo.

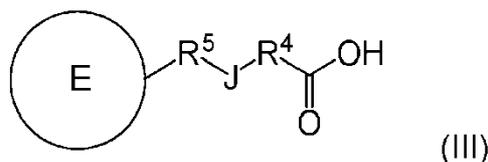
En algunas realizaciones el componente poli(éster-éter) comprende al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO). El componente poli(éster-éter) puede tener un peso molecular en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 15.000, preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000.

En algunas realizaciones, el conjugado de polímero-AINE de la invención comprende una estructura principal polimérica biodegradable que comprende un polímero de poliuretano formado con un poliisocianato y opcionalmente uno o más monómeros que comprenden una pluralidad de grupos de hidrógeno activo que se seleccionan de hidroxil, amina y ácido carboxílico.

En algunas realizaciones A y B comprenden independientemente un polímero biodegradable que se selecciona del grupo que consiste en poliuretanos, poliésteres, poli(uretano-éteres), poli(éster-éteres), poli(uretano-ésteres) y poli(éster-uretanos). El componente éter o éster de los poli(uretano-éteres), poli(éster-éteres), poli(uretano-ésteres) y poli(éster-uretanos) pueden representar un grupo hidrófilo.

Tal como se describe anteriormente, los conjugados de polímero-AINE de la invención comprenden un AINE de ácido alcanico sustituido conjugado con una estructura principal polimérica. El resto de fármaco AINE conjugado está representado por el grupo "D" en las fórmulas descritas en la presente. El resto del fármaco representado por D puede ser un análogo de AINE liberable.

En algunas realizaciones D es el residuo ácido de un AINE de ácido alcanoico sustituido de fórmula (III):



en donde:

E representa un sistema anular opcionalmente sustituido;

5 J se selecciona del grupo que consiste en un enlace o un grupo funcional;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace y un alifático opcionalmente sustituido.

10 El "residuo ácido de un AINE de ácido alcanoico sustituido" es una referencia al residuo del fármaco que se forma después de la conjugación del AINE mediante un grupo funcional de ácido carboxílico libre con el grupo Ar. La conjugación del AINE con la estructura principal polimérica se produce a través de un enlace éster de arilo. Por lo tanto, el residuo ácido deriva de la molécula del AINE después de la conjugación.

15 En la fórmula (III), el resto "E" representa un sistema anular opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, E se selecciona del grupo que consiste en un sistema anular alicíclico opcionalmente sustituido (que puede ser un carbocíclico no aromático o heterocíclico no aromático) y un sistema anular arilo opcionalmente sustituido (que puede ser arilo carbocíclico o arilo heterocíclico). Sistemas anulares adecuados pueden contener de 5 a 16 miembros del anillo, de 5 a 12 miembros del anillo, o de 5 a 6 miembros del anillo.

En la fórmula (III), el resto "J" se selecciona del grupo que consiste en un enlace o un grupo funcional. Cuando J es un enlace, es, adecuadamente, un enlace covalente simple. Cuando J es un grupo funcional, se prefiere que J sea un grupo funcional éster (-O(CO)-).

20 En la fórmula (III), R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace y alifático opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R⁴ es alifático opcionalmente sustituido. Un alifático adecuado puede ser hidrocarbilo lineal o ramificado C₁ a C₃ (preferiblemente C₁ a C₂) (por ejemplo, hidrocarbilo de metileno o etileno). Sustituyentes opcionales adecuados pueden incluir alquilo C₁ a C₃ lineal o ramificado, preferiblemente alquilo C₁ (metilo).

25 En algunas realizaciones, R⁵ es un alifático opcionalmente sustituido. Un alifático adecuado puede ser hidrocarbilo C₁ a C₃ lineal o ramificado (preferiblemente C₁ a C₂) (por ejemplo, hidrocarbilo de metileno o etileno). Sustituyentes opcionales adecuados pueden incluir alquilo C₁ a C₃ lineal o ramificado, preferiblemente alquilo C₁ (metilo).

En algunas realizaciones, R⁵ es un enlace.

30 Un AINE de ácido alcanoico sustituido conjugado con un conjugado de polímero-AINE de la invención puede liberarse del conjugado. Una ventaja de la conjugación del fármaco mediante un grupo de ácido carboxílico libre en el fármaco significa que el fármaco es liberable, o puede liberarse, en su forma de ácido libre.

35 Que el fármaco sea "liberable" significa que es capaz de liberarse o escindir-se del grupo éster de arilo tal como se define en las fórmulas descritas en la presente. Al liberarse, el fármaco es bioactivo o se convertirá in vivo o in vitro en una forma bioactiva (por ejemplo, como en el caso de un profármaco). La liberación del fármaco del conjugado le permitirá ser administrado en un sitio deseado para producir un efecto terapéutico.

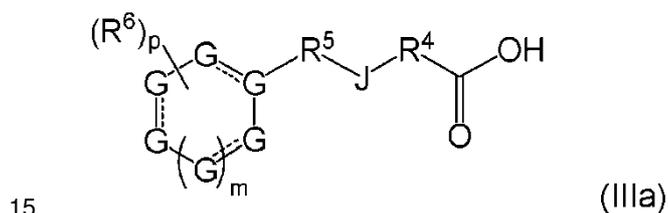
40 Para que el fármaco se libere, será necesario que el enlace covalente entre D y el átomo de oxígeno en el grupo éster de arilo (por ejemplo, grupo R²-O- o -Ar-O-) se escinda. La escisión del enlace covalente entre D y el átomo de oxígeno puede promocionarse hidrolíticamente (es decir escisión hidrolítica) y puede producirse en presencia de agua y un ácido o una base. En algunas realizaciones la escisión puede producirse en presencia de uno o más enzimas hidrolíticas u otros compuestos biológicos endógenos que catalizan o al menos asisten en el proceso de escisión. La escisión hidrolítica del enlace éster produce un ácido carboxílico y un alcohol. Dado que el fármaco conjugado es un AINE de ácido alcanoico sustituido, la escisión del enlace éster libera el fármaco en su forma de ácido libre mientras un grupo funcional alcohol (hidroxilo) se genera en el átomo de oxígeno unido al grupo R² o al grupo Ar.

45 Es preferible que el resto del fármaco (D) se libere del conjugado de polímero-AINE a una tasa que sea al menos igual o más rápida que la tasa de escisión de los restos biodegradables que forman parte de la estructura principal polimérica. Es decir, el grupo éster de arilo o éster de heteroarilo que enlaza D con la estructura principal polimérica deberá ser tan lábil, o más lábil, que los restos biodegradables que forman parte de la estructura principal polimérica.

5 Por lo tanto, la liberación del fármaco del conjugado de polímero-AINE como resultado de escisión o hidrólisis del enlace éster de arilo o éster de heteroarilo se produce a una tasa que es al menos igual o más rápida que la tasa de erosión de restos biodegradables en la estructura principal polimérica. En realizaciones específicas, se prefiere que el resto de fármaco AINE sustituido (D) se libere a una tasa que sea más rápida que la tasa de erosión o degradación de los restos biodegradables que forman parte de la estructura principal polimérica.

10 En realizaciones de la invención los AINE se liberan de forma tal que no comprenden un residuo que deriva de la estructura principal polimérica o grupo enlazante éster (es decir R²-O o Ar-O). Por esto se entiende que los fármacos se liberan básicamente en su forma original (es decir antes de conjugarse) y esencialmente se encuentran libres de, por ejemplo, fragmentos de oligómero o polímero derivado de la estructura principal polimérica. Por ejemplo, cuando Y forma parte de un resto éster, se prefiere que el resto éster sea menos lábil que el enlace éster de arilo que conjuga el resto del fármaco (D) con la estructura principal polimérica. De esta forma, el fármaco conjugado puede liberarse del conjugado polimérico en su forma activa y libre de fragmentos que derivan de la estructura principal polimérica.

En algunas realizaciones, D es el residuo ácido de un AINE sustituido que tiene una estructura de fórmula (IIIa):



en donde:

G se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en un átomo de carbono y un heteroátomo;

----- representa un enlace opcional;

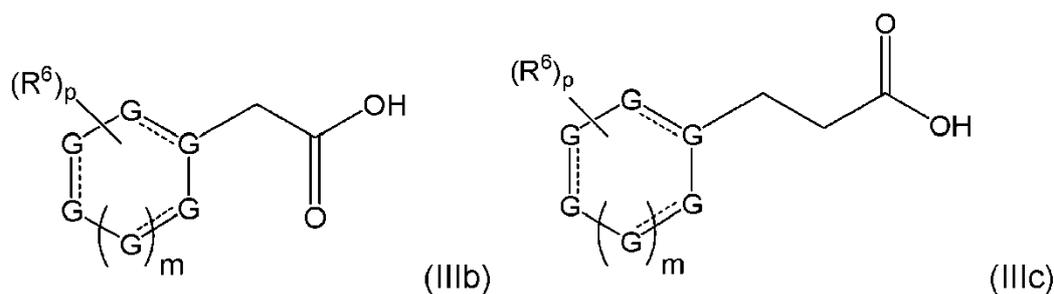
20 R⁶ es un grupo sustituyente;

p representa el número de grupos sustituyentes y es un número entero en el rango de 0 a 5;

m es 0 o 1; y

R⁴, R⁵ y J son tal como se definen en la fórmula (III).

25 En algunas realizaciones de fórmula (IIIa) R⁴ es un hidrocarbilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido y J y R⁵ representa cada uno un enlace. Dichos compuestos pueden ser representados por compuestos de fórmula (IIIb) o (IIIc):

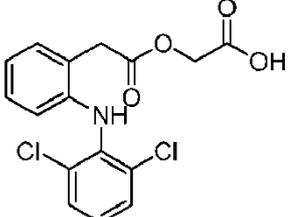
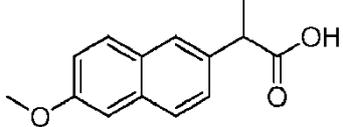
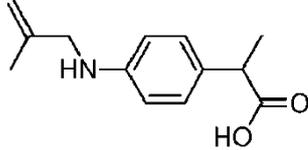
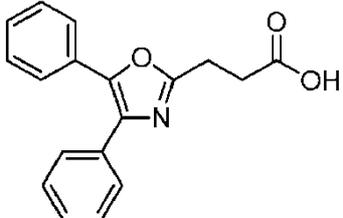
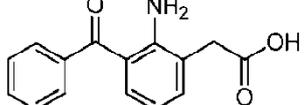
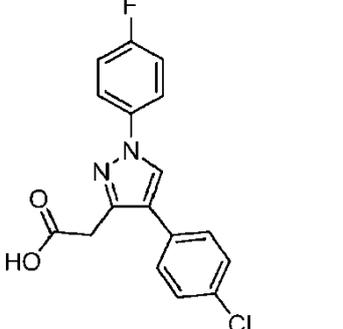
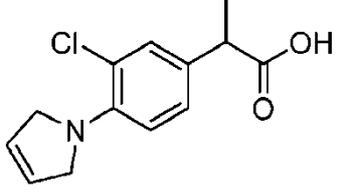
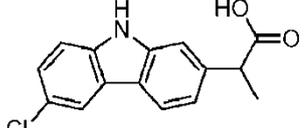
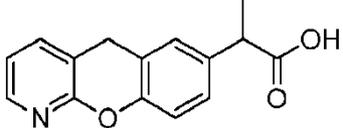
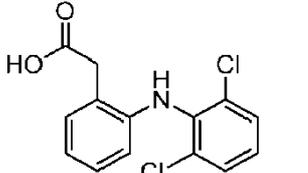
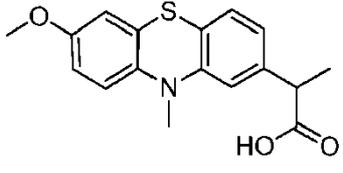
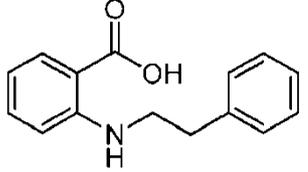
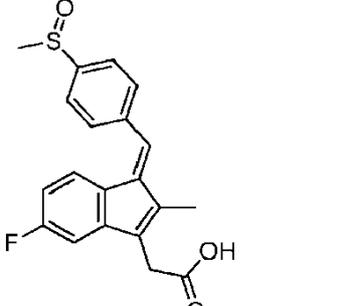


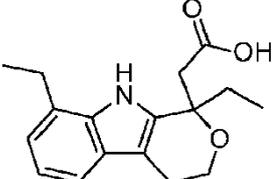
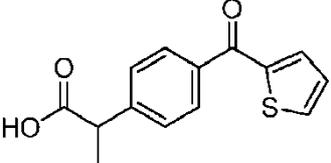
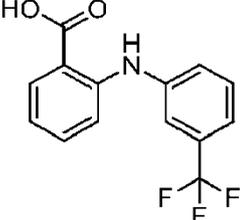
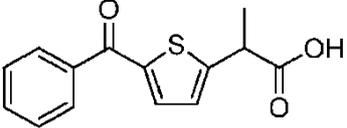
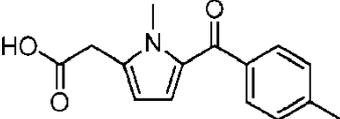
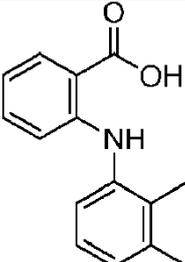
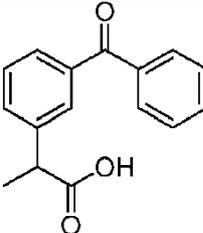
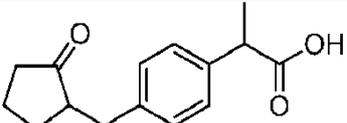
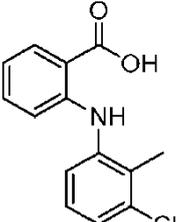
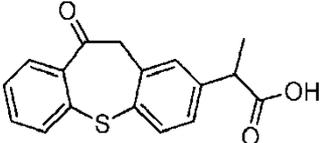
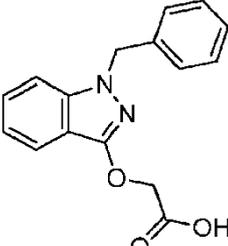
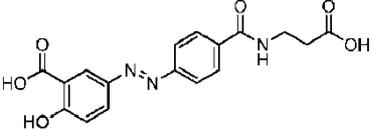
en donde: G, R⁶, p y m son tal como se definen en la presente.

30 Un experto en la técnica podrá determinar la estructura química de una variedad de AINE de ácido alcanoico sustituido. Ejemplos de AINE de ácido alcanoico sustituido que pueden administrarse mediante conjugados de polímero-AINE de la invención se muestran en la Tabla 1.

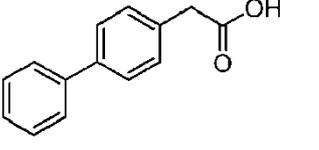
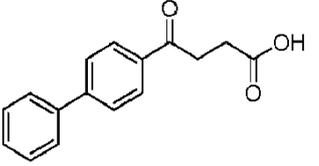
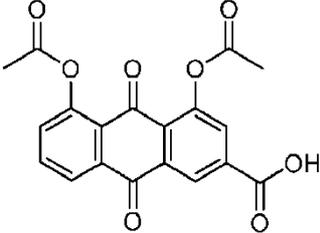
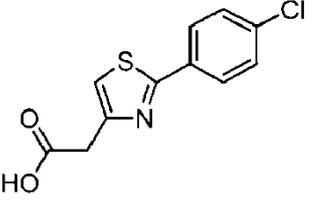
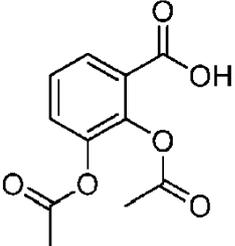
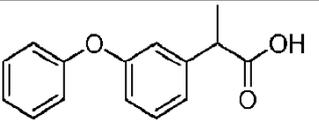
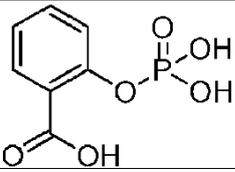
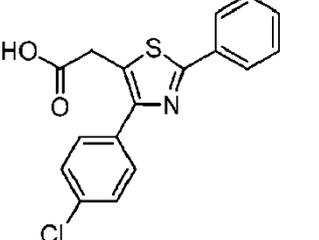
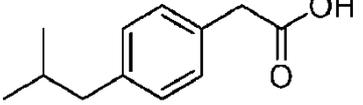
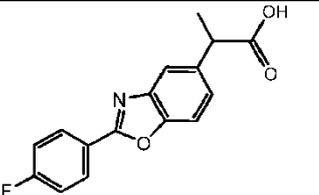
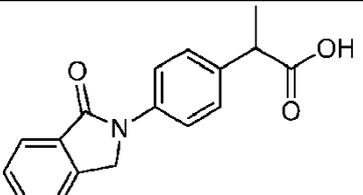
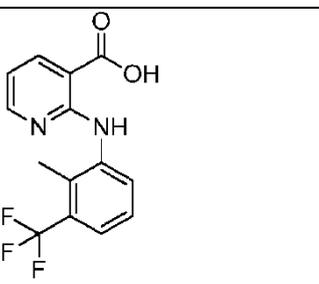
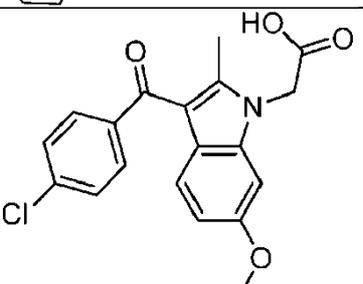
Tabla 1:

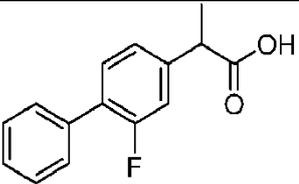
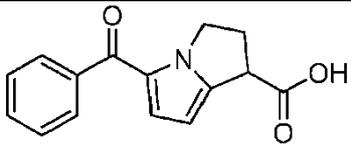
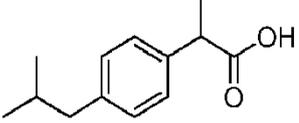
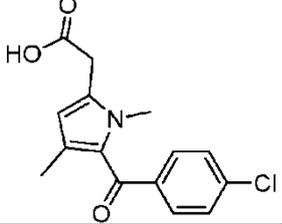
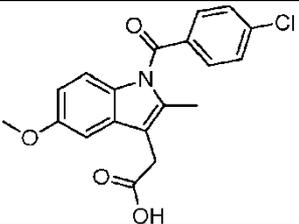
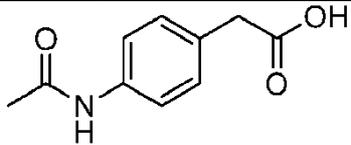
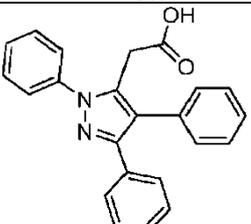
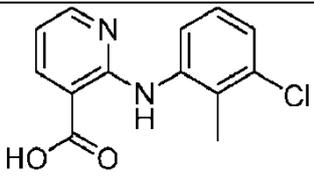
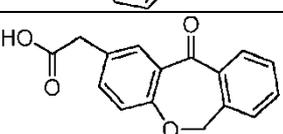
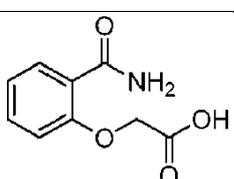
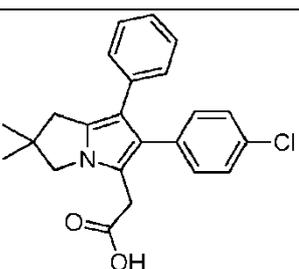
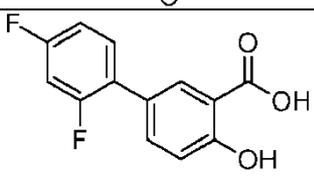
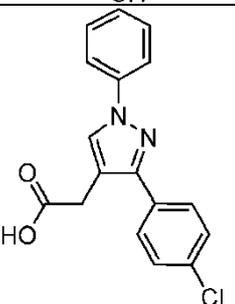
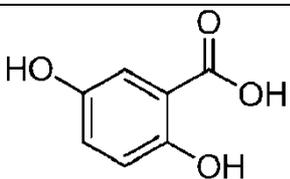
Nombre	Estructura	Nombre	Estructura
--------	------------	--------	------------

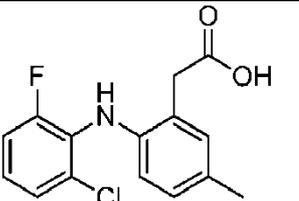
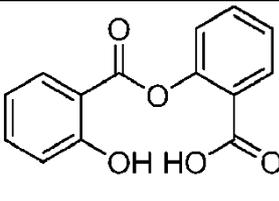
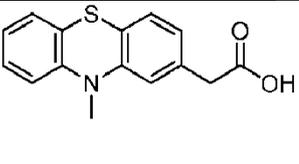
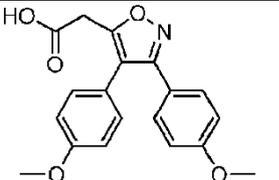
<p>Aceclofenac</p>		<p>Naproxeno</p>	
<p>Alminoprofeno</p>		<p>Oxaprozina</p>	
<p>Amfenac</p>		<p>Pirazolac</p>	
<p>Bromfenac</p>		<p>Pirprofeno</p>	
<p>Carprofeno</p>		<p>Pranoprofeno</p>	
<p>Diclofenac</p>		<p>Ácido protizínico</p>	
<p>Ácido enfenámico</p>		<p>Sulindac</p>	

Etodolac		Suprofen	
Ácido flufenámico		Ácido tiaprofénico	
Ácido meclofenámico		Tolmetina	
Ácido mefenámico		Ketoprofeno	
Ácido niflúmico		Loxoprofeno	
Ácido tolfenámico		Zaltoprofeno	
Bendazac		Balsalazida	

Benoxaprofeno		Fendosal	
Bermoprofeno		Olsalazina	
Ácido buclóxico		Ximoprofeno	
Butibufeno		Mesalamina	
Cinmetacina		Sulfasalazina	
Clidanac		Ácido salicílico acetilsalicílico	
Clopirac		Alclofenac	
Dexibuprofeno		Aspirina	
Dexketoprofeno		Acetato de ácido 5-bromosalicílico	

Felbinac		Cincofeno	
Fenbufeno		Diacereína	
Ácido fenclozico		Dipirocetil	
Fenoprofeno		Fosfosal	
Fentiazac		Ibufenac	
Flunoxaprofeno		Indoprofeno	
Flunixinina		Clometacina	

Flurbiprofeno		Ketorolac	
Ibuprofeno		Zomepirac	
Indometacina		Actarit	
Isofezolac		Clonixina	
Isoxepac		Ácido O-acético de salicilamida	
Licofelona		Diflunisal	
Lonazolac		Ácido gentísico	

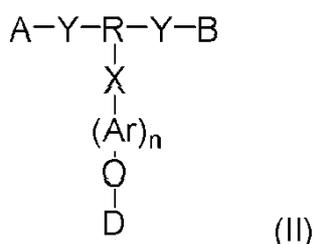
Lumiracoxib		Salsalato	
Ácido metiazínico		Mofezolac	

5 Los AINE de ácido alcanoico sustituido tales como los que se muestran en la Tabla 1 pueden ser derivados de ácido acético o ácido propiónico. La presente invención generalmente se aplica a la clase de AINE de ácido alcanoico sustituido debido a la similitud estructural de los compuestos del fármaco en el grupo de ácido alcanoico que conjuga el fármaco con el enlace del éster de arilo. El rendimiento de los conjugados de polímero-AINE de la invención en términos de liberación del fármaco, por lo tanto, puede aplicarse en todo el rango de fármacos en esta clase.

10 En algunas formas de un conjugado de polímero-AINE de la invención tal como se define en la presente, D es el residuo ácido de un AINE de ácido alcanoico que se selecciona del grupo que consiste en aceclofenac, alminoprofeno, amfenac, carprofeno, diclofenac, ácido enfenámico, etodolac, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, bendazac, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, butibufeno, cinmetacina, clidanac, clopirac, dexibuprofeno, dexketoprofeno, felbinac, fenbufeno, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazac, flunoxaprofeno, flunixina, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, isofezolac, isoxepac, ketoprofeno, licofelona, lonazolac, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido metiazínico, mofezolac, naproxeno, oxaprozina, pirazolac, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, sulindac, suprofeno, ácido tiaprofénico, tolmetina, bermoprofeno, ácido buclóxico, isoxepac, ketoprofeno, loxoprofeno, zaltoprofeno, balsalazida, fendosal, olsalazina, ximoprofeno, mesalamina, sulfasalazina, ácido acetilsalicílico, alclofenac, aspirina, benoxaprofeno, acetato de ácido 5-bromosalicílico, cincofeno, diacereína, dipirocetil, fosfosal, ibufenac, indoprofeno, clometacina, ketorolac, zomepirac, actarit, clonixina, ácido O-acético de salicilamida, diflunisal, ácido gentísico y salsalato.

20 En realizaciones particulares, D es el residuo ácido de un AINE de ácido alcanoico que se selecciona del grupo que consiste en diclofenac, ketorolac e indometacina.

En una realización, la presente invención proporciona un conjugado de polímero-fármaco que comprende como parte de su estructura principal polimérica un resto de fórmula general (II):



25 en donde:

A y B, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno una estructura principal polimérica biodegradable y están (i) unidos al resto -Y-R(X-(Ar)_n-O-D)-Y- tal como se muestra en la fórmula (II) mediante un resto biodegradable y (ii) opcionalmente, al menos uno de A y B comprende un grupo hidrófilo;

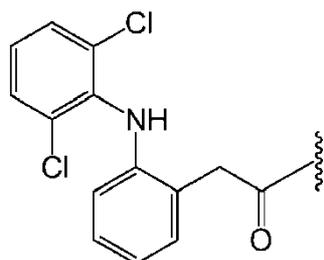
R se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

30 Y en cada caso es -O-;

X es un enlace o un grupo enlazante;

Ar es arilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace; y D es un fármaco liberable de fórmula general (IIId):



(IIIId)

en donde representa en donde el fármaco se une al grupo -Ar-O-,

con la condición de que cuando R es alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R es arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1.

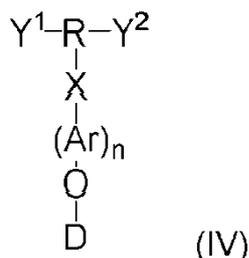
5 En algunas realizaciones, al menos uno de A y B comprende un grupo hidrófilo.

La presente divulgación también se refiere a un conjugado de polímero-AINE obtenido mediante la polimerización de un conjugado de AINE-monómero con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

10 La presente divulgación también se refiere a un método para preparar un conjugado de polímero-AINE que comprende la etapa de la polimerización de un conjugado de AINE-monómero con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

La presente divulgación también se refiere a un conjugado de AINE-monómero para preparar un conjugado de polímero-AINE como se describe en la presente.

En realizaciones de la invención, el conjugado de AINE-monómero tiene una estructura de fórmula (IV):



15 en donde:

Y¹ e Y² cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo terminal, o Y¹ e Y² juntos forman parte de un grupo funcional cíclico capaz de abrir el anillo;

R se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

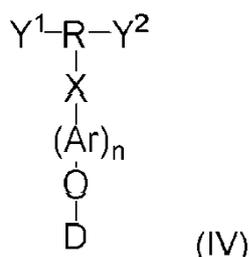
20 Ar es arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace,

con la condición de que cuando R comprende arilo opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1.

25 De acuerdo con un aspecto la presente invención también proporciona un conjugado de polímero-AINE obtenido mediante la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV):



en donde:

Y^1 e Y^2 cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo terminal, o Y^1 e Y^2 juntos forman parte de un grupo funcional cíclico capaz de abrir el anillo;

5 R se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

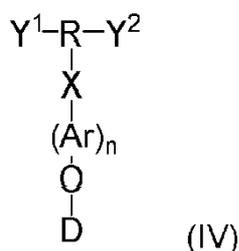
Ar es arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

10 n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace, con la condición de que cuando R comprende arilo opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1,

con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

De acuerdo con otro aspecto la presente divulgación también proporciona un método para preparar un conjugado de polímero-AINE que comprende la etapa de la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV)



15 en donde:

Y^1 e Y^2 cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo terminal, o Y^1 e Y^2 junto con R forman parte de un grupo funcional cíclico capaz de abrir el anillo;

R comprende un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

20 X es un enlace o un grupo enlazante;

Ar es arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

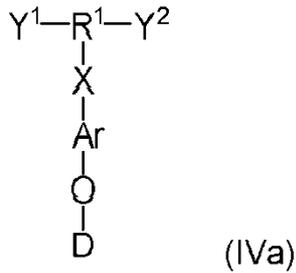
n es un número entero que se selecciona de 0 y 1,

25 con la condición de que cuando R comprende arilo opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1,

con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible. En el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), los grupos R, X, Ar y D pueden seleccionarse de cualquiera de los grupos descritos en la presente, con sujeción a las condiciones definidas en la presente.

30 El residuo ácido del fármaco se conjuga con un monómero mediante un grupo enlazante éster de arilo. En la presente se describen ejemplos de grupos éster de arilo (es decir grupos R^2 -O-D o Ar-O-D).

En algunas realizaciones de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), R comprende un alifático opcionalmente sustituido y n es 1 de forma tal que el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) tiene una estructura de fórmula (IVa):



en donde:

Y¹ e Y² cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo terminal, o Y¹ e Y² junto con R forman parte de un grupo funcional cíclico capaz de abrir el anillo;

5 R¹ es un alifático opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

Ar es un arilo opcionalmente sustituido; y

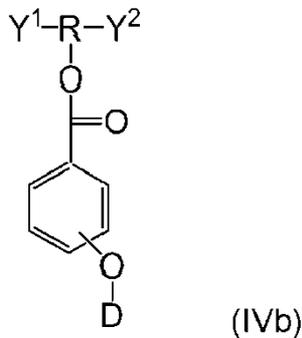
D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido.

10 En algunas formas de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IVa) Ar comprende de 5 a 12 miembros del anillo. En algunas formas, Ar es un arilo C₅-C₁₂ opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido).

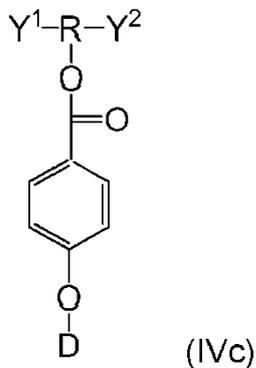
En algunas realizaciones de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IVa) el grupo -X-Ar-O- es -OC(O)-ariloC₅₋₁₂-O-.

En algunas realizaciones, el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IVa) es de fórmula (IVb):

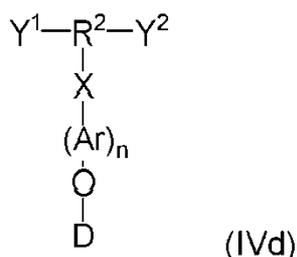
15



En algunas realizaciones, el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) es de fórmula (IVc):



20 En algunas realizaciones de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), R es un arilo opcionalmente sustituido de forma tal que el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) tiene una estructura de fórmula (IVd):



en donde:

Y^1 e Y^2 cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo terminal, o Y^1 e Y^2 junto con R forman parte de un grupo funcional cíclico capaz de abrir el anillo;

5 R^2 es un arilo opcionalmente sustituido;

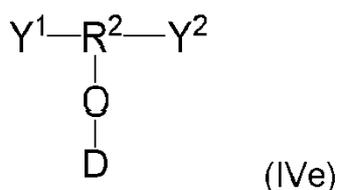
X es un enlace o un grupo enlazante;

Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

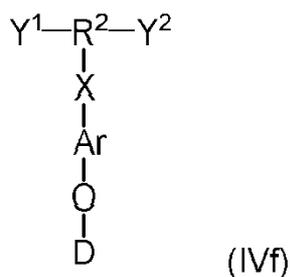
10 n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace, con la condición de que cuando n es 0 entonces X es un enlace.

En algunas realizaciones de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IVd), n es 0. En dichas realizaciones X es un enlace de forma tal que el grupo -O-D está unido directamente a R^2 tal como se ilustra en la fórmula (IVe):



en donde Y^1 , Y^2 , R^2 y D son tal como se definen en la fórmula (IVd).

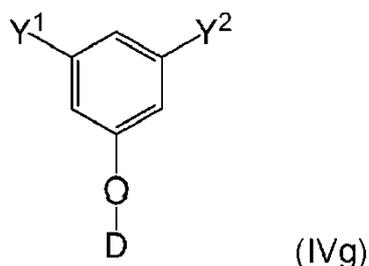
15 En otras realizaciones de un resto de fórmula (IVd), n es 1. En dichas realizaciones el grupo -O-D se une a Ar tal como se ilustra en la fórmula (IVf):



en donde Y^1 , Y^2 , R^2 , X, Ar y D son tal como se definen en la fórmula (IVd).

En las fórmulas (IVd), (IVe) y (IVf), R^2 es un arilo opcionalmente sustituido.

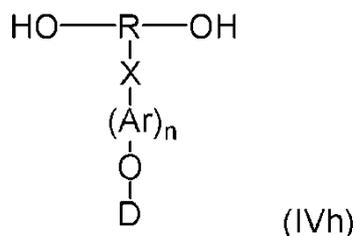
20 En realizaciones particulares, el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IVd) es de fórmula (IVg):



Cada uno de los grupos "Y¹" e "Y²" en conjugados de AINE-monómero de la invención puede representar independientemente un grupo funcional reactivo terminal.

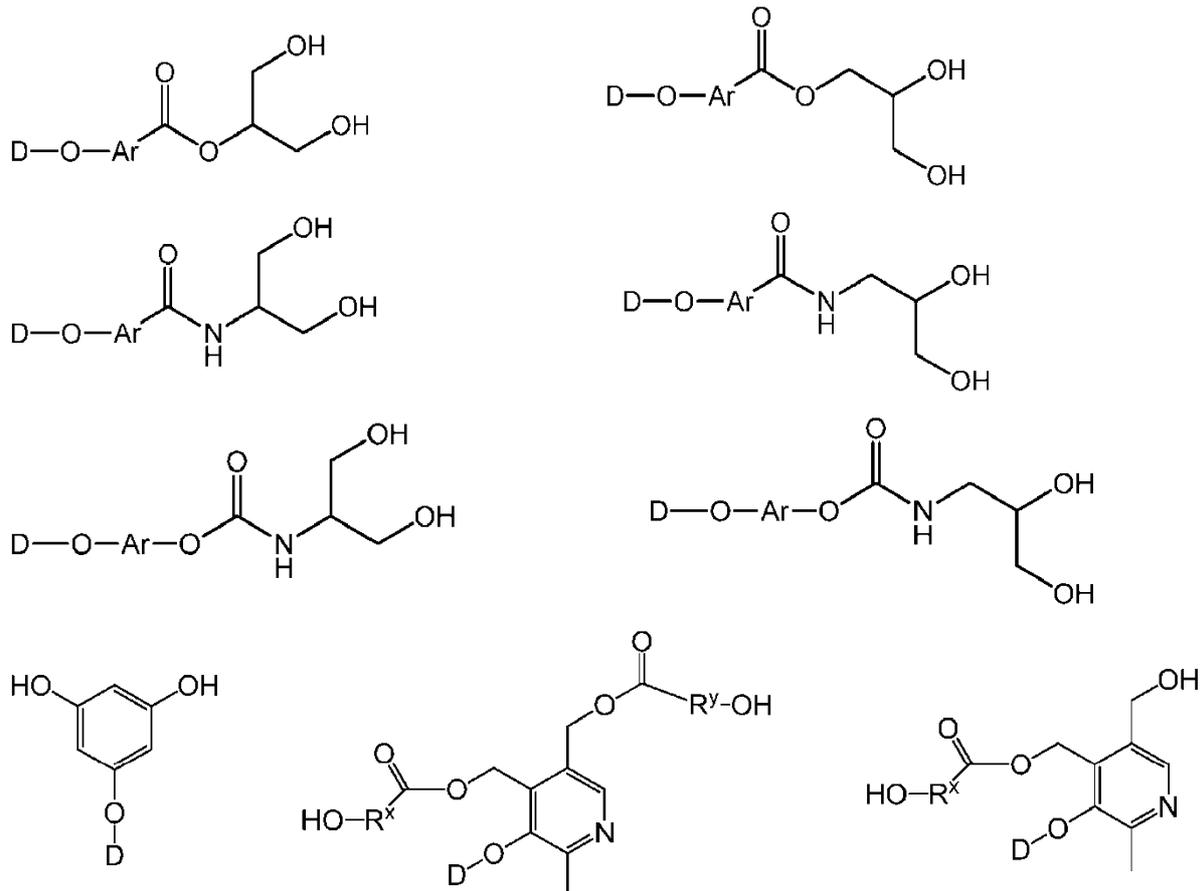
En algunas realizaciones, Y¹ e Y² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, isocianato, anhídrido, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico y amina.

- 5 En algunas realizaciones, Y¹ e Y² son cada uno hidroxilo. En ese caso, el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) será un diol que tiene una estructura de fórmula (IVh):



en donde: R, X, Ar, D y n son tal como se definen en la presente, con sujeción a las condiciones definidas en la presente.

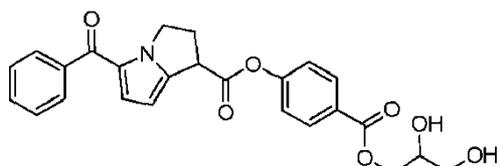
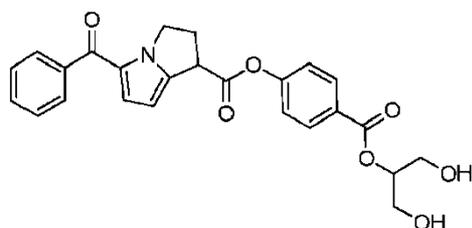
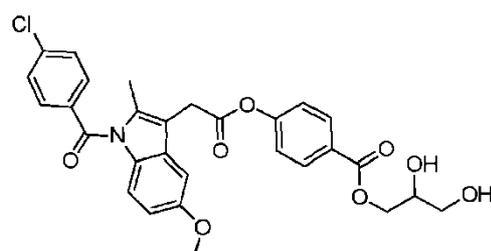
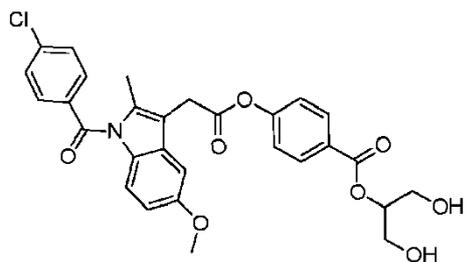
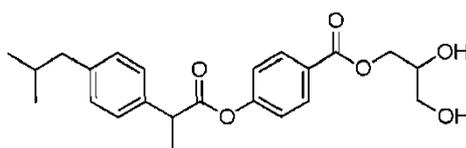
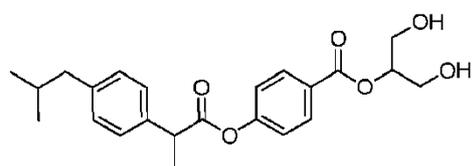
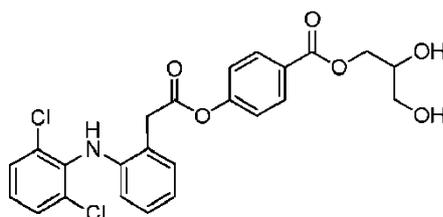
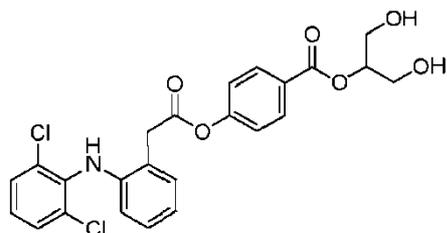
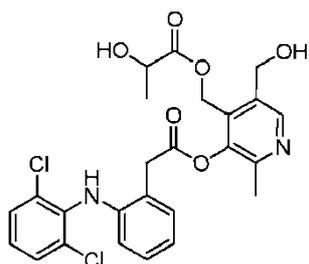
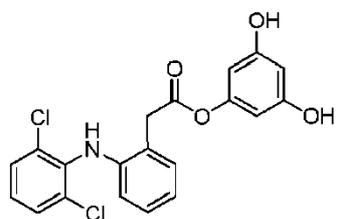
- 10 En algunas realizaciones, el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IVh) puede tener una estructura tal como se muestra en las siguientes ilustraciones:



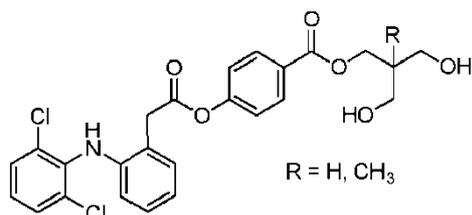
15

en donde R^x y R^y se seleccionan cada uno independientemente de alifático opcionalmente sustituido.

A continuación se muestran algunas realizaciones específicas de conjugados de AINE-monómero de la invención:



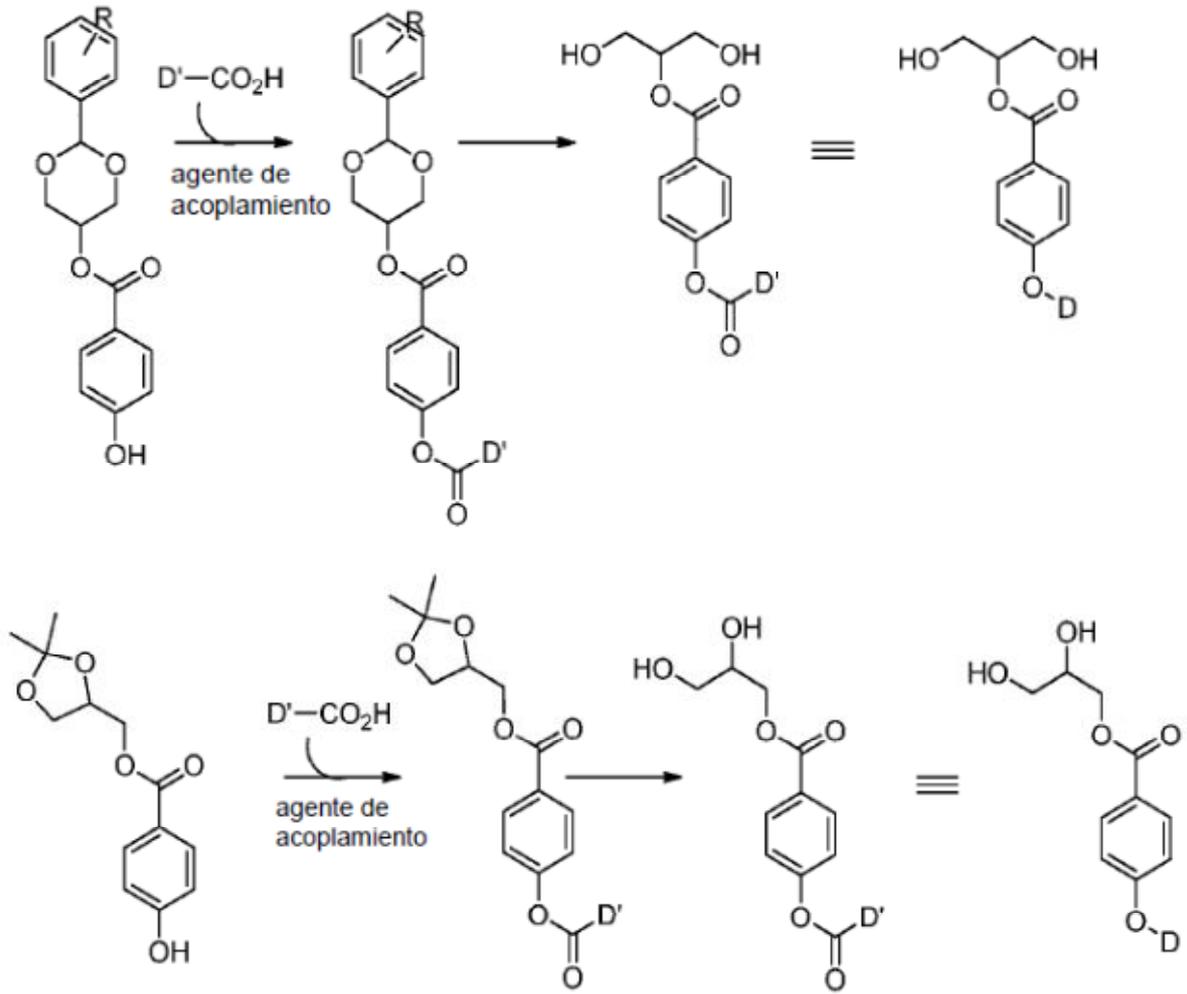
5

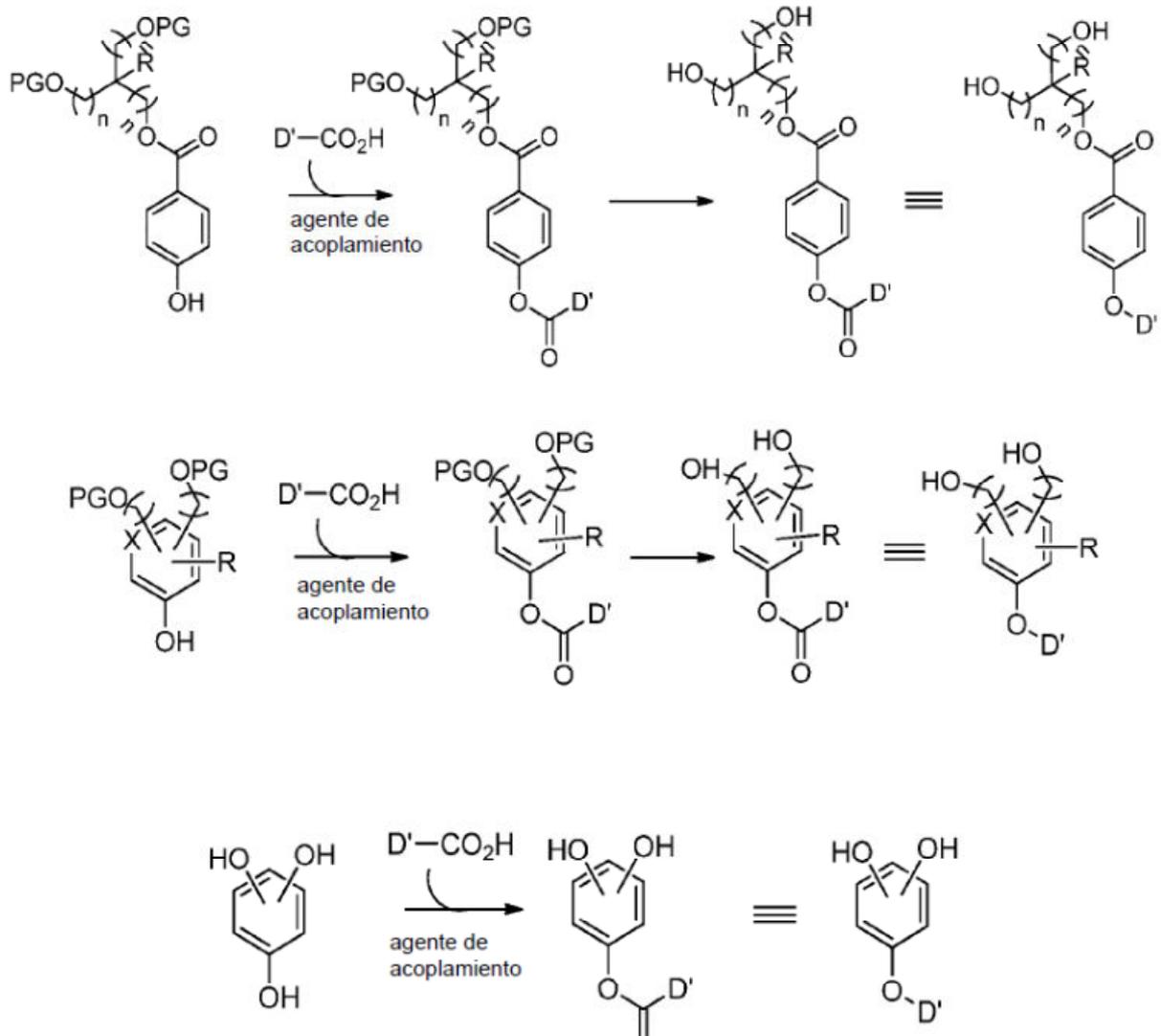


10

De forma ventajosa pueden utilizarse técnicas, equipos y reactivos bien conocidos en la técnica para preparar los conjugados de AINE-monómero de acuerdo con la invención. Por ejemplo, pueden sintetizarse conjugados de AINE-monómero de fórmula (IV) utilizando estrategias de grupos protectores conocidas por el experto en la técnica relevante.

Ejemplos de estrategias generales para sintetizar conjugados de AINE-monómero de fórmula (IV), que utilizan estrategias de grupos protectores, se representan en el Esquema 1 a continuación:

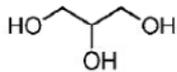




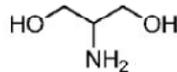
Esquema 1: Estrategias para la sintetización de conjugados de AINE-monómero de fórmula (IV).

Pueden prepararse conjugados de AINE-monómero de diol de fórmula (IVh) con varios grupos "R" conjugando un AINE sustituido con una molécula precursora polifuncional que comprende al menos dos grupos hidroxilo. Ejemplos de algunas moléculas precursoras útiles para formar conjugados de AINE-monómero se muestran a continuación:

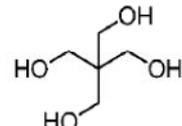
5



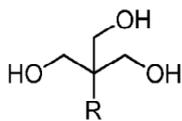
glicerol



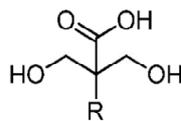
serinol



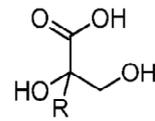
pentaeritritol



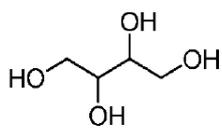
R = H, Me, Et
Derivados de 1,1,1,-
Tris(hidroxi)metil)etano (THE) (R = Me)



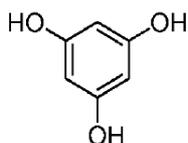
R = H, Me, Et
R = H = ácido dihidroxiisobutírico
R = Me = DMPA es una marca
registrada de GEO Specialty
Chemicals Inc.



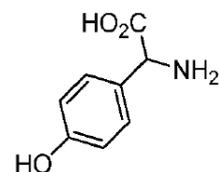
R = H, Me, Et
Derivados de ácido glicérico
(ácido glicérico o ácido 2,3-
dihidropiranoico)



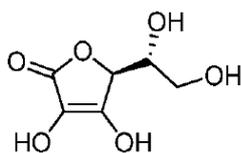
eritritol y otros
alcoholes de azúcar



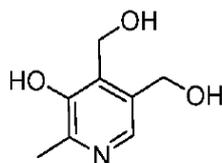
floroglucinol



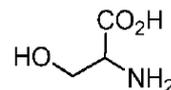
tirosina



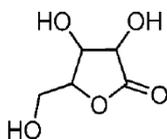
ácido ascórbico



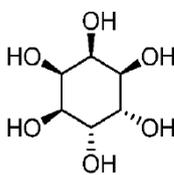
piridoxina



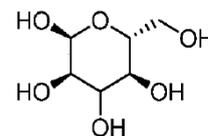
serina



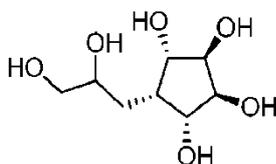
ribonolactona



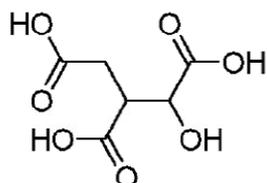
ciclitales tales
como inositol



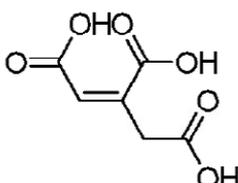
azúcares (furanos y
piranosas), por ej.
galactopiranososa



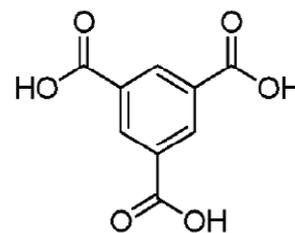
- 5 Un experto en la técnica también comprenderá que pueden utilizarse otros tipos de moléculas precursoras polifuncionales, además de los precursores polihidroxi que se muestran anteriormente, para formar los conjugados de AINE-monómero. Por ejemplo, moléculas precursoras de ácido policarboxílico, poliamino, aminoácido, hidroxiamino o hidroxiaácido (en donde uno o más de los grupos hidroxí en los compuestos polihidroxi que se muestran anteriormente se reemplazan por un grupo amino o grupo de ácido carboxílico) pueden utilizarse para preparar conjugados de AINE-monómero de la invención. A modo de ejemplo, algunas moléculas precursoras de ácido policarboxílico son como se describe a continuación:
- 10



ácido isocítrico



ácido aconítico (cis o trans)



ácido trimésico

Otras moléculas precursoras polifuncionales que pueden utilizarse para preparar conjugados de AINE-monómero de la invención incluyen serina y ácido dihidroxiisobutírico.

- 15 Pueden utilizarse moléculas precursoras de ácido policarboxílico, poliamino, aminoácido, hidroxiamino o hidroxiaácido para preparar conjugados de AINE-monómero de ácido dicarboxílico, conjugados de AINE-monómero de diamino, conjugados de AINE-monómero de aminoácido, conjugados de AINE-monómero de amino alcohol o conjugados de AINE-monómero de hidroxiaácido, siendo dichos conjugados de AINE-monómero capaces de reaccionar con un monómero adecuado que comprende funcionalidad química compatible para formar conjugados de polímero-AINE
- 20 de la invención.

La expresión "al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible" utilizada en la presente típicamente se refiere a monómeros que comprenden uno o más grupos funcionales químicos que son compatibles y capaces de reaccionar, con un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) durante el proceso de polimerización.

5 Los conjugados de AINE-monómero de fórmula (IV) pueden homopolimerizarse, o copolimerizarse con uno o más comonómeros. De esta forma, la expresión "al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible" se refiere a la polimerización de un conjugado de AINE-monómero con un monómero del mismo tipo, o con uno o más tipos diferentes de comonómeros, siempre que el monómero tenga funcionalidad química compatible.

10 La homopolimerización puede producirse cuando un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) contiene al menos dos diferentes grupos funcionales reactivos terminales. Por ejemplo, cuando Y^1 en la fórmula (IV) es un grupo hidroxilo y Y^2 un funcional grupo de ácido carboxílico. Por lo tanto, la polimerización del conjugado de AINE-monómero de hidroxilácido mediante condensación de los grupos funcionales hidroxilo y ácido carboxílico forma un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica con enlaces éster. Un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica con enlaces uretano puede formarse de manera similar mediante la homopolimerización de un conjugado de AINE-monómero que comprende un grupo funcional hidroxilo y un grupo funcional isocianato.

15 La homopolimerización con un AINE-monómero de apertura del anillo de fórmula (IV) también puede producirse después del inicio adecuado de la reacción de polimerización.

20 La copolimerización puede producirse cuando un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) contiene dos grupos funcionales reactivos terminales que son del mismo tipo, por ejemplo, en donde Y^1 e Y^2 en la fórmula (IV) son cada uno hidroxilo. Dichos conjugados de AINE-monómero polimerizan con al menos un comonómero que comprende grupos funcionales químicos compatibles capaces de reaccionar con Y^1 e Y^2 para formar un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica que es un copolímero.

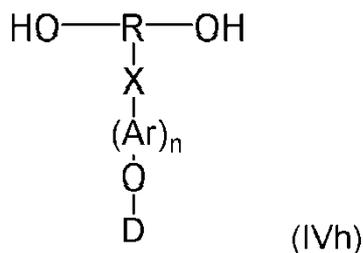
25 La copolimerización puede producirse adicionalmente cuando un AINE-monómero de fórmula (IV) se somete a polimerización de apertura del anillo en presencia de un comonómero adecuado para formar un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica que es un copolímero. En este caso, el comonómero puede, o no, ser un monómero de apertura del anillo. Los comonómeros de apertura del anillo generalmente son comonómeros cíclicos. El comonómero de apertura del anillo puede comprender al menos un compuesto cíclico que se selecciona del grupo que consiste en lactido, glicólido y -caprolactona.

30 En algunas realizaciones, Y^1 e Y^2 en un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) representan grupos hidroxilo terminales, tal como se muestra en la fórmula (IVh). Los expertos en la técnica apreciarán que los grupos hidroxilo reaccionan con una variedad de grupos funcionales tales como: funcionalidad de isocianato para formar enlaces carbamato o uretano; funcionalidad de ácido carboxílico para proporcionar enlaces éster; funcionalidad de haluro de ácido carboxílico para proporcionar enlaces éster; funcionalidad de éster para proporcionar enlaces éster transesterificados; y funcionalidad de anhídrido (incluidos grupos anhídridos cíclicos) para proporcionar enlaces éster. Por lo tanto, la expresión "funcionalidad química compatible" puede referirse a funcionalidad o grupos tales como grupos isocianato, ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico, éster, amina y anhídrido (incluidos grupos anhídridos cíclicos).

35 Por lo tanto, la expresión "al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible" que se utiliza en la presente típicamente se refiere a monómeros que comprenden uno o más grupos funcionales químicos compatibles que se seleccionan de isocianato, ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico, éster (incluido éster cíclico o grupos lactona), anhídrido (incluidos grupos anhídridos cíclicos), carbonato (incluidos grupos de carbonato cíclico), amida (incluida amida cíclica o grupos lactido) y grupos amino y combinaciones de los mismos. Ejemplos de dichos monómeros pueden seleccionarse del grupo que consiste en un poliisocianato, un polioliol, un poliácido, un haluro de poliácido, un poliéster, un polianhídrido, un policarbonato, una poliamida, una poliamina y combinaciones de los mismos. En realizaciones de la invención el monómero que comprende funcionalidad compatible se selecciona del grupo que consiste en un diisocianato, un diácido, un haluro de diácido, un diéster (en particular, un éster de divinilo) y un dianhídrido.

40 Por ejemplo, la polimerización de fórmula (IV) en donde tanto Y^1 como Y^2 son grupos hidroxilo con un diisocianato produce un poliuretano. Dicho poliuretano típicamente comprenderá 50%mol de residuo de diol y 50%mol de residuo de diisocianato. Cuando cada monómero de diol de fórmula (IV) comprende un resto del fármaco, la "carga" del resto del fármaco en el conjugado de polímero-AINE puede designarse como 50%.

45 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para preparar un conjugado de polímero-AINE de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, comprendiendo el método polimerizar un AINE-monómero de fórmula:



con un monómero que se selecciona del grupo que consiste en: haluros poliácidos, ácidos policarboxílicos, ésteres de ácido policarboxílico, anhídridos policarboxílicos, poliisocianatos, poliaminas, ésteres cíclicos y carbonatos cíclicos.

5 En algunas realizaciones, el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IVh) se polimeriza con al menos un monómero que se selecciona del grupo que consiste en: haluros de diácido, ácidos dicarboxílicos, ésteres de ácido dicarboxílico en particular ésteres de divinilo, anhídridos dicarboxílicos, diisocianatos en particular diisocianato de hexametileno (HDI), diisocianatos en base a aminoácidos (tales como ésteres de diisocianato de lisina (por ejemplo, éster etílico de diisocianato de lisina (ELDI)) y 1,3-propano diéster de diisocianato de divalina (DVDIP)), lactonas y
10 carbonatos cíclicos.

Los expertos en la técnica también reconocerán que la polimerización de un diol de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) o (IVh) (en donde Y¹ e Y² son cada uno hidroxilo) con un poliisocianato, poliácido o poliéster también puede producirse en presencia de uno o más otros tipos de polioles, lactonas o láctidos (por ejemplo, polioles de poliéster). En algunas realizaciones, un conjugado de AINE-monómero de diol como se describe en la presente se polimeriza con un poliisocianato y al menos un comonómero que se selecciona del grupo que consiste en un poliácido, un poliéster y un poliol de poliéster. Las estructuras de uno o más de otros tipos de polioles pueden, o no, comprender uno o más restos de fármaco. Los conjugados de polímero-AINE que se forman de esta manera pueden, o no, tener una carga de fármaco de menos de 50%mol. Por ejemplo, cuando un AINE-monómero de diol se polimeriza en presencia de una cantidad equimolar de poliol de poliéster y 2 equivalentes molares de diisocianato, el poliuretano que se forma de esta manera típicamente comprenderá los residuos de los tres componentes en la relación de 1:1:2. Dichos conjugados son contemplados por la presente invención. Dichos sistemas poliméricos pueden proporcionar un medio útil para modificar las propiedades físicas de los conjugados poliméricos.

Al formar los conjugados de polímero-AINE de acuerdo con la invención, la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmulas descritas en la presente y un monómero que comprende funcionalidad química compatible puede producirse en un proceso que resulta en la incorporación de un grupo hidrófilo en el conjugado de polímero-AINE. La inclusión de un grupo hidrófilo puede ayudar a impartir el carácter hidrófilo a la estructura principal polimérica de conjugados de polímero-AINE de la invención.

En algunas realizaciones, al preparar conjugados de polímero-AINE de la invención, la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmulas descritas en la presente y un monómero que comprende funcionalidad química compatible se produce en presencia de uno o más compuestos hidrófilos que son capaces de proporcionar un grupo hidrófilo.

El compuesto hidrófilo puede ser un comonómero hidrófilo que es capaz de reaccionar con al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en un conjugado de AINE-monómero de fórmulas descritas en la presente y un monómero que comprende funcionalidad química compatible para proporcionar un grupo hidrófilo en el conjugado de polímero-AINE.

En algunas realizaciones, los comonómeros empleados en el método para preparar conjugados de polímero-AINE de la invención comprenden al menos un grupo de hidrógeno activo.

En algunas realizaciones, la polimerización de un conjugado de AINE-monómero como se describe en la presente con un monómero que comprende funcionalidad compatible y un monómero que comprende al menos un grupo de hidrógeno activo resulta en la incorporación de un grupo hidrófilo en la estructura principal polimérica del conjugado de polímero-AINE.

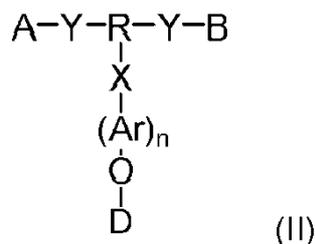
En algunas realizaciones, un conjugado de AINE-monómero como se describe en la presente se polimeriza con un monómero que comprende una funcionalidad compatible y un macromonómero, con lo cual la polimerización resulta en la incorporación de un grupo hidrófilo derivado del macromonómero en la estructura principal polimérica del conjugado de polímero-AINE. En la presente se describen macromonómeros capaces de proporcionar grupos hidrófilos.

En algunas realizaciones, el macromonómero comprende una pluralidad de grupos de hidrógeno activo. Los grupos de hidrógeno activo pueden seleccionarse de grupos hidroxilo, amina y de ácido carboxílico y combinaciones de los mismos.

- 5 En la presente se describen grupos de hidrógeno activo, así como monómeros que comprenden grupos de hidrógeno activo. Dichos monómeros generalmente contendrán al menos un grupo funcional capaz de reaccionar con al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en el conjugado de monómero-AINE de fórmula (IV) y el monómero que comprende funcionalidad química compatible. Es decir, el monómero que contiene el grupo de hidrógeno activo es capaz de reaccionar con el conjugado de monómero-AINE de fórmula (IV) y/o el monómero que comprende funcionalidad química compatible. El monómero que contiene el grupo de hidrógeno activo puede contener al menos dos grupos funcionales reactivos.
- 10 En algunas realizaciones, los monómeros adaptados para proporcionar grupos hidrófilos (tal como monómeros que contienen grupos de hidrógeno activo) comprenden al menos un grupo funcional reactivo que se selecciona del grupo que consiste en grupos hidroxilo, isocianato, ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico, éster, anhídrido (incluidos grupos anhídridos cíclicos), amida y amino y combinaciones de los mismos y son capaces de reaccionar con al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) y un monómero que comprende funcionalidad química compatible.
- 15 Los monómeros utilizados para proporcionar grupos hidrófilos (por ejemplo, un macromonómero) generalmente son formados previamente y luego agregados a la mezcla de monómeros utilizados para preparar el conjugado de polímero-AINE.
- 20 En algunas realizaciones, un monómero capaz de proporcionar un grupo hidrófilo (tal como un monómero que contiene un grupo de hidrógeno activo) puede agregarse a una mezcla de monómeros que comprenden un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV) (tal como un diol en donde Y^1 e Y^2 son cada uno hidroxilo) y al menos un monómero (tal como un poliisocianato, poliácido o poliol de poliéster) que comprende funcionalidad química compatible. En dichos casos, es preferible que el monómero que proporciona el grupo hidrófilo comprenda al menos dos grupos funcionales que son capaces de reaccionar con los grupos funcionales del monómero que comprende funcionalidad química compatible para así incorporar un grupo hidrófilo dentro del conjugado de polímero-AINE como parte de la estructura principal polimérica.
- 25 En un conjunto de realizaciones, la reacción entre un conjugado de monómero-AINE de fórmula (IV) y un monómero que comprende funcionalidad química compatible en presencia de un monómero que contiene un grupo de hidrógeno activo resulta en la incorporación de un grupo hidrófilo en la estructura principal polimérica.
- El grupo hidrófilo puede incorporarse en la estructura principal polimérica del conjugado de polímero-AINE, o puede incorporarse en un grupo pendiente enlazado covalentemente con la estructura principal polimérica.
- 30 En algunas realizaciones los conjugados de polímero-AINE de la invención pueden formarse mediante la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de diol de fórmula (IV) (en donde Y^1 e Y^2 son cada uno hidroxilo) con un comonómero que comprende una unidad polimérica hidrófila u oligomérica y al menos dos grupos terminales que comprenden funcionalidad química compatible. En dichos casos, los grupos terminales del comonómero son capaces de reaccionar con los grupos hidroxilo en el monómero de fórmula (IV), lo que resulta en la incorporación de la unidad polimérica u oligomérica como un grupo hidrófilo dentro de la estructura principal polimérica del conjugado de polímero-AINE.
- 35 En un conjunto de realizaciones, la unidad polimérica u oligomérica del comonómero comprende al menos un grupo de hidrógeno activo y puede comprender una pluralidad de grupos de hidrógeno activo.
- 40 En algunas realizaciones de un conjugado de polímero-AINE de la invención, la estructura principal polimérica comprende un copolímero que se selecciona del grupo que consiste en poli(uretano-éteres), poli(éster-éteres), poli(uretano-ésteres) y poli(éster-uretanos). El componente éter o éster del copolímero puede proporcionar un grupo hidrófilo en la estructura principal polimérica.
- 45 En algunas realizaciones el componente éter puede introducirse en la estructura principal polimérica mediante la polimerización de un poliol de poliéster como un monómero que contiene un grupo de hidrógeno activo (por ejemplo, un macromonómero PEG), con un conjugado de AINE-monómero de la invención y al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.
- 50 En algunas realizaciones el componente éster puede introducirse en la estructura principal polimérica mediante la polimerización de un poliol de poliéster como un monómero que contiene un grupo de hidrógeno activo, con un conjugado de AINE-monómero de la invención y al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.
- 55 En algunas realizaciones, un monómero capaz de proporcionar un grupo hidrófilo (tal como un monómero que contiene un grupo de hidrógeno activo) puede polimerizarse in situ durante la síntesis del conjugado de polímero-AINE de la invención, lo que resulta en la subsiguiente incorporación de un grupo polimérico u oligomérico hidrófilo en la estructura principal polimérica del conjugado.
- En algunas realizaciones los conjugados de polímero-AINE de la invención pueden formarse mediante la polimerización de una mezcla de monómeros que comprenden un diol de fórmula (IVh), al menos un monómero que

5 comprende funcionalidad química compatible y al menos un comonomero capaz de proporcionar un grupo hidrófilo. El comonomero puede ser un monómero que contiene un grupo de hidrógeno activo. El comonomero generalmente comprenderá grupos funcionales reactivos que son capaces de reaccionar con el diol de fórmula (IVh) y/o el monómero que comprende funcionalidad química compatible. De esta forma, el comonomero puede incorporarse en el conjugado de polímero-AINE conjugado para proporcionar un grupo hidrófilo en la estructura principal polimérica del conjugado.

La presente divulgación también proporciona un método para preparar un conjugado de polímero-AINE que comprende como parte de su estructura principal polimérica un resto de fórmula general (II):



10 en donde:

A y B, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno una estructura principal polimérica biodegradable y están (i) unidos al resto -Y-R(X-(Ar)_n-O-D)-Y- tal como se muestra en la fórmula (II) mediante un resto biodegradable y (ii) opcionalmente, al menos uno de A y B comprende un grupo hidrófilo;

R comprende un alifático opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

15 Y se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en -O-, -C(O)- y -NR^a-, en donde R^a es H o alquilo C₁-C₄;

X es un enlace o un grupo enlazante;

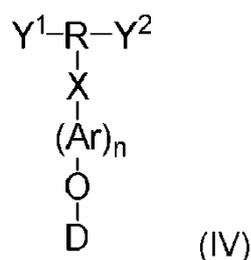
Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

20 n es 0 o 1,

con la condición de que cuando R comprende alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1.

comprendiendo dicho proceso una etapa de polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV):



25 en donde:

Y¹ e Y² cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo, o Y¹ e Y² juntos forman parte de un grupo cíclico capaz de abrir el anillo; y

R, X, Ar, D y n son tal como se definen anteriormente;

con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible.

30 En una realización, un conjugado de polímero-AINE de la invención se obtiene mediante la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) o (IVh) en presencia de al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible que se selecciona del grupo que consiste en un poliisocianato, un poliol, un poliácido, un poliéster, un poli(éster-éter), un polianhídrido, una poliamina y combinaciones de los mismos.

En una realización, un conjugado de polímero-AINE de la invención se obtiene mediante la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) o (IVh) en presencia de un poliisocianato y al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en un poliácido, un poliéster, un polioli de poliéster, un hidroxiaácido de poliéster y un polioli de poliéter.

- 5 En una realización, un conjugado de polímero-AINE de la invención se obtiene mediante la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) o (IVh) en presencia de un poliisocianato y al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en un polioli de poliéster, un hidroxiaácido de poliéster y un polioli de poliéter.

- 10 La polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula ((IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) o (IVh) en presencia de un poliisocianato, poliácido, poliéster, polioli de poliéster o polioli de poliéter también puede producirse en presencia de uno o más tipos de hidroxiaácido. En este caso, el hidroxiaácido puede condensarse para formar un macromonómero unido a un éster con terminación de hidroxiaácido y/o ácido carboxílico que puede reaccionar con el poliisocianato, poliácido, poliéster, polioli de poliéster, polioli de poliéter o un conjugado de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) o (IVh) y ser incorporado en la estructura principal polimérica. El hidroxiaácido también puede ser capaz de reaccionar directamente con el poliisocianato, poliácido, poliéster, polioli de poliéster, polioli de poliéter o un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) o (IVh).

- 20 Poliisocianatos adecuados que pueden utilizarse para preparar los conjugados de polímero-AINE incluyen poliisocianatos alifáticos, aromáticos y cicloalifáticos y combinaciones de los mismos. Poliisocianatos específicos pueden seleccionarse del grupo que consiste en 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 dicrolo-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, 3,3'-dimetil-difenilpropano-4,4'-diisocianato, triisocianato de 2,4,6-tolueno, 4,4'-dimetil-difenilmetano-2,2',5,5'-tetrakisocianato, polifenil poliisocianatos de polimetileno, 1,3-propano diéster de diisocianato de divalina y ésteres de alquilo de diisocianato de lisina (preferiblemente éster etílico de diisocianato de lisina) y combinaciones de los mismos. Poliisocianatos preferidos incluyen diisocianato de 1,6-hexametileno y ésteres de alquilo de diisocianato de lisina (preferiblemente éster etílico de diisocianato de lisina) y 1,3-propano diéster de diisocianato de divalina (DVDIP).

- 35 Poliácidos adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en 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 itacónico, ácido malónico, ácido mesacónico y combinaciones de los mismos. Poliácidos preferidos incluyen ácido maleico y ácido succínico.

Polioli de poliéster adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en policaprolactona diol (PCLD), poli(DL láctido) (DLLA) y poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA) y combinaciones de los mismos.

Polioli de poliéter adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG), polipropilenglicol) y combinaciones de los mismos.

- 40 Hidroxiaácidos adecuados incluyen ácido láctico y ácido glicólico y combinaciones de los mismos.

Pueden usarse de forma ventajosa técnicas, equipos y reactivos bien conocidos en la técnica para preparar los conjugados de polímero-AINE de acuerdo con la invención.

- 45 Por ejemplo, podrían prepararse poliuretanos en lotes mezclando todos los componentes juntos y esperando hasta que se produzca una exotermia con posterior vaciado de la mezcla en un recipiente. La mezcla posteriormente puede calentarse para generar la reacción. Cuando se adopta este abordaje, los componentes que han de mezclarse podrían formarse primero en dos partes antes de la mezcla: la Parte 1 podría incluir un conjugado de AINE-monómero de acuerdo con la invención, un polímero hidrófilo y uno o más de: un polioli (por ejemplo, polioli de poliéster), un extensor de cadena, un agente de soplado (por ejemplo, agua), un catalizador y tensioactivos, etc. La Parte 2 generalmente comprenderá el poliisocianato. La Parte 1 o la Parte 2 también pueden contener otros aditivos, tales como rellenos, etc.

- 50 Los poliuretanos también pueden prepararse como un prepolímero que se hace reaccionar posteriormente con un extensor de cadena. Por ejemplo, a través de ajustes adecuados de las relaciones molares, un pre-polímero terminado en isocianato puede prepararse mezclando las Partes 1 y 2 mencionadas anteriormente. El polímero terminado en isocianato podría hacerse reaccionar luego con un extensor de cadena/molécula de ramificación, tal como un diol de cadena corta (por ejemplo, 1,4-butanodiol) o polioli (tal como un triol). De forma alternativa, a través de ajustes adecuados de las relaciones molares, el prepolímero podría producirse de forma tal que terminara en hidroxilo. Este prepolímero con terminación hidroxilo podría hacerse reaccionar luego con un poliisocianato para proporcionar el poliuretano deseado.

- Variables tales como la elección de los comonomeros y los medios para proporcionar los polímeros también pueden ayudar en la producción de conjugados de polímero-AINE con propiedades deseables. Por ejemplo, el uso de poliésteres tales como PLGA y poliéteres tales como poli(etilenglicol) puede aumentar la hidrofiliidad de los conjugados resultantes. Además, poli(éster-éteres) tales como PDOO pueden aumentar la cristalinidad, así como la hidrofiliidad de los conjugados de polímero-AINE.
- Las reacciones de formación de poliuretano pueden llevarse a cabo en un rango de equipos diversos, incluidas calderas de lotes, mezcladoras estáticas, moldeadores de inyección reactiva o extrusores. También puede ser ventajoso calentar los reactivos antes o durante el proceso de reacción para mejorar su solubilidad o para mejorar su reactividad. El proceso de reacción también puede llevarse a cabo en disolvente.
- Los poliésteres pueden prepararse en lotes mediante la mezcla de todos los componentes junto con calentamiento y agitación continua. Un condensado de la reacción, tal como agua o alcohol de bajo peso molecular (dependiendo de si se utilizan ácidos o ésteres como el comonomero), puede retirarse mediante destilación. Para promover aun más la reacción y producir poliéster de peso molecular más alto, puede aumentarse la temperatura y aplicarse vacío.
- Un catalizador de policondensación bien conocido por los expertos en la técnica puede incluirse en la mezcla de reacción para aumentar la tasa de polimerización.
- La reacción también puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado para promover el aumento de la tasa de polimerización. En general se seleccionará un disolvente que tenga solamente solubilidad mínima con el condensado (por ejemplo, agua o alcohol de bajo peso molecular). Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en tolueno y una mezcla de tolueno/condensado destilada por filtración continuamente y con el condensado separado en una trampa de Dean - Stark.
- Cuando los poliésteres se preparan utilizando un monómero de haluro de ácido carboxílico, los expertos en la técnica apreciarán que la reacción de condensación se genera por la eliminación de HX (en donde X es un haluro). Por ejemplo, si un comonomero de cloruro de di-ácido se hace reaccionar con el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV), se liberará HCl de la reacción. Esta reacción puede llevarse a cabo en solución a una temperatura elevada para producir la reacción. También es posible agregar una base apropiada para formar una sal con el haluro de ácido liberado. Por ejemplo, puede incluirse un exceso de trietilamina en una mezcla de reacción que contiene una relación molar 1:1 de un comonomero de cloruro de di-ácido y el conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV). La reacción proporcionará el conjugado de polímero-AINE deseado y una sal clorhidrato de trietilamina.
- Con todas estas reacciones de policondensación, es posible controlar en cierta medida 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 mediante el ajuste de la relación molar y la funcionalidad de los monómeros que se utilizan en la reacción.
- En algunos casos, puede ser deseable producir poliésteres de peso molecular más bajo que puedan utilizarse como polioles de poliéster del conjugado de polímero-AINE para la reacción con poliisocianatos y tal vez otros reactivos para la producción de poliéster-uretanos.
- Un poli(uretano-éster) puede prepararse mediante la polimerización de un diisocianato con un macrómero de polioliol de poliéster con terminación hidroxil. En ese caso, el macrómero de polioliol de poliéster se formará a partir de unidades monoméricas que se enlazan mediante un resto éster biodegradable y su polimerización con el diisocianato dará lugar al poli(uretano-éster) que tiene unidades monoméricas que están todas enlazadas por un resto éster o uretano biodegradable. Un polioliol de poliéster adecuado puede ser poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA).
- Un poli(éster-uretano) puede prepararse mediante la polimerización de un macrómero de poliuretano con terminación de isocianato con un monómero o macromonomero que contiene éster. Un macromonomero que contiene éster puede formarse a partir de la condensación de dos o más hidroxilácidos. En una forma, el monómero que contiene éster es un dímero unido a éster de dos hidroxilácidos. Hidroxilácidos adecuados incluyen ácido láctico, ácido glicólico y combinaciones de los mismos. El macrómero de poliuretano se formará a partir de unidades monoméricas que se enlazan mediante un resto uretano biodegradable y su polimerización con el macromonomero que contiene éster dará lugar al poli(éster-uretano) que tiene unidades monoméricas que están todas enlazadas mediante un resto éster o uretano biodegradable.
- También puede ser necesaria una selección cuidadosa de comonomeros / condiciones de reacción, etc. para un determinado conjugado de AINE-monómero para proporcionar un conjugado polimérico con una carga de fármaco apropiada así como propiedades mecánicas, tasa de liberación bioactiva, formabilidad, etc.
- La estructura principal polimérica de los conjugados de polímero-AINE de la presente invención puede tener un peso molecular de aproximadamente 250 daltones a aproximadamente 6.000.000 daltones. El peso molecular de los conjugados de polímero-AINE puede seleccionarse para adecuarse a una aplicación en particular. En el caso de conjugados de polímero-AINE en forma de fibras para su uso en heridas el peso molecular es preferiblemente de 1000 a 200.000 daltones. En el caso de conjugados de polímero-AINE en forma de un implante intraarticular para

- 5 tratar osteoartritis el peso molecular es preferiblemente de 200.000 a 6.000.000 daltones. Los polímeros de la presente invención pueden contener cargas altas de fármaco, lo que minimiza la cantidad del material necesario para administrar una dosis del fármaco. Puede alcanzarse una carga de fármaco que se selecciona del grupo que consiste en al menos 10% en peso, al menos 20% en peso y al menos 30% en peso con relación al peso total del polímero.
- La carga de fármaco también puede expresarse en términos de su %mol con relación al número total de moles de monómero que forman el polímero. Generalmente, el conjugado de polímero-AINE comprenderá al menos 10, al menos 25, al menos 35, al menos 45 o hasta 50%mol del fármaco, con relación al número total de moles de monómero que forman el polímero.
- 10 En algunas realizaciones, el conjugado de polímero-AINE comprenderá hasta 10, hasta 20, hasta 30, hasta 40 y aun hasta 50%mol del fármaco conjugado, con relación al número total de moles de monómero que forman el polímero.
- El AINE de ácido alcanoico sustituido puede liberarse del conjugado de polímero-AINE. Generalmente, la liberación del fármaco se producirá por reacción de hidrólisis. La hidrólisis del enlace éster de arilo en condiciones apropiadas permite que el AINE de ácido alcanoico sustituido se libere del conjugado. El experto en la técnica será capaz de determinar condiciones apropiadas en las que un éster de arilo se hidrolizará para liberar el fármaco.
- 15 El pH del entorno circundante puede influir en la hidrólisis del enlace éster de arilo. Por ejemplo, un entorno más alcalino (pH 8,0 o más alto), tal como el que se encuentra en exudados de heridas, puede promover la hidrólisis del enlace éster y, por lo tanto, la liberación del fármaco.
- Aunque el fármaco pueda liberarse del conjugado de AINE-monómero de la invención, se apreciará que la intención de la presente invención es que el fármaco se libere después de que el monómero haya sido polimerizado para formar un polímero.
- 20 Se ha encontrado que los conjugados de polímero-AINE de acuerdo con la invención son particularmente útiles en aplicaciones en las que es necesaria la administración controlada del fármaco. Por lo tanto, el conjugado de polímero-AINE de la invención puede proporcionar un sistema de administración de fármaco de liberación controlada. Por liberación "controlada" se entiende que la liberación de una dosis del fármaco está controlada de manera que permita que el fármaco se libere durante un período de tiempo deseado o en un momento determinado. Liberación controlada puede ser la liberación de orden cero, liberación de primer orden, o liberación retrasada del fármaco.
- 25 En algunas realizaciones, el fármaco puede ser liberado del conjugado de polímero-AINE de forma tal que proporciona un sistema de administración de fármaco de liberación sostenida. Por liberación "sostenida" se entiende que una dosis del fármaco se libera durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, durante varios días o semanas. Esto puede permitir que un efecto terapéutico se mantenga en el transcurso de un tratamiento durante un período de tiempo deseado. Esto puede ser ventajoso, ya que evita la necesidad de repetir la administración del conjugado durante el tratamiento.
- 30 En otras realizaciones, el fármaco puede ser liberado del conjugado de polímero-AINE de forma tal que proporciona un sistema de administración de fármaco de liberación rápida. Por liberación "rápida" se entiende que una dosis del fármaco se libera durante un período de tiempo relativamente corto, por ejemplo, en pocos días. Esto permite obtener un efecto terapéutico de inicio rápido, lo cual puede ser ventajoso si se desea un rápido alivio de los síntomas. En algunas realizaciones, a continuación de la liberación inicial rápida puede utilizarse una liberación del fármaco más sostenida, lo cual puede posibilitar que el efecto terapéutico del fármaco se mantenga durante un período de tiempo.
- 35 En otras realizaciones, el fármaco puede ser liberado del conjugado de polímero-AINE de forma tal que proporciona un sistema de administración de fármaco de liberación retrasada. Por liberación "retrasada" se entiende que una dosis deseada del fármaco no se libera hasta pasado un período de tiempo, por ejemplo, unas pocas horas, unos pocos días o unas pocas semanas. Luego de la liberación retrasada puede utilizarse una liberación del fármaco más sostenida. La liberación retrasada puede ser útil si el conjugado de polímero-AINE ha de utilizarse en terapia de combinación con un agente terapéutico complementario. En dicha terapia de combinación, el agente terapéutico complementario puede proporcionar un efecto terapéutico inicial rápido y luego puede utilizarse una liberación más sostenida de una dosis del fármaco del conjugado. La liberación retrasada también puede ser útil para proporcionar terapia en un período de tiempo posterior a la administración. Por ejemplo, la liberación retrasada puede ser útil para permitir que el fármaco se libere cierto tiempo después de una intervención quirúrgica.
- 40 45 50 En algunas realizaciones, un conjugado de polímero-AINE de la invención que utiliza un éster de arilo para conjugar los AINE es capaz de liberar el fármaco a un nivel de al menos aproximadamente 1 µg/mg de material/24 horas. En realizaciones de la invención, el fármaco se libera a un nivel de al menos aproximadamente 5 µg/mg de material/24 horas.
- 55 En otro aspecto, la presente divulgación también proporciona un sistema de administración de fármaco que comprende un conjugado de polímero-AINE como se describe en la presente. El sistema de administración de

fármaco también se denomina en la presente un "sistema de administración de AINE". El sistema de administración de fármaco puede facilitar la administración de un AINE de ácido alcanoico sustituido a un sujeto.

5 La composición del sistema de administración de fármaco puede tener una influencia importante en la liberación del fármaco conjugado. Para favorecer la liberación de fármaco, el sistema de administración de fármaco de la invención comprenderá, en algunas realizaciones, un componente hidrófilo.

El componente hidrófilo puede mezclarse o combinarse con un conjugado de polímero-AINE de la invención, o puede incorporarse en el conjugado de polímero-AINE como parte de la estructura química del conjugado. Sorprendentemente, se ha encontrado que la inclusión de un componente hidrófilo puede ayudar a la liberación del fármaco del conjugado de polímero-AINE.

10 En algunas realizaciones, el componente hidrófilo puede proporcionarse de al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en (i) el conjugado de polímero-AINE que comprende al menos un grupo hidrófilo y (ii) al menos una molécula hidrófila mezclada con el conjugado de polímero-AINE. El sistema de administración de fármaco también puede comprender una combinación de (i) y (ii).

15 En un conjunto de realizaciones, el componente hidrófilo se proporciona mediante, o deriva de, al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en dioles de bajo peso molecular (preferiblemente dioles C2-C4 tal como etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol), trioles de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol), polioles de bajo peso molecular (por ejemplo, alcoholes de azúcar tal como manitol, xilitol y sorbitol), aminoácidos, alcoholes de amino (por ejemplo, etanolamina, colina), ácido láctico, ácido glicólico, hidroxiácidos (preferiblemente ácido hidroxibutírico), 1,5-dioxepan-2-ona, acetato de glicerol y fosfato de glicerol o combinaciones de los mismos.

20 En algunas realizaciones, el componente hidrófilo es al menos uno que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxil), poli(fosfato de glicerol), un polímero de aminoácido y combinaciones de los mismos. En una forma de un sistema de administración de AINE de la invención, el componente hidrófilo es poli(etilenglicol).

25 En algunas realizaciones de un sistema de administración de AINE, el componente hidrófilo se proporciona mediante un grupo hidrófilo presente en los conjugados de polímero-AINE de la invención. Grupos hidrófilos y conjugados de polímero-AINE que comprenden grupos hidrófilos se describen en la presente.

30 Cuando un conjugado de polímero-AINE comprende un grupo hidrófilo, el grupo hidrófilo puede incorporarse en el conjugado como parte de la estructura principal polimérica (grupo hidrófilo en la cadena) o puede presentarse en un grupo pendiente que se une covalentemente y pende de la estructura principal polimérica. Los conjugados poliméricos también pueden comprender una combinación de grupos hidrófilos dentro de la cadena y pendientes. El grupo hidrófilo puede proporcionarse mediante, o derivar de, un monómero que comprende al menos un grupo que contiene hidrógeno activo y pueden comprender un resto oligomérico o polimérico que comprende una pluralidad de grupos de hidrógeno activo. En la presente se describen grupos de hidrógeno activo. Dichos conjugados de polímero-fármaco pueden incorporarse en un sistema de administración de fármaco de la invención para proporcionar una liberación controlada del fármaco.

35 En algunas realizaciones, conjugados de polímero-AINE que comprenden un grupo hidrófilo como parte de la estructura principal polimérica y/o en un grupo pendiente comprenden al menos un resto oligomérico o polimérico que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxil), poli(fosfato de glicerol), un polímero de aminoácido (tal como polilisina, ácido poliglutamato, etc.) o un oligómero de aminoácido o una combinación o un copolímero de dichos restos poliméricos u oligoméricos.

40 En algunas realizaciones, un sistema de administración de fármaco de la divulgación comprende al menos una molécula hidrófila mezclada con el conjugado de polímero-AINE. La molécula hidrófila puede ser al menos una que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto hidrófilo de bajo peso molecular, un oligómero hidrófilo y un polímero hidrófilo. En dichas realizaciones, el conjugado de polímero-AINE puede, o no, comprender un grupo hidrófilo como se describe en la presente.

45 Un compuesto hidrófilo de bajo peso molecular puede tener un peso molecular que se selecciona del grupo que consiste en no más de aproximadamente 300 daltones (Da), no más de aproximadamente 200 daltones (Da) y no más de aproximadamente 100 daltones (Da).

50 Cuando el sistema de administración de fármaco comprende un conjugado de polímero-AINE de la invención en combinación con una molécula hidrófila, la molécula hidrófila puede ser al menos una que se selecciona del grupo que consiste en dioles de bajo peso molecular (preferiblemente dioles C2-C4 tal como etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol), trioles de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol, etc.), polioles de bajo peso molecular (por ejemplo, manitol, xilitol y sorbitol), aminoácidos, alcoholes de amino (por ejemplo, etanolamina, colina), ácido láctico, ácido glicólico, hidroxiácidos (preferiblemente ácido hidroxibutírico), 1,5-dioxepan-2-ona, acetato de glicerol y fosfato de glicerol y combinaciones de los mismos.

55

5 En una forma, el sistema de administración de fármaco comprende un conjugado de polímero-AINE en combinación con al menos un polímero hidrófilo u oligómero hidrófilo. El polímero u oligómero hidrófilo puede derivar de al menos un monómero que se selecciona del grupo que consiste en dioles de bajo peso molecular (preferiblemente dioles C2-C4 tal como etilenglicol, propanodiol, propilenglicol, butanodiol), trioles de bajo peso molecular (por ejemplo, glicerol, etc.), polioles de bajo peso molecular (por ejemplo, manitol, xilitol y sorbitol), aminoácidos, alcoholes de amino (por ejemplo, etanolamina, colina), ácido láctico, ácido glicólico, hidroxiácidos (preferiblemente ácido hidroxibutírico), 1,5-dioxepan-2-ona, acetato de glicerol y fosfato de glicerol y combinaciones de los mismos. El polímero u oligómero hidrófilo pueden comprender un solo tipo de unidad monomérica. El polímero u oligómero hidrófilo puede ser un copolímero que comprende una combinación de dos o más tipos diferentes de unidades monoméricas que derivan de dichos monómeros.

15 En algunas realizaciones, el sistema de administración de fármaco comprende un conjugado de polímero-AINE en combinación con al menos un polímero hidrófilo que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxil), poli(fosfato de glicerol), un polímero de aminoácido, combinaciones de los mismos y copolímeros de los mismos. En un conjunto de realizaciones, el polímero hidrófilo es poli(etilenglicol).

El sistema de administración de fármaco puede comprender un solo tipo de componente hidrófilo o puede comprender una combinación de dos o más tipos diferentes de componentes hidrófilos. Por ejemplo, el sistema de administración de fármaco puede comprender un solo tipo de polímero hidrófilo, o una combinación de dos o más tipos diferentes de polímero hidrófilo, en combinación con el conjugado de polímero-AINE.

20 Los polímeros hidrófilos incorporados en el sistema de administración de AINE en combinación con un conjugado de polímero-AINE pueden tener un peso molecular en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 15.000, preferiblemente en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 10.000. En una realización preferida, el sistema de administración de fármaco comprende un conjugado de polímero-AINE de la invención en combinación con poli(etilenglicol). El poli(etilenglicol) preferiblemente tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 3.000, más preferiblemente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000.

25 Una ventaja de la presente invención es que el uso de un componente hidrófilo en combinación con un conjugado de polímero-AINE que comprende un AINE de ácido alcanóico sustituido unido a éster de arilo puede ayudar a promover la liberación de fármaco del polímero conjugado. Se cree que la liberación de fármaco de conjugado de polímero-AINE de la invención es más efectiva en comparación con conjugados de polímero-AINE que no utilizan un enlace éster de arilo para conjugar los AINE a una estructura principal polimérica.

30 Sin querer ceñirse a ninguna teoría, se cree que un componente hidrófilo en la cercanía del resto de fármaco pendiente puede ayudar a facilitar la liberación de fármaco mediante la atracción de moléculas de agua a la cercanía del enlace éster de arilo, disparando así la hidrólisis del enlace éster de arilo y resultando en la liberación de fármaco.

35 En algunas realizaciones, mayores proporciones de componente hidrófilo pueden ayudar a mejorar y/o controlar la tasa de liberación del fármaco. De esta forma, la presente invención puede proporcionar una forma adicional para controlar la liberación de fármaco mediante modificación de la cantidad o proporción relativa de componente hidrófilo. Por ejemplo, puede ser posible controlar sutilmente la tasa de liberación de AINE para una aplicación pretendida mediante la modificación de la cantidad o proporción relativa de componente hidrófilo.

40 La composición del componente hidrófilo en el sistema de administración de fármaco también puede influir en la cinética de la liberación del fármaco.

45 Por ejemplo, se ha encontrado que la liberación de fármaco de conjugados de polímero-AINE de la invención puede comenzar inmediatamente en lugar de con un retraso y puede continuar con una cinética de orden cero cuando el conjugado polimérico se asocia con poli(etilenglicol), en donde el poli(etilenglicol) está combinado con el conjugado de polímero-AINE, o cuando se incorpora como un grupo hidrófilo en el conjugado de polímero-AINE.

50 En algunas realizaciones, un sistema de administración de fármaco de la divulgación puede proporcionar una liberación del fármaco básicamente de orden cero que comienza inmediatamente después de la administración. La liberación inmediata prevé el inicio más temprano posible del tratamiento. La liberación de orden cero puede ayudar a asegurar que una cantidad continua del fármaco se libere con el paso del tiempo. En algunas realizaciones, el conjugado de polímero-AINE de la invención prevé la liberación de orden cero de una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco durante un período de tiempo de al menos 5 días, al menos 10 días, al menos 20 días, al menos 30 días, al menos 60 días, o al menos 90 días. Un perfil de liberación de orden cero puede lograrse aun cuando el conjugado de polímero-AINE se disuelva o mezcle totalmente con el medio fisiológico.

55 La liberación de orden cero del AINE desde un sistema de administración de fármaco basado en polímero es sorprendente, ya que dicha cinética de liberación no se observa comúnmente con tecnologías de mezclado convencionales. Los sistemas de administración de fármaco preparados con tecnologías de mezclado convencionales a menudo sufren de un "efecto ráfaga", en donde inicialmente se libera una dosis superior a la óptima. El efecto ráfaga puede ser indeseable, ya que puede resultar en una sobredosis del fármaco.

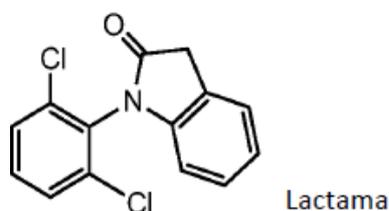
En otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco puede liberarse del conjugado de polímero-AINE o del sistema de administración de fármaco durante un período de tiempo relativamente corto, típicamente en cuestión de días. En algunas realizaciones, puede considerarse liberación rápida que se libere más del 50% de del fármaco disponible en un lapso de 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

5 La capacidad de liberación de AINE controlada es deseable en muchas aplicaciones. Por ejemplo, algunos sitios tienen un volumen limitado para la administración del fármaco y requieren un dispositivo o sistema de administración de fármaco con una carga de fármaco alta para asegurar que el volumen del dispositivo o sistema pueda mantenerse al mínimo. A pesar del volumen limitado es deseable poder administrar el fármaco en el sitio de forma continua y en una forma controlada durante un período de tiempo extendido.

10 Estudios sobre la liberación de conjugados de monómero-fármaco de fórmula general (IV) que comprenden diclofenac, ketorolac, ibuprofeno o indometacina como el AINE conjugado han demostrado que el fármaco activo (diclofenac, ketorolac, ibuprofeno o indometacina) como el fármaco principal o único se libera del conjugado.

Estudios sobre la liberación de conjugados de monómero-fármaco de fórmula general (IV) que comprenden diclofenac como el AINE conjugado han demostrado que un subproducto significativo de la reacción de hidrólisis que libera el fármaco del conjugado de monómero-fármaco es una lactama que tiene la estructura que se ilustra a continuación:

15



20 Por lo tanto, al liberarse el fármaco (D) del conjugado de polímero-fármaco de fórmula (I), podría esperarse que también pudieran formarse subproductos tales como la lactama que se ilustra anteriormente. Sin embargo, estudios in vitro han encontrado que se libera muy poca lactama del conjugado de polímero-fármaco. En particular, menos de 50%, preferiblemente menos de 20% y más preferiblemente menos de 10% del fármaco liberado se encuentra en forma de lactama.

25 Los conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de fármaco de la divulgación pueden formularse en una composición farmacéutica. A este respecto, el conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de fármaco puede mezclarse con un portador farmacológicamente aceptable. Por "farmacológicamente aceptable" se entiende que el portador es adecuado para administrar a un sujeto en sí mismo. En otras palabras, la administración del portador a un sujeto no resultará en una toxicidad inaceptable, incluyendo respuestas alérgicas y estados de enfermedad. El término "portador" se refiere al vehículo en el cual está contenido el conjugado antes de administrarse.

30 En algunas realizaciones, el portador es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Un disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser un disolvente acuoso, tal como agua. Otro disolvente adecuado es un tensioactivo no iónico, tal como polisorbato 20 o polisorbato 40. El conjugado de polímero-AINE de la invención y el sistema de administración de fármaco de la invención pueden, de forma ventajosa, ser soluble en el disolvente.

35 Los conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de fármaco de la divulgación pueden prepararse en formas adecuadas para administrarse a un sujeto.

40 La forma del conjugado de polímero-AINE o del sistema de administración de fármaco puede ajustarse para adecuarse a la aplicación requerida tal como un recubrimiento, película, granulado, fibras, laminado, espuma, etc. El sistema de administración en su forma más simple puede ser el conjugado proporcionado en una forma deseada, por ejemplo, una varilla o una forma más intrincada. Para promover el contacto entre el área superficial del conjugado con un entorno biológico, el conjugado también puede proporcionarse en forma de un recubrimiento sobre un sustrato o como un artículo que tiene porosidad (por ejemplo, una espuma de celda abierta).

Diferentes estructuras físicas pueden tener diferentes masas, lo que puede resultar en diferentes tasas de liberación del fármaco de básicamente la misma composición polimérica.

45 El ajuste de la forma del polímero para adecuarse a la aplicación y ajustar adicionalmente la forma para controlar adicionalmente el perfil de liberación del fármaco pueden proporcionar una ventaja adicional con respecto a los medios puramente composicionales y estructurales poliméricos para controlar el perfil de liberación del fármaco.

Los conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de fármaco de acuerdo con la divulgación o los materiales que contienen un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de fármaco de acuerdo con la invención pueden convertirse en un artículo o dispositivo. El artículo o dispositivo puede ser fabricado con

distintas formas. De forma adecuada, el artículo o dispositivo es un dispositivo médico. Los conjugados de polímero-fármaco de acuerdo con la invención también pueden incorporarse o elaborarse como recubrimientos para aplicaciones objetivo in vitro e in vivo.

5 Los artículos o dispositivos implantables que comprenden un conjugado de polímero-AINE de la invención o un sistema de administración de fármaco de la invención tienen, de forma deseable, propiedades materiales que aseguran que el sujeto no experimente molestias después de que se implanta el artículo o dispositivo. Por ejemplo, es probable que la administración de un implante sólido dentro de la membrana sinovial de una articulación que soporta carga dañe el cartílago de la articulación. En dichas aplicaciones, el implante puede estar de forma deseable en un estado líquido o semisólido o disolverse rápidamente después de administrarse, proporcionando igualmente control de la administración del AINE.

10 En algunas realizaciones, el dispositivo médico puede adquirir una forma adecuada para facilitar la administración al ojo. Uno de estos dispositivos es un implante con forma de bastoncillo que puede alojarse dentro del lumen de una aguja calibre 20 a 30. El diámetro exterior del implante sería menor a 0,5 mm, preferiblemente aproximadamente 0,4 mm y más preferiblemente 0,3 mm. La longitud del implante puede seleccionarse para administrar la dosis requerida del fármaco.

15 El implante resultante podría ser un sólido, un semisólido o incluso un gel. Un implante sólido comprendería material con una temperatura de transición vítrea (medida mediante calorimetría de barrido diferencial) por encima de los 37°C, mientras que un semisólido tendría una temperatura de transición vítrea de 25-37°C o apenas por debajo de dicho rango. Un gel podría formarse mediante una formulación apropiada del conjugado fármaco-polímero o el sistema de administración de fármaco con un plastificante apropiado. De forma alternativa, el implante resultante podría ser un líquido a temperatura ambiente (25°C) y formar un gel inmediatamente después de la administración, tal como un gel termoestable que es un líquido a temperatura ambiente pero forma un gel a 37°C.

20 El implante con forma de bastoncillo puede tener varias formas estructurales diferentes. En primer lugar, el implante con forma de bastoncillo puede consistir únicamente en el conjugado de polímero-AINE o como una mezcla con un polímero apropiado (por ejemplo, PEG, PGLA o un poliuretano degradable).

25 Otra posibilidad es hacer el implante con forma de bastoncillo como una estructura de dos componentes en donde el conjugado de polímero-AINE o el sistema de administración de fármaco pueden incorporarse en las capas exterior o interior. Incorporar el conjugado de polímero-AINE o el sistema de administración de fármaco en la capa exterior podría realizarse para proporcionar una dosis medida. Adicionalmente, el polímero biodegradable de la capa interior podría ser para proporcionar integridad estructural para permitir la administración mediante la aguja. Adicionalmente, el polímero interior podría diseñarse para degradarse más rápida o lentamente que la capa de conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de fármaco. Esto podría alterar la tasa de biodegradación o el implante.

30 En algunas realizaciones, el dispositivo médico es adecuadamente un producto tópico. En realizaciones específicas, el producto tópico es un vendaje para heridas. Los vendajes para heridas pueden presentarse en forma de una malla tejida o no tejida. En algunas realizaciones, el vendaje para heridas consiste en o comprende fibras formadas a partir de o que comprenden los conjugados de polímero-AINE de la invención. A su vez, las estructuras en base a fibras pueden tejerse, entrelazarse, ligarse térmicamente o formar mallas no tejidas, etc. Adicionalmente, las estructuras de fibras podrían formar estructuras compuestas con una resina aglutinante. Las fibras podrían formarse mediante extrusión en caliente o hilado en húmedo o el conjugado de polímero-AINE podría recubrirse o dispersarse dentro de fibras mediante extrusión de fibras de dos componentes, recubrimiento por inmersión o pulverización, etc. Otros procedimientos adecuados para formar vendajes para heridas han sido descritos por T. N. Yudanov e I. V. Reshetov en "Modern Wound Dressings: Manufacturing and Properties", Pharmaceutical Chemistry Journal, 2006, vol 40 (2), 85-92.

Posibles formas de producir los bastoncillos o las fibras descritos anteriormente incluyen:

35 Extrusión en caliente del conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de fármaco o un material que contiene el conjugado de polímero-AINE a través de un troquel apropiado.

Extrusión de dos componentes simultánea del conjugado de polímero-AINE y otros materiales que forman las capas exterior o interior a través de un troquel apropiado.

40 Extrusión de recubrimiento secuencial de un polímero y luego con otro. Por ejemplo, una fibra polimérica de núcleo de PLGA podría recubrirse fundida con un polímero que contiene el conjugado de polímero-fármaco.

También es posible cubrir un material portador polimérico interior apropiado (por ejemplo, PLGA) con una forma líquida o sólida del conjugado de polímero-AINE o del sistema de administración de fármaco.

45 En algunas realizaciones, las fibras formadas a partir de o que comprenden los conjugados de polímero-AINE de la invención pueden tejerse para formar un apósito u otro producto para el cuidado de heridas. También pueden incorporarse fibras como un componente adicional de apósitos de película continua. Los apósitos o productos para el cuidado de heridas que comprenden dichas fibras pueden luego aplicarse a heridas en donde pueden actuar para

absorber la humedad del exudado de la herida. La humedad absorbida puede iniciar la hidrólisis del enlace éster de arilo que conjuga el resto del fármaco con la estructura principal polimérica de los conjugados de la invención y provocar así la liberación del AINE en el sitio de la herida. Por lo tanto, la presente invención puede ser particularmente beneficiosa en aplicaciones para heridas.

5 La hidrólisis del enlace éster de arilo que conjuga los AINE a la estructura principal polimérica de los conjugados poliméricos de la invención puede verse influida por el pH. Como resultado, un beneficio de la invención es que la liberación del AINE puede ser controlada mediante el pH del entorno local. Un exudado de herida generalmente tiene un pH alto (típicamente un pH de 8,0 a 9,0), en comparación con el pH fisiológico normal (pH de 7,4). La aplicación de un apósito u otro producto para el cuidado de heridas que comprende un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de fármaco de la invención a una herida puede, por lo tanto, proporcionar beneficios en términos de una mayor liberación de fármaco mientras la herida está activa. A medida que la herida cicatriza, el pH del exudado decrece. Como resultado, los conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de fármaco de la presente invención pueden utilizarse para preparar apósitos sensibles a las heridas y otros productos para el cuidado de heridas que liberan cantidades mayores del fármaco mientras la herida está activa y menos fármaco a medida que la herida comienza a cicatrizar.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente divulgación proporciona el uso de un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de fármaco como se describe en la presente en la fabricación de un producto para el cuidado de una herida para el tratamiento de una herida en un sujeto. En algunas realizaciones, el producto para el cuidado de una herida es un vendaje para heridas. Ejemplos de vendajes para heridas incluyen vendajes para heridas absorbentes y vendajes para heridas en forma de espuma.

La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento de una herida en un sujeto, comprendiendo el método la etapa de aplicar un producto para el cuidado de una herida que comprende un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de fármaco como se describe en la presente a la herida. En algunas realizaciones, el producto para el cuidado de una herida es un vendaje para heridas. Ejemplos de vendajes para heridas incluyen vendajes para heridas absorbentes y vendajes para heridas en forma de espuma.

Una composición farmacéutica que comprende conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de fármaco de la divulgación puede formularse en una composición farmacéutica para el tratamiento de osteoartritis (OA). La OA afecta a todas las articulaciones del cuerpo pero en particular las articulaciones que soportan carga, tales como la rodilla, cadera o tobillo. Administrar un AINE directamente a una de dichas articulaciones con tecnologías de liberación sostenida convencionales requeriría el uso de un implante sólido. Los implantes sólidos no pueden administrarse a una articulación que soporta carga debido al riesgo de dañar el cartilago. Los conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de fármaco de la divulgación son solubles en un medio fisiológico o pueden formar una sustancia que presente un estado similar a un gel en un medio fisiológico. Como resultado, la presente invención puede dirigirse a uno o más problemas asociados con tratamientos convencionales al permitir la liberación sostenida de un AINE a partir de un conjugado de AINE-polímero soluble, líquido, en gel o semisólido.

Por lo tanto, conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de fármaco de la divulgación pueden formularse en una composición para administración intraarticular. Dichas composiciones pueden inyectarse en el sitio de administración deseado. Composiciones adecuadas pueden presentarse en forma de un líquido o un gel inyectable.

En una forma de la divulgación el conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de fármaco pueden formularse como un líquido. El líquido puede presentarse en una forma que es adecuada para administrarse mediante inyección en un sitio de tratamiento deseado. El líquido puede comprender de 1% y hasta 100% en peso del conjugado de polímero-AINE. En algunas realizaciones, el conjugado de polímero-AINE o sistema de administración de AINE puede presentarse en forma líquida a temperaturas superiores a la temperatura ambiente o sólida a temperatura ambiente y líquida a una temperatura fisiológica (en humanos aproximadamente 37°C). El AINE de ácido alcanoico sustituido, por lo tanto, se libera del conjugado de polímero-AINE líquido. La forma líquida o sólida del conjugado de polímero-AINE puede ser capaz de disolverse en el medio fisiológico.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente divulgación proporciona el uso de un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de fármaco como se describe en la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis en un sujeto. En realizaciones de la divulgación, el medicamento se encuentra en una forma inyectable.

La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento de osteoartritis en un sujeto, comprendiendo el método la etapa de administrar un medicamento que comprende un conjugado de polímero-AINE o un sistema de administración de fármaco como se describe en la presente a una articulación intraarticular del sujeto. En realizaciones de la divulgación, el medicamento se encuentra en una forma inyectable.

En esta memoria descriptiva se entiende que "opcionalmente sustituido" significa que un grupo puede o no estar sustituido o fusionado (como para formar un grupo policíclico condensado) con uno, dos, tres o más grupos orgánicos o inorgánicos (es decir el sustituyente opcional) incluyendo aquellos que se seleccionan de: grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, acilo, aralquilo, alcarilo, alqueterociclilo,

alquheteroarilo, alqcarbociclilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloarilo, halocarbociclilo, haloheterociclilo, haloheteroarilo, haloacilo, haloaryalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, hidroxicarbociclilo, hidroxiarilo, hidroxiheterociclilo, hidroxiheteroarilo, hidroxiacilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, alcoxialquinilo, alcoxicarbociclilo, alcoxiarilo, alcoxiheterociclilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiacilo, alcoxialquilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, carbocicliloxi, aralquilo, heteroariloxi, heterocicliloxi, aciloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, haloariloxi, halocarbocicliloxi, haloalquilo, haloheteroariloxi, haloheterocicliloxi, haloaciloxi, nitro, nitroalquilo, nitroalquinilo, nitroalquilo, nitroarilo, nitroheterociclilo, nitroheteroarilo, nitrocarbociclilo, nitroacilo, nitroaralquilo, amino (NH₂), alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, diaralquilamino, acilamino, diacilamino, heterociclamino, heteroarilamino, carboxi, carboxiester, amido, alquilsulfoniloxi, arilsulfeniloxi, alquilsulfenilo, arilsulfenilo, tio, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, aralquiltio, carbociciltio, heterociciltio, heteroariltio, aciltio, sulfóxido, sulfonilo, sulfonamida, aminoalquilo, aminoalquenilo, aminoalquinilo, aminocarbociclilo, aminoarilo, aminoheterociclilo, aminoheteroarilo, aminoacilo, aminoaralquilo, tioalquilo, tioalquenilo, tioalquinilo, tiocarbociclilo, tioarilo, tiorheterociclilo, tiorheteroarilo, tioacilo, tioaralquilo, carboxialquilo, carboxialquenilo, carboxialquinilo, carboxicarbociclilo, carboxiarilo, carboxiheterociclilo, carboxiheteroarilo, carboxiacilo, sulfóxidoaralquilo, carboxiesteralquilo, carboxiesteralquenilo, carboxiesteralquinilo, carboxiestercarbociclilo, carboxiesterarilo, carboxiesterheterociclilo, carboxiesterheteroarilo, carboxiesteracilo, carboxiesteraralquilo, amidoalquilo, amidoalquenilo, amidoalquinilo, amidocarbociclilo, amidoarilo, amidoheterociclilo, amidoheteroarilo, amidoacilo, amidoaralquilo, formilalquilo, formilalquenilo, formilalquinilo, formilcarbociclilo, formilarilo, formilheterociclilo, formilheteroarilo, formilacilo, formilaralquilo, acilalquilo, acilalquenilo, acilalquinilo, acilcarbociclilo, acilarilo, acilheterociclilo, acilheteroarilo, acilacilo, acilaralquilo, sulfóxidoalquilo, sulfóxidoalquenilo, sulfóxidoalquinilo, sulfóxidoaralquilo, sulfóxidoaralquenilo, sulfóxidoaralquinilo, 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.

En algunas realizaciones, puede ser deseable que un grupo (por ejemplo, el grupo R) esté opcionalmente sustituido por una cadena polimérica. Un ejemplo de dicha cadena polimérica incluye un poliéster, poliuretano o copolímeros de los mismos. Dicha cadena polimérica puede, o no, tener uno o más fármacos unidos a la misma. Por ejemplo, el grupo R de las fórmulas divulgadas en la presente puede sustituirse por una cadena polimérica. El experto en la técnica reconocerá que el grupo R puede, por lo tanto, representar un punto de ramificación de la estructura principal polimérica dentro del conjugado de polímero-fármaco de la presente invención. Si R está sustituido por una cadena polimérica, dicha cadena polimérica también debería ser bioerosionable y no debería contener unidades de repetición que se enlazan con un resto no bioerosionable como se describe en la presente.

Sustituyentes preferidos opcionales incluyen los previamente mencionados grupos funcionales reactivos o restos, cadenas poliméricas y alquilo, (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etc.) alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi), halo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, hidroxil, fenilo (que puede sustituirse adicionalmente, por ejemplo, por alquilo C₁₋₆, halo, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)alquilo C₁₋₆ y amino), bencilo (en donde el propio bencilo puede sustituirse adicionalmente, por ejemplo, por alquilo C₁₋₆, halo, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)alquilo C₁₋₆ y amino), fenoxi (en donde el propio fenilo puede sustituirse adicionalmente, por ejemplo, por alquilo C₁₋₆, halo, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)alquilo C₁₋₆ y amino), amino, alquilamino (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, tal como metilamino, etilamino, propilamino, etc.), dialquilamino (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino), acilamino (por ejemplo, NHC(O)CH₃), fenilamino (en donde el propio fenilo puede sustituirse adicionalmente, por ejemplo, por alquilo C₁₋₆, halo, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)alquilo C₁₋₆ y amino), nitro, formilo, -C(O)-alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, tal como acetilo), O-C(O)-alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, tal como acetiloxi), benzoilo (en donde el propio grupo fenilo puede sustituirse adicionalmente, por ejemplo, por alquilo C₁₋₆, halo, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)alquilo C₁₋₆ y amino), reemplazo de CH₂ por C=O, CO₂H, CO₂alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster butílico), CO₂fenilo (en donde el propio fenilo puede sustituirse adicionalmente, por ejemplo, por alquilo C₁₋₆, halo, hidroxil, 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 propio fenilo puede sustituirse adicionalmente, por ejemplo, por alquilo C₁₋₆, halo, hidroxil, hidroxil alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)alquilo C₁₋₆ y amino), CONHbencilo (en donde el propio bencilo puede sustituirse adicionalmente, por ejemplo, por alquilo C₁₋₆, halo, hidroxil, hidroxil alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo alquilo C₁₋₆, ciano, nitro OC(O)alquilo C₁₋₆ y amino), CONHalquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como éster metílico, éster etílico, éster propílico, butilamida) CONHdialquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆) aminoalquilo (por ejemplo, HN alquilo C₁₋₆⁻, alquilo C₁₋₆HN-alquilo C₁₋₆⁻ y (alquilo C₁₋₆)₂N-alquilo C₁₋₆⁻), tioalquilo (por ejemplo, HS alquilo C₁₋₆⁻), carboxialquilo (por ejemplo, HO₂Calquilo C₁₋₆⁻), carboxiesteralquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆O₂Calquilo C₁₋₆⁻),

amidoalquilo (por ejemplo, $H_2N(O)C_{1-6}$, $H(alquilo C_{1-6})N(O)C_{1-6}$), formilalquilo (por ejemplo, $OH C_{1-6}$), acilalquilo (por ejemplo, $alquilo C_{1-6}(O)C_{1-6}$), nitroalquilo (por ejemplo, $O_2N C_{1-6}$), sulfoxidoalquilo (por ejemplo, $R^3(O)C_{1-6}$, tal como $alquilo C_{1-6}(O)C_{1-6}$), sulfonilalquilo (por ejemplo, $R^3(O)_2C_{1-6}$ tal como $alquilo C_{1-6}(O)_2C_{1-6}$), sulfonamidoalquilo (por ejemplo, $_2HRN(O)C_{1-6}$, $H(alquilo C_{1-6})N(O)C_{1-6}$).

Tal como se utiliza en la presente, el término "alifático", utilizado solo o en palabras compuestas indica hidrocarbilo saturado e insaturado de cadena recta. Ejemplos de grupos alifáticos incluyen alcanos, alquenos y alquinos.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alicíclico", utilizado solo o en palabras compuestas indica hidrocarbilo no aromático cíclico. Un ejemplo de un grupo alicíclico es ciclohexano.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo", utilizado solo o en palabras compuestas indica alquilo cíclico de cadena recta o ramificada, por ejemplo, alquilo C_{1-40} , o C_{1-20} o C_{1-10} . Ejemplos de alquilo de cadena recta y ramificada incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetil-propilo, hexilo, 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- u 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, nonadecilo, eicosilo y similares. Ejemplos de alquilo cíclico incluyen grupos alquilo mono o policíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo y similares. Cuando se hace referencia de forma general a un grupo alquilo como "propilo", "butilo", etc., se comprenderá que esto puede referirse a cualquier isómero cíclico lineal o ramificado cuando sea apropiado. Un grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales tal como se define en la presente.

30 Tal como se utiliza en la presente, el término "alqueno" indica grupos formados de residuos de hidrocarburos cíclicos de cadena recta o ramificada que contienen al menos un enlace doble carbono-carbono, incluidos grupos alquilo o cicloalquilo etilénicamente mono, di o poliinsaturado tal como se definieron previamente, por ejemplo, alqueno C_{2-40} , o C_{2-20} o C_{2-10} . De esta forma, alqueno pretende incluir grupos hidrocarburo propeno, butileno, penteno, hexaeno, heptaeno, octaeno, nonaeno, deceno, undeceno, dodeceno, trideceno, tetradeceno, pentadeceno, hexadeceno, heptadeceno, octadeceno, nonadeceno, eicoseno con uno o más enlaces dobles carbono a carbono. Ejemplos de alqueno incluyen vinilo, alilo, 1-metilvinilo, buteno, iso-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-penteno, ciclopenteno, 1-metil-ciclopenteno, 1-hexeno, 3-hexeno, ciclohexeno, 1-hepteno, 3-hepteno, 1-octeno, cicloocteno, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 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 sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales tal como se define en la presente.

40 Tal como se utiliza en la presente el término "alquino" indica grupos formados de residuos de hidrocarburos cíclicos de cadena recta o ramificada que contienen al menos un enlace triple carbono-carbono, incluidos grupos alquilo o cicloalquilo etilénicamente mono, di o poliinsaturado tal como se definieron previamente, por ejemplo, alquino C_{2-40} , o C_{2-20} o C_{2-10} . De esta forma, alquino pretende incluir grupos hidrocarburo propino, butilino, pentino, hexaeno, hepteno, octaeno, nonaeno, deceno, undeceno, dodeceno, trideceno, tetradeceno, pentadeceno, hexadeceno, heptadeceno, octadeceno, nonadeceno, eicoseno con uno o más enlaces triples carbono-carbono. Ejemplos de alquino incluyen isómeros de etino, 1-propino, 2-propino y butino e isómeros de pentino. Un grupo alquino puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales tal como se define en la presente.

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

50 Tal como se utiliza en la presente, el término "arilo" (o "carboarilo") indica cualquier residuo simple, polinuclear, conjugado y fusionado de sistemas anulares de hidrocarburos aromáticos. Ejemplos de arilo incluyen fenilo, bifenilo, terfenilo, quaterfenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, dihidroantraceno, benzantraceno, dibenzantraceno, fenantreno, fluoreno, pireno, idenilo, azuleno, criseno. Arilo preferido incluye fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales tal como se define en la presente.

55 Tal como se utiliza en la presente, los términos "alqueno", "alqueno" y "arilo" pretenden indicar las formas divalentes de "alquilo", "alqueno" y "arilo", respectivamente, tal como se define en la presente.

El término "halógeno" ("halo") indica fluoro, cloro, bromo o yodo. Halógenos preferidos son cloro, bromo o yodo.

El término "carbociclilo" incluye cualquiera de los residuos de hidrocarburo monocíclico, policíclico, fusionado o conjugado no aromático, preferiblemente C₃₋₂₀ (por ejemplo, C₃₋₁₀ o C₃₋₈). Los anillos pueden ser saturados, por ejemplo, cicloalquilo, o pueden tener uno o más enlaces dobles (cicloalquenilo) y/o uno o más enlaces triples (cicloalquinilo). Restos carbociclilo particularmente preferidos son sistemas anulares de 5-6-miembros o 9-10 miembros. Ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, ciclooctatetraenilo, indanilo, decalinilo e indenilo.

El término "heterociclilo" cuando se utiliza solo o en palabras compuestas incluye cualquiera de los residuos de hidrocarburo monocíclico, policíclico, fusionado o conjugado, preferiblemente C₃₋₂₀ (por ejemplo, C₃₋₁₀ o C₃₋₈) en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo de forma tal de proporcionar un residuo no aromático. Heteroátomos adecuados incluyen O, N, S, P y Se, particularmente O, N y S. Cuando se reemplazan dos o más átomos de carbono, esto puede hacerse mediante dos o más del mismo heteroátomo o mediante heteroátomos diferentes. El grupo heterociclilo puede ser saturado o parcialmente insaturado, es decir tener uno o más enlaces dobles. Los heterociclilos particularmente preferidos son heterociclilos de 5-6 y 9-10 miembros. Ejemplos adecuados de grupos heterociclilo pueden incluir azridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 2H-pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolinilo, dioxalanilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, dihidropiranilo, oxazinilo, tiazinilo, tiomorfolinilo, oxatianilo, ditianilo, trioxanilo, tiadiazinilo, ditiazinilo, tritanilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, indenilo, indanilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, 4H-quinolazino, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, piranilo y dihidropiranilo.

El término "heteroarilo" incluye cualquiera de los residuos de hidrocarburo monocíclico, policíclico, fusionado o conjugado, en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo de forma tal de proporcionar un residuo aromático. Heteroarilos preferidos tienen 3-20 átomos del anillo, por ejemplo, 3-10. Heteroarilos particularmente preferidos son sistemas anulares bicíclicos de 5-6 y 9-10 miembros. Heteroátomos adecuados incluyen, O, N, S, P y Se, particularmente O, N y S. Cuando se reemplazan dos o más átomos de carbono, esto puede hacerse mediante dos o más del mismo heteroátomo o mediante heteroátomos diferentes. Ejemplos adecuados de grupos heteroarilo pueden incluir piridilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, furanilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, quinolilo, isoquinolilo, phthalazinilo, 1,5-naftiridinilo, quinozalino, quinazolinilo, quinolinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, triazinilo y furazanilo.

El término "acilo" ya sea solo o en palabras compuestas indica un grupo que contiene el agente C=O (y no es un ácido carboxílico, éster o amida). Acilo preferido incluye C(O)-R^x, en donde R^x es hidrógeno o un residuo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, o heterociclilo. Ejemplos de acilo incluyen formilo, alcanilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo, C₁₋₂₀) tal como, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, nonadecanoilo e icosanoilo; cicloalquilcarbonilo tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo; arilo tal como benzoilo, toluoilo y naftoilo; aralcanilo tal como fenilalcanilo (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropanoilo, fenilbutanoilo, fenilisobutililo, fenilpentanoilo y fenilhexanoilo) y naftilalcanilo (por ejemplo, naftilacetilo, naftilpropanoilo y naftilbutanoilo); aralquenoilo tal como fenilalquenoilo (por ejemplo, fenilpropenoilo, fenilbutenoilo, fenilmetacrililo, fenilpentenoilo y fenilhexenoilo) y naftilalquenoilo (por ejemplo, naftilpropenoilo, naftilbutenoilo y naftilpentenoilo); ariloxialcanilo tal como fenoxiacetil y fenoxipropionilo; ariltiocarbamoilo tal como feniltiocarbamoilo; arilgioxiloilo tal como fenilgioxiloilo y naftilgioxiloilo; arilsulfonilo tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo; heterocíclicocarbonilo; heterocíclicoalcanilo tal como tienilacetilo, tienilpropanoilo, tienilbutanoilo, tienilpentanoilo, tienilhexanoilo, tiazolilacetilo, tiadiazolilacetilo y tetrazolilacetilo; heterocíclicoalquenoilo tal como heterocíclicopropenoilo, heterocíclicobutenoilo, heterocíclicopentenoilo y heterocíclicohexenoilo; y heterocíclicogioxiloilo tal como tiazoligioxiloilo y tienilgioxiloilo. El residuo R^x opcionalmente puede sustituirse como se describe en la presente.

El término "sulfóxido", ya sea solo o en una palabra compuesta, se refiere a un grupo -S(O)R^y en donde R^y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo y aralquilo. Ejemplos de R^y preferido incluyen alquilo C₁₋₂₀, fenilo y bencilo.

El término "sulfonilo", ya sea solo o en una palabra compuesta, se refiere a un grupo S(O)₂-R^y, en donde R^y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo y aralquilo. Ejemplos de R^y preferido incluyen alquilo C₁₋₂₀, fenilo y bencilo.

El término "sulfonamida", ya sea solo o en una palabra compuesta, se refiere a un grupo S(O)NR^yR^z en donde cada R^y se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo y aralquilo. Ejemplos de R^y preferido incluyen alquilo C₁₋₂₀, fenilo y bencilo. En una realización preferida, al menos un R^y es hidrógeno. En otra forma, ambos R^y son hidrógeno.

El término "amino" se utiliza en la presente en su sentido más amplio tal 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 de hidrógeno, alquilo,

alqueno, alquino, arilo, carbociclo, heteroarilo, heterociclo, aralquilo y acilo. R^A y R^B , junto con el nitrógeno al que están unidos, también pueden formar un sistema anular monocíclico o policíclico, por ejemplo, un anillo de 3-10 miembros, particularmente, sistemas de 5-6 y 9-10 miembros. Ejemplos de "amino" incluyen NH_2 , NHalquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-20}), NHarilo (por ejemplo, NHfenilo), NHaralquilo (por ejemplo, NHbencilo), NHacilo (por ejemplo, NHC(O) C_{1-20} alquilo, NHC(O)fenilo), Nalquialquilo (en donde cada alquilo, por ejemplo, C_{1-20} , puede ser igual o diferente) y anillos de 5 o 6 miembros que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos iguales o diferentes (por ejemplo, O, N y S).

El término "amido" se utiliza en la presente en su sentido más amplio tal como se entiende en la técnica e incluye grupos que tienen la fórmula $C(O)NR^A R^B$, en donde R^A y R^B son tal como se definen anteriormente. Ejemplos de amido incluyen $C(O)NH_2$, $C(O)NHalquilo$ (por ejemplo, alquilo C_{1-20}), $C(O)NHarilo$ (por ejemplo, $C(O)NHfenilo$), $C(O)NHaralquilo$ (por ejemplo, $C(O)NHbencilo$), $C(O)NHacilo$ (por ejemplo, $C(O)NHC(O)alquilo$ C_{1-20} , $C(O)NHC(O)fenilo$), $C(O)Nalquialquilo$ (en donde cada alquilo, por ejemplo, C_{1-20} , puede ser igual o diferente) y anillos de 5 o 6 miembros que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos iguales o diferentes (por ejemplo, O, N y S).

La expresión "éster carboxílico" se utiliza en la presente en su sentido más amplio tal como se entiende en la técnica e incluye grupos que tienen la fórmula CO_2R^Z , en donde R^Z puede seleccionarse de grupos que incluyen alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclo, heteroarilo, heterociclo, aralquilo y acilo. Ejemplos de éster carboxílico incluyen $CO_2alquilo$ C_{1-20} , CO_2arilo (por ejemplo, $CO_2fenilo$), $CO_2aralquilo$ (por ejemplo, $CO_2bencilo$).

El término "heteroátomo" o "hetero" tal como se utiliza en la presente 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. Ejemplos particulares de heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, boro, silicio, selenio y telurio, más particularmente nitrógeno, oxígeno y azufre.

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

La invención se describirá a continuación con referencia a los siguientes Ejemplos y Figuras:

Breve descripción de las figuras

En la presente se describirán realizaciones preferidas de la invención a modo de ejemplo solamente con referencia a los siguientes dibujos adjuntos en los cuales:

La Figura 1 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de un conjugado de polímero-AINE que comprende el AINE conjugado a través de un éster de arilo y un grupo hidrófilo de acuerdo con una realización de la invención y un conjugado de polímero-AINE comparativo que comprende un AINE conjugado a través de un éster de alquilo.

La Figura 2 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de conjugados de polímero-AINE que comprenden el AINE conjugado a través de un éster de arilo de acuerdo con una realización de la invención y un conjugado de polímero-AINE comparativo.

La Figura 3 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de conjugados de polímero-AINE que tienen estructuras principales poliméricas que comprenden varios componentes éster de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 4 muestra (a) una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de polímero-AINE que tiene estructuras principales poliméricas con cantidades variables de poli(etilenglicol) de acuerdo con realizaciones de la invención y (b) una gráfica que ilustra la tasa de liberación del fármaco con respecto al %mol de poli(etilenglicol) en el conjugado.

La Figura 5 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de conjugados de polímero-AINE formados con el éster etílico de diisocianato de lisina (ELDI) de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 6 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de conjugados de polímero-AINE formados con diisocianato de hexametileno (HDI) de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 7 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE ibuprofeno a lo largo del tiempo de conjugados de polímero-AINE que comprenden el AINE conjugado a través de un éster de arilo de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 8 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de un conjugado de polímero-AINE y de un sistema de administración de fármaco AINE de acuerdo con realizaciones de la invención.

5 La Figura 9 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de conjugados de polímero-AINE que comprenden el AINE conjugado a través de diferentes ésteres de arilo de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 10 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de conjugados de polímero-AINE que comprenden varios grupos R de acuerdo con realizaciones de la invención.

10 La Figura 11 muestra (a) una gráfica que ilustra la liberación acumulativa de varios AINE de un conjugado de polímero-AINE de realizaciones de la invención y (b) una sección en despiece del gráfico que se muestra en (a).

La Figura 12 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE ibuprofeno a lo largo del tiempo de conjugados de polímero-AINE comparativos y de un conjugado de polímero-AINE de una realización de la invención.

La Figura 13 es una gráfica que ilustra la liberación acumulativa del AINE diclofenac a lo largo del tiempo de un conjugado de polímero-AINE de una realización de la invención con respecto a variaciones en el pH.

15 Los siguientes Ejemplos pretenden ilustrar el alcance de la invención y permitir su reproducción y comparación.

Ejemplos

Se llevó a cabo una cromatografía instantánea automatizada en un Teledyne ISCO CombiFlash R_f 200 sobre gel de sílice utilizando una combinación de uno o dos de los siguientes disolventes: EtOAc, éter de petróleo, DCM o MeOH.

Procedimientos Experimentales

20 Procedimiento 1: Procedimiento general para el acoplamiento de HBTU

25 A una suspensión agitada de ácido carboxílico (1,0 eq.) en DCM anhidro se agregan sucesivamente HBTU (-1,2 eq.), el derivado de alcohol/glicerol (~1,6 eq.) y trietilamina (~4,3 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días, con la exclusión de luz o hasta que la reacción se completa. La mezcla de reacción se lava con NaHCO₃ sat. y luego HCl 0,1M y salmuera. La fase orgánica luego se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra y se seca al vacío.

Procedimiento 2: Procedimiento general para la desacetilación

Se agrega acetato de amonio (~8 eq.) a una solución de derivado de acetato (1,0 eq.) en 75% de metanol acuoso. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs. El disolvente se retira al vacío. El residuo se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica luego se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra y se seca al vacío.

30 Procedimiento 3: Procedimiento general para el acoplamiento de DCC

35 A una mezcla de ácido carboxílico (1,0 eq.), 4-dimetilaminopiridina (~0,05 eq.) y alcohol/derivado de glicerol (~1,0 eq.) en DCM anhidro se agrega por goteo a 0°C una solución de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (~1,25 eq.) en DCM anhidro (20 mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 horas y lentamente se entibia hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 16 h o hasta que la reacción se completa. La mezcla de reacción se pasa a través de un lecho fino de Celite para retirar el subproducto, DCU. El disolvente se retira a presión reducida.

Procedimiento 4: Procedimiento general para el acoplamiento de BOP-Cl

40 A una suspensión agitada de ácido carboxílico (1,0 eq.) en DCM anhidro se agregan sucesivamente cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) (~1,02 eq.), el derivado de alcohol/glicerol (~1,06 eq.) y trietilamina (~2,0 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 hrs o hasta que la reacción se completa. La mezcla de reacción se lava con NaHCO₃ sat. y luego agua y salmuera. La fase orgánica luego se seca sobre Na₂SO₄ se filtra, se concentra y se seca al vacío.

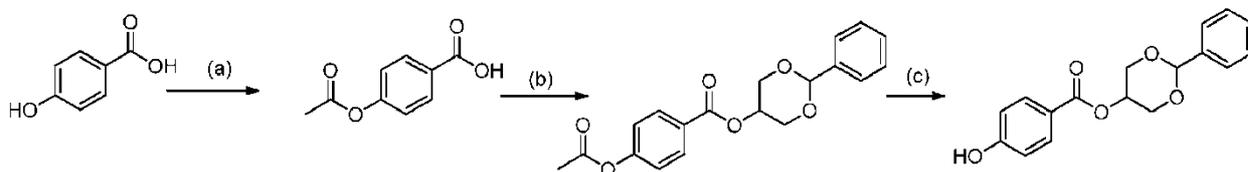
Procedimiento 5: Procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido

45 a) Se disuelve derivado protegido por acetal de bencilideno/acetónido (~1 mmol) en 80% de ácido acético (20 mL) y se agita a 40°C u 80°C hasta que la reacción se completa. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se evapora conjuntamente con tolueno y se seca al vacío.

b) Se disuelve derivado protegido por acetal de bencilideno/acetónido (~1 mmol) en acetato de etilo que contiene un catalizador de hidrogenación (10% de p/p paladio sobre carbono) y se hidrogena a 1 atmósfera de hidrógeno (balón) durante 16 h a temperatura ambiente o hasta que la reacción se completa. La mezcla de reacción se pasa a través de un lecho fino de Celite, se concentra y se seca al vacío.

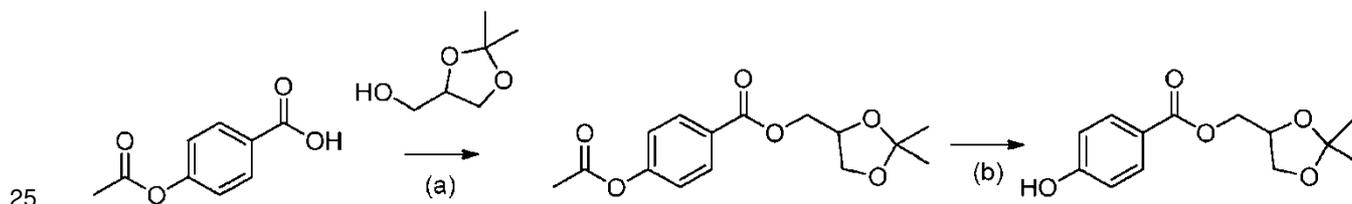
Preparación de Intermediarios:

Intermediario A: 4-hidroxibenzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo



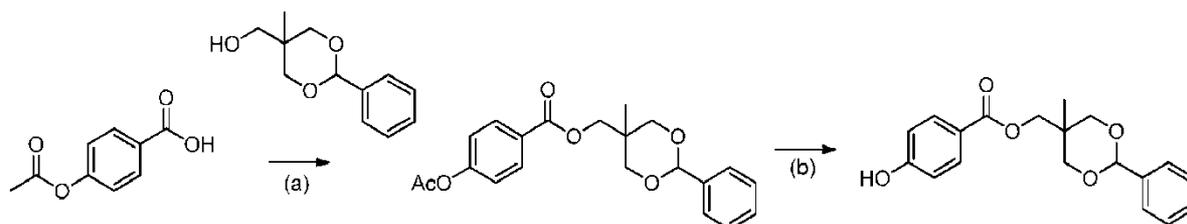
- 5 a) Se disolvió ácido p-hidroxibenzoico (1,081 g, 7,8 mmol) en una mezcla 5:1 de tolueno: THF (50 mL). Se agregaron lentamente a 0°C piridina (0,65 mL, 8,1 mmol) y anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. El disolvente se retiró al vacío. Se obtuvo ácido 4-acetoxibenzoico en rendimiento cuantitativo como un sólido blanco y se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: $M+H^+=181,0$, $M+Na^+=203,0$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 11,9 (br, 1H, COOH), 8,13 (d, 2H, ArH), 7,17 (d, 2H, ArH), 2,31 (s, 3H).
- 10 b) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de HBTU (Procedimiento 1), utilizando ácido 4-acetoxibenzoico (5,245 g, 29,1 mmol), trietilamina (16 mL, 115,0 mmol), HBTU (11,500 g, 30,3 mmol) y glicerol de 1,3-O-bencilideno (6,305 g, 34,9 mmol) en diclorometano anhidro (120 mL). La mezcla bruta se pasó a través de una fina capa de gel de sílice para proporcionar 4-acetoxibenzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo en 77% de rendimiento como un sólido blanco. ESI-MS: $M+Na^+=365,1$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,19 (d, 2H), 7,40 ~ 7,49 (m, 5H), 7,17 (m, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,3~4,1 (m, 4H), 2,31 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168,76, 165,52, 154,55, 137,93, 131,51, 129,12, 128,32, 128,27, 126,08, 121,63, 101,34, 69,07, 66,56, 21,11.
- 15 c) Se siguió el procedimiento general para la desacetilación (Procedimiento 2), utilizando acetato de amonio (13,806 g, 179,2 mmol), 4-acetoxibenzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (7,635 g, 22,0 mmol) en 75% de metanol acuoso (250 mL). Recristalización de DCM y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (Intermediario A) en 75% de rendimiento como un polvo blanco. LC-MS: $M+Na^+=323,1$; 1H NMR (400 MHz, Acetona- d_6): δ (ppm) 7,98 (d, 2H, ArH), 7,30 ~ 7,5 (m, 5H, ArH), 6,96 (d, 2H, ArH), 5,69 (s, 1H, CHPh), 4,92 (m, 1H, COOCH), 4,4~4,2 (m, 4H, $(CH_2O)_2$).
- 20

Intermediario B: 4-hidroxibenzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 25 a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de HBTU (Procedimiento 1), utilizando ácido 4-acetoxibenzoico (4,501 g, 25,0 mmol), (\pm)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (solketal, 3,304 g, 25,0 mmol), trietilamina (10,11 g, 13,91 ml, 100,0 mmol) y HBTU (9,48 g, 25,0 mmol) en DCM anhidro. La mezcla bruta se pasó a través de una fina capa de gel de sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo:hexanos para proporcionar 4-acetoxibenzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo en 37% de rendimiento (2,706 g) como un aceite amarillo claro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 4,50 - 4,26 (m, 3H), 4,20 - 4,01 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).
- 30 b) Se siguió el procedimiento general para la desacetilación (Procedimiento 2), utilizando acetato de amonio (0,599 g, 7,77 mmol) y 4-acetoxibenzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (2,164 g, 7,35 mmol) en 80% de metanol acuoso. El compuesto del título (Intermediario B) se obtuvo en rendimiento cuantitativo (1,96 g) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, Acetona) δ (ppm) 7,97 - 7,85 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 2H), 4,13 (dd, $J = 8,4, 6,5$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Acetona) δ 165,43, 161,84, 131,65, 121,34, 115,16, 109,10, 73,75, 66,03, 64,46, 26,16, 24,72.
- 35

Intermediario C: 4-hidroxibenzoato de (5-metil-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)metilo



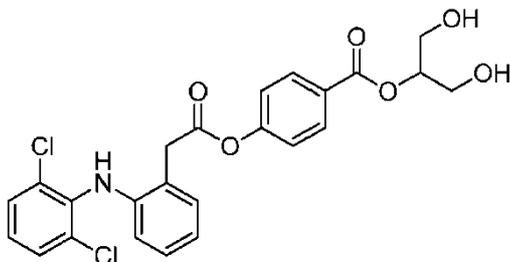
a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de HBTU (Procedimiento 1), utilizando ácido 4-acetoxi benzoico (3,03 g, 16,8 mmol), HBTU (6,30 g, 16,6 mmol), (5-metil-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)metanol (preparado de acuerdo con el método de William et. al., Tetrahedron Lett. 2008, 49, 2091) (3,49 g, 16,8 mmol) y trietilamina (6,76 g, 66,8 mmol) en DCM anhidro (150 mL). La mezcla bruta se pasó a través de una fina capa de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. La posterior purificación mediante el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0% - 50% de EtOAc en éter de petróleo proporcionó 4-acetoxibenzoato de (5-metil-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)metilo (780 mg, 2,11 mmol, 13%). IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2964, 2855, 1759, 1719, 1604, 1506, 1468, 1271, 1194, 1161, 1098, 1015, 914, 760, 700. ¹H NMR (400 MHz): δ (ppm) 0,90 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,74 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,49-7,52 (m, 2H), 8,06-8,10 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz): δ 17,5, 21,3, 34,2, 67,3, 73,6, 102,2, 121,8, 126,3, 127,9, 128,5, 129,2, 131,3, 138,1, 154,5, 165,8, 169,0.

b) Se siguió el procedimiento general para la desacetilación (Procedimiento 2), utilizando acetato de amonio (355 mg, 50,1 mmol) y 4-acetoxibenzoato de (5-metil-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)metilo (340 mg, 0,92 mmol) en 75% de MeOH / H₂O (10 mL) a temperatura ambiente durante 64,5 hrs. El compuesto del título, 4-hidroxibenzoato de (5-metil-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)metilo (Intermediario C) se obtuvo en 93% de rendimiento (280 mg, 0,85 mmol) como un sólido blanco sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz): δ (ppm) 0,90 (s, 3H), 3,73 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,83 - 6,87 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,94 - 7,98 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz): δ 17,4, 34,1, 66,8, 73,5, 102,1, 115,2, 122,8, 126,2, 128,4, 129,1, 131,9, 137,9, 159,8, 166,2.

Síntesis de conjugados de AINE-monómero:

Ejemplo 1:

4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (DCF-PHB-2-MG)



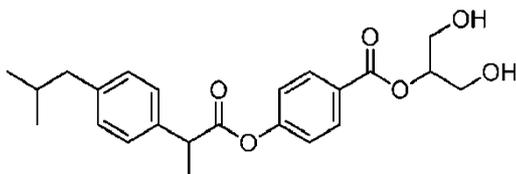
a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3), utilizando diclofenac (4,152 g, 14,0 mmol), DCC (3,713 g, 17,9 mmol), DMAP (0,191 g, 1,6 mmol) y 4-hidroxibenzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (Intermediario A) (4,239 g, 14,1 mmol) en DCM anhidro. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo / hexanos y luego 30% de acetato de etilo / hexanos como eluyente) para proporcionar 4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo en 62% de rendimiento como un sólido blanco. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,32 - 8,05 (m, 2H), 7,64 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,28 (m, 6H), 7,28 - 7,11 (m, 4H), 7,11 - 6,88 (m, 2H), 6,78 - 6,49 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,05 - 4,84 (m, 1H), 4,52 - 4,16 (m, 4H), 4,08 (s, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170,05, 165,47, 154,41, 142,67, 137,68, 131,55, 131,03, 129,45, 129,12, 128,85, 128,32, 126,07, 124,17, 123,56, 122,37, 121,63, 118,62, 101,37, 69,08, 66,58, 38,56. ESI-MS: m/z 581 (1%, M⁺, C₃₁H₂₅³⁷Cl₂NO₆), 579 (4%, M⁺, C₃₁H₂₅³⁷Cl³⁵CINO₆), 577 (6%, M⁺, C₃₁H₂₅³⁵Cl₂NO₆), 543 (3), 541 (5), 280 (14), 279 (24), 277 (32), 214 (68), 121 (100), 105 (33). IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3388, 3361, 2857, 1720, 1453, 1275, 1231, 1162, 1081, 1013, 767, 742.

b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5b), utilizando 4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (3,206 g, 5,5 mmol) y 10% de p/p paladio sobre carbono (0,301 g) en acetato de etilo (55 mL). La mezcla bruta se pasó a través de una fina capa de gel de sílice (50% de acetato de etilo / hexanos y luego 10% de metanol / cloroformo como eluyentes) para proporcionar el compuesto del título, 4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (DCF-PHB-2-MG) en 67% de rendimiento como un sólido blancuzco. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,26 - 7,86 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,23 - 7,09 (m, 3H), 7,07 - 6,88 (m, 2H), 6,70 - 6,48 (m, 2H), 5,14 (p, J = 4,7

Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,94 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,50 (bs, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 170,10, 154,43, 142,66, 137,63, 131,38, 131,03, 129,44, 128,85, 128,41, 127,54, 124,21, 123,48, 122,37, 121,71, 118,59, 75,81, 62,43, 38,53. ESI-MS: m/z 493 (2%, M^+ , $\text{C}_{24}\text{H}_{21}^{37}\text{Cl}_2\text{NO}_6$), 491 (6%, M^+ , $\text{C}_{24}\text{H}_{21}^{37}\text{Cl}^{35}\text{ClNO}_6$), 489 (8%, M^+ , $\text{C}_{24}\text{H}_{21}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_6$), 280 (22), 279 (36), 278 (34), 277 (49), 250 (20), 216 (40), 214 (100), 121 (83). IR ν_{max} (cm^{-1}): 3541, 3326, 2981, 1741, 1703, 1504, 1453, 1302, 1230, 1121, 750.

Ejemplo 2:

4-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)benzoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (IBP-PHB-2-MG)

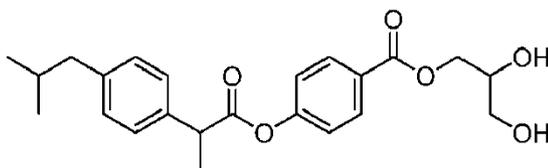


10 a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3), utilizando Ibuprofeno (3,67 g, 0,0178 mol), DCC (4,77 g, 0,0231 mol), 4-hidroxibenzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (Intermediario A) (5,53 g, 0,0184 mol) y DMAP (0,324 g, 2,66 mmol) en DCM anhidro (200 mL). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexanos y luego 30% de acetato de etilo/hexanos como eluyentes) para proporcionar 4-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)benzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo en 71% de rendimiento (5,98 g) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0,90 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,82 (m, 1H), 2,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,92 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 1,6, 13,2$, 2H), 4,39 (dd, $J = 1,6, 13,2$, 2H), 4,94 (p, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,29 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 8,03 (m, 2H).

15 b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5a), utilizando 4-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)benzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (3,00 g, 6,34 mmol) en 80% de ácido acético (100 mL) a 80°C durante 16 h. El compuesto del título, 4-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)benzoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (IBP-PHB-2-MG) se obtuvo en 91% de rendimiento (2,31 g) como un aceite claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 6H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,82 (m, 1H), 2,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,92 (m, 4H), 5,13 (p, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,95 (m, 2H).

Ejemplo 3:

25 4-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)benzoato de 2,3-dihidroxipropilo (IBP-PHB-1-MG)

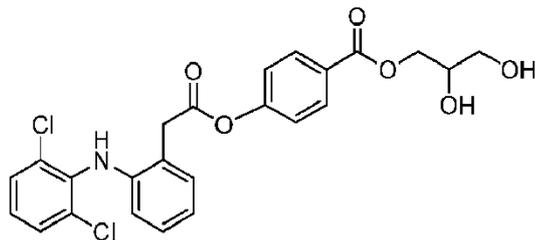


30 a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de BOP-Cl (Procedimiento 4), utilizando ibuprofeno (0,402 g, 1,95 mmol), 4-hidroxibenzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Intermediario B) (0,522 g, 2,06 mmol), BOP-Cl (0,518 g, 2,03 mmol) y trietilamina (0,55 mL, 0,40 g, 3,95 mmol) en DCM anhidro (15 mL). La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0% - 40% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 4-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)benzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo como un aceite incoloro en 75% de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,13 - 7,99 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 4,23 - 4,02 (m, 1H), 3,94 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 8,5, 5,9$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,79, 165,68, 154,86, 141,14, 136,99, 131,35, 129,72, 127,35, 127,31, 121,66, 110,00, 73,78, 66,48, 65,24, 45,42, 45,16, 30,31, 26,86, 25,49, 22,51, 18,57.

35 b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5a), utilizando (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-4-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)benzoato (0,250 g, 0,57 mmol) en 80% de ácido acético acuoso (10 mL). La mezcla se calentó a 40°C durante 4 horas. La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 25% - 100% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en 73% de rendimiento (0,166 g) como un aceite incoloro. ESI-MS: m/z 423,2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,08 - 7,96 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 6,97 (m, 2H), 4,45 - 4,31 (m, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,94 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,69 (ddd, $J = 17,3, 11,5, 4,9$ Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,96 - 1,75 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172,85, 166,28, 154,95, 141,15, 136,93, 131,36, 129,72, 127,30, 127,17, 121,73, 70,39, 65,93, 63,48, 45,41, 45,15, 30,29, 22,50, 18,55.

Ejemplo 4:

4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de 2,3-dihidroxi-propilo (DCF-PHB-1-MG)

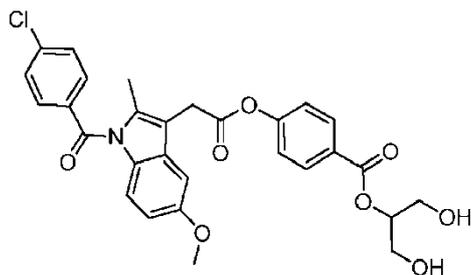


5 a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3), utilizando diclofenac (0,802 g, 2,71 mmol), DMAP (0,022 g, 0,18 mmol), DCC (0,698 g, 3,38 mmol) y 4-hidroxibenzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Intermediario B) (0,688 g, 2,7 mmol) en DCM anhidro (25 mL). La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 5% - 50% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo en 53% de rendimiento (0,764 g) como un aceite incoloro. ESI-MS: m/z 553,0 ([M+Na]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 - 8,03 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 7,06 - 6,90 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 3H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170,21, 165,59, 154,46, 142,80, 137,79, 131,46, 131,16, 129,58, 129,00, 128,54, 127,70, 124,35, 123,66, 122,51, 121,79, 118,73, 110,00, 73,75, 65,32, 60,50, 38,68, 26,86, 25,47, 14,31.

15 b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5a), utilizando 4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (0,700 g, 1,32 mmol) en 80% de ácido acético acuoso (15 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 19,5 h antes de que el disolvente se eliminara a presión reducida. El material bruto se purificó sobre el sistema de cromatografía automatizada utilizando elución en gradiente 15% - 95% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: M+H⁺ = 492,2. ¹H NMR (400 MHz): δ 8,11-8,05 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,02 (td, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz, 2H), 4,38 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 1H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 11,5, 3,9 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,5, 5,8 Hz, 1H).

Ejemplo 5:

4-(2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)benzoato de 1,3-dihidroxi-propan-2-ilo (IND-PHB-2-MG)



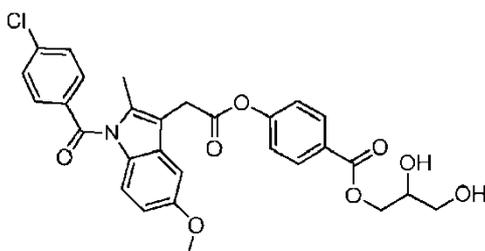
25 a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de HBTU (Procedimiento 1), utilizando indometacina (1,065 g, 2,98 mmol), 4-hidroxibenzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (Intermediario A) (1,094 g, 3,64 mmol), HBTU (1,308 g, 3,45 mmol) y trietilamina (1,62 mL, 1,18 g, 11,6 mmol) en DCM anhidro (50 mL). La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0% - 45% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 4-(2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)benzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo en 52% de rendimiento como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,20 - 8,03 (m, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,52 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 6,70 - 6,42 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,91 - 4,79 (m, 1H), 4,45 - 4,12 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168,73, 168,33, 165,51, 156,17, 154,56, 139,43, 137,90, 136,36, 133,78, 131,56, 131,23, 130,87, 130,42, 129,19, 128,38, 127,66, 126,09, 121,51, 115,08, 111,85, 111,63, 101,40, 101,18, 69,11, 66,63, 55,77, 30,59, 13,44.

30 b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5a), utilizando 4-(2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)benzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (0,365 g, 0,57 mmol) en 80% de ácido acético acuoso (15 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 5 hrs. La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 40% - 100% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título, 4-(2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)benzoato de 1,3-dihidroxi-propan-2-ilo (IND-PHB-2-MG) en 15% de rendimiento como un sólido

amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 - 7,99 (m, 2H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 6,69 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 5,11 (p, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169,03, 168,55, 165,93, 156,34, 154,75, 139,64, 136,59, 133,91, 131,59, 131,53, 131,41, 131,06, 130,60, 129,38, 127,68, 121,76, 115,27, 111,94, 111,77, 101,46, 76,00, 62,44, 55,95, 30,71, 13,62.

Ejemplo 6:

4-(2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)benzoato de 2,3-dihidroxi-propilo (IND-PHB-1-MG)

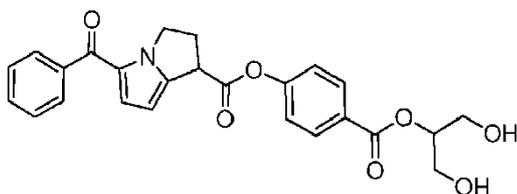


a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de HBTU (Procedimiento 1), utilizando indometacina (0,655 g, 1,83 mmol) 4-hidroxibenzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (Intermediario B) (0,556 g, 2,21 mmol), HBTU (0,703 g, 1,85 mmol) y trietilamina (1,02 mL, 0,742 g, 7,33 mmol) en DCM anhidro (30 mL). La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0% - 50% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar una mezcla de 4-(2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)benzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo y subproductos. La mezcla se utilizó directamente sin purificación adicional.

b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5a), utilizando la mezcla de 4-(2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)benzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo y subproductos en 80% de ácido acético acuoso (5 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 16 hrs. La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 55% - 100% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título, 4-(2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)benzoato de 2,3-dihidroxi-propilo (IND-PHB-1-MG) en 12% de rendimiento como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,15 - 7,96 (m, 2H), 7,78 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 4,56 - 4,32 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (ddd, $J = 17,2, 11,4, 4,9$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,86, 168,46, 166,22, 156,29, 154,73, 139,60, 136,52, 133,86, 131,48, 131,36, 130,99, 130,52, 129,32, 127,41, 121,73, 115,20, 111,91, 111,68, 101,36, 70,42, 66,01, 63,49, 55,89, 13,55.

Ejemplo 7:

5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 4-(((1,3-dihidroxi-propan-2-il)oxi)carbonil)fenilo (KTC-PHB-2-MG)

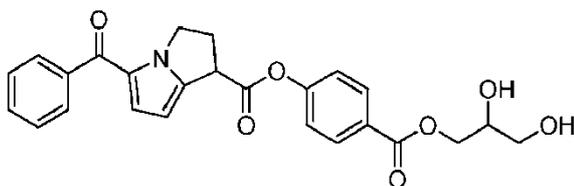


a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3), utilizando ketorolac (1,52 g, 5,95 mmol), DMAP (32 mg, 0,26 mmol), DCC (1,27 g, 6,16 mmol) y 4-hidroxibenzoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (Intermediario A) (1,85 g, 6,16 mmol) en THF anhidro (10 mL). La mezcla se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automática utilizando elución en gradiente 20% - 100% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 5-benzoil-2,3-dihidro-1 H-pirrolizina-1-carboxilato de 4-(((2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)carbonil)fenilo en 45% de rendimiento (1,44 g, 2,68 mmol) como un sólido amarillado. ^1H NMR (400 MHz): δ (ppm) 8,23-8,19 (m, 2H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,25 (dd, $J = 4,0, 0,8$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,65 (ddd, $J = 12,3, 8,5, 5,7$ Hz, 1H), 4,53 (ddd, $J = 12,2, 8,4, 5,8$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 12,8, 0,8$ Hz, 2H), 4,35 (dd, $J = 8,9, 5,6$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 13,0, 1,5$ Hz, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz): δ 185,3, 169,3, 165,6, 154,6, 141,3, 139,3, 138,0, 131,8, 131,7, 129,3, 129,1, 128,5, 128,4, 128,0, 126,2, 125,2, 121,6, 103,5, 101,5, 69,3, 66,9, 47,7, 42,9, 31,0. IR ν_{max} (cm^{-1}): 3062, 2982, 2928, 2857, 1762, 1716, 1675, 1623, 1577, 1505, 1465, 1399, 1269, 1200, 1143, 1118, 1082, 1016, 865, 724, 669.

- b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5a), utilizando 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 4-(((2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)carbonil)fenilo (357 mg, 0,642mmol) en 80% de ácido acético (15 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 25 hrs. La mezcla bruta se pasó a través de una fina capa de gel de sílice (30% de EtOAc / éter de petróleo y luego 10% de MeOH / DCM como eluyentes). Los lavados con MeOH/DCM se concentraron y se secaron al vacío. El residuo se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título, 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 4-(((1,3-dihidroxipropan-2-il)oxi)carbonil)fenilo (KTC-PHB-2-MG) en 35% de rendimiento (105 mg, 0,234 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz): δ (ppm) 2,12 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 1H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,98 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 4,35 (dd, *J* = 8,9, 5,6 Hz, 1H), 4,53 (ddd, *J* = 12,2, 8,4, 5,8 Hz, 1H), 4,65 (ddd, *J* = 12,3, 8,5, 5,7 Hz, 1H), 5,17 (p, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 4,0, 0,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,53-7,57 (tt, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H), 8,10-8,13 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz): δ 30,9, 42,9, 47,7, 62,7, 76,1, 103,5, 121,7, 125,2, 127,7, 127,8, 128,4, 129,1, 131,6, 131,7, 139,2, 141,2, 154,6, 165,8, 169,3, 185,3. IR *v*_{max} (cm⁻¹): 3391, 2934, 1713, 1660, 1607, 1571, 1509, 1493, 1431, 1398, 1272, 1165, 1116, 1048, 892, 769, 725.
- c) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5a), utilizando 4-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)carbonil)fenil-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato (0,3 g, 0,61 mmol) en 80% de ácido acético. La mezcla se calentó a 42°C durante 3h. La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0% - 10% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título, 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 4-((2,3-dihidroxipropoxi)carbonil)fenilo (KTC-PHB-1-MG) en 68% de rendimiento como un aceite amarillo claro. ESI-MS: M+H⁺=450,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,15 - 8,05 (m, 2H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,46 (tt, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 4,0, 0,8 Hz, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 1H), 4,59 - 4,29 (m, 4H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,72 (ddd, *J* = 17,2, 11,5, 4,9 Hz, 2H), 3,18 - 2,84 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 185,32, 169,31, 166,18, 154,6, 141,28, 139,18, 131,71, 131,58, 129,05, 128,36, 127,68, 127,66, 125,22, 121,66, 103,48, 70,42, 66,05, 63,50, 47,68, 42,85, 30,89.

Ejemplo 8:

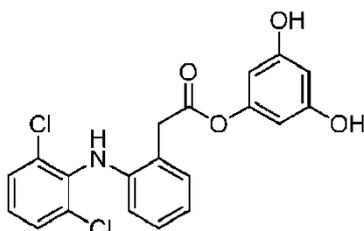
5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato de 4-((2,3-dihidroxipropoxi)carbonil)fenilo (KTC-PHB-1-MG)



- a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de BOP-Cl (Procedimiento 4), utilizando ketorolac (0,399 g, 1,57mmol), BOP-Cl (0,398 g, 1,57 mmol), (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-4-hidroxibenzoato (Intermediario B) (0,395 g, 1,57 mmol) y trietilamina (0,317 g, 0,436 mL, 3,13 mmol) en DCM anhidro (10 mL). La mezcla bruta se purificó mediante el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0% - 5% de MeOH en DCM para proporcionar 4-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)carbonil)fenil-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxilato en 69% de rendimiento como un aceite claro. LC-MS: M+H⁺=490,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 - 7,94 (m, 2H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,57 - 7,39 (m, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 4,0, 0,7 Hz, 1H), 4,65 (ddd, *J* = 12,3, 8,5, 5,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,28 (m, 5H), 4,14 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 3,08 (ddt, *J* = 14,1, 8,5, 5,7 Hz, 1H), 3,00 - 2,86 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 185,25, 169,31, 165,58, 154,48, 141,26, 139,23, 131,68, 131,57, 129,05, 128,42, 128,35, 127,86, 127,69, 125,12, 122,00, 121,58, 110,06, 103,44, 73,78, 66,48, 65,38, 47,68, 42,86, 32,42, 30,90, 26,88, 26,32, 25,50.

Ejemplo 9:

2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 3,5-dihidroxifenilo (DCF-éster de floriglucinol)



- Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3) utilizando diclofenac (0,579 g, 1,95 mmol), DMAP (0,016 g, 0,13mmol), dihidrato de floriglucinol (0,319 g, 1,96 mmol) y DCC (0,510 g, 2,47 mmol)

en DCM anhidro (25mL). La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0% - 50% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título, 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 3,5-dihidroxifenilo (DCF-éster de floroglucinol) ESI-MS: m/z 450,0 ($[M+2Na]^+$) y tris(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato) de benceno-1,3,5-triilo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,45 - 7,22 (m, 5H), 7,15 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,05 - 6,92 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,00 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169,79, 150,98, 142,67, 137,71, 131,02, 129,49, 128,83, 128,38, 124,13, 123,53, 122,40, 118,67, 113,16, 38,43. La mezcla se utilizó sin purificación adicional.

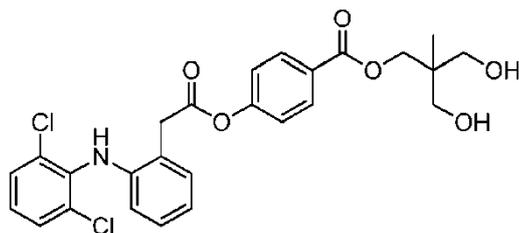
En un método alternativo:

10 (i) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3) utilizando diclofenac (1 eq), DMAP (0,1 eq), 3,5-bis(benciloxi)fenol (preparado utilizando el procedimiento descrito por Stoltz et. al., Org. Lett. 2010, 12, 1224) (1 eq.) y DCC (1,25 eq) en DCM anhidro (25mL). La mezcla se concentra a presión reducida y el material bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente 0-50% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 3,5-bis(benciloxi)fenilo.

15 ii) a una solución de 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 3,5-bis(benciloxi)fenilo en EtOAc se agrega 10% Pd/C. Un balón de hidrógeno se une al sistema y la reacción se agita bajo 1 atm de H_2 a temperatura ambiente hasta que se estima mediante análisis por TLC que la reacción está completa. La mezcla de reacción luego se filtra a través de Celite y se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía instantánea (elución en gradiente 0-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 3,5-dihidroxifenilo.

20 Ejemplo 10:

4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropilo (DCF-PHB-THE)

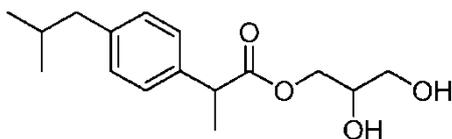


25 a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3), utilizando diclofenac (240 mg, 0,81 mmol), DCC (221 mg, 1,07 mmol), 4-hidroxibenzoato de (5-metil-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)metilo (Intermediario C) (280 mg, 0,85 mmol) y DMAP (9 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de DCM (10 mL) y THF (2 mL). La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 10% - 50% de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de (5-metil-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)metilo en 95% de rendimiento (466 mg, 0,77 mmol) como un aceite viscoso claro. 1H NMR (400 MHz): δ (ppm) 0,90 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,16 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,99 (t, $J = 8,0$ Hz), 7,02 (td, $J = 7,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 6H), 7,49 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J = 8,05-8,09$ (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz): δ 17,5, 34,2, 38,7, 67,3, 73,6, 102,2, 118,8, 121,8, 122,5, 124,4, 126,3, 128,5, 128,6, 129,0, 129,2, 129,6, 131,2, 131,3, 142,8, 154,3, 165,8, 170,3. IR ν_{max} (cm^{-1}): 3339, 3068, 2962, 2855, 1747, 1720, 1600, 1585, 1503, 1455, 1391, 1273, 1024, 1161, 1098, 1017, 969, 917, 866, 756.

35 b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5b), utilizando 4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de (5-metil-2-fenil-1,3-dioxan-5-il)metilo (202,6 mg, 0,334 mmol) y 10% p/p Pd/C (26 mg) en EtOAc (5 mL). La mezcla bruta se purificó sobre el sistema de cromatografía instantánea automatizada utilizando elución en gradiente 0% - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título, 4-(2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)benzoato de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropilo (DCF-PHB-THE) en 59% de rendimiento (102 mg, 0,197 mmol). 1H NMR (400 MHz): δ (ppm) 0,92 (s, 3H), 2,76 (br s, 2H), 3,59 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,66 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,00 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,03 (td, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 2H), 8,06-8,09 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz): δ 17,1, 38,7, 41,3, 67,2, 68,1, 118,8, 121,9, 122,6, 123,7, 124,4, 127,6, 128,6, 129,0, 129,6, 131,2, 131,5, 137,8, 142,8, 154,6, 166,8, 170,3. IR ν_{max} (cm^{-1}): 3350, 2961, 2884, 1747, 1715, 1600, 1584, 1504, 1454, 1414, 1280, 1203, 1160, 1211, 1407, 1020, 969, 918, 867, 764.

40 Ejemplo Comparativo 1 (CE1):

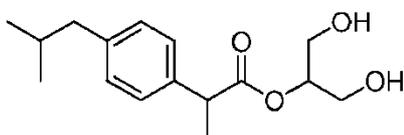
2-(4-isobutilfenil)propanoato de 2,3-dihidroxipropilo (IBP-1-MG)



Se utilizó el método de Davaran y Entezami (J. Bioactive and Compatible Polymers, 1997, 12, 47-58) para proporcionar el compuesto del título, 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 2,3-dihidroxiopropilo (IBP-1-MG) en 30% de rendimiento como un aceite ámbar. LC-MS: $M+H^+=281,1$, $M+Na^+=301,1$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,21 - 4,03 (m, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,73 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,43 (ddd, $J = 11,5, 5,7, 4,2$ Hz, 1H), 2,87 (bs, 1H), 2,55 (bs, 1H), 2,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,89 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175,19, 175,13, 140,81, 137,40, 137,38, 129,44, 127,05, 70,07, 70,04, 65,40, 63,16, 45,03, 44,97, 30,14, 22,33, 18,24. IR ν_{max} (cm^{-1}): 3387, 1733, 1201, 1164, 1054.

10 Ejemplo Comparativo 2 (CE2):

2-(4-isobutilfenil)propanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (IBP-2-MG)



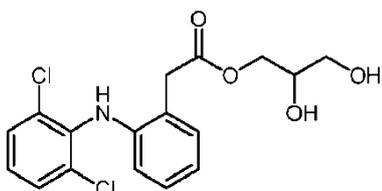
Se investigó el método descrito en Davaran y Entezami para la preparación de IBP-2-MG. Sin embargo, se encontró que IBP-2-MG no podía prepararse utilizando el método indicado. Un método sintético alternativo para la preparación del compuesto del título se desarrolló como se describe a continuación:

a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de HBTU (Procedimiento 1), utilizando ibuprofeno (10,00 g, 48,5 mmol), glicerol de 1,3-O-bencilideno (8,74 g, 48,5 mmol), trietilamina (19,62 g, 194 mmol) y HBTU (18,39 g, 48,5 mmol) en DCM anhidro (250 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10% de EtOAc / éter de petróleo y luego 50% de EtOAc / éter de petróleo como eluyentes) para proporcionar 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo en rendimiento cuantitativo como un aceite incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 3H), 3,79 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 7H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174,77, 140,60, 137,94, 137,39, 129,33, 129,13, 128,31, 127,29, 126,14, 101,29, 68,98, 68,86, 66,15, 45,07, 30,18, 22,41, 18,44. ESI-MS: m/z 368 (11%, M^+ , $C_{23}H_{28}O_4$), 262 (11), 161 (100), 117 (13), 105 (32).

b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5b), utilizando 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (250 mg, 0,678 mmol) y 10% p/p Pd/C (100 mg, 0,094 mmol) en etanol (25 mL). El compuesto del título, 2-(4-isobutilfenil)propanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (IBP-2-MG) se obtuvo como una goma incolora. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,86 (p, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 3H), 3,63 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,79 (bs, 1H), 2,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,36 (bs, 1H), 1,95 - 1,73 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,89 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175,09, 140,91, 137,72, 129,59, 127,10, 75,41, 61,92, 61,83, 45,26, 45,08, 30,25, 22,45, 18,36. IR ν_{max} (cm^{-1}): 3374, 1717, 1201, 1165, 1053, 1031.

Ejemplo Comparativo 3 (CE3):

35 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 2,3-dihidroxiopropilo (DCF-1-MG)



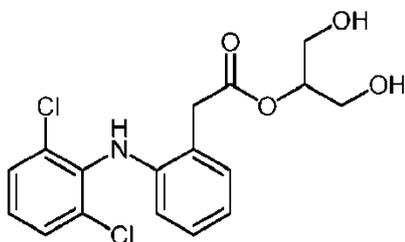
a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3), utilizando diclofenac (10,444 g, 35,3 mmol), DMAP (0,247, 2,0 mmol), solketal (4,50 mL, 36,1 mmol) y DCC (9,107 g, 44,1 mmol) en DCM anhidro (500 mL). El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo / hexanos como eluyente) para proporcionar 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo en 74% de rendimiento como un aceite amarillo claro. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,44 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 1H), 7,04 - 6,78 (m, 3H), 6,67 - 6,38 (m, 1H), 4,45 - 3,97 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,72 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,18, 142,73,

137,79, 130,85, 129,47, 128,83, 128,06, 124,14, 124,02, 122,05, 118,34, 109,84, 73,46, 66,22, 65,46, 38,34, 26,64, 25,35. ESI-MS: m/z 413 (4%, M^+ , $C_{20}H_{21}^{37}Cl_2NO_4$), 411 (21%, M^+ , $C_{20}H_{21}^{37}Cl^{35}ClNO_4$), 409 (30%, M^+ , $C_{20}H_{21}^{35}Cl_2NO_4$), 394 (11), 242 (20), 214 (100), 103 (27). IR ν_{max} (cm^{-1}): 3321, 2985, 2935, 1723, 1588, 1504, 1451, 1371, 1252, 1212, 1147, 1089, 1054, 1000, 837, 770.

- 5 b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5a), utilizando 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (3,466 g, 8,4 mmol) en 80% de ácido acético acuoso a 80°C durante 5 h. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando 50% de acetato de etilo / hexano como eluyente. El compuesto del título, 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 2,3-dihidroxiopropilo (DCF-1-MG) se obtuvo en 71% de rendimiento como un aceite amarillo claro. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,43 - 7,03 (m, 4H), 7,03 - 6,86 (m, 2H), 6,79 (bs, 1H), 6,64 - 6,45 (m, 1H), 4,32 - 4,11 (m, 2H), 4,03 - 3,71 (m, 3H), 3,71 - 3,41 (m, 2H), 3,36 (s, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,76, 142,68, 137,70, 130,88, 129,55, 128,87, 128,13, 124,18, 123,99, 122,07, 118,27, 70,01, 65,96, 65,85, 63,27, 38,32. ESI-MS: m/z 373 (2%, M^+ , $C_{17}H_{17}^{37}Cl_2NO_4$), 371 (13%, M^+ , $C_{17}H_{17}^{37}Cl^{35}ClNO_4$), 369 (20%, M^+ , $C_{20}H_{21}^{35}Cl_2NO_4$), 279 (11), 277 (16), 241 (32), 214 (100), 180 (16). IR ν_{max} (cm^{-1}): 3331, 2951, 1720, 1504, 1451, 907, 728.

Ejemplo Comparativo 4 (CE4):

2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (DCF-2-MG)



- 20 a) Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento de DCC (Procedimiento 3), utilizando diclofenac (11,476 g, 38,7 mmol), DCC (10,013 g, 48,5 mmol), glicerol de 1,3-O-bencilideno (6,997 g, 38,8 mmol) y DMAP (0,250 g, 2,0 mmol) en DCM anhidro (500 mL). La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo / hexanos como eluyente) para proporcionar 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo en 68% de rendimiento como un sólido blancuzco. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,71 - 7,27 (m, 8H), 7,27 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 6,88 (m, 3H), 6,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,26 (dd, $J = 40,1, 12,6$ Hz, 4H), 4,01 (s, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 172,65, 142,88, 137,91, 137,86, 131,09, 129,52, 129,12, 128,90, 128,33, 128,14, 126,10, 124,42, 124,07, 122,19, 118,45, 101,17, 68,92, 66,91, 38,60. ESI-MS: m/z 460 (3%, M^+ , $C_{24}H_{21}^{37}Cl_2NO_4$), 459 (13%, M^+ , $C_{24}H_{21}^{37}Cl^{35}ClNO_4$), 457 (15%, M^+ , $C_{24}H_{21}^{35}Cl_2NO_4$), 242 (11), 214 (100), 103 (15). IR ν_{max} (cm^{-1}): 3320, 2855, 1717, 1504, 1451, 1142, 1080, 908, 728, 697.

- 30 b) Se siguió el procedimiento general para la desprotección de acetal de bencilideno/acetónido (Procedimiento 5b), utilizando 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ilo (3,131 g, 6,8 mmol), 10% de p/p paladio sobre carbono (0,309 g) en acetato de etilo (60 mL). El material bruto se purificó mediante precipitación de 30% de acetato de etilo / hexanos. El compuesto del título, 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (DCF-2-MG) se obtuvo en 71% de rendimiento como un sólido blancuzco. 1H NMR (200 MHz, DMSO) δ (ppm) 7,68 - 7,42 (m, 2H), 7,29 - 6,91 (m, 4H), 6,91 - 6,69 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,90 - 4,62 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,65 - 3,39 (m, 4H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ 171,93, 143,27, 137,57, 131,29, 131,21, 131,05, 129,58, 128,12, 126,32, 123,89, 121,12, 116,33, 76,87, 60,15, 37,72. ESI-MS: m/z 373 (2%, M^+ , $C_{17}H_{17}^{37}Cl_2NO_4$), 371 (12%, M^+ , $C_{17}H_{17}^{37}Cl^{35}ClNO_4$), 369 (18%, M^+ , $C_{20}H_{21}^{35}Cl_2NO_4$), 295 (4), 279 (11), 277, (16), 242 (29), 216 (37)214 (100), 180 (13). IR ν_{max} (cm^{-1}): 3285, 2943, 1708, 1579, 1509, 1450, 1289, 1046, 770, 743.

Preparación de los conjugados de polímero-AINE y sistemas de administración de AINE

- 40 El análisis mediante GPC se llevó a cabo en un sistema de cromatografía líquida Shimadzu equipado con un detector de LS Wyatt Dawn Heleos ($\lambda = 658$ nm), un refractómetro Shimadzu RID-10 ($\lambda = 633$ nm) y un detector de UV-Vis Shimadzu SPD-20A, utilizando tres columnas PLgel idénticas (5mm, MIXED-C) en serie y THF grado HPLC (45°C, 1 mL/min) como fase móvil. Se utilizó el software Astra (Wyatt Technology Corp.) para determinar las características del peso molecular de masa inyectada asumiendo una recuperación de masa del 100%. Nota: algunas muestras proporcionaron un perfil de dispersión de la luz con una alta relación señal/ruido y, por lo tanto, el PM se obtuvo a partir de calibración convencional de poliestireno lineal.

Métodos generales de preparación:

Conjugados de polímero-AINE con estructura principal de poliuretano

Método A1: Los conjugados de polímero-AINE que comprenden una estructura principal de polímero de poliuretano se prepararon mediante adición de diisocianato a una suspensión o solución agitada de un conjugado de AINE-monómero seleccionado (cantidades tales como se indican en la Tabla 1 o Tabla 2) en tolueno seco a temperatura ambiente en un tubo Schlenk bajo una atmósfera de gas inerte (Ar o N₂). A esto se agregó dilaurato de dibutylestano (DBTDL) (catalítico, ~0,1 eq.). El tubo se selló y la masa de la reacción se colocó en un baño de aceite calentado previamente a 80°C. El contenido del tubo se agitó a 80°C durante 16-28 h. El tubo de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados (por ejemplo, DCM, tolueno, tolueno / acetonitrilo) y se agregó a una solución agitada de éter dietílico (DEE) (exceso de 20 veces) en un tubo de centrifuga. La mezcla se centrifugó durante 5 a 10 mins (a 4,4 x 10³ rpm) y el disolvente se eliminó por decantación. El producto se lavó dos veces con DEE colocándolo cada vez en un agitador vorticial durante al menos un minuto y luego la mezcla se centrifugó y el disolvente decantó del residuo. El residuo luego se secó al vacío para obtener el conjugado de polímero-fármaco deseado.

Método A2: Siguiendo el mismo procedimiento que en el Método A1 se utilizó tetrahidrofurano seco (THF) (10%p/p) como el disolvente de la reacción y se calentó a 50°C. Después de que la reacción se completó la solución de la reacción se precipitó en una solución agitada de éter dietílico (DEE) (exceso de 20 veces) en un tubo de centrifuga. La mezcla se centrifugó durante 5-10 mins (a 4,4 x 10³ rpm) y el disolvente se eliminó por decantación. El producto se purificó adicionalmente disolviendo nuevamente el sólido en 1 mL de DCM y luego agregando 47 mL de DEE para provocar la precipitación del sólido que luego se centrifugó y el disolvente decantó del residuo. Este proceso se repitió dos veces. El residuo luego se secó al vacío para obtener el conjugado de polímero-fármaco deseado.

Conjugados de polímero-AINE que comprenden un componente hidrófilo como parte de la estructura principal polimérica

Los métodos descritos a continuación introducen un grupo hidrófilo como un componente hidrófilo en la estructura principal polimérica. El componente hidrófilo se introduce mediante la polimerización de un comonómero hidrófilo con un conjugado fármaco-monómero.

Método B1: Los conjugados de polímero-AINE se prepararon mediante adición de diisocianato (~1,0 eq.) a una suspensión o solución agitada de un conjugado de AINE-monómero seleccionado (X eq.) y un comonómero hidrófilo deseado (Y eq.) en tolueno seco a temperatura ambiente en un tubo Schlenk bajo una atmósfera de gas inerte (Ar o N₂), de forma tal que las cantidades combinadas de conjugado de AINE-monómero y comonómero hidrófilo es 1,0 eq. (X + Y = 1,0) (cantidades tales como se indican en la Tabla 1 o Tabla 2). A esto se agregó dilaurato de dibutylestano (DBTDL) (catalítico, ~0,1 eq.). El tubo se selló y la masa de la reacción se colocó en un baño de aceite calentado previamente a 80°C. El contenido del tubo se agitó a 80°C durante 16-28 h. El tubo de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados (por ejemplo, DCM, tolueno, tolueno / acetonitrilo) y se agregó a una solución agitada de éter dietílico (DEE) en un tubo de centrifuga. La mezcla se centrifugó durante 5 mins y el disolvente se eliminó por decantación. El producto se lavó dos veces con DEE colocándolo cada vez en un agitador vorticial durante al menos un minuto y luego la mezcla se centrifugó y el disolvente decantó del residuo. El residuo luego se secó al vacío para obtener el conjugado de polímero-fármaco deseado.

Método B2: Siguiendo el mismo procedimiento que en el Método B1 se utilizó tetrahidrofurano seco (THF) como el disolvente de la reacción y se calentó a 50°C durante 16-28 h. Cuando la reacción se completó el tubo de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y el disolvente se concentró a presión reducida y la solución de la reacción se precipitó en una solución agitada de éter dietílico (DEE) (exceso de 20 veces) en un tubo de centrifuga. La mezcla se centrifugó durante 5 a 10 mins (a 4,4 x 10³ rpm) y el disolvente se eliminó por decantación. El producto se purificó adicionalmente disolviendo nuevamente el sólido en 1 mL de DCM y luego agregando 47 mL de DEE para provocar la precipitación del sólido que luego se centrifugó y el disolvente decantó del residuo. Este proceso se repitió dos veces. El residuo luego se secó al vacío para obtener el conjugado de polímero-fármaco deseado.

Conjugados de polímero-AINE mezclados con componente hidrófilo

El método que figura a continuación introduce un componente hidrófilo mediante la mezcla de un polímero hidrófilo con un conjugado de polímero-fármaco.

Método C: un conjugado de polímero-AINE preparado de acuerdo con la invención se disuelve en THF o DCM. Se agrega un polímero hidrófilo (como un componente hidrófilo) y la mezcla se agita durante 1 h. El disolvente se retira a presión reducida y el proceso se repite para proporcionar un sistema que contiene un conjugado de polímero-AINE mezclado con un componente hidrófilo.

Preparación de bastoncillos poliméricos

Los conjugados de polímero-AINE o sistemas de administración de AINE preparados de acuerdo con el Método A1, A2, B1, B2 o C se extruyeron por fusión en forma de bastoncillos a una temperatura adecuada y a 5 mL/min

utilizando un microextrusor. La liberación del fármaco in vitro de los bastoncillos poliméricos se evaluó como se describe a continuación.

Conjugados de polímero-AINE

- 5 Los conjugados de polímero-AINE se prepararon con conjugados de monómero-AINE que tienen un AINE conjugado a través de un éster de arilo. Los conjugados de polímero-AINE (preparados con o sin un comonomero hidrófilo) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Conjugados de polímero-AINE preparados con varios conjugados de AINE-monómero y comonomeros

Ejempl o No	AINE	Conjuga do AINE-monóme ro (mg)	Comonóme ro (mg)	Diisociana to (mg)	Método	Comentarios	Temp. de extrusi ón (°C)	Diámetr o de extrusi ón (mm)
11	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (750)	-	ELDI (352)	A1	De color rosa claro PM=28800 Da PDI = 1,437	85	0,7
12	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (100)	-	ELDI (52)	A1	Sólido en forma de escamas blanco PM=57580 Da PDI = 1,245	NA	NA
13	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (101)	PEG 3000 (204)	ELDI (67)	B1	Sólido ceroso de color rosa claro PM=42820 Da PDI = 1,255	NA	NA
14	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (1800)	PEG 3000 (3668)	ELDI (1204)	B1	Sólido rosa claro PM=36880 Da PDI= 1,302	33	1,0
15	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (150)	PEG 3000 (91)	ELDI (82)	B1	Rendimiento: 0,273g	30	1,0
16	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (100)	PEG 3000 (122)	ELDI (61)	B1	Sólido ceroso color rosa PM=41580 Da PDI = 1,193 Rendimiento: 0,25g	28	1,0
17	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (101)	PEG 3000 (611)	ELDI (95)	B1	PM=58080 Da PDI = 1,477	NA	NA
18	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (100)	PEG 200 (61,2)	ELDI (115)	B2	PM=18,2 kDa, PDI = 1,68, Rendimiento = 80 mg	-	-
19	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (100)	PEG 1000 (61,2)	ELDI (60,0)	B2	PM=15,1 kDa, PDI= 1,54, Rendimiento = 112 mg	-	-
20	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (100)	PEG 3000 (61,2)	HDI (37,7)	B2	PM = 10,9 kDa, PDI = 1,20, Rendimiento = 82,7 mg	-	-
21	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (196)	PLGA 1173 (75:25) (159)	ELDI (131)	B1	Mn = 7,01KDa PDI = 1,2 Rendimiento = 0,302g	85	1,0
22	Diclofenac	DCF-PHB-2-MG (184)	PLGA 1175 (47:53) (145)	ELDI (125)	B1	Mn = 7,23KDa PDI = 1,234 Rendimiento =	80	1,0

Ejempl o No	AINE	Conjuga do AINE- monóme ro (mg)	Comonóme ro (mg)	Diisociana to (mg)	Método	Comentarios	Temp. de extrusi ón (°C)	Diámetr o de extrusi ón (mm)
						0,293g		
23	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (201)	PDOO1200 (98)	ELDI (122)	B1	PM=6,422 KDa, PDI=2,08 Rendimiento = 362 mg	85	1,0
24	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (202)	PDOO 700 (57)	ELDI (122)	B1	PM=5,717 KDa PDI=2,022, Rendimiento = 288 mg	80-85	1,0
25	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (200)	PLA876 (117)	ELDI (134)	B1	Mn = 6,62KDa Rendimiento = 0,24g	92	01,0
26	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG(103)	PCLD (70)	ELDI (67)	B1	Mn = 9,8KDa Rendimiento = 0,168g	50	1,0
30	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (100)	PEG 1000 (69)	ELDI (64)	B1	Sólido pegajoso rosa claro PM=52,78 kDa, PDI = 1,208, Rendimiento = 204,5 mg	NA	NA
31	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (101)	PEG 1000 (203)	ELDI (95)	B1	Sólido pegajoso rosa pálido PM= 51,57 kDa, PDI = 1,195, yield = 440 mg	NA	NA
32	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (101)	PEG 1000 (199)	ELDI (92)	B1	Sólido pegajoso rosa pálido PM = 28,11 kDa, PDI - 1,193, yield = 407 mg	NA	NA
33	Diclofenac	DCF- PHB-1- MG	-	ELDI	A1	-		
34	Ibuprofeno	IBP-PHB- 2-MG (100)	-	ELDI (56,5)	A2	PM = 8,95 kDa, PDI = 1,22, Rendimiento: 19,7 mg	-	-
35	Diclofenac	DCF- PHB- 2MG (150)	PEG 3000 (45,8)	ELDI (76,1)	B2	Sólido cristalino amarillento PM= 10,6 kDa, PDI = 1,02, Rendimiento = 159mg	55	1,0
36	Diclofenac	DCF- PHB- 2MG (147)	PEG 3000 (57,6)	ELDI (72,4)	B2	Sólido semicristalino amarillento PM = 7,79 kDa PDI = 1,32 Rendimiento = 168 mg	55	1,0
37	Diclofenac	DCF- PHB-	PEG 3000 (69,1)	ELDI (74,4)	B2	Sólido pegajoso		

Ejempl o No	AINE	Conjuga do AINE- monóme ro (mg)	Comonóme ro (mg)	Diisociana to (mg)	Método	Comentarios	Temp. de extrusi ón (°C)	Diámetr o de extrusi ón (mm)
		2MG (150)				amarillento PM= 13,5 kDa PDI = 1,16		
						Rendimiento = 209 mg		
38	Diclofenac	DCF- PHB- 2MG (144)	PEG 3000 (76,8)	ELDI (72,4)	B2	Sólido pegajoso amarillento PM=12,7 kDa PDI = 1,02 Rendimiento = 168 mg		
39	Diclofenac	DCF- PHB- 2MG (150)	PEG 3000 (91,8)	ELDI (81,7)	B2	Sólido pegajoso amarillento PM = 8,67kDa PDI = 2,00 Rendimiento = 237 mg		
40	Indometaci na	IND-PHB- 2MG (58,6)	PEG 3000 (35,3)	ELDI (26,6)	B2	Sólido suave amarillo PM = 21,1 kDa PDI = 1,64 Rendimiento = 129 mg		
41	Indometaci na	IND-PHB- 1MG (90,0)	PEG 3000 (54,2)	ELDI (40,8)	B2	Sólido suave amarillo PM = 9,83 kDa PDI = amplio Rendimiento = 129 mg		
42	Diclofenac	DCF- PHB-THE (88,0)	PEG 3000 (56,6)	ELDI (42,7)	B2	Sólido marrón muy pegajoso PM = 3,60		
						kDa PDI = 1,29 Rendimiento = 125 mg		
43	Ketorolac	KTC- PHB- 2MG (60,8)	PEG 3000 (45,1)	ELDI (34,0)	B2	Sólido suave marrón PM = 21,7 kDa PDI = 1,29 Rendimiento = 106 mg		
44	Diclofenac	DCF- PHB-THE (76,2)	PEG 3000 (49,0)	HDI (27,5)	B2	Sólido suave blancuzco PM = 6,48 kDa; PDI = 2,46 Rendimiento = 127 mg		
45	Ketorolac	KTC- PHB- 1MG (144)	PEG 3000 (107)	ELDI (80,4)	B2	Sólido suave marrón pálido PM = 5,90 kDa; PDI = 1,25 Rendimiento = 308 µy		
46	Diclofenac	DCF- PHB- 2MG	PEG 3000 (136)	ELDI (103)	B2	Sólido suave marrón pálido Rendimiento =		

Ejempl o No	AINE	Conjuga do AINE- monóme ro (mg)	Comonóme ro (mg)	Diisociana to (mg)	Método	Comentarios	Temp. de extrusi ón (°C)	Diámetr o de extrusi ón (mm)
		(100) y DCF- 2MG (75,5)				318 mg PM = 12,4 kDa, PDI = 1,28		
47	Diclofenac	DCF- Florogluci	PEG 3000 (57,7)	ELDI (43,5)	B2 Utilizand o	Sólido suave rojo amarronado		
		nol (70,0)			DABCO como catalizad or	Rendimiento = 74,8 mg PM = 7,54 kDa, PDI = 1,31		
48	Diclofenac	DCF- PHB- 2MG (142)	PEG 1000 (99,4)	ELDI (88,0)	B2	Sólido pegajoso amarillento Rendimiento = 207 mg PM = 5,29 kDa, PDI = 2,32		
49	Diclofenac	DCF- PHB- 2MG (141)	PEG 200 (109)	ELDI (188)	B2	Sólido pegajoso amarillento Rendimiento = 310 mg PM = 2,24 kDa, PDI = 3,92		
50	Diclofenac	DCF- PHB- 2MG (141,1)	EG (135)	ELDI (558)	B2	Sólido blanco cristalino Rendimiento = 566 mg PM = 10,8 kDa, PDI = 1,61	50	1,0
51	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (105,2)	-	DIVDIP (85,1)	A1	Sólido rojo claro PM = 17 kDa Rendimiento = 120 mg	80	1,0
52	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (150)	EG (19)	HDI (103)	B2	PM = 26,2 kDa, PDI = 1,12	50-60	1,0
53	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (150)	-	HDI (51,5)	A2	PM = 27,4 kDa, PDI = 1,28	60	1,0
54	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (150)	PEG200 (61,2)	HDI (103)	B2	PM = 39,7 kDa, PDI = 1,29	60	1,0
55	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (150)	PEG3000 (91,8)	HDI (56,6)	B2	PM = 76,2 kDa, PDI = 1,13	60	1,0
56	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (150)	PEG1000 (306)	HDI (103)	B2	PM = 32,5 kDa, PDI = 1,08	-	-
57	Ibuprofeno	IBP-PHB- 2-MG (100)	PEG200 (50)	ELDI (113)	B2	PM = 22,7 kDa, PDI = 1,22		
58	Ibuprofeno	IBP-PHB- 2-MG (100)	EG (15,5)	ELDI (113)	B2	PM = 22,1 kDa, PDI = 1,29	50	0,5
59	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (100)	EG (86,1)	ELDI (360)	B2	PM = 9,06 kDa, PDI = 1,53		

Ejempl o No	AINE	Conjuga do AINE- monóme ro (mg)	Comonóme ro (mg)	Diisociana to (mg)	Método	Comentarios	Temp. de extrusi ón (°C)	Diámetr o de extrusi ón (mm)
60	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (100)	-	ELDI (46)	A2	PM = 5,42 kDa, PDI = 1,24	40-63	0,5
61	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (192,9)	GMA (52,8)	ELDI (188,5)	A1	PM = 6,85 kDa, PDI = 1,38	80	1,0
62	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (198,5)	GMA (108,6)	ELDI (285)	A1	PM = 7,89 kDa, PDI = 2,12	75	1,0
63	Ibuprofeno	IBP-PHB- 2-MG (100)	PEG3000 (75)	ELDI (62)	B2	PM = 22,7 kDa, PDI = 1,22	50°C	0,5
64	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (150)	PEG3000 (18,3)	ELDI (74,1)	B1	-		
65	Ibuprofeno	IBP-PHB- 1-MG (121)	PEG3000 (101)	ELDI (76,2)	B2	PM = 10-15 kDa		
66	Diclofenac	DCF- PHB-2- MG (116)	GMH (44,1)	ELDI (107)	B2	PM = 3,93 kDa PDI = 1,11 Rendimiento = 185 mg		

DABCO = 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
GMA = monoacetato de glicerol
GMH = monohexinoato de glicerol = hex-5-inoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo

Conjugados de polímero-AINE comparativos

5 Los conjugados de polímero-AINE comparativos se prepararon con conjugados de monómeros comparativos que tienen un AINE conjugado a través de un éster de alquilo en lugar de un éster de arilo. Los conjugados de polímero-AINE comparativos (preparados con o sin un comonómero hidrófilo) se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Conjugados de polímero-AINE comparativos preparados con conjugados de AINE-monómero y comonómero comparativos

Ejempl o No. (CE)	AINE	Conjugad o AINE- monóme ro comparati vo (mg)	Comonóme ro (mg)	Diisociana to (mg)	Métod o	Comentarios	Temp. de extrusi ón (°C)	Diámetr o de extrusi ón (mm)
CE5	Ibuprofe no	IBP-1-MG (230)	-	HDI (138)	A1	Polímero sólido blanco PM = 21,5 kDa, PDI = 1,42 Rendimiento = 97,7 mg	80	0,5
CE6	Ibuprofe no	IBP-1-MG (230)	etilenglicol (45)	HDI (246)	B1	Polímero sólido blanco PM = 5,25 kDa, PDI= 1,24, Rendimiento = 291 mg	80	0,5
CE7	Ibuprofe no	IBP-1-MG (215)	PEG 200 (153)	HDI (258)	B1	Polímero sólido blanco PM = 4,16 kDa, PDI=1,30, Rendimiento = 272 mg	80	0,5
CE8	Diclofen ac	DCF-2-MG (500)	-	ELDI (315)	A1	PM=185200	125	0,7

Ejemplo No. (CE)	AINE	Conjugado AINE-monómero comparativo (mg)	Comonomero (mg)	Diisocianato (mg)	Método	Comentarios	Temp. de extrusión (°C)	Diámetro de extrusión (mm)
CE9	Diclofenac	DCF-2-MG (100)	-	ELDI (63)	A1	PM = 251.900	NA	NA
CE10	Diclofenac	DCF-1-MG (975)	-	ELDI (647)	A1	PM=60.440 *Antes de precip.	95	0,7
CE11	Diclofenac	DCF-1-MG (975)	-	ELDI (647)	A1	PM=225.700*Después de precip.	95	0,7
CE12	Diclofenac	DCF-1-MG (99,2)	-	HDI (37,8)	A1	PM = 29,18kDa, PDI = 1,232	-	-
CE13	Ibuprofeno	IBP-1-MG (3000)	-	HDI (1799)	A1	PM = 2,75 kDa PDI = 1,18, Rendimiento = 2,009 g (Catalizador = TEA)	-	-
CE14	Ibuprofeno	IBP-1-MG (3000)	PEG200 (2140)	HDI (3600)	A1	PM = 65,2 kDa, PDI = 5,87 Rendimiento = 1,400 g (Catalizador = Cloruro de bencilo)		

Sistema de administración de AINE

5 Un componente hidrófilo se mezcla con varios conjugados de polímero-AINE de la Tabla 2 o conjugados polímero-AINE comparativos de la Tabla 3. En las Tablas 4 y 5 se muestran sistemas de administración de fármaco que comprenden las mezclas.

Tabla 4: Conjugados de polímero-AINE mezclados con el componente hidrófilo

Ejemplo No	AINE	Conjugado de polímero-AINE Ejemplo No (mg)	Componente hidrófilo (mg)	Método	Temp. de extrusión (°C)	Diámetro de extrusión (mm)
67	Diclofenac	Ejemplo 11 (144)	PEG 3000 (300)	C	40-45	1,0

Tabla 5: Conjugados de polímero-AINE comparativos mezclados con el componente hidrófilo

Ejemplo No	AINE	Conjugado de polímero-AINE Ejemplo No (mg)	Componente hidrófilo (mg)	Método	Temp. de extrusión (°C)	Diámetro de extrusión (mm)
CE15	Diclofenac	CE8 (314)	PEG 1000 (117)	C	50	1,0

10 Biodegradación polimérica:

15 El alcance de la biodegradación polimérica puede determinarse gravimétricamente pesando muestras de bastoncillos antes y al final de cada experimento de biodegradación. Se incuba una muestra en solución amortiguadora de fosfato isotónica (IPB), se ajusta hasta alcanzar pH 7,4 utilizando ácido ortofosfórico y que contiene 0,01% de azida de sodio como un conservante, e incuba a 37°C con agitación continua durante un periodo deseado de incubación. Al final del periodo de incubación, la muestra se lava con agua destilada y se seca a un peso constante.

Cálculo de %mol de PEG:

Si un polímero está compuesto por los componentes A, B, C y D, entonces la cantidad de componente A (como % en mol) es

20
$$100 * n(A) / [n(A) + n(B) + n(C) + n(D)]$$

Más específicamente, si un conjugado de AINE-polímero está compuesto por un constructo de fármaco-monómero, un comonómero de diisocianato y un copolímero, la cantidad (mol%) de copolímero presente en los conjugados de AINE-polímero puede definirse como

$$100 * n(\text{copolímero}) / [n(\text{fármaco-monómero}) + n(\text{diisocianato}) + n(\text{copolímero})]$$

5 Y la cantidad (mol%) de PEG presente en los conjugados de AINE-polímero se define como

$$100 * n(\text{PEG}) / [n(\text{fármaco-monómero}) + n(\text{diisocianato}) + n(\text{PEG})]$$

Prueba de residuos:

10 La evaluación de residuos se llevó a cabo para todos los conjugados de polímero-AINE evaluados para la liberación de fármaco in vitro para determinar cuánto fármaco AINE libre (no conjugado) o conjugado de AINE-monómero está presente en el polímero conjugado.

(a) Diclofenac

15 Para cuantificar la cantidad de diclofenac sin reaccionar, diclofenac-monómero o lactama de diclofenac en el conjugado de fármaco AINE-polímero final se disolvió una muestra pesada de manera precisa del conjugado de diclofenac-polímero en 1,0 ml de DMF en un matraz volumétrico de 10,0 mL y se completó el volumen con acetonitrilo. Se diluyeron adicionalmente 5,0 ml de esta solución hasta 10,0 mL con IPB pH 7,4 y a continuación se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 µm y se analizó mediante HPLC.

(b) Ibuprofeno

20 Para cuantificar la cantidad de ibuprofeno sin reaccionar e ibuprofeno-monómero, aproximadamente 10 mg de conjugado de ibuprofeno-polímero se pesaron de manera precisa y se disolvió en 1,0 mL de DMF en un matraz volumétrico de 10 mL y se completó el volumen con acetonitrilo. Se diluyeron 5,0 mL de esta solución hasta 10,0 ml con Milli-Q agua. Una alícuota de la suspensión resultante se filtró con un filtro de 0,45 µm y se analizó mediante HPLC.

(c) Ketorolac e indometacina

25 Para cuantificar la cantidad de AINE sin reaccionar y AINE-monómero, una cantidad conocida del conjugado fármaco AINE-polímero se pesó de manera precisa en un matraz volumétrico de 5 ml, se disolvió en 0,5 ml de DMF bajo sonicación y se completó el volumen hasta 5 ml con acetonitrilo. Esta solución se diluyó 1:1 con H₂O o solución amortiguadora de fosfato isotónica pH 2,5, se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm y se analizó mediante HPLC.

Análisis de los resultados:

30 Los resultados de evaluación de residuos para varios conjugados de polímero-AINE de acuerdo con la invención se muestran en la Tabla 6. Los resultados de evaluación de residuos para varios conjugados de polímero-AINE comparador se muestran en la Tabla 7. Los resultados de la prueba de residuos muestran consistentemente niveles bajos de AINE libre o monómero de AINE sin reaccionar en los conjugados de polímero-AINE. En todos los ejemplos de la invención que se muestran en las Figuras 1 a 13 y que se muestran en la Tabla 9, la liberación del fármaco no puede justificarse por los niveles de AINE residual o monómero de AINE residual y, por lo tanto, debe hacerse a partir de AINE conjugado pendiente de la estructura principal polimérica mediante el éster de arilo.

Tabla 6. Resultado de la evaluación de residuos para conjugados de polímero-AINE

Ejemplo No	AINE	%AINE (p/p)	%monómero (p/p)
61	Diclofenac	0,15	<0,14
17	Diclofenac	0,31	<0,14
13	Diclofenac	0,17	<0,14
15	Diclofenac	<0,11	<0,14
16	Diclofenac	0,19	<0,14
18	Diclofenac	0,31	<0,14
19	Diclofenac	0,19	<0,14
34	Ibuprofeno	<0,20	<0,20

35	Diclofenac	<0,11	<0,14
36	Diclofenac	<0,11	<0,14
37	Diclofenac	<0,11	<0,14
38	Diclofenac	<0,11	<0,14
39	Diclofenac	<0,11	<0,14
40	Indometacina	<0,03	<0,03
41	Indometacina	<0,03	<0,03
43	Ketorolac	0,27	<0,08
44	Diclofenac	0,09	<0,14
45	Ketorolac	0,17	<0,08
47	Diclofenac	<0,11	<0,14
52	Diclofenac	0,36	<0,14
54	Diclofenac	0,39	<0,14
55	Diclofenac	0,26	<0,14
56	Diclofenac	0,65	<0,14
58	Ibuprofeno	<0,20	<0,20
59	Diclofenac	0,12	<0,14
60	Diclofenac	0,19	<0,14
63	Ibuprofeno	<0,20	<0,20

Tabla 7. Resultados de la evaluación de residuos para conjugados de polímero-AINE comparativos

Ejemplo No	AINE	%AINE (p/p)	%monómero (p/p)
CE5	Ibuprofeno	<0,20	<0,20
CE6	Ibuprofeno	<0,20	<0,20
CE7	Ibuprofeno	<0,20	<0,20
CE10	Diclofenac	0,27	<0,16
CE15	Diclofenac	<0,27	<0,16

Procedimiento de liberación de fármaco:

- 5 Siguiendo las pautas de liberación in vitro recomendadas por la Organización Internacional de Normalización [Bhaves Vaghela, Rajan Kayastha, Nayana Bhatt, Nimish Pathak y Dashrath Rathod, Journal of Applied Pharmaceutical Science 01 (03); 2011: 50-56], se suspendieron bastoncillos poliméricos en canastas de alambre que se sumergieron en solución amortiguadora de fosfato isotónica (IPB), ajustada hasta alcanzar pH 7,4 utilizando ácido ortofosfórico y que contiene 0,01% de azida de sodio como conservante, y se incubaron a 37°C con agitación continua. Se retiraron alícuotas de la solución receptora para su análisis mediante HPLC en puntos de tiempo predeterminados hasta que la liberación del polímero dejó de aumentar.

Análisis por HPLC:

La cantidad de AINE o AINE-monómero medido de las muestras tomadas durante la prueba de residuos y muestras tomadas en varios puntos de tiempo durante la liberación de fármaco se cuantificó mediante cromatografía líquida

de alto rendimiento (HPLC) de fase inversa con un detector de absorbancia UV. Las condiciones cromatográficas y longitud de onda de detección utilizadas en cada ensayo se resumen en la siguiente Tabla 8.

Tabla 8.

	Columna	Fase móvil	Tasa de flujo (mL/min)	Longitud de onda (nm)	Tiempos de retención
Ibuprofeno	Partículas de 5 µm de fase inversa unidas a C18, 3,9 (i.d.) x 150 mm	Solución acuosa de acetonitrilo:fosfato disódico de hidrógeno 20 mM (60:40 v/v)	1,0	230	IBP-MG: 3,320 mins, IBP: 5,400 mins IBP-PHB-MG: 6-7 mins
Diclofenac	Partículas de 5 µm de fase inversa unidas a C18, 3,9 (i.d.) x 150 mm	Solución de acetonitrilo:agua:ácido acético (55:45:1)	1,0	275 (diclofenac) y 245 (monómero)	DCF: 6,500 mins DCF-PHG-MG: 7,410 mins
Indometacina	Partículas de 5 µm de fase inversa unidas a C18, 4,6 (i.d.) x150 mm	Acetonitrilo/agua 57:43,0,6% trietilamina, se ajustó hasta alcanzar pH 3,5 con ácido fosfórico	1,0	254	IND: 5,6 min (IND), IND-PHB-MG: 7,0 min
Ketorolac	Partículas de 5 µm de fase inversa unidas a C18, 4,6 (i.d.) x150 mm	acetonitrilo/agua 45:55, 0,6% trietilamina, se ajustó hasta alcanzar pH 3,0 con ácido fosfórico	1,0	313	KTC: 4,5 min, KTC-PHB-MG: 6,7 min

- 5 El método de HPLC de ibuprofeno es una modificación del método descrito por Farrar, H.; Letzig, L.; Gill, M., Journal of Chromatography B 2002, 780 (2), 341-348. El método de HPLC de diclofenac es una modificación del método descrito por Jilani, J. A.; Pillai, G. K.; Salem, M. S.; Najib, N. M., Drug Dev. Ind. Pharm. 1997, 23 (3), 319. El método de HPLC de indometacina es una modificación del método descrito por Singh, A.K., Jang, Y., Mishra, U., Granley, K. J. Chromatograph. B Biomed. Sci. App. 1991, 568(2), 351-361. El método de HPLC de ketorolac es una modificación del método descrito por Flores-Murrieta, F.J., Granados-Soto, V., Castañeda-Hernández, G., Herrera, J.E., Hong, E.. Biopharm. Drug Disposition 1994, 15(2), 129-136.

Liberación del AINE relevante de conjugados de polímero-AINE:

La liberación del AINE in vitro de distintos sistemas poliméricos descritos en las Tablas 2 y 4 se muestra en la Tabla 9 y las Figuras adjuntas y que se describen a continuación.

- 15 La cantidad de AINE liberado se determinó mediante HPLC como se describió anteriormente en los intervalos de tiempo dados en las gráficas que se muestran en las Figuras.

Tabla 9. Resumen de los resultados del estudio de liberación de fármaco para bastoncillos preparados con distintos conjugados de AINE-polímero (ya sea solos o mezclados con un componente hidrófilo) cuando se colocan en solución amortiguadora de fosfato isotónica (pH 7,4) a 37°C.

Ejemplo de polímero No	AINE	Masa de muestra (mg)	Tasa de liberación (µg/24 horas)	Período de estudio (días)
13	Diclofenac	6,2	32,8	8
15	Diclofenac	6,9	26,2	30
16	Diclofenac	5,5	29,9	15
17	Diclofenac	5,8	15,9	4

ES 2 676 837 T3

18	Diclofenac	12,5	10,5	90
19	Diclofenac	9,9	13,1	45
30	Diclofenac	6,0	34,8	15
31	Diclofenac	6,4	29,0	10
32	Diclofenac	5,6	33,5	8
35	Diclofenac	9,6	37,3	15
36	Diclofenac	8,6	37,1	15
37	Diclofenac	10,5	44,9	15
38	Diclofenac	13,3	59,7	15
39	Diclofenac	10,3	51,1	15
40	Indometacina	10,7	30,7	9
41	Indometacina	11,3	31,6	9
43	Ketorolac	9,7	150	9
44	Diclofenac	12,4	79,5	6
45	Ketorolac	10,2	195	6
47	Diclofenac	9,4	19,9	4
52	Diclofenac	7,9	0,55	136
54	Diclofenac	8,9	12,6	91
55	Diclofenac	9,7	61,8	15
56	Diclofenac	7,6	31,3	15
57	Ibuprofeno	7,0	1,48	65
58	Ibuprofeno	5,0	0,19	122
59	Diclofenac	11,7	2,5	113
63	Ibuprofeno	5,5	1,6	122
67	Diclofenac	8,1	0,65	120

Ejemplos comparativos: sin liberación de AINE

5 Una investigación de la liberación del AINE in vitro de varios sistemas poliméricos comparativos descritos en las Tablas 3 y 5 se muestra en la Tabla 10. Los sistemas poliméricos comparativos se preparan con conjugados de AINE-monómero en donde los AINE se conjugan mediante un éster de alquilo.

Tabla 10. Resumen de los resultados del estudio de liberación de fármaco para bastoncillos preparados con varios conjugados de AINE-polímero comparativos (ya sea solos o mezclados con un componente hidrófilo) cuando se colocan en solución amortiguadora de fosfato isotónica (pH 7,4) a 37°C.

Ejemplo de polímero No	AINE	Masa de muestra (mg)	Tasa de liberación (µg/24 horas)	Período de estudio (días)
CE6	Ibuprofeno	6,3	0	60
CE7	Ibuprofeno	5,6	0	60
CE8	Ibuprofeno	8,7	0	30

CE10	Diclofenac	1,0	0	30
CE15	Diclofenac	30,5	0	45

La Figura 1 muestra el efecto de un enlace de éster de arilo y la presencia de un componente hidrófilo en la liberación de AINE. Los datos demuestran que conjugar un fármaco mediante un éster de arilo es una característica esencial de los conjugados poliméricos de la invención, debido a que no se observó liberación de AINE con un polímero-AINE comparativo en donde el fármaco no esté conjugado mediante éster de arilo a la estructura principal polimérica. Los datos también muestran que un componente hidrófilo puede ayudar a alcanzar una liberación inmediata de AINE del conjugado. La liberación del AINE diclofenac también continuó en una tasa sostenida durante la duración del estudio, mientras que no se observa liberación de diclofenac con el ejemplo comparativo.

La Figura 2 muestra el efecto de la conjugación a través de un éster de arilo en la liberación de AINE. Se observó que se liberó AINE del conjugado polimérico de la invención (Ejemplo 60), mientras que no se observó liberación de AINE de los ejemplos comparativos CE10 y CE15, a pesar de que un componente hidrófilo estaba asociado con el CE10.

La Figura 3 muestra la liberación de diclofenac de una serie de conjugados de polímero-AINE de la invención que comprende una estructura principal de poli(uretano-éster) que tiene varios componentes de poliéster. Se observó liberación de AINE con todos los conjugados.

La Figura 4(a) muestra el efecto de un componente hidrófilo en la liberación de AINE. Los conjugados evaluados contienen todos el mismo AINE (diclofenac), el mismo enlace de éster de arilo y se preparan con el mismo comonomero de poliisocianato. Cada conjugado de polímero-AINE incorpora una cantidad diferente de PEG3000 en su estructura principal polimérica, variando de 2,3%mol a 25%mol. La Figura 4(b) muestra que un aumento en el %mol de PEG3000 proporciona una mayor tasa de liberación de AINE y que existe una relación lineal entre la tasa de liberación de AINE y el %mol de PEG3000 incorporado en la cadena polimérica.

La Figura 5 muestra la liberación de AINE de conjugados de polímero-AINE preparados con el éster etílico de diisocianato de lisina y que contienen un grupo hidrófilo de diferente longitud de cadena de segmentos de etilenglicol. Los datos demuestran que la liberación de AINE inmediata se produce independientemente de la longitud de cadena de etilenglicol, con la tasa de liberación de diclofenac aumentando a medida que aumenta la longitud de cadena de polietilenglicol.

La Figura 6 muestra la liberación de AINE de conjugados de polímero-AINE preparados con diisocianato de hexametileno y que contienen un grupo hidrófilo de diferente longitud de cadena de segmentos de etilenglicol. El Ejemplo 55 y Ejemplo 56 muestran constructos de diclofenac-poliuretano-polietilenglicol con diferentes estequiometrías de PEG3000 (polietilenglicol, peso molecular 3000) y PEG1000 (polietilenglicol, peso molecular 1000), respectivamente. La tasa de liberación de diclofenac de estos dos conjugados es muy similar durante el periodo de liberación, pero alcanza diferentes niveles del agotamiento del fármaco debido a las diferentes cargas de fármaco asociadas con la diferencia en estequiometría.

La Figura 7 muestra la liberación de ibuprofeno de conjugados de AINE-polímero que contienen un grupo hidrófilo de diferente longitud de cadena de segmentos de etilenglicol y preparados con el mismo comonomero (el éster etílico de diisocianato de lisina). Los datos muestran que se alcanza la liberación inmediata de AINE.

La Figura 8 muestra la liberación de AINE de un conjugado de AINE-polímero sin ningún componente hidrófilo (Ejemplo 60) y de un sistema de administración de fármaco que comprende un conjugado de polímero-AINE mezclado con un polímero hidrófilo (Ejemplo 67). La adición de un componente hidrófilo facilita la liberación del AINE independientemente de si el componente hidrófilo es incorporado en la cadena polimérica o en combinación con el conjugado de AINE-polímero.

La Figura 9 muestra el efecto de diferentes ésteres de arilo en la liberación de AINE de conjugados de AINE-polímero de acuerdo con la invención. Ambos constructos se prepararon con el mismo AINE (diclofenac), el mismo componente hidrófilo (PEG3000) y el mismo comonomero (éster etílico de diisocianato de lisina). El Ejemplo 47 (5,0%mol, PEG3000) usa floroglucinol para proporcionar el éster de arilo, mientras que el Ejemplo 15 (4,4%mol, PEG3000) usa para-hidroxi benzoato-2-monoglicérido para proporcionar el éster de arilo. La liberación inmediata de diclofenac con liberación de orden cero o cerca de orden cero se observa con ambos conjugados.

La Figura 10 muestra los resultados de liberación de AINE de conjugados de AINE-polímero que tienen diferentes grupos R y son preparados con diferentes comonomeros de poliisocianato. Todos los constructos son realizados a partir del mismo AINE (diclofenac) y mismo componente hidrófilo (PEG3000). El Ejemplo 42 (PEG3000, 5,0%mol) y el Ejemplo 44 (PEG3000, 5,0%mol) tienen el mismo enlace de éster de arilo pero se preparan con diferentes comonomeros de poliisocianato. El Ejemplo 55 (PEG3000, 4,5%mol) y el Ejemplo 39 (PEG3000, 4,4%mol) tienen cada uno el mismo enlace de éster de arilo, aunque el éster de arilo es diferente al que se utiliza en los Ejemplos 42

y 44 y también son preparados con la misma variación de comonomeros de poliisocianato. Se observa la liberación inmediata de diclofenac liberado a tasas similares con todos los conjugados.

5 La Figura 11 muestra la liberación de diferentes AINE de la clase de ácido acético de arilo de varios polímeros conjugados de la invención. Todos los conjugados se prepararon con uno de dos ésteres de arilo, el mismo componente hidrófilo (PEG3000, 4,5 - 5%mol) y el mismo comonomero (el éster etílico de diisocianato de lisina).

La Figura 12 muestra los resultados de liberación de los ejemplos comparativos CE5, CE6 y CE7 en los que el AINE se conjuga mediante un éster de alquilo. Los resultados muestran que los conjugados de polímero comparativos no liberan AINE, mientras que el Ejemplo 63 de acuerdo con la invención libera AINE.

10 La Figura 13 muestra el cambio en la tasa de liberación de AINE en función del pH de la solución receptora. Los datos muestran que la tasa de liberación del fármaco aumenta a medida que el pH de la solución receptora aumenta dentro del rango 6,0 a 8,0. El rango de pH de 6,0 a 8,0 corresponde al rango de pH observado en una herida activa.

Producción de implante

15 El conjugado de polímero-AINE o material que contiene el conjugado de polímero-AINE puede convertirse en un dispositivo de forma adecuada para facilitar su administración. Uno de dichos dispositivos es un implante con forma de bastoncillo capaz de ser alojado dentro del lumen de una aguja con calibre de 20 a 30. El diámetro externo del implante sería aproximadamente 0,6mm a 0,1mm, preferiblemente 0,5 a 0,3mm y más preferiblemente 0,4mm. La longitud del implante puede seleccionarse para administrar la dosis requerida del fármaco,

20 Un método que podría usarse para proporcionar el implante con forma de bastoncillo implicaría la extrusión por fusión, en donde el conjugado de polímero-AINE o material que contiene el conjugado de polímero-fármaco se fuerza a presión y a temperaturas elevadas a través de un troquel para proporcionar una alimentación continua de material con forma de bastoncillo con un diámetro externo de 0,4mm. El material con forma de bastoncillo puede cortarse luego con un cuchillo caliente a intervalos predefinidos para proporcionar el implante final.

25 En un ejemplo se utiliza un extrusor en base a émbolo básico para proporcionar el implante. En primer lugar, un cilindro se carga con el material a extrudir. En un extremo del cilindro hay un troquel con un único agujero con forma cilíndrica de aproximadamente 0,4mm de diámetro desde el cual se extrude el material. En el otro extremo del cilindro hay un émbolo que fuerza el contenido del cilindro a través del troquel a una velocidad constante. El cilindro y el troquel se calientan para asegurar que el material dentro del cilindro y extruido esté en o cerca de su punto de fusión (típicamente mayor que 70°C).

30 En otro ejemplo se utiliza un extrusor de tornillo único para proporcionar el implante. El material a extrudir ingresa a través de una garganta de alimentación (una abertura cerca de la parte trasera del cilindro) y entra en contacto con el tornillo. El tornillo giratorio (normalmente girando hasta 120 rpm) fuerza el material hacia el cilindro que se calienta a la temperatura de fusión deseada del plástico fundido (típicamente mayor que 70°C). Típicamente, las zonas de calentamiento aumentan gradualmente la temperatura del cilindro de la parte trasera (en donde ingresa el plástico) a la frontal (en donde está ubicado el troquel). Esto permite que el material se funda gradualmente a medida que es empujado a través del cilindro y reduce el riesgo de sobrecalentamiento que podría provocar la degradación del polímero. La alta presión y fricción del material dentro del cilindro también aportan calor al proceso. También el extrusor puede operarse en un modo de tasa de flujo constante con la presión cambiada para mantener el flujo del material o el modo de presión constante con la tasa de rotación del tornillo variada para mantener una presión constante. Después de pasar a través del cilindro, el material fundido ingresa al troquel, que le da al producto final su perfil.

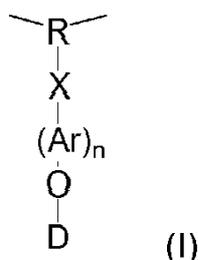
40

El exudado del troquel de cualquiera de estos dos métodos debe enfriarse y esto se logra comúnmente pasando el exudado a través de un baño de agua o una cortina de aire de enfriamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado pendiente de la estructura principal polimérica mediante un enlace éster de arilo entre un grupo de ácido carboxílico presente en el AINE y un sustituyente que contiene oxígeno presente en un grupo arilo asociado con la estructura principal polimérica.

2. Un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con la estructura principal polimérica, en donde el conjugado comprende como parte de su estructura principal polimérica una pluralidad de restos de fórmula (I):



10 en donde:

los grupos X, (Ar)_n, O y D en el resto de fórmula (I) penden de la estructura principal polimérica;

R se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

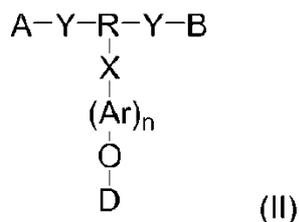
Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

15 D es el residuo del ácido carboxílico de un éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace,

con la condición de que cuando R comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1.

20 3. Un conjugado de polímero-AINE de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el conjugado comprende como parte de su estructura principal polimérica un resto de fórmula (II):



en donde:

25 A y B, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno una estructura principal polimérica biodegradable y están (i) unidos al resto -Y-R(X-(Ar)_n-O-D)-Y- tal como se muestra en la fórmula (II) mediante un resto biodegradable y (ii) opcionalmente, al menos uno de A y B comprende un grupo hidrófilo;

R se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

Y se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en -O-, -C(O)- y -NR^a-, en donde R^a es H o alquilo C₁-C₄;

X es un enlace o un grupo enlazante;

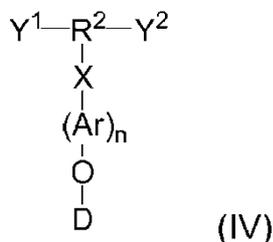
30 Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace,

con la condición de que cuando R comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1.

4. Un conjugado de polímero-AINE que comprende una estructura principal polimérica biodegradable y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) conjugado con la estructura principal polimérica, en donde el conjugado de polímero-AINE se obtiene mediante la polimerización de un conjugado de AINE-monómero de fórmula (IV):



en donde:

Y^1 e Y^2 cada uno independientemente representa un grupo funcional reactivo, o Y^1 e Y^2 juntos forman parte de un grupo cíclico capaz de abrir el anillo;

- 10 R^2 se selecciona del grupo que consiste en un alifático opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo enlazante;

Ar es un arilo opcionalmente sustituido;

D es el residuo del ácido carboxílico del éster formado con un AINE de ácido alcanoico sustituido; y

n es un número entero que se selecciona de 0 y 1 y cuando n es 0 entonces X es un enlace,

- 15 con la condición de que cuando R^2 comprende un alifático opcionalmente sustituido entonces n es 1 y cuando R^2 comprende un arilo opcionalmente sustituido entonces n es 0 o 1;

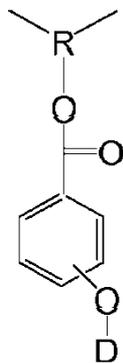
con al menos un monómero que comprende funcionalidad química compatible, opcionalmente en presencia de al menos un comonómero.

- 20 5. Un conjugado de polímero-AINE de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el comonómero está presente y comprende un resto polimérico u oligomérico que se selecciona del grupo que consiste en poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) (PLGA), poli(1,5-dioxepan-2-ona) (PDOO), poli(acetato de glicerol) (PGAc), poli(butirato de hidroxil), poli(fosfato de glicerol), un polímero de aminoácido y un oligómero de aminoácido.

- 25 6. Un conjugado de polímero-AINE de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde n es 1 y X es un grupo enlazante opcionalmente sustituido que comprende un grupo funcional que se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC_6H_4O-$, $-OC(O)[CH_2]_{n'}-$ en donde $n' = 1$ a 5, $-C(O)NR^a-$ y $-NR^aC(O)-$, en donde R^a es H o alquilo C_1-C_4 .

7. Un conjugado de polímero-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el grupo $-X-(Ar)_n-O-$ es $-OC(O)-$ arilo $C_{5-12}-O-$.

8. Un conjugado de polímero-AINE de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el resto de fórmula (I) es:



- 30 9. Un conjugado de polímero-AINE de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la estructura principal polimérica comprende un polímero que se selecciona del grupo que consiste en polímeros de poliéster, polímeros de polianhídrido, polímeros de policarbonato, polímeros de poliamida, polímeros de poliimida, polímeros

5 tiaprofénico, tolmetina, bermoprofeno, ácido buclóxico, isoxepac, ketoprofeno, loxoprofeno, zaltoprofeno, balsalazida, fendosal, olsalazina, ximoprofeno, mesalamina, sulfasalazina, ácido acetilsalicílico, alclofenac, aspirina, benoxaprofeno, acetato de ácido 5-bromosalicílico, cincofeno, diacereína, dipirocetilo, fosfosal, ibufenac, indoprofeno, clometacina, ketorolac, zomepirac, actarit, clonixina, ácido O-acético de salicilamida, diflunisal, ácido gentísico y salsalato.

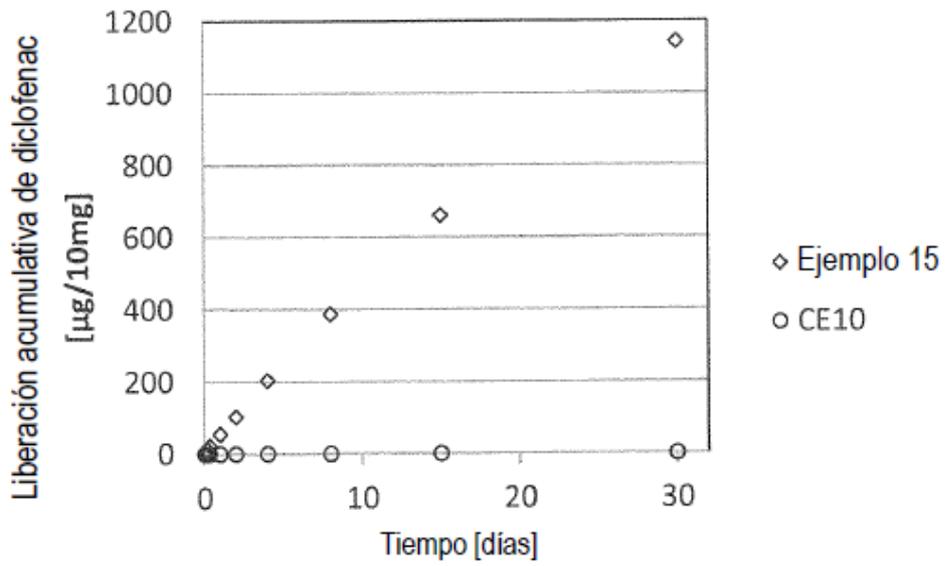


Figura 1

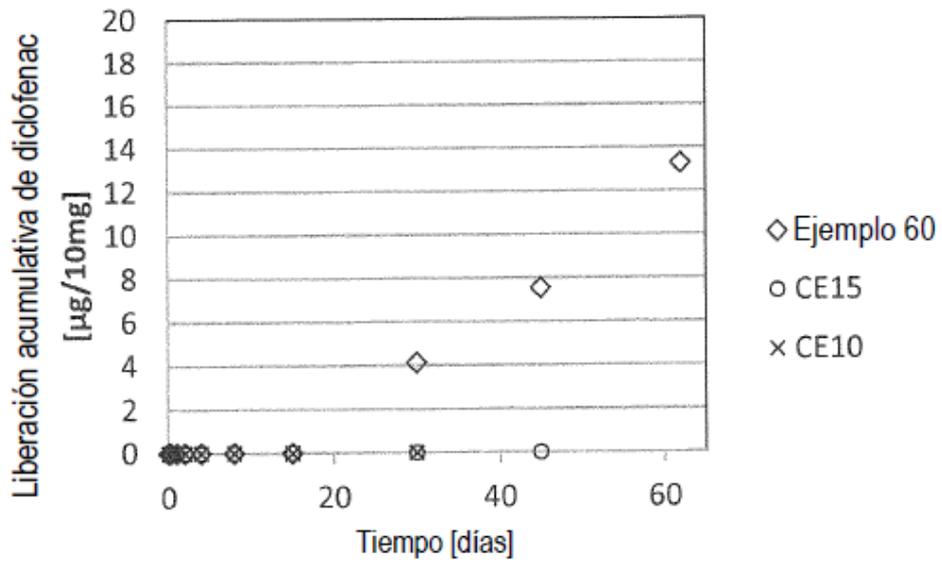


Figura 2

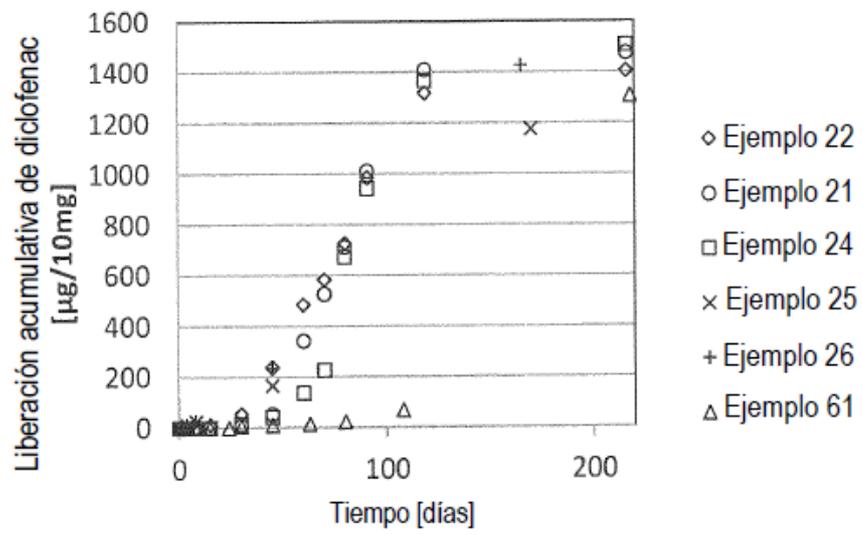


Figura 3

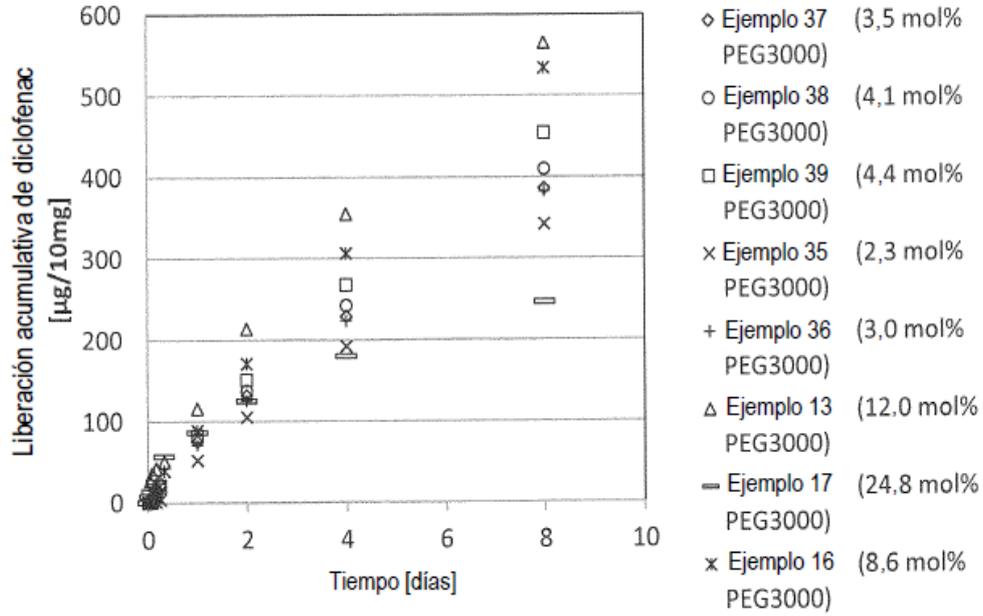


Figura 4(a)

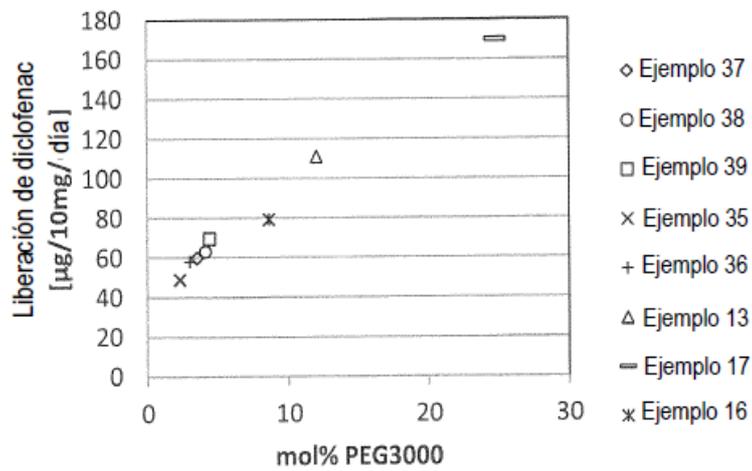


Figura 4(b)

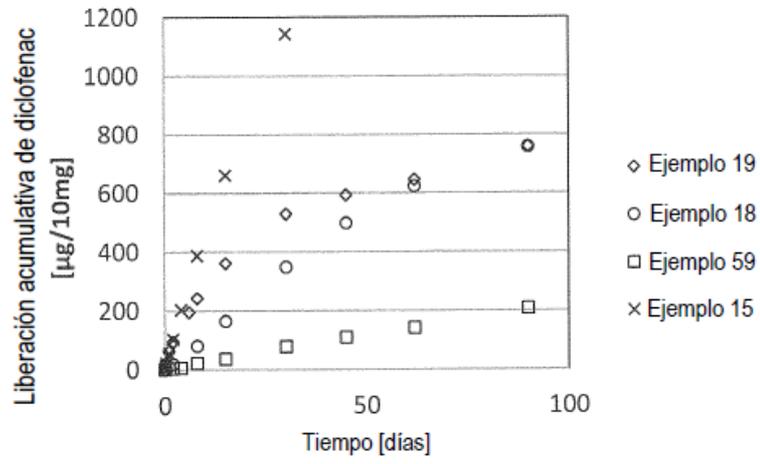


Figura 5

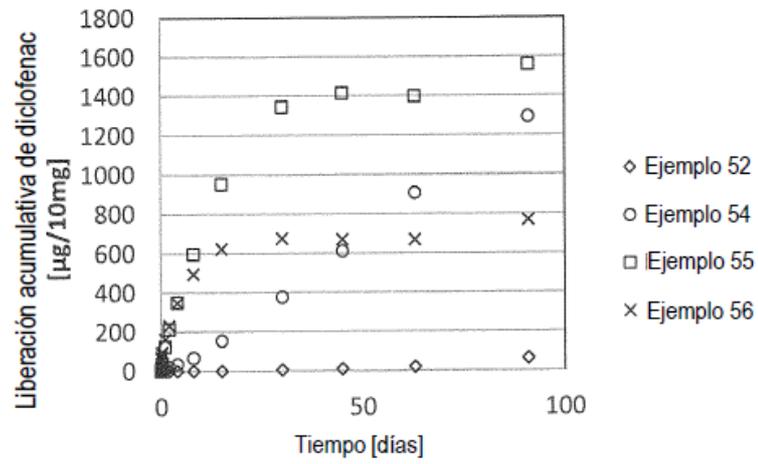


Figura 6

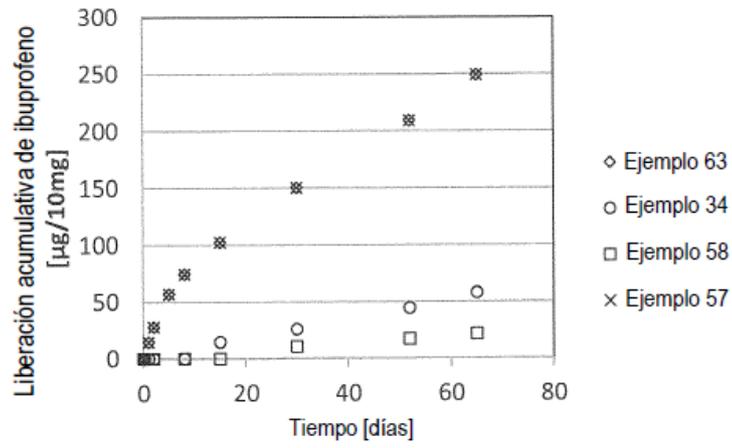


Figura 7

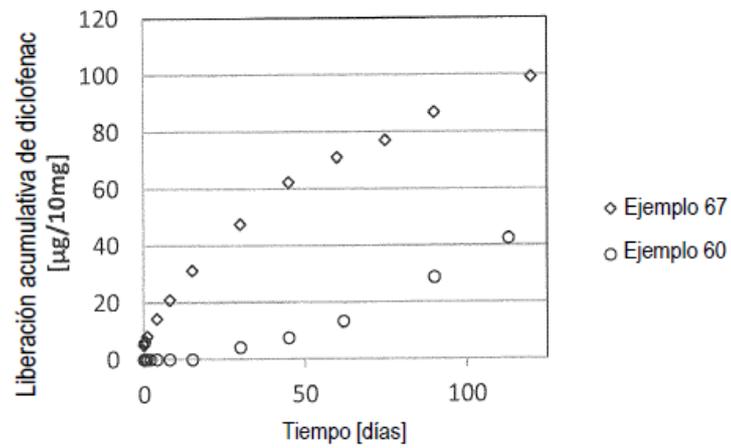


Figura 8

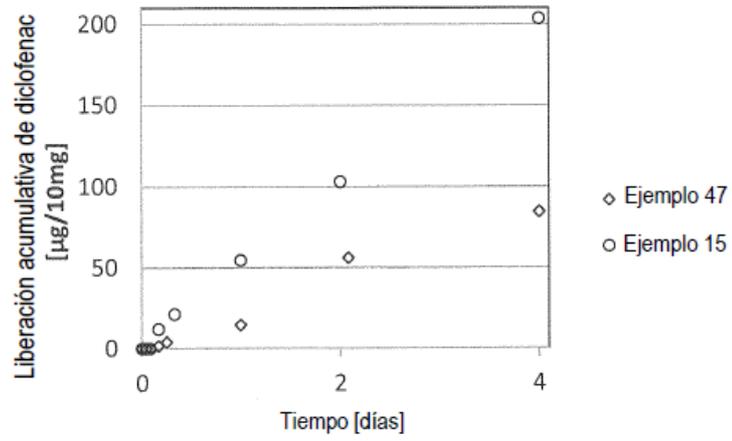


Figura 9

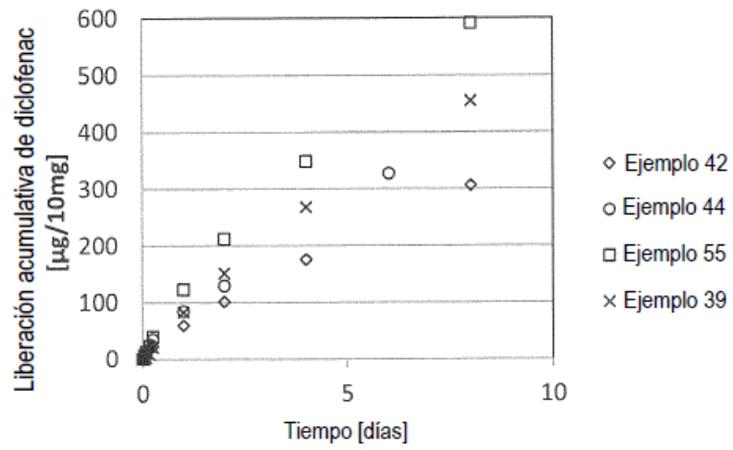


Figura 10

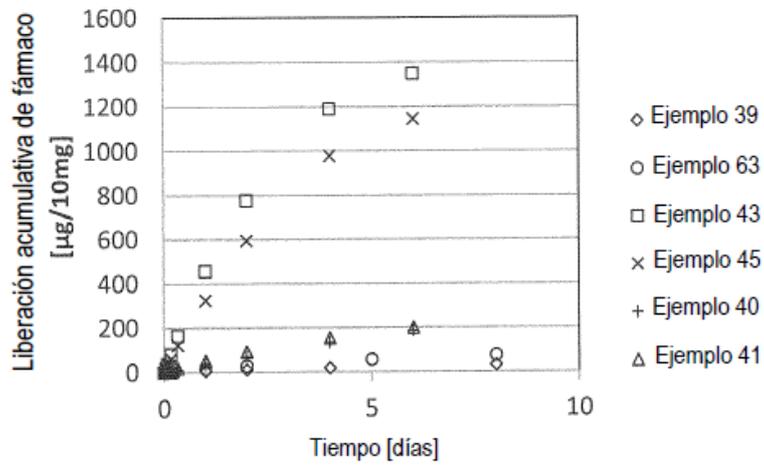


Figura 11(a)

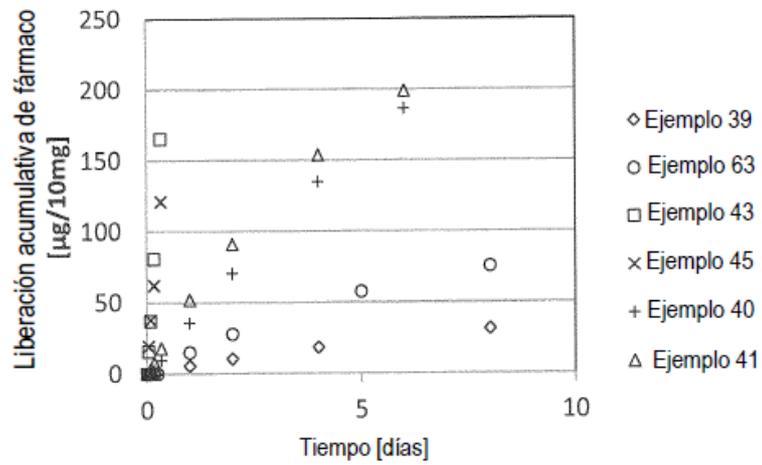


Figura 11(b)

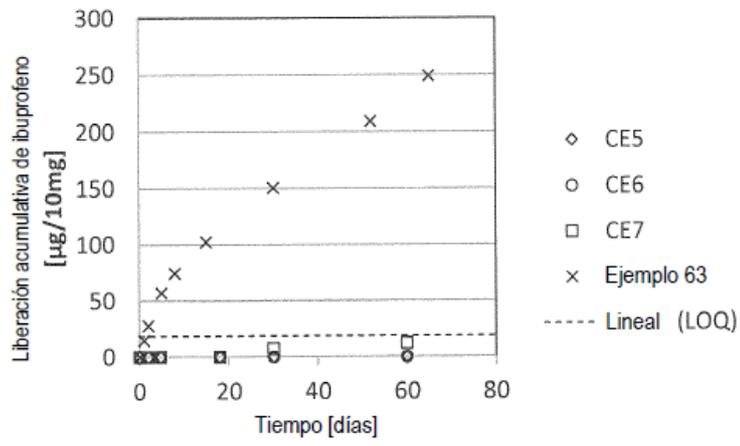


Figura 12

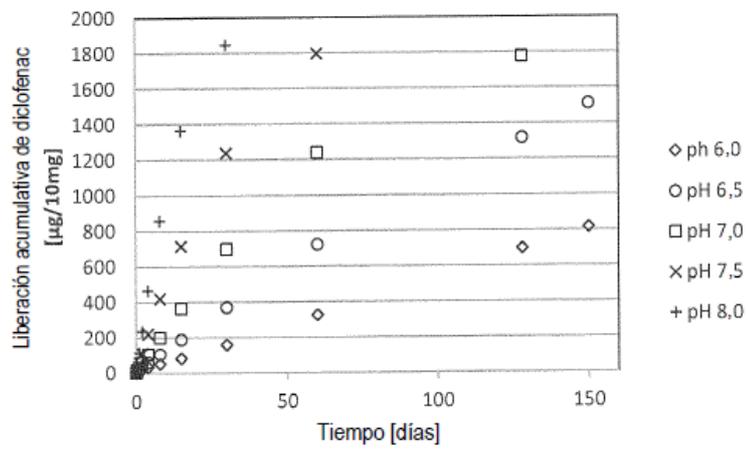


Figura 13