

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 681**

51 Int. Cl.:

C08G 73/00	(2006.01) C08G 69/48	(2006.01)
C08G 65/40	(2006.01) C08G 73/02	(2006.01)
C08G 69/08	(2006.01)	
C08F 220/44	(2006.01)	
A61M 31/00	(2006.01)	
C07C 233/65	(2006.01)	
C07C 235/34	(2006.01)	
C07C 235/52	(2006.01)	
C08G 64/12	(2006.01)	
C08G 63/685	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 14198131 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2944666**

54 Título: **Polímeros fenólicos resorbibles**

30 Prioridad:

03.11.2005 US 733988 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2019

73 Titular/es:

**TYRX, INC. (100.0%)
1 Deer Park Drive, Suite G,
Monmouth Junction, NJ 08852, US**

72 Inventor/es:

**MOSES, ARIKHA;
PULAPURA, SATISH;
SCHWARTZ, ARTHUR;
GE, QING y
SHATOVA, IRENE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 718 681 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

Polímeros fenólicos resorbibles

Campo de la invención

Se describen polímeros con propiedades especializadas para revestimientos de dispositivos médicos. Estos polímeros son degradables hidrolíticamente y se resorben en un año. Estos polímeros se derivan de unidades monoméricas que son relativamente solubles en agua y esta propiedad es la que mejora la capacidad de resorción de los polímeros hasta dentro de 1 año una vez que se produce la degradación hidrolítica. No obstante, los polímeros todavía proporcionan propiedades mecánicas adecuadamente robustas para funcionar como revestimientos de dispositivos médicos. Los polímeros de la invención se basan en modificaciones de la familia de poliarilatos derivada de tirosina.

Antecedentes de la invención

Los difenoles, particularmente los derivados de tirosina, son materiales de partida monoméricos para policarbonatos, poliiminocarbonatos, poliarilatos, poliuretanos y similares biocompatibles. Las patentes U.S. Nros 5,099,060, 5.198.507 y 5.670.602 describen compuestos de difenol derivados de aminoácidos útiles en la preparación de poliarilatos, policarbonatos y poliiminocarbonatos biocompatibles. Los polímeros, por ejemplo, los descritos en las Patentes U.S. Nros 4.980.449, 5.216.115, 5.658.995, 6.048.521 y 6.120.491, y la publicación de solicitud de patente U.S. Núm. 2004/0254334, son útiles como polímeros degradables en general y son particularmente útiles como materiales bioerosionables compatibles con el tejido para usos médicos. La adecuación de estos polímeros para esta aplicación de uso final es, al menos en parte, el resultado de su derivación de difenoles derivados del aminoácido L-tirosina natural.

El documento US 2004/254334 se ocupa del diseño y la optimización de materiales copoliméricos como polímeros especiales para su uso en diversas aplicaciones. Este documento describe particularmente la síntesis de copolímeros de poliarilato y su uso como sustratos de crecimiento celular. El documento US 4 980 449 describe poliiminocarbonatos que tienen un peso molecular promedio superior a 62.300 daltons y métodos de fabricación de los mismos. Basso et al (2000) Tetrahedron: Asymmetry 11(8): 1789-96 describe la preparación de ésteres metílicos de D-4-hidroxifenilglicina y D-fenilglicina utilizando penicilina G acilasa.

Los policarbonatos, en particular, son materiales fuertes, insolubles en agua, más adecuados para usar como implantes estructurales. Los poliarilatos derivados de L-tirosina descritos en las patentes U.S. Núm. Nº 5.216.115, y los copolímeros de bloque de poli (óxido de alquilen) con estos poliarilatos descritos en la patente U.S. Núm. 5.658.995, caracterizan a los grupos de ácido carboxílico protegidos, y estos polímeros tienen una aplicación limitada debido a su lenta velocidad de degradación e hidrofobicidad significativa. Las formas de ácido libre de los polímeros, descritas en las patentes U.S. Núm. 6.120.491 ("la patente '491), en la que, en grados variados, los grupos protectores de éster se han eliminado de las cadenas de ácidos carboxílicos laterales de los difenoles, son menos hidrófobos y exhiben una tasa de degradación aumentada (es decir, escisión del esqueleto) en comparación con sus contrapartes con grupos de ácido carboxílico completamente esterificados. El aumento de la cantidad de difenol de ácido carboxílico lateral contenido dentro de un polímero particular aumenta la hidrofiliidad (absorción de agua) del polímero; sin embargo, su tasa de resorción completa relativa no cambia significativamente. Esto se debe a que el mecanismo de degradación, es decir, la escisión del esqueleto a unidades sucesivamente más pequeñas que contienen difenoles con grupos de ácido carboxílico protegidos con éster, no cambia la solubilidad en agua relativa de las unidades monoméricas esterificadas incorporadas dentro de las cadenas de polímero, ni, en el caso de los poliarilatos derivados de tirosina, cambia la solubilidad en agua relativa de los diácidos con los que se condensan. Por lo tanto, la introducción de una fracción creciente de las cadenas laterales de ácido carboxílico libre solo aumenta la hidrofiliidad del propio polímero. No tiene un impacto significativo en la tasa de resorción de los fragmentos de éster difenol producidos por la degradación del esqueleto del polímero.

Por lo tanto, los dispositivos médicos que comprenden dichos materiales retendrán una parte significativa de su masa durante aproximadamente el mismo período de tiempo que los polímeros descritos en la patente U.S. Núm. 5.099.060, que describen polímeros con unidades monoméricas de difenol que carecen de cadenas laterales de ácido carboxílico. Tales polímeros se resorben completamente solo en períodos de tiempo superiores a 1 año y, en muchos casos, en cerca de 2-2,5 años. Las unidades monoméricas de difenol de estos polímeros son significativamente hidrófobas y tienen baja solubilidad en agua.

La patente '491 describe polímeros formados a partir de una serie similar de unidades monoméricas de difenol pero que contienen unidades repetitivas de los mismos monómeros de difenol generales con cadenas laterales de ácido carboxílico tanto protegidas como no protegidas. La patente '491 enseña que "la incorporación de grupos de ácido carboxílico laterales dentro de la masa de polímero tiene un efecto acelerador drástico y previamente no reconocido sobre la tasa de degradación y resorción del esqueleto polimérico tanto in vitro como in vivo". Sin embargo, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la incorporación de alguna fracción de monómeros de difenol con grupos de ácido carboxílico laterales en el polímero no acelera la resorción global, porque los monómeros con grupos de ácido carboxílico protegidos aún son demasiado hidrófobos para la resorción en escalas

de tiempo deseables. Por ejemplo, un polímero que incorpora un 10% de cadena lateral de ácido carboxílico lateral se degradará (por escisión del esqueleto) a una velocidad más rápida que el que no contiene cadenas laterales de ácido carboxílico lateral, y se producirá cierta resorción, pero esta resorción se debe a la solubilidad en agua de los monómeros de difenol que contienen los grupos de ácido carboxílico laterales. Una vez que este monómero se resorbe, el polímero restante, aunque de menor longitud de cadena, contiene los monómeros de cadena lateral de ácido carboxílico protegidos que son hidrófobos y se resorben a una velocidad muy lenta. La incorporación de una alta fracción de monómero de cadena lateral de ácido carboxílico lateral (por ejemplo, 50% del contenido de monómero de difenol del polímero) crea esencialmente un polímero soluble en agua que se solubiliza y sufre degradación hasta que los fragmentos de cadena de polímero que están enriquecidos en grupos ácido carboxílico lateral protegidos precipitan de la solución. Los monómeros protegidos preferidos en la patente '491 son en realidad los más hidrófobos y, por lo tanto, los más lentos para resorber, es decir, los ésteres de etilo, butilo, hexilo y octilo.

La resorción completa o casi completa del polímero (por ejemplo, al menos 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% o 100%) es importante en el uso de polímeros "biodegradables" en dispositivos médicos. Los polímeros biodegradables y resorbibles se utilizan principalmente para administrar fármacos durante un período de tiempo finito o para cumplir algún otro propósito temporario, tal como el de proporcionar una superficie biocompatible, un crecimiento mejorado del tejido o una resistencia adicional durante la implantación. Los polímeros que no se resorben completamente dejan restos que pueden causar desde inflamación leve y dolor hasta exceso de cicatrices, y en el caso de los implantes cardiovasculares, estos remanentes pueden causar trombosis y posiblemente la muerte del paciente.

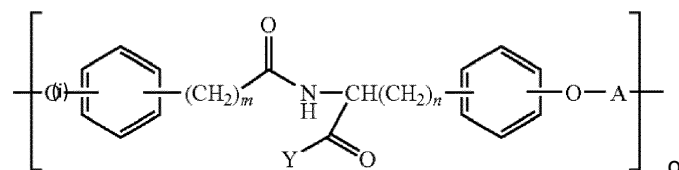
Sumario de la invención

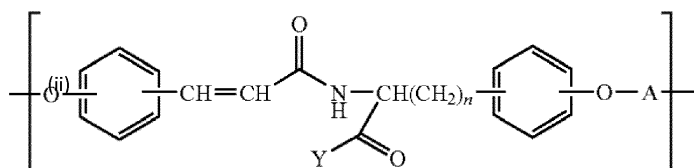
La invención proporciona polímeros con propiedades especializadas, lo que los hace particularmente adecuados para revestimientos en dispositivos médicos implantados, para formar películas para usar su uso con dispositivos médicos, y otros usos que requieren la presencia a corto o plazo definido de una matriz polimérica. Los polímeros de la invención son degradables hidrolíticamente y son resorbidos por el cuerpo dentro de un año. Estos polímeros se derivan de unidades monoméricas que son relativamente solubles en agua y esta propiedad es la que mejora el tiempo de resorción de los polímeros hasta dentro de 1 año una vez que comienza la degradación hidrolítica. No obstante, los polímeros presentan propiedades mecánicas suficientemente robustas para actuar como revestimientos de dispositivos médicos. Los polímeros de la invención se basan en modificaciones de la familia de poliariatos derivada de tirosina.

La presente invención cumple la necesidad de polímeros que se resorben dentro de un año (o los tiempos menores que se puedan desear), a la vez que conservan propiedades útiles (por ejemplo, al menos 1 semana de elución del fármaco, biocompatibilidad y capacidad de revestimiento por pulverización). Se ha encontrado ahora que es posible efectuar una mejor resorción mediante el aumento de la solubilidad en agua de una o más de las partes componentes de las unidades monoméricas de difenol o diácido del polímero. Por lo tanto, la presente invención hace posible modular la velocidad de resorción sin comprometer la velocidad de liberación del fármaco u otras propiedades físicas optimizadas para la aplicación de uso final, mediante componentes que tienen aumento de solubilidad en agua y/o aumento de velocidades de hidrólisis in vivo. Ciertos polímeros de la invención, por ejemplo, pueden liberar un fármaco durante al menos un período de 5 días.

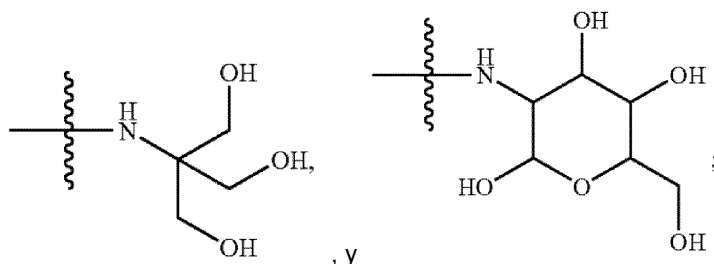
La presente invención también hace posible crear polímeros resorbibles con grupos de ácido carboxílico laterales, que modulan la hidrofiliidad del polímero, así como el tiempo durante el cual las propiedades del polímero permanecen intactas. Esto proporciona una amplia variedad de capacidades de liberación de fármacos, de modo que el polímero se puede adaptar para fármacos hidrófobos e hidrófilos. Esta es una mejora significativa con respecto a los polímeros médicos convencionales, tales como ácido poli(láctico), ácido poli(glicólico), policaprolactona y los poliariatos y policarbonatos fenólicos ejemplificados en la Patente U.S. Núm. 6,120,491. Esta invención permite la optimización independiente de las propiedades útiles de los polímeros, y mejora significativamente la versatilidad y utilidad de los sistemas de polímeros fenólicos conocidos en la técnica, particularmente policarbonatos, poliariatos y poli (iminocarbonatos) fenólicos, y copolímeros de poli (óxido de alquilenos) del mismo.

La presente invención proporciona un polímero que comprende unidades monoméricas que tienen la fórmula





donde m es 0, 1 o 2; n es 0 a 4, e Y se selecciona del grupo que consiste en alquilamino C₁-C₁₈, -NHCH₂CO₂R, -NH(CH₂)_qOR', -NH(CH₂CH₂O)_pR', -NH(CH₂CH₂CH₂O)_pR',



5 donde q es 0 a 4, p es 1 a 5000, y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquilarilo C₈-C₁₄, bencilo y bencilo sustituido; y A se selecciona del grupo que consiste en -CO-, -C(=NH)- y -CO-X-CO-, donde X se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₁-C₁₈, alqueno C₁-C₁₈, arileno C₆-C₁₀ divalente, alquilarilo C₇-C₁₈ divalente, CH₂OCH₂, CH₂-O-(CH₂CH₂O)_sCH₂, (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO (CH₂)_r y (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO (CH₂)_r, donde r es 2 a 4 y s es 1 a 5000.

10 Los polímeros de la presente invención tienen muchos usos y se pueden formar en una variedad de productos, que incluyen, pero sin limitación, dispositivos médicos implantables con tiempos de vida deseados de menos de un año (por ejemplo, barreras de adhesión y mallas quirúrgicas para ayudar a curar heridas), incorporación en dispositivos médicos implantables, y combinación con una cantidad de un compuesto biológicamente o farmacéuticamente activo suficiente para la administración de un fármaco sistémico o específico del sitio efectivos. Ver, por ejemplo, Gutowska et al., J. Biomater. Res., 29, 811-21 (1995) y Hoffman, J. Controlled Release, 6, 297-305 (1987). Un compuesto biológico o farmacéuticamente activo se puede mezclar físicamente con, incrustar o dispersar en un polímero de la invención, o el polímero se puede aplicar como un revestimiento extra de otra capa de fármaco que contiene polímero, donde dicho revestimiento extra retrasa o lentifica la liberación del fármaco. En otros usos y productos, el polímero tiene la forma de una lámina o un revestimiento aplicado a un dispositivo médico implantable, tal como una

15

20 malla de reparación de hernias, un stent o una capa de barrera para la prevención de adherencias quirúrgicas (ver, por ejemplo, Urry et al, Mat. Res. Soc. Symp. Proc, 292, 253-64 (1993).

Otro ejemplo de la presente descripción describe un procedimiento para la administración de fármacos sistémicos o específicos de sitio, mediante la implantación en el cuerpo de un paciente que lo necesita, de un dispositivo de administración de fármacos implantable que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto biológico o farmacéuticamente activo, en una matriz de (o recubierto con) un polímero de la presente invención. La descripción también proporciona un procedimiento para prevenir la formación de adherencias entre tejidos lesionados o reparados quirúrgicamente, mediante la inserción, como barrera entre los tejidos lesionados, de una lámina o revestimiento que comprende un polímero de la presente invención.

25

Breve descripción de las figuras

30 La Figura 1 muestra la degradación con el tiempo de los polímeros de la invención.

La Figura 2 muestra la degradación con el tiempo de los polímeros de la invención.

La Figura 3 muestra la degradación con el tiempo de los polímeros de la invención.

La Figura 4 muestra la degradación con el tiempo de los polímeros de la invención.

La Figura 5 muestra la degradación con el tiempo de los polímeros de la invención.

35 La Figura 6 muestra la degradación con el tiempo de los polímeros de la invención.

La Figura 7 muestra la degradación con el tiempo de los polímeros de la invención.

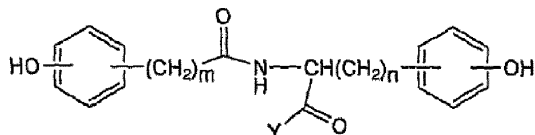
La Figura 8 muestra la degradación con el tiempo de los polímeros de la invención.

Descripción detallada de la invención

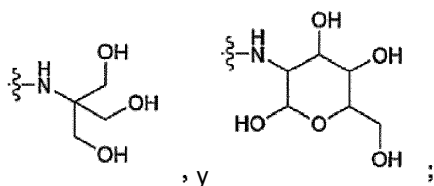
Como se usa en la presente, DTE se refiere al difenol monómero de desaminotirosil-tirosina etil éster; DTBn es el

difenol monómero de desaminotirosil-tirosina bencil éster; DT es el monómero de difenol desaminotirosil-tirosina con un ácido carboxílico libre. Se pueden nombrar otros monómeros de difenol usando un sistema similar. P22 es un polímero producido por condensación de DTE y ácido succínico. P22-10, P22-15, P22-20, etc., representan polímeros producidos por condensación de una mezcla de DTE y el porcentaje indicado de DT (es decir, 10, 15 y 20% de DT) con ácido succínico. Ver la publicación de la solicitud de patente U.S. Núm. 2004/0254334 para una explicación adicional y ejemplos de la nomenclatura de estos polímeros fenólicos.

En la presente memoria se describen unidades monoméricas de difenol que tienen la estructura

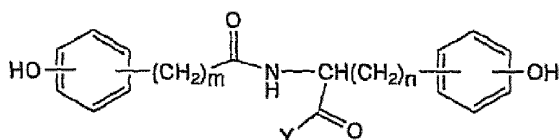


donde m es 0, 1, o 2; n es 0 a 4, e Y se selecciona del grupo que consiste en alquilamino C_1-C_{18} , $-NHCH_2CO_2R'$, $-NH(CH_2)_qOR'$, $-NH(CH_2CH_2O)_pR'$, $-NH(CH_2CH_2CH_2O)_pR'$,

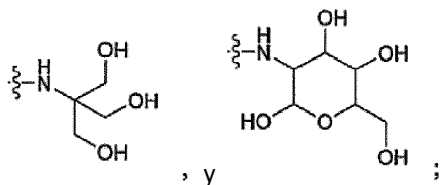


donde q es 0 a 4, p es 1 a 5000, y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquilarilo C_8-C_{14} , bencilo, y bencilo sustituido. Como se usa en la presente, los términos alquilo y alquenilo se refieren a grupos alquilo y alquenilo cadena lineal o ramificada. El término arilo se refiere a grupos fenilo y naftilo que pueden estar sustituidos o no sustituidos con halógeno, metoxi, alquilo, y similares. El término alquilarilo no se refiere a grupos arilo que tienen sustituyentes alquilo; se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente arilo. El bencilo sustituido se refiere a grupos bencilo sustituidos con uno o más halógenos, grupos metoxi, grupos nitro, grupos alquilo y similares. Los grupos bencilo sustituidos conocidos en la técnica por ser adecuados para usar como grupos protectores para éteres y ésteres se incluyen, pero sin limitación grupos 4-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, y 2-nitrobencilo.

También se describen unidades monoméricas de difenol que tienen la estructura

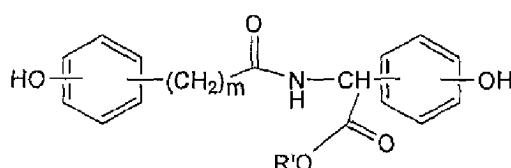


donde n es 0 a 4; e Y se selecciona del grupo que consiste en alquilamino C_1-C_{18} , $-NHCH_2CO_2R'$, $-NH(CH_2)_qOR'$, $-NH(CH_2CH_2CH_2O)_pR'$,



donde q es 0 a 4, p es 1 a 5000 y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquilarilo C_8-C_{14} , bencilo, y bencilo sustituido.

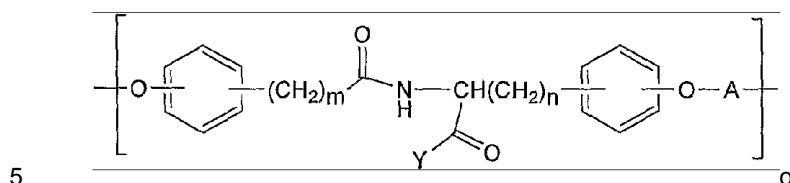
También se describen en la presente memoria unidades monoméricas de difenol que tienen la estructura



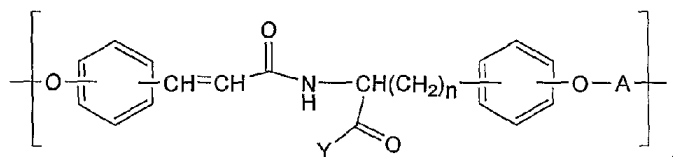
donde m es 0, 1 o 2; y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} , alquilarilo C_8-

C₁₈, bencilo y bencilo sustituido

A través de la copolimerización de las unidades monoméricas de difenol descritas anteriormente con fosgeno, bromuro de cianógeno o un diácido apropiado, mediante procedimientos conocidos en la técnica, la invención proporciona polímeros que comprenden unidades de monómero que tienen la fórmula

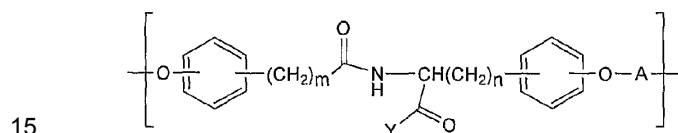


la fórmula

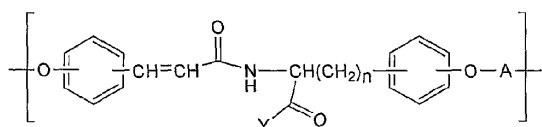


10 En estos polímeros, m, n, e Y y R' son como se definieron anteriormente, y A se selecciona del grupo que consiste en -CO-, -C(=NH)-, y -CO-X-CO-. En estos polímeros, X se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁-C₁₈-, alquilenilo C₁-C₁₈-, arileno C₆-C₁₀ divalente, alquilarilo C₇-C₁₈- divalente, CH₂OCH₂, CH₂O(CH₂CH₂O)_sCH₂, (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r, y (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r, donde r es 2 a 4 y s es 1 a 5000. En realizaciones específicas de los polímeros de la invención, Y es preferiblemente NHCH₂CO₂R'.

En ciertas realizaciones, los polímeros de la invención como se han descrito anteriormente, comprenden además unidades monoméricas independientemente que tienen la fórmula



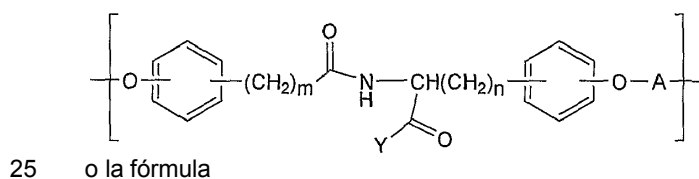
o la fórmula



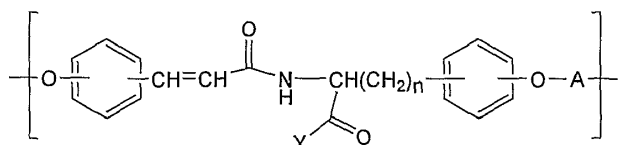
donde m, n y A son como se definen en la reivindicación 1, e Y es OH o O-bencilo.

20 En realizaciones preferidas de estos polímeros, A es -CO-X-CO-, y entre 0,1% y 99,9% de los restos X son (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r y/o (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r. El intervalo es preferentemente de 1% a 99%, más preferentemente de 10% a 80%. Con máxima preferencia, de 20% a 50% de los restos X son (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r y/o (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r.

En ciertas realizaciones preferidas, entre el 1% y el 50% de las unidades monoméricas tienen la fórmula



o la fórmula

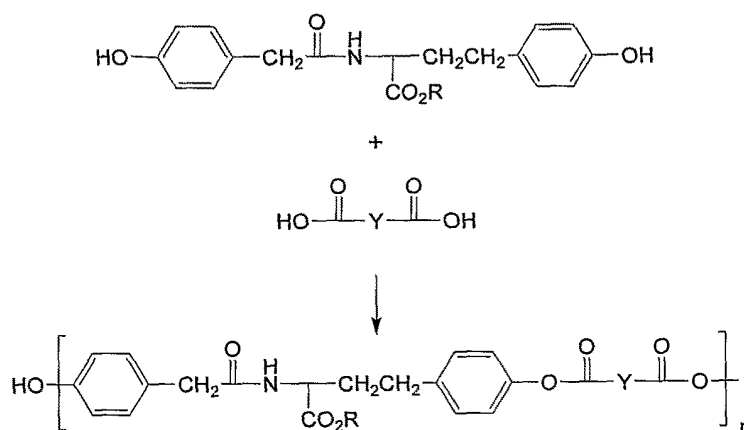


donde Y es OH u O-bencilo. El intervalo es más preferiblemente de 5% a 40%, y más preferiblemente de 10% a

30%.

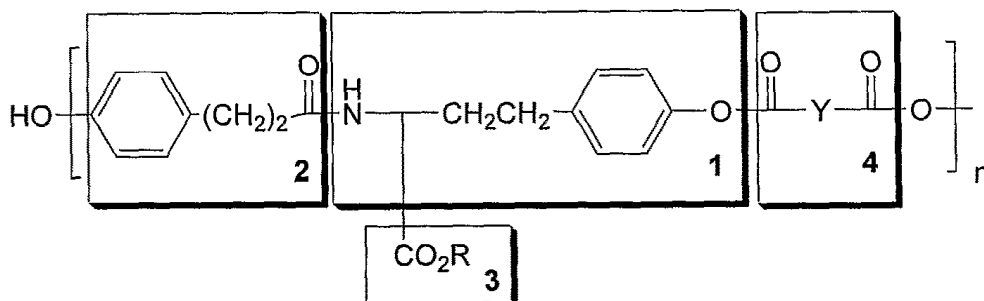
Particularmente preferidos son los polímeros en los que A es $-\text{CO}-\text{X}-\text{CO}-$ y X es $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s\text{CH}_2$, con s que es 0 a 200.

- 5 Los polímeros de la presente invención se pueden formar por reacción de las unidades monoméricas de difenol de la invención con un diácido o con fosgeno, de este modo se forman poliarilatos y policarbonatos, respectivamente. Un diagrama esquemático de la reacción del DTE monomérico de difenol con un diácido se muestra en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

- 10 Los compuestos de la invención son aquellos en los que los restos "iniciales" designados como posiciones 1-4 a continuación se reemplazan con uno o más restos que son más hidrófilos o más solubles en agua, como se ilustra en las Tablas 1 y 2 a continuación.



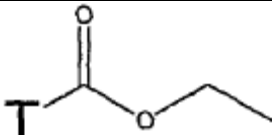
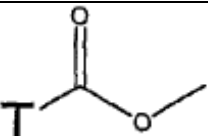
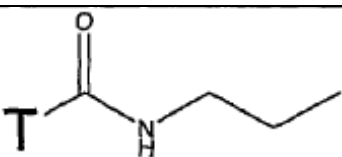
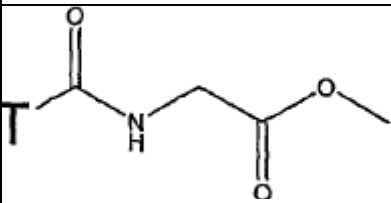
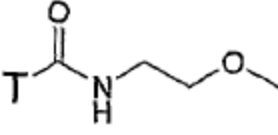
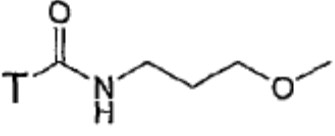
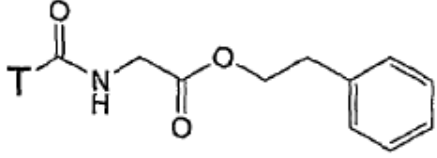
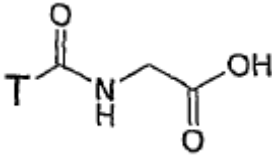
- 15 Por lo tanto, los polímeros de la invención tienen al menos una de las posiciones 1-4 modificadas, pero también pueden tener 2 posiciones, 3 posiciones o las cuatro posiciones modificadas. Se contempla cualquier permutación de cambios en las 4 posiciones, siempre que se realice al menos un cambio y que al menos un cambio en un resto lo haga más soluble que su resto inicial correspondiente. En el caso de la posición del éster (posición 3), el cambio puede introducir un grupo saliente mejor que el etanol. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, al menos un resto en una de las posiciones es más soluble en agua que su resto inicial; en la posición 3, el resto también puede ser un grupo saliente mejor que el etanol, o de otro modo ser más sensible a la hidrólisis en las condiciones de uso. A modo de ejemplo, las amidas pueden ser más sensibles a la hidrólisis in vivo que los ésteres etílicos, debido a la acción de las proteasas.

- 25 Los restos de partida son los siguientes: posición 1, tirosina (T); posición 2, desaminotirosina (D), posición 3, etil éster (E); posición 4, succinato (S o succinato). Es conveniente nombrar las familias de polímeros de acuerdo con las cuatro posiciones para que el "polímero de partida" sin cambios de restos sea el succinato DTES o DTE (cabe señalar que esto es distinto del DTE, cuando DTE se refiere a la unidad monomérica de difenol). Se usan letras individuales o nombres de mitades. Por lo tanto, los ejemplos de familias de polímeros incluyen glutarato de BTE, glutarato de DTM, succinato de DTM y similares. Las letras individuales para cada resto como se usa en la presente se muestran en las Tablas 1 y 2. En la Tabla 1, la T en negrita se usa como una abreviatura para representar el resto de la molécula.

Las familias de polímeros preferidas de la invención se proporcionan en la Tabla 3 a continuación y no incluyen todas las posibles permutaciones que se producen al combinar las cuatro posiciones. Sin embargo, todas estas permutaciones son contempladas por la invención.

Los polímeros de la presente invención tienen preferiblemente de 0,1 a 99,9% de monómero de difenol DT o de 0,1 a 99,9% de diácido de PEG para promover el proceso de degradación. El uso de uno o ambos procedimientos, es decir, la incorporación de DT y/o un diácido de PEG (ver ejemplos en la tabla a continuación), está dentro del alcance de la invención, y se puede usar con cualquiera de las familias de polímeros de la invención.

5 Tabla 1

Nombre químico (Abreviatura para familia de polímero)	Cambio de sitio DTE succinato	Solubilidad en agua	
Etil éster (E)	Sitio 3: ninguno		
Metil éster (M)	3		
Propil amida	3		
Metil éster de glicina amida	3		
2-metoxietil amida	3		
3-metoxipropil amida	3		
Bencil éster de glicina amida	3		
Glicina amida	3		

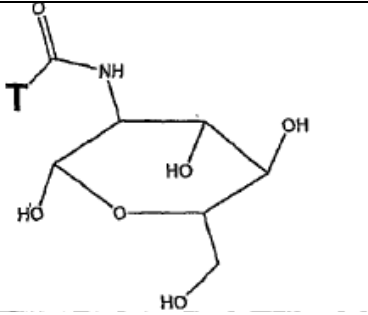
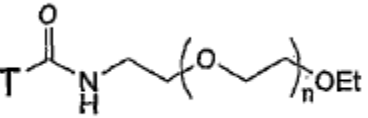
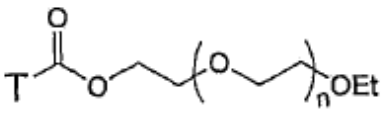
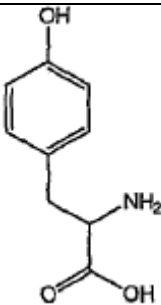
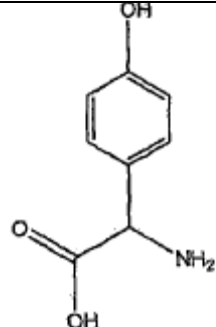
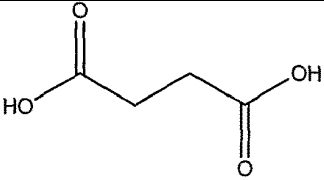
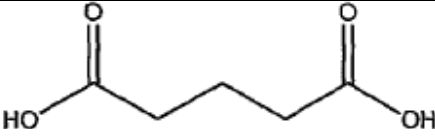
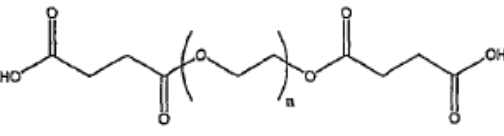
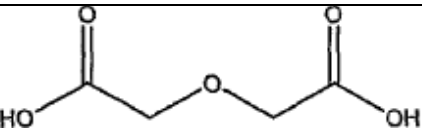
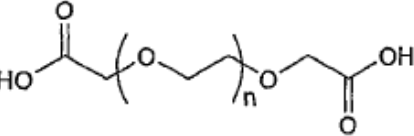
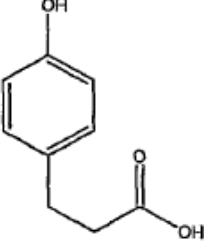
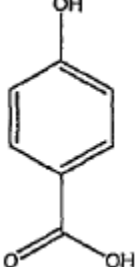
Glucosamina amida	3		
PEG amida (n =1-5000)	3		
PEG éster (n =1-5000)	3		
Tirosina (T)	Sitio 1: ninguno	0,45 mg/mL	
Hidroxifenil glicina	1	5	

Tabla 2

Elementos básicos	Cambio de sitio del polímero	Solubilidad en agua	Diferencia de solubilidad	
Ácido succínico	0	76	0	
Ácido glutárico	4	640	9	
PEG diácido a 0,01-99% (succinato PEG, n = 1-500)	4	Soluble en agua	Mayor de 8; depende de la cantidad de PEG incorporado en el esqueleto	
Ácido diglicólico	4	Soluble en agua	Mayor de 10	
bis(carboximetil)PEG (N = 250 - 600)	4	Soluble en agua	Mayor de 10	
DAT	0	1,63		
Ácido 4-hidroxibenzoico	2	8	4	

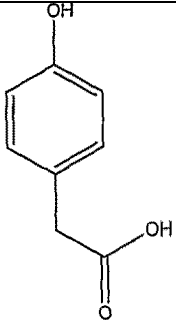
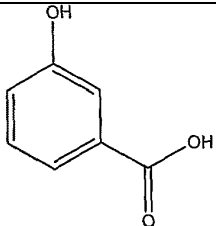
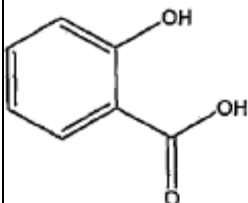
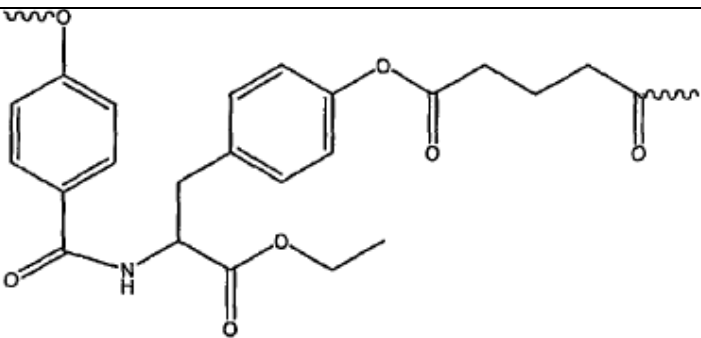
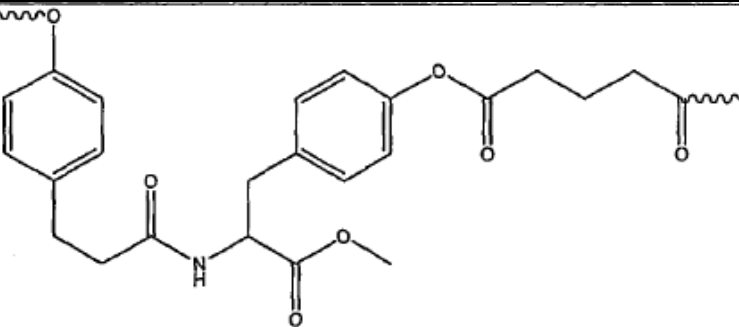
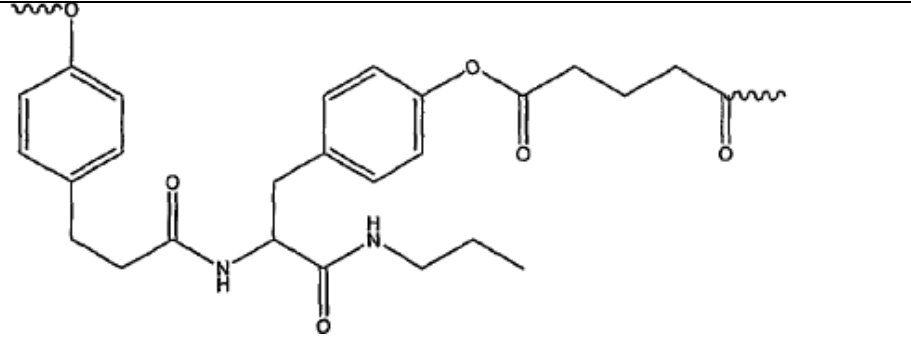
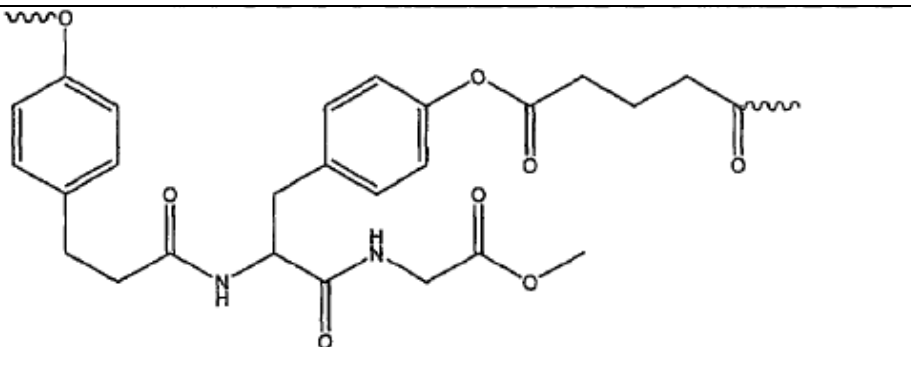
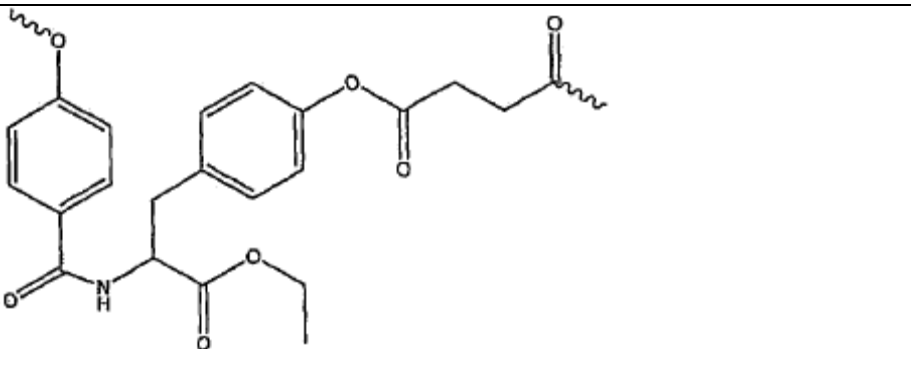
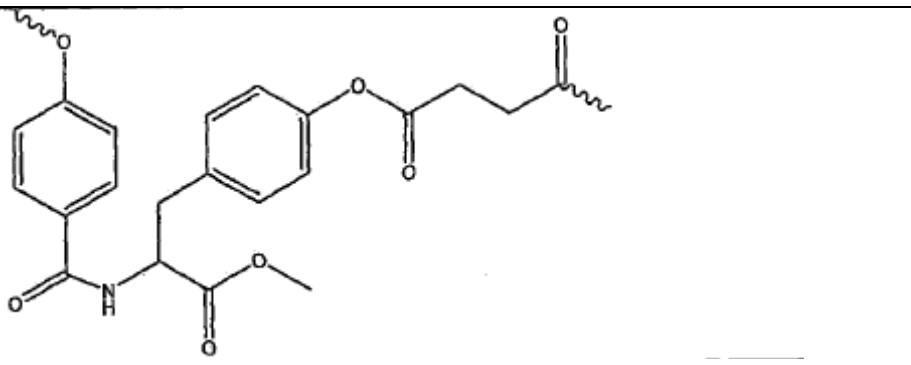
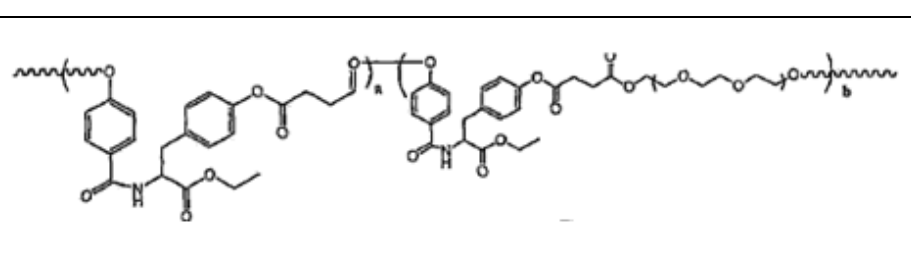
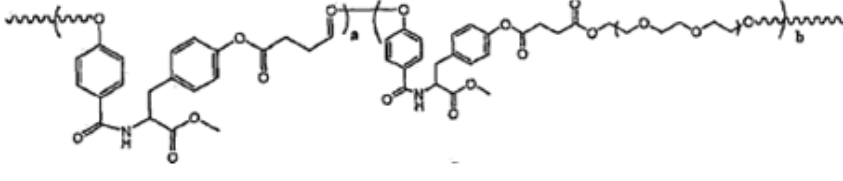
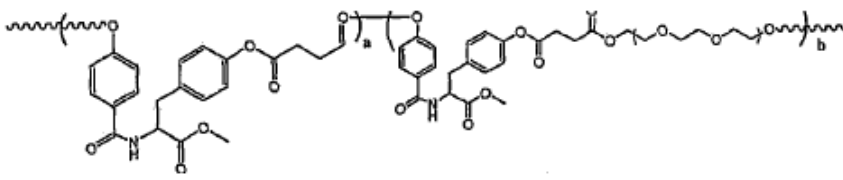
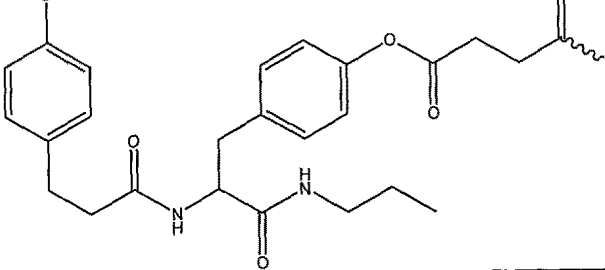
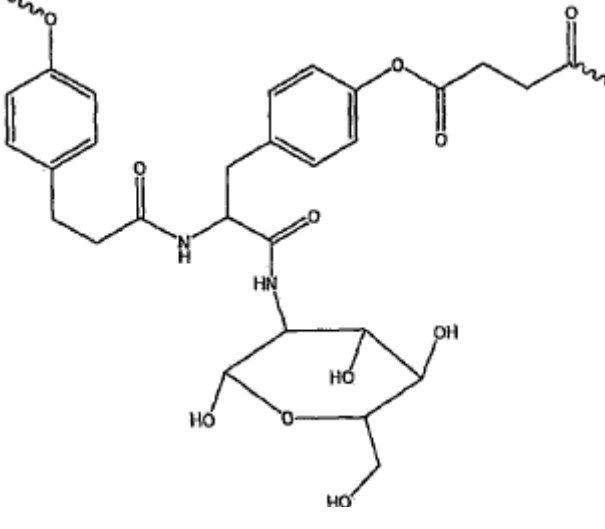
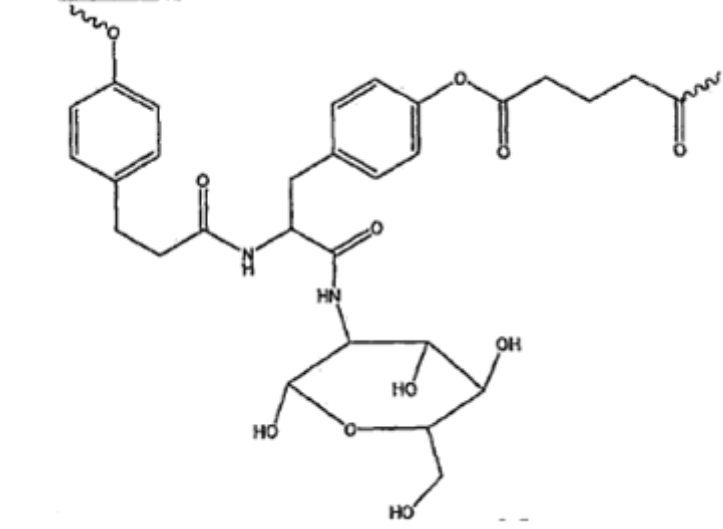
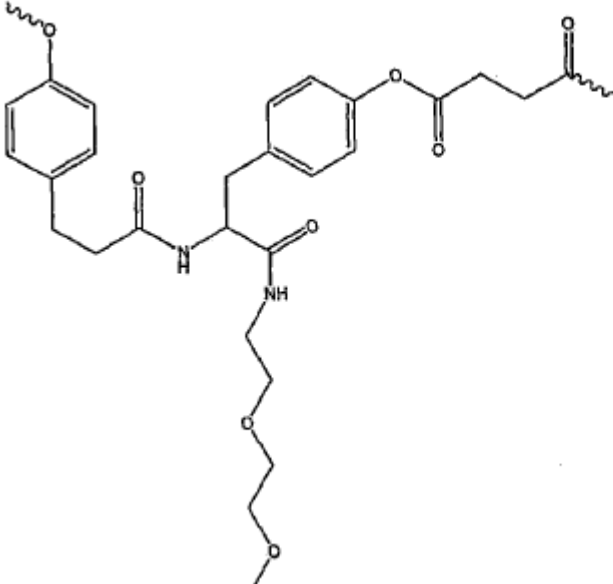
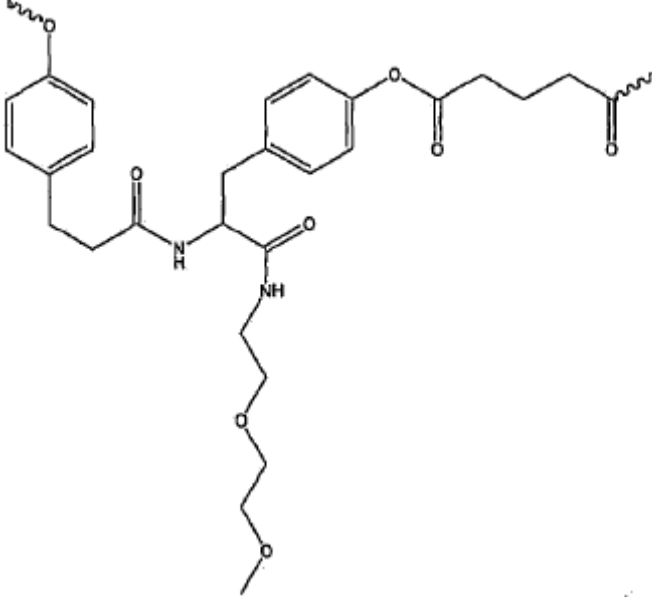
Ácido hidroxifenilacético	4-	2			
Ácido 3-hidroxibenzoico		2			
Ácido salicílico					

Tabla 3

Familia de polímero (incluye todas las versiones de de ácido libre)	
Glutarato BTE	
Glutarato DTM	

Glutarato DT Propilamida	
Glutarato de metil éster de DT glicinamida	
Succinato de BTE	
Succinato de BTM	
Succinato BTE PEG	

Succinato de BTM PEG	
Succinato de DTM PEG	
Succinato de DT propil amida	
Succinato de DT glucosamina	

Glutarato de glucosamina DT	
Succinato de DT PEG amida	
Glutarato de DT PEG amida	

Los procedimientos para preparar los monómeros de difenol son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en las patentes U.S. Nros. 5.587.507 y 5.670.602. Los procedimientos para preparar polímeros con contenido de DT se describen en la publicación de solicitud de U.S. 2004/0254334.

5 Los polímeros de la presente invención que tienen grupos de ácido carboxílico laterales se pueden preparar por hidrogenólisis catalizada por paladio de polímeros correspondientes que tienen grupos de carboxilato de bencilo lateral como se describe en la patente '491. Cualquier otro procedimiento que permita la desprotección selectiva de un grupo carboxilato lateral es adecuado para usar en la preparación de los polímeros que contienen carboxilato de la presente invención.

10 Los polímeros de la presente invención pueden encontrar aplicación en áreas donde comúnmente se emplean tanto materiales sólidos como materiales solubles en disolventes. Tal aplicación incluye armazones poliméricos en aplicaciones de ingeniería de tejidos y aplicaciones de implantes médicos, que incluyen el uso de policarbonatos y poliarilatos de la presente invención para formar artículos moldeados tales como injertos vasculares y stents, stents que eluyen fármacos, placas óseas, suturas, sensores implantables, barreras para la prevención de la adhesión quirúrgica, dispositivos de administración de fármacos implantables, armazones para la regeneración de tejidos y otros artículos de agentes terapéuticos que se descomponen sin causar daño dentro de un período de tiempo conocido.

Se pueden preparar sistemas de administración de fármacos controlada, en los que un agente biológica o farmacéuticamente activo está físicamente incrustado o dispersado dentro de una matriz polimérica o físicamente mezclado con un policarbonato o poliarilato de la presente invención, o se puede unir de modo covalente al ácido carboxílico lateral.

Los ejemplos de compuestos biológica o farmacéuticamente activos adecuados para uso con la presente invención incluyen antiinflamatorios no esteroides tales como naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno; anestésicos tales como licodaina, bupivacaína y mepivacaína; paclitaxel, 5-fluorouracilo; antimicrobianos como triclosano, clorhexidina, rifampicina, minociclina; keflex; aciclovir, cefradina, malfaleno, procaína, efedrina, adriamicina, daunomicina, plumbagina, atropina, quinina, digoxina, quinidina, péptidos biológicamente activos, clorina e6, cefradina, cefalotina, cis-hidroxi-L-prolina, melfalan, penicilina V, aspirina, ácido nicotínico, ácido quenodesoxicólico, clorambucilo y similares. Los compuestos se unen de modo covalente al copolímero de policarbonato o poliarilato por procedimientos bien entendidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de administración de fármacos también pueden formarse mediante la mezcla física del compuesto biológica o farmacéuticamente activo para administrarse con los polímeros de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico laterales, usando técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los procedimientos químicos detallados para la unión de varios fármacos y ligandos a grupos de ácido carboxílico libres unidos a polímeros se han descrito en la literatura. Ver, por ejemplo, Nathan et al., Bio. Cong Chem., 4, 54-62 (1993).

Los compuestos biológicamente activos, para los fines de la presente invención, se definen adicionalmente como que incluyen mediadores de unión celular, ligandos biológicamente activos y similares.

La procesabilidad de los polímeros es generalmente como se describe en la patente '491.

Experimental

40 Protocolo del estudio de degradación

Perfil de peso molecular (MW): para controlar la disminución de MW en función del tiempo, películas de polímero o mallas recubiertas con polímero, con dimensiones aproximadas de 1 x 1 x 0,01 cm, se incubaron con PBS 0,01 M o PBS 0,01M con Tween20 (50 a 100 ml) a 37 °C sin agitación. En cada punto de tiempo, las muestras de polímero se disolvieron en 5 ml de DMF que contienen TFA 0,1%. Las soluciones se filtraron a través de filtros montados en jeringa 0,45 µm Teflon™ y se transfirieron a viales de análisis para su análisis por cromatografía de permeación de gel (GPC).

Perfil de pérdida de masa: Para el análisis de pérdida de masa, las películas o mallas revestidas con polímero se incubaron con PBS 0,01 M o PBS 0,01M con Tween20 (50 a 100 ml) a 37 °C. El tampón en los viales se cambió a intervalos periódicos y se analizó para determinar componentes solubles degradantes. En cada punto de tiempo, se filtraron 1-2 ml de tampón de tres viales pequeños a través de filtros montados en jeringa 0,45 µm Teflon™ se transfirieron a viales de análisis para su análisis por HPLC de fase inversa. Alternativamente, los dispositivos se lavaron, se secaron y se pesaron (peso final) y la pérdida de masa se determinó mediante la sustracción del peso final del peso original.

Síntesis de polímero

Se añadieron DTE (17,85 g), ácido diglicólico (6,7 g) y catalizador DPTS (5,88 g) a 75 ml de cloruro de metileno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió diisopropilcarbodiimida (20 g) y la mezcla se agitó durante 24 horas. El polímero formado se aisló por precipitación en 2-propanol. El polímero se purificó mediante tres precipitaciones de cloruro de metileno/isopropanol para producir el polímero P (diglicolato de DTE) con un rendimiento de aproximadamente 65%. MW = 40 a 75000.

Resultados

La Figura 1 muestra la retención de peso molecular (MW) en función del tiempo para varios miembros de la familia de succinato DTE con un contenido de DT que varía de 10-25% del contenido de difenol. Es evidente una diferencia muy pequeña en los tiempos de degradación (escisión del esqueleto).

La Figura 2 muestra la pérdida de masa de varios miembros de la familia de succinato DTE con DT que varía de 10 — 25% el contenido de difenol. La pérdida de masa disminuye en función del tiempo porque el DT se ha ido.

La Figura 3 muestra la pérdida de masa del 10% de succinato DT/DTE a 37 °C y 50 °C. La pérdida de masa disminuye (la curva se empareja) a medida que se consume todo el DT del polímero.

Las Figuras 4-8 muestran la tasa de degradación de varios polímeros de la invención, según se mide por la disminución del peso molecular a lo largo del tiempo.

La siguiente tabla muestra el peso molecular promedio (MW) y la composición de los fragmentos residuales de polímeros dentro de la familia de los polímeros succinato DT-DTE en diversos momentos durante la incubación in vitro. Los fragmentos residuales se analizan mediante cromatografía líquida - espectrometría de masas y se informan las cantidades relativas de picos para cada compuesto. "No" indica que el compuesto correspondiente a ese pico no fue detectable. La masa total relativa se halla mediante la suma de las áreas de los picos para un compuesto dado. A partir de esto, es evidente que los picos 1 y 4 de los fragmentos que contienen DT representan muy poco de la masa restante. El pico 8 también contiene DT pero con el doble de la cantidad de DTE-succinato. DTE-suc es DTE-succinato.

Prácticamente no quedan fragmentos que contengan DT en los puntos de tiempo anotados y el tiempo hasta la resorción total para todos los polímeros dentro de la familia del succinato-DTE será equivalente, porque la fracción insoluble restante en cada polímero es químicamente equivalente.

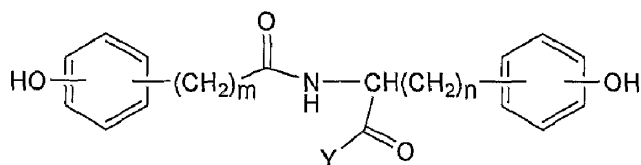
Muestra	Pico 1	Pico 2	Pico 3	Pico 4	Pico 5	Pico 6	Pico 7	Pico 8	Pico 9
P22-10 MW=3000 (6 meses)	DT (1,67)	DTE (0,29)	No	DTE-suc-DT (0,68)	No	DTE-suc-DTE (6,1)	DTE-suc-DTE-suc-DT (2,8)	DTE-suc-DTE-suc-DTE (10)	DTE-suc-DTE-suc-DTE (9,5)
P22-12,5 MW=2000 (6 meses)	No (0,037)	DTE (2,33)	No	DTE-suc-DT (0,44)	No	DTE-suc-DTE (10)	DTE-suc-DTE-suc-DT (4,5)	DTE-suc-DTE-suc-DTE (8,6)	DTE-suc-DTE-suc-DTE (6,9)
P22-15 MW=3000 (4 meses)	DT (0,22)	DTE (0,9)	No	DTE-suc-DT (0,4)	No	DTE-suc-DTE (8,7)	DTE-suc-DTE-suc-DT (2,66)	DTE-suc-DTE-suc-DTE (10)	DTE-suc-DTE-suc-DTE (6,6)

P22-17,5 MW=3700 3,5 meses	DT (0,41)	DTE (0,1)	No	DTE-suc-DT (0,39)	No	DTE-suc-DTE (4,58)	DTE-suc-DTE-suc-DT (2,1)	DTE-suc-DTE-suc-DTE-suc-DTE (7,2)	DTE-suc-DTE-suc-DTE-suc-DTE (10)
P22-20 MW=3600 5 meses	DT (0,07)	DTE (0,2)	No	DTE-suc-DT (0,28)	No	DTE-suc-DTE (6,2)	DTE-suc-DTE-suc-DT (1,6)	DTE-suc-DTE-suc-DTE-suc-DTE (10)	DTE-suc-DTE-suc-DTE-suc-DTE (7,7)

Para P(DTE diglicolato) incubada a 50 °C durante 10 días en tampón de PBS, los resultados de degradación fueron los siguientes:

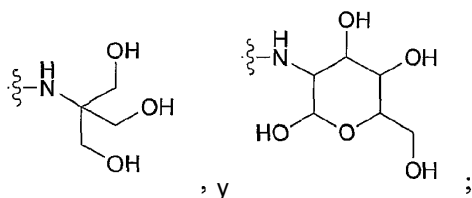
MW inicial	MW (prom) de sólido residual a 5 días	MW de sólido residual a 10 días
Sólido: 25.000 kD Tampón: ninguno	Sólido: 7.000 kD Tampón: DTE	Sin sólido restante Muestra completamente resorbida Tampón: DTE

Realización 1. Un difenol que tiene la estructura



5

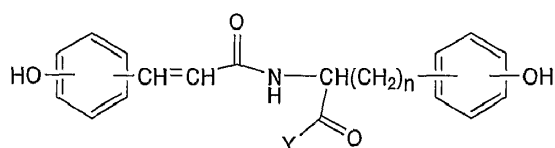
donde m es 0, 1 o 2; n es 0 a 4, e Y se selecciona del grupo que consiste en alquilamino C₁-C₁₈, -NHCH₂CO₂R', -NH(CH₂)_qOR', -NH(CH₂CH₂O)_pR', -NH(CH₂CH₂CH₂O)_pR',



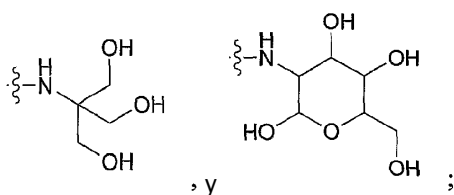
10

donde q es 0 a 4, p es 1 a 5000, y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquilarilo C₈-C₁₄, bencilo y bencilo sustituido.

Realización 2. Un difenol que tiene la estructura.



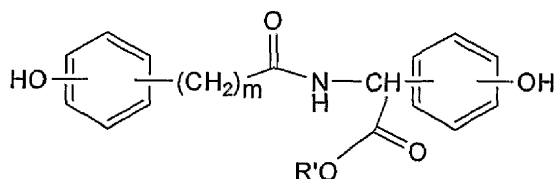
donde n es 0 a 4; e Y se selecciona del grupo que consiste de alquilamino C₁-C₁₈, -NHCH₂CO₂R', -NH(CH₂)_qOR', -NH(CH₂CH₂O)_pR', -NH(CH₂CH₂CH₂O)_pR',



donde q es 0 a 4, p es 1-5000 y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquilarilo C₈-C₁₄, bencilo y bencilo sustituido.

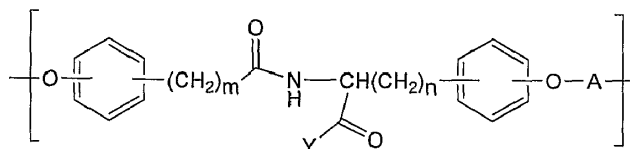
Realización 3. Un difenol según la realización 1 o la realización 2, en el que Y es NHCH₂CO₂R'.

5 Realización 4. Un difenol que tiene la estructura

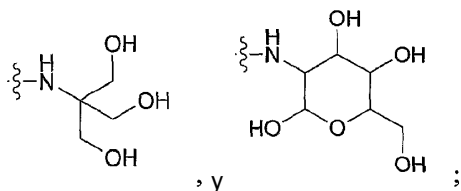


donde m es 0, 1 o 2; y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈, alquilarilo C₈-C₁₈, bencilo y bencilo sustituido.

Realización 5. Un polímero que comprende unidades monoméricas que tienen la fórmula

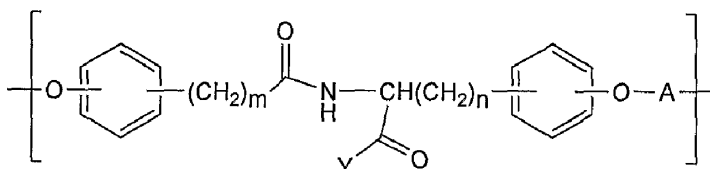


10 donde m es 0, 1 o 2; n es 0 a 4, e Y se selecciona del grupo que consiste en alquilamino C₁-C₁₈, -NHCH₂CO₂R', -NH(CH₂)_qOR', -NH(CH₂CH₂O)_pR', -NH(CH₂CH₂CH₂O)_pR',



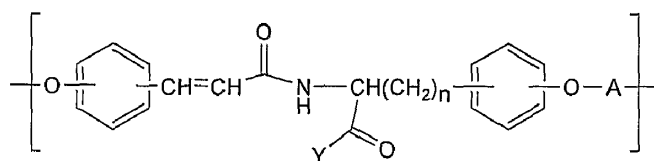
15 donde q es 0 a 4, p es 1 a 5000, y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquilarilo C₈-C₁₄, bencilo y bencilo sustituido; y A se selecciona del grupo que consiste en -CO-, -C(=NH) - y -CO-X-CO-, donde X se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁-C₁₈, alquenileno C₁-C₁₈, arileno divalente C₆-C₁₀, alquilarilo C₇-C₁₈ divalente, CH₂OCH₂, CH₂O (CH₂CH₂O)₃CH₂, (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r y (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO (CH₂)_r, donde r es 2 a 4 y s es 1 a 5000.

20 Realización 6. El polímero según la realización 5, en el que el polímero consiste esencialmente en unidades monoméricas que tienen la fórmula



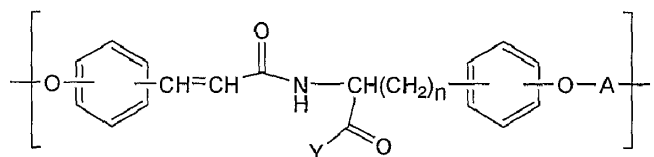
donde m, n, A e Y son como se definen en la realización 5.

Realización 7. Un polímero que comprende unidades monoméricas que tienen la fórmula



- 5 donde n es 0 a 4, e Y se selecciona del grupo que consiste en alquilamino C₁-C₁₈, -NHCH₂CO₂R', -NH(CH₂)_qO\NH(CH₂CH₂O)_pR', -NH(CH₂CH₂CH₂O)_pR', donde q es 0 a 4, p es 1 a 5000, y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquilarilo C₈-C₁₄, bencilo y bencilo sustituido; y A se selecciona del grupo que consiste en -CO-, -C(=NH)- y -CO-X-CO-, donde X se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁-C₁₈, alquenileno C₁-C₁₈, arileno C₆-C₁₀ divalente, alquilarilo C₇-C₁₈ divalente, CH₂OCH₂, CH₂O(CH₂CH₂O)_sCH₂, (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r y (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r, donde r es 2 a 4 y s es 1 a 5000.

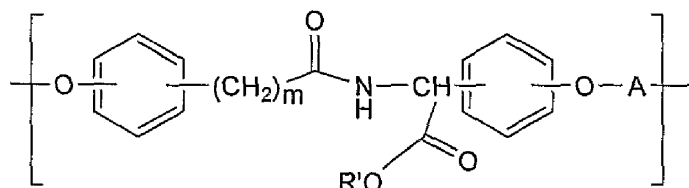
Realización 8. El polímero según la realización 7, en el que el polímero consiste esencialmente en unidades monoméricas que tienen la fórmula



- 10 donde n, A e Y son como se definen en la realización 7.

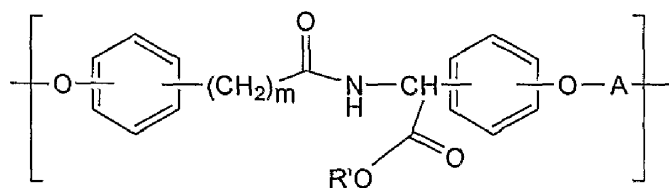
Realización 9. Un polímero según una cualquiera de las realizaciones 5-8, en el que Y es NHCH₂CO₂R'.

Realización 10. Un polímero que comprende unidades monoméricas que tienen la fórmula



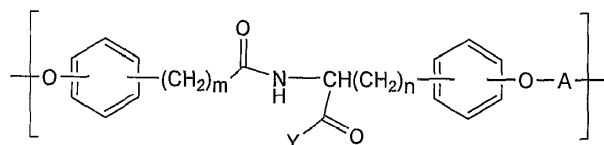
- 15 donde m es 0, 1 o 2; R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈, alquilarilo C₈-C₁₈, bencilo y bencilo sustituido; y A se selecciona del grupo que consiste en -CO-, -C(=NH)- y -CO-X-CO-, donde X se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁-C₁₈, alquenileno C₁-C₁₈, arileno C₆-C₁₀ divalente, alquilarilo C₇-C₁₈ divalente, CH₂OCH₂, CH₂O(CH₂CH₂O)_sCH₂, (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r y (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r, donde r es 2 a 4 y s es 1 a 5000.

- 20 Realización 11. El polímero según la realización 10, en el que el polímero consiste esencialmente en unidades monoméricas que tienen la fórmula

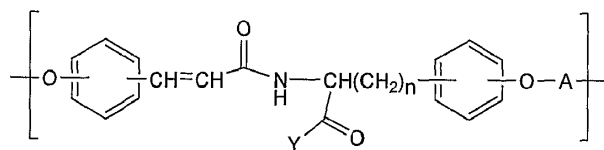


donde m, A y R' son como se definen en la realización 10.

- 25 Realización 12. Un polímero según cualquiera de las realizaciones 5-11, que comprende además unidades de monómero independientemente que tienen la fórmula



o la fórmula



donde m, n y A son como se definen en la realización 5, e Y es OH u O-bencilo.

Realización 13. Un polímero según la realización 12, en el que A es -CO-X-CO-.

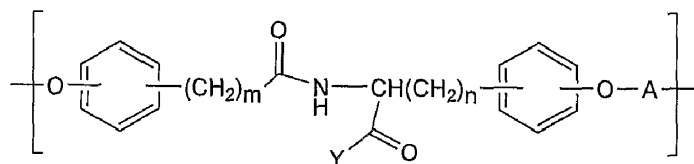
5 Realización 14. Un polímero de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 5-13, en el que entre 0,1% y 99,9% de los restos X son $(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s\text{CO}(\text{CH}_2)_r$ o $(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s\text{CO}(\text{CH}_2)_r$.

Realización 15. Un polímero según la realización 14, en el que el intervalo es de aproximadamente 1% a aproximadamente 99%.

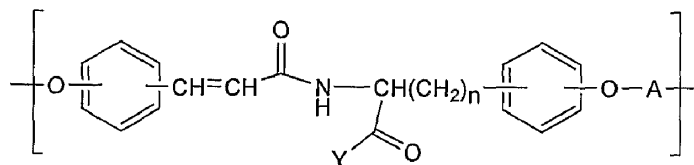
Realización 16. Un polímero según la realización 15 en el que el intervalo es de aproximadamente 10% a aproximadamente 80%.

10 Realización 17. Un polímero según la realización 16 en el que el intervalo es de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%.

Realización 18. Un polímero según una cualquiera de las realizaciones 10-17, en el que entre el 1% y el 50% de las unidades monoméricas tienen la fórmula



15 o la fórmula



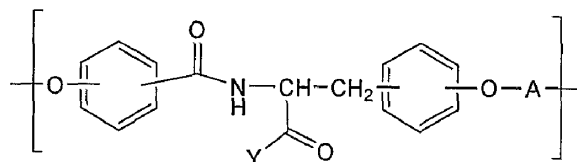
en la que Y es OH u O-bencilo.

Realización 19. Un polímero según la realización 18 en el que el intervalo es de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%.

20 Realización 20. Un polímero según la realización 19 en el que el intervalo es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

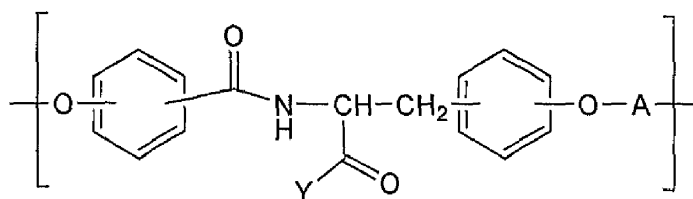
Realización 21. Un polímero de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 5-20 en el que A es -CO-X-CO-, X es $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s\text{CH}_2$, y s es 0 a 200.

Realización 22. Un polímero que comprende unidades monoméricas que tienen la fórmula



25 donde Y es OMe u OEt, A se selecciona del grupo que consiste en -CO-, -C(=NH)-, y -CO-X-CO-, y X se selecciona del grupo que consiste en CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s\text{CH}_2$, y s es 0 a 200.

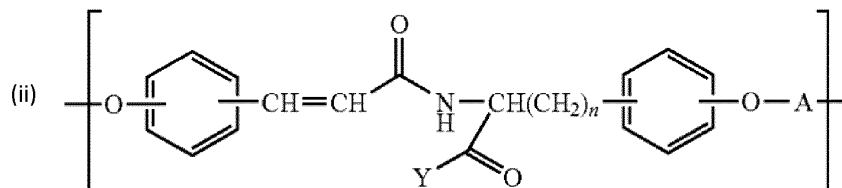
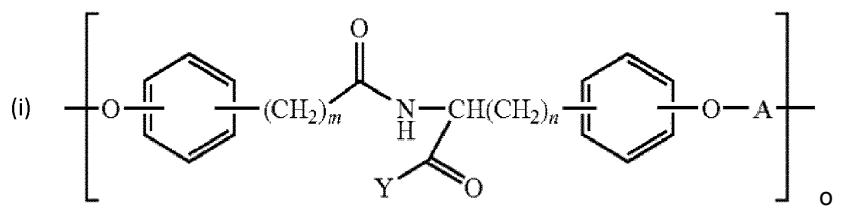
Realización 23. Un polímero según la realización 22, que comprende además unidades de monómero independientemente que tienen la fórmula



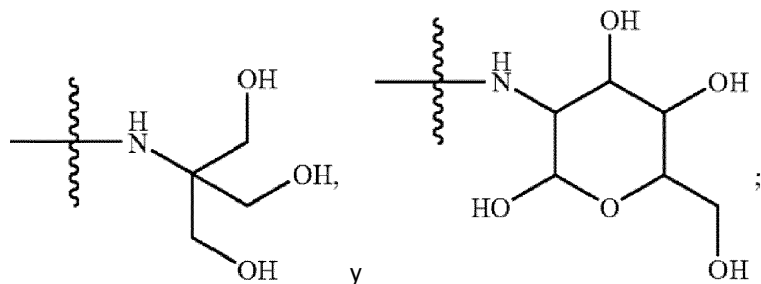
donde Y es OH o O-bencilo y A se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{NH})-$, y $-\text{CO}-\text{X}-\text{CO}-$, y X se selecciona del grupo que consiste en CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_s\text{CH}_2$, y s es 0 a 200.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero que comprende unidades monoméricas que tienen la fórmula



5 donde m es 0, 1 o 2; n es 0 a 4, e Y se selecciona del grupo que consiste en alquilamino C₁-C₁₈, -NHCH₂CO₂R', -NH(CH₂)_qOR', -NH(CH₂CH₂O)_pR', -NH(CH₂CH₂CH₂O)_pR',

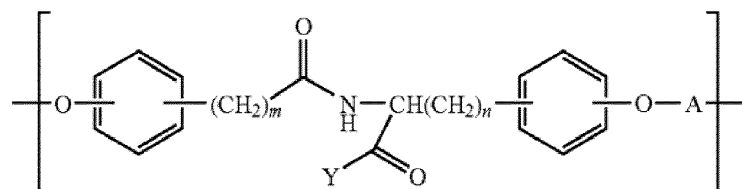


10 donde q es 0 a 4, p es 1 a 5000, y R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquilarilo C₈-C₁₄, bencilo y bencilo sustituido; y A se selecciona del grupo que consiste en -CO-, -C(=NH)- y -CO-X-CO-, donde X se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₁-C₁₈, alqueno C₁-C₁₈, arileno C₆-C₁₀ divalente, divalente alquilarilo C₇-C₁₈, CH₂OCH₂, CH₂-O-(CH₂CH₂O)_sCH₂, (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r y (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r, donde r es 2 a 4 y s es 1 a 5000.

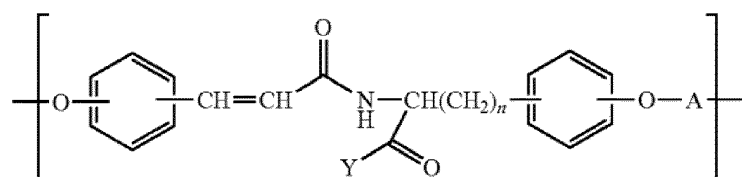
2. Un polímero según la reivindicación 1, en el que entre 0,1% y 99,9% de los restos X son (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r o (CH₂)_rCO₂(CH₂CH₂CH₂O)_sCO(CH₂)_r.

15 3. Un polímero según la reivindicación 2, en el que el intervalo es de 20% a 50%.

4. Un polímero según la reivindicación 1, que comprende además unidades monoméricas independientemente que tienen la fórmula

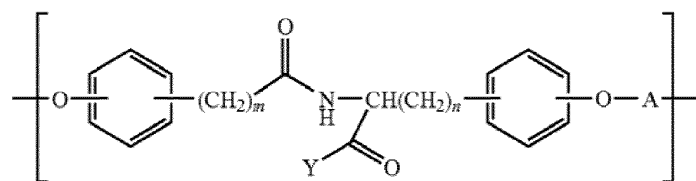


o la fórmula

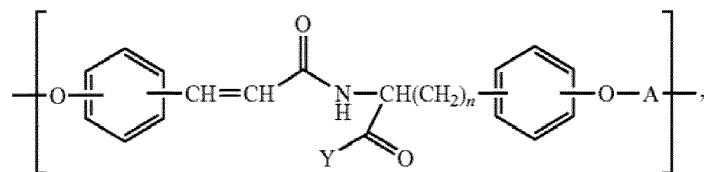


20 donde m, n y A son como se definen en la reivindicación 1, e Y es OH u O-bencilo.

5. Un polímero según la reivindicación 4, en el que entre el 1% y el 50% de las unidades monoméricas tienen la fórmula



o la fórmula



en la que Y es OH u O-bencilo.

- 5 6. Un polímero según la reivindicación 1, en el que el polímero consiste esencialmente en unidades monoméricas que tienen la fórmula (i).
7. Un polímero según la reivindicación 1, en el que el polímero comprende unidades monoméricas que tienen la fórmula (i) y en donde Y es $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$.

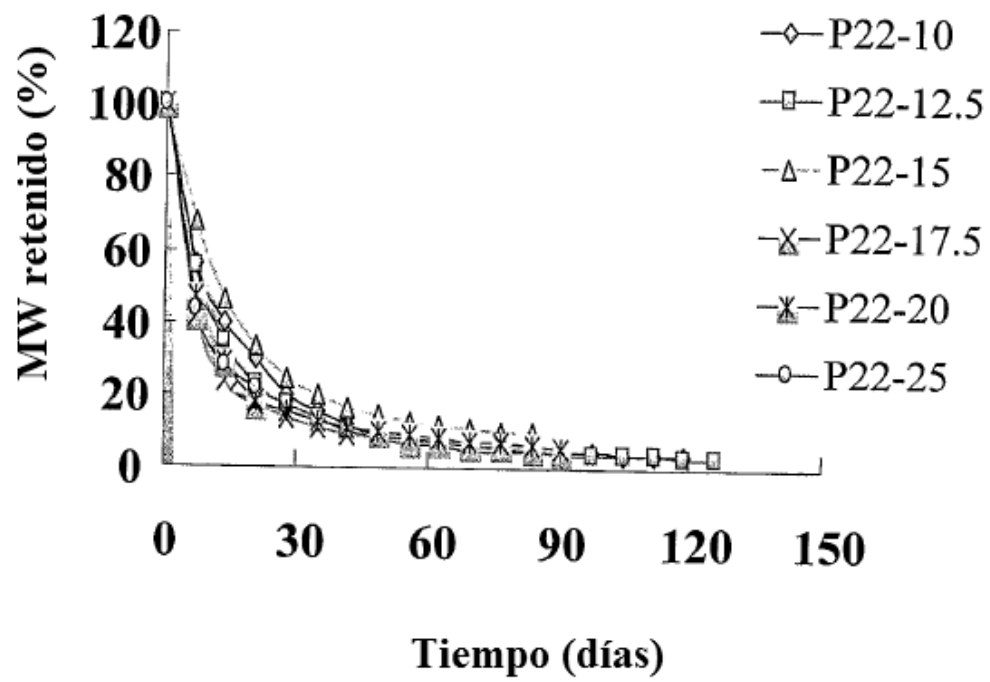


Figura 1

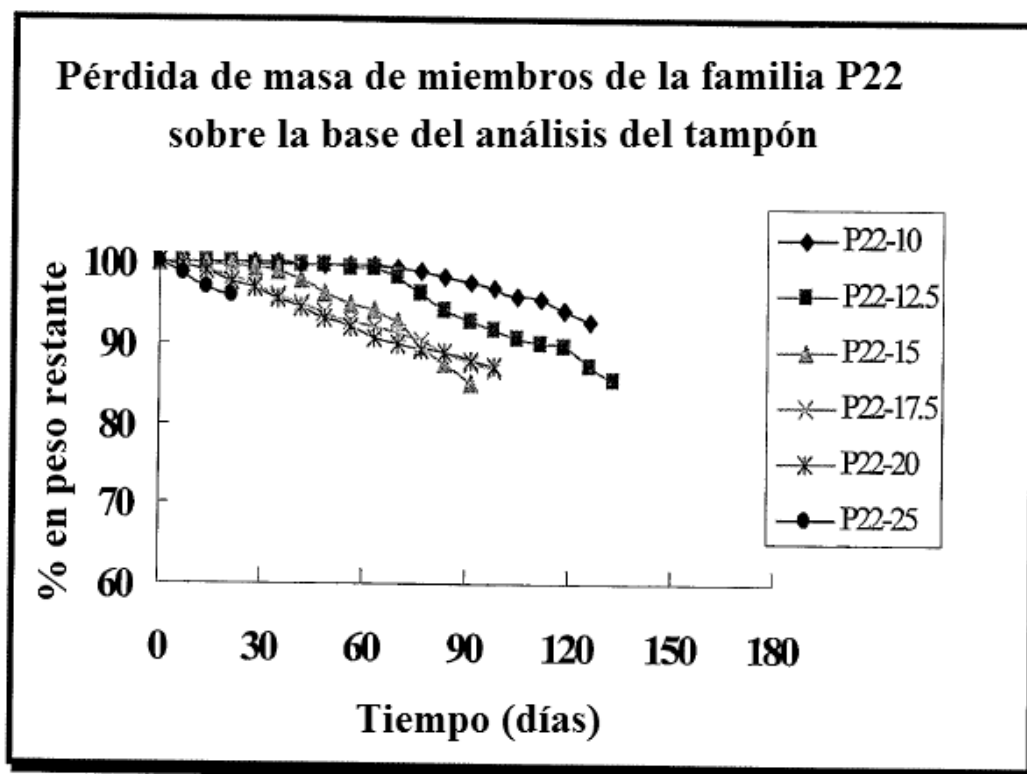


Figura 2

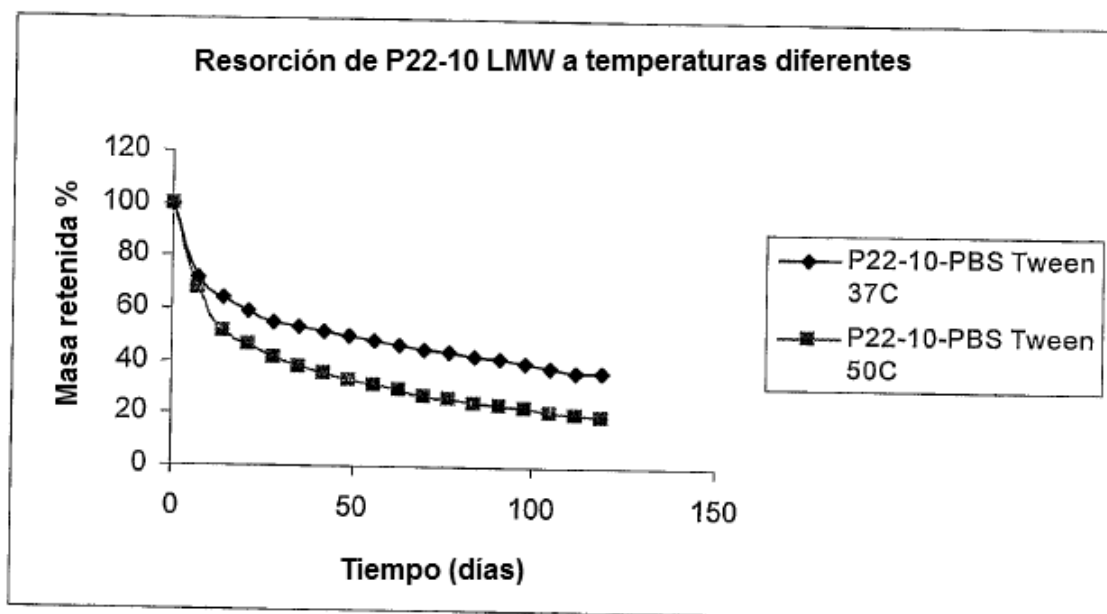


Figura 3

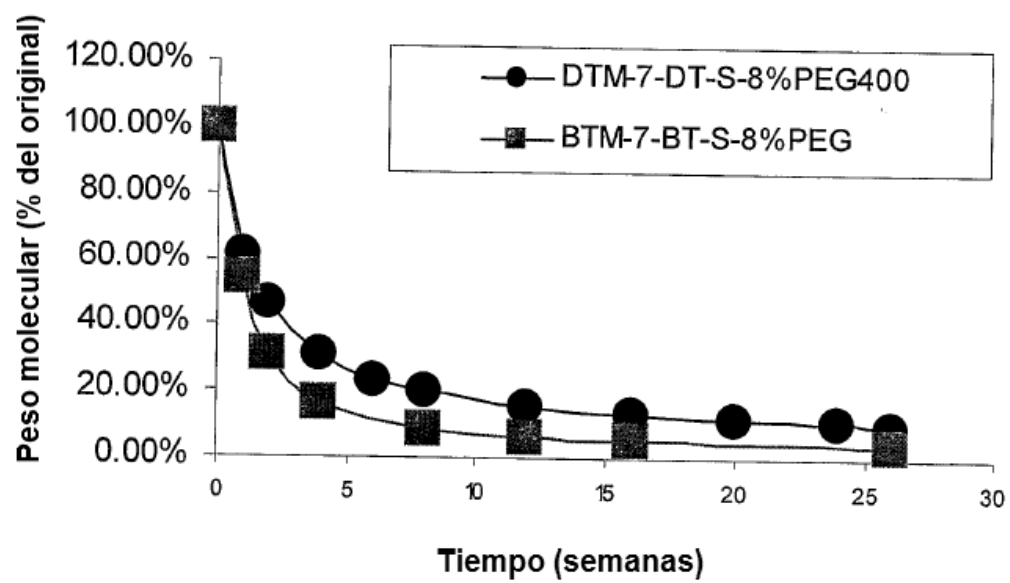


Figura 4

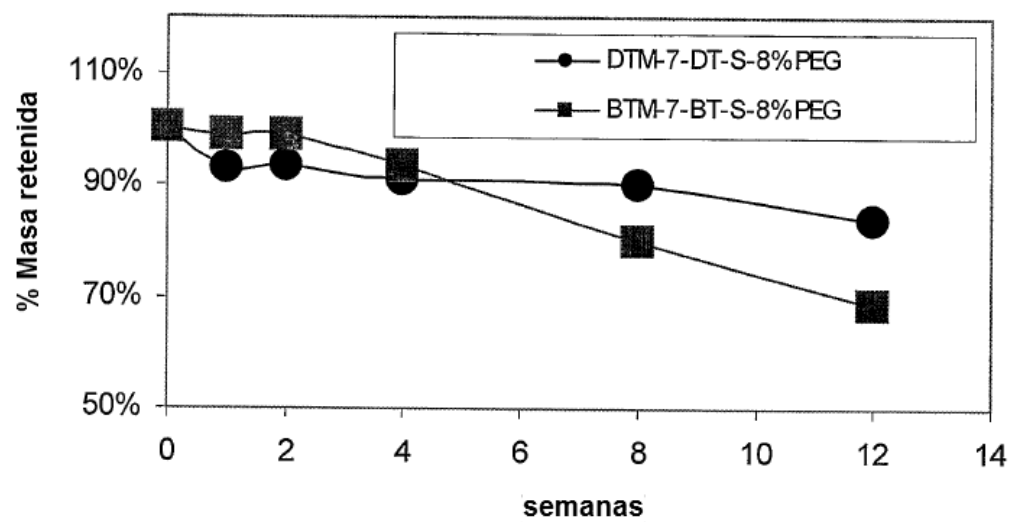


Figura 5

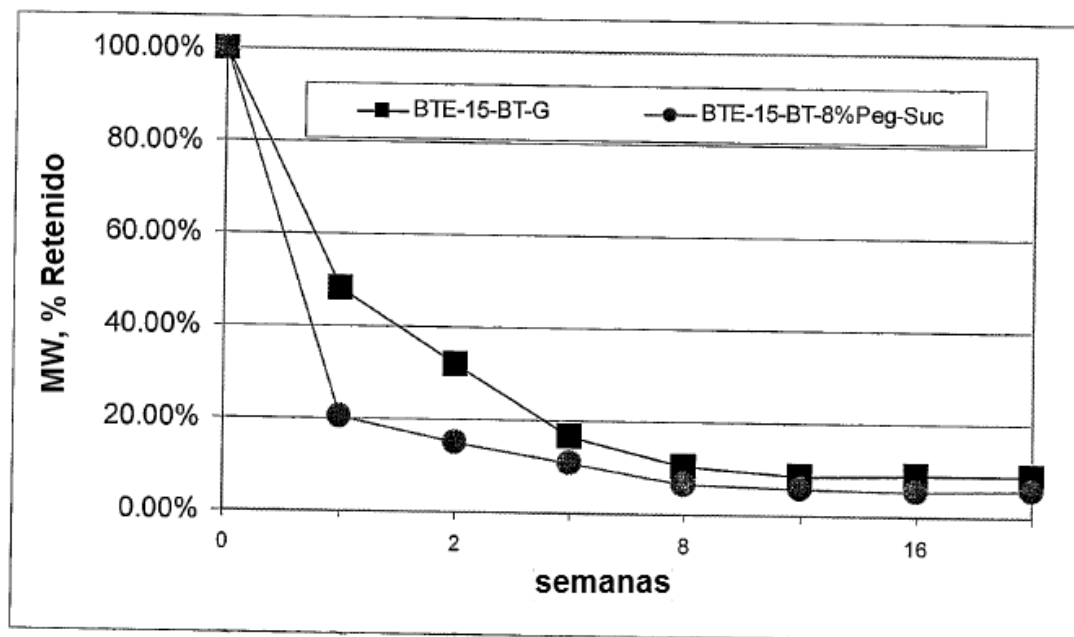


Figura 6

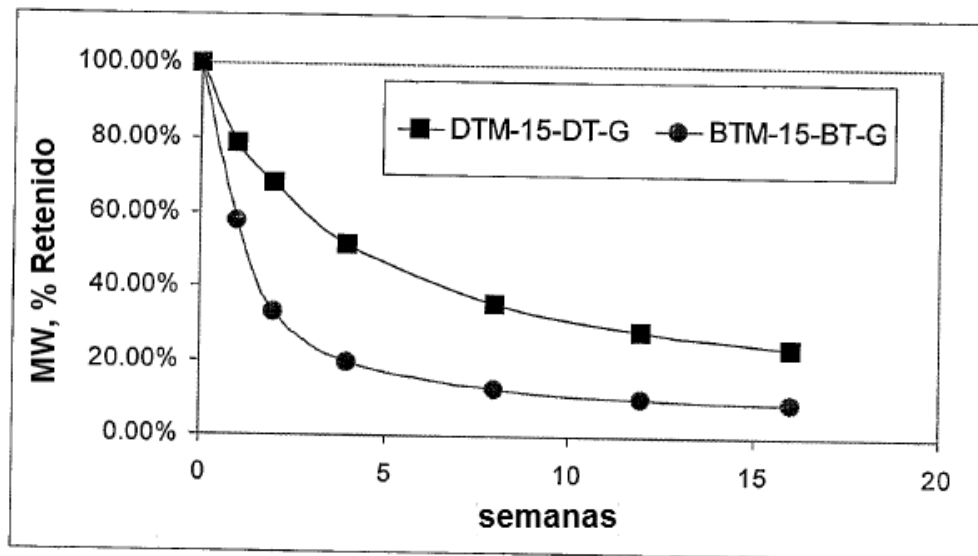


Figura 7

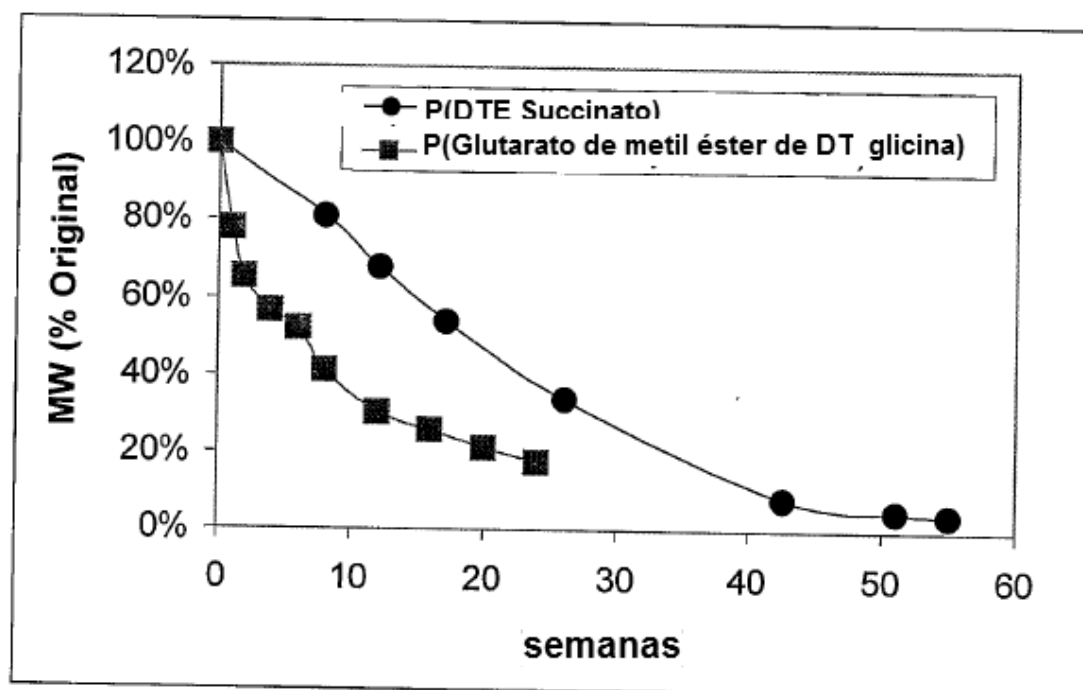


Figura 8