



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 309 422**

(51) Int. Cl.:

A61M 31/00 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01)

C08G 64/12 (2006.01)

C08G 64/16 (2006.01)

C08G 63/685 (2006.01)

C08G 69/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04016935 .1**

(96) Fecha de presentación : **07.11.1998**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1484080**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

(54) Título: **Polímeros aniónicos biodegradables.**

(30) Prioridad: **07.11.1997 US 64656 P**
07.04.1998 US 56050

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

(73) Titular/es: **Rutgers, The State University**
Old Queens, Somerset Street
New Brunswick, New Jersey 08903, US

(72) Inventor/es: **Kohn, Joachim B.;**
Bolikal, Durgadas;
Brode, George L.;
Ertel, Sylvie I.;
Guan, Shuiyun y
Kemnitzner, John E.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 aniónicos biodegradables.

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU. Serie nº 60/064.656 presentada el 7 de Noviembre, 1997, por Joachim B. Kohn, Durgadas Bolikal, George L. Brode, Sylvie I. Ertel, Shuiyun Guan y John Kemnitzer titulada "Biodegradable, Anionic Polymers Derived from the Amino Acid L-Tyrosine", cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

10 Derechos de la licencia del gobierno

El gobierno de los EE.UU. tiene una licencia pagada en esta invención y el derecho en circunstancias limitadas a requerir a los propietarios de la patente que autoricen a otros en términos razonables como exigen los términos de Cesión nº GM-39455 y GM-49849 concedidos por los Institutos Nacionales de Salud.

15 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a policarbonatos y poliarilatos aniónicos biodegradables que tienen grupos ácido carboxílico colgantes, y a sus copolímeros de bloques con poli(óxidos de alquileo). La presente invención se refiere
20 además a especies de los polímeros antes listados que tienen grupos éster de ácido carboxílico colgantes, y más específicamente, grupos éster de bencilo colgantes, y a la eliminación selectiva de dichos ésteres de bencilo para formar grupos ácido carboxílico colgantes por hidrogenólisis catalizada por paladio (Pd) de los ésteres de bencilo. La presente invención se refiere además a policarbonatos, poliarilatos, y sus copolímeros de bloques de poli(óxido de alquileo), que son homopolímeros y copolímeros de monómeros difenol derivados de tirosina que tienen grupos
25 carboxilato de bencilo colgantes.

Los difenoles son materiales de partida monómeros para policarbonatos, poliiminocarbonatos, poliarilatos, poliuretanos, y similares. Las patentes de EE.UU. pertenecientes a varios cesionarios nº 5.099.060 y 5.198.507 describen compuestos difenol derivados de aminoácidos, útiles en la polimerización de policarbonatos y poliiminocarbonatos.
30 Los polímeros resultantes son útiles como polímeros degradables en general, y como materiales bioerosionables compatibles con tejidos para usos médicos, en particular. La idoneidad de estos polímeros para esta aplicación final de uso es el resultado de la polimerización de difenoles derivados del aminoácido natural L-tirosina. Las descripciones de las patentes de EE.UU. nº 5.099.060 y 5.198.507 se incorporan en la presente memoria como referencia. Estos polímeros previamente conocidos son materiales fuertes, insolubles en agua, que se pueden usar mejor como implantes
35 estructurales.

Los mismos difenoles derivados de L-tirosina monómeros también se usaron en la síntesis de poliarilatos como se describe en la patente de EE.UU. perteneciente a varios cesionarios nº 5.216.115, y en la síntesis de copolímeros de bloques de poli(óxido de alquileo) con los policarbonatos y poliarilatos antes mencionados, que se describen en la
40 patente de EE.UU. perteneciente a varios cesionarios nº 5.658.995. Las descripciones de las patentes de EE.UU. nº 5.216.115 y 5.658.995 también se incorporan en la presente memoria como referencia.

La patente de EE.UU. 4.436.933 describe polímeros que son tensioactivos aniónicos hidrolíticamente estables.

45 La patente de EE.UU. 5.216.115 describe poliarilatos que tienen grupos colgantes X e Y, ninguno de los cuales contienen grupos ácidos carboxílicos libres colgantes.

El documento WO 97/04744 se refiere a una mezcla de polímeros que tienen ciertas propiedades de liberación con respecto a materia incluida que se puede liberar, tal como un fármaco farmacéuticamente activo.

50 La patente de EE.UU. 5.670.602 describe polímeros con ésteres de alquileo.

La patente de EE.UU. 5.587.507 se refiere a compuestos monómeros que son estructuralmente similares a los presentes compuestos, pero en particular, la patente se refiere a su producción mediante una reacción de acoplamiento mediada por carbodidimida.

Las patentes de EE.UU. 5.099.060 y 5.198.507 describen policarbonatos derivados de aminoácidos y compuestos de difenol derivados de aminoácidos.

60 Los policarbonatos, poliarilatos y sus copolímeros de bloques de poli(óxido de alquileo) no se pueden preparar por procedimientos en solución convencionales a partir de monómeros que tienen grupos ácido carboxílico libres. Por lo tanto, se deben incorporar selectivamente grupos protectores eliminables, que se puedan escindir después de formar el polímero, sin degradación significativa de la cadena principal de polímero. Los grupos protectores son necesarios para evitar la reacción cruzada de estos grupos ácido carboxílico libres (i) con el fosgeno usado en la preparación de
65 policarbonatos, y (ii) con los reactivos de carbodiimida usados en la preparación de poliarilatos.

Los polímeros resultantes con grupos ácido carboxílico protegidos tienen aplicación limitada debido a su lenta velocidad de degradación y significativa hidrofobicidad. La forma de ácido libre de los polímeros, en los que se han

eliminado los grupos protectores ésteres de las cadenas de ácido carboxílico colgantes de los difenoles, sería menos hidrófoba y se esperaría que presentara velocidades de degradación algo mayores.

En los policarbonatos, poliarilatos y sus copolímeros de bloques de poli(óxido de alquileno) preparados a partir de monómeros difenol derivados de tirosina, la cadena principal contiene enlaces que están diseñados para degradarse en medio acuoso (ácido, neutro o básico). Por lo tanto, la eliminación selectiva de cualesquiera grupos protectores de ácido carboxílico es un reto. Para los poliarilatos y sus copolímeros de bloques de poli(óxido de alquileno), los grupos protectores éster no se pueden eliminar por técnicas de hidrólisis convencionales sin la degradación completa de la cadena principal de polímero. Para los policarbonatos y sus copolímeros de bloques de poli(óxido de alquileno), los grupos protectores ésteres no se pueden eliminar por técnicas de hidrólisis convencionales sin la degradación masiva de la cadena principal de polímero. Puesto que la escisión de los grupos éster colgantes se hace más lenta (en relación con la escisión de la cadena principal) a medida que aumenta el impedimento estérico del grupo colgante, la hidrólisis convencional de las cadenas colgantes de éster de metilo y etilo va acompañada de una pérdida de peso molecular espectacular, mientras que los intentos de eliminar cadenas colgantes de éster con mayor impedimento estérico por hidrólisis básica o ácida de los policarbonatos da como resultado la destrucción total del polímero y sólo la recuperación de especies oligómeras. Por lo tanto, la hidrólisis convencional de policarbonatos y sus copolímeros de bloques de poli(óxido de alquileno) tiene un valor marginal si se aplica a cadenas colgantes de ésteres de metilo o etilo, y es totalmente inadecuada para la eliminación de cadenas colgantes con mayor impedimento estérico.

Existen varias necesidades que se pueden abordar mediante la incorporación de grupos ácido carboxílico libres en los sistemas de polímeros antes mencionados. Primero, la presencia de grupos ácido carboxílico libres en las superficies polímeras permite la modificación de las propiedades de superficie por la unión química de cadenas colgantes seleccionadas, la unión de moléculas biológicamente activas, o la unión de restos de fármacos. Segundo, la presencia de grupos ácido carboxílico libres por sí misma es un regulador fuerte de la unión, crecimiento y migración celular en superficies polímeras. Esto tiene una importancia particular en el diseño de materiales de implante médicos que se usan en aplicaciones de ingeniería de tejidos, donde el control exacto de la unión, expansión y proliferación celular es clave para el éxito del implante en la ingeniería de tejidos.

Son necesarios sistemas de polímeros biocompatibles, degradables, cuyo diseño incluya la formación conveniente de un grupo ácido carboxílico colgante en cada unidad monómera de repetición sin degradación significativa de la cadena principal. Una segunda necesidad es la necesidad controlar la velocidad de degradación del polímero por pequeños cambios en la composición del polímero.

Sumario de la invención

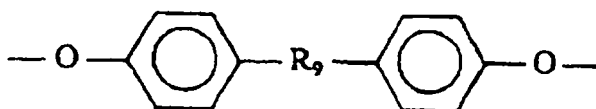
Estas necesidades se satisfacen por la presente invención. Ahora se ha encontrado que la incorporación de grupos ácido carboxílico colgantes dentro del volumen del polímero tiene un efecto acelerador espectacular y previamente desconocido en la velocidad de degradación de la cadena principal de polímero y resorción tanto *in vitro* como *in vivo*. Por lo tanto, la presente invención permite modular las velocidades de degradación y resorción en un grado tan sorprendente que se pueden formular dispositivos de tipo vara que se reabsorben completamente desde aproximadamente 5 horas del todo a 3 años después de implantación, simplemente modificando el porcentaje de cadenas colgantes de ácido carboxílico disponibles a lo largo de la cadena principal.

La presente invención permite crear grupos ácido carboxílico colgantes en la superficie del polímero sin escisión simultánea de la cadena principal. Esta es una diferencia importante respecto a los polímeros médicos usados convencionalmente tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), policaprolactona y otros, en los que la cadena principal de polímeros se debe escindir (con la reducción asociada de peso molecular y resistencia física) con el fin de crear sitios de unión químicamente reactivos en la superficie del polímero. Por lo tanto, la presente invención mejora significativamente la versatilidad y utilidad de los sistemas de polímeros antes mencionados, específicamente policarbonatos, poliarilatos y sus respectivos copolímeros de poli(óxido de alquileno).

Por lo tanto, ahora se ha descubierto un nuevo método para preparar nuevos materiales polímeros, en el que el éster de los grupos ácido carboxílico colgantes se elimina selectivamente de la cadena principal de polímeros. Los polímeros resultantes contienen grupos ácido carboxílico colgantes en algunas o todas las subunidades monómeras que se repiten. Los grupos ácido carboxílico colgantes imparten hidrofobicidad a los polímeros y dan como resultado nuevas propiedades útiles inesperadas. Se han preparado policarbonatos, poliarilatos y sus copolímeros de bloques de poli(óxido de alquileno) con grupos ácido carboxílico colgantes.

En particular, ahora se ha descubierto que los ésteres de bencilo de grupos ácido carboxílico colgantes de polímeros se pueden eliminar selectivamente por hidrogenólisis catalizada por paladio en N,N-dimetilformamida (DMF) o disolventes similares tales como N,N-dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP) para formar grupos ácido carboxílico colgantes. Aunque esta reacción es bien conocida en la bibliografía para eliminar ésteres de bencilo de compuestos monómeros o de bajo peso molecular, la presente aplicación de este enfoque para eliminar selectivamente grupos éster de bencilo de policarbonatos y poliarilatos biodegradables, es hasta ahora desconocido. Variando la relación molar de subunidades monómeras que se repiten que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes a las subunidades monómeras que se repiten que tienen otros grupos carboxilato de alquilo o alquilarilo dentro de un polímero, se puede variar la relación molar de subunidades monómeras que se repiten que tienen grupos ácido carboxílico colgantes dentro de un polímero después de completar la eliminación selectiva de los grupos carboxilato de bencilo.

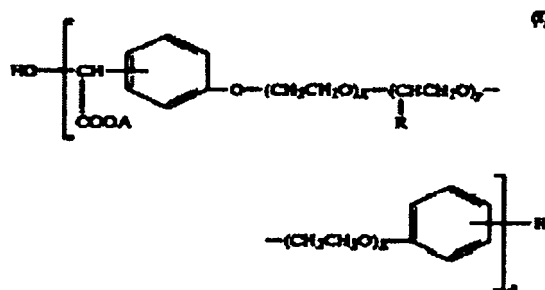
Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporcionan polímeros que tienen unidades monómeras que se repiten definidas en la siguiente Fórmula I:



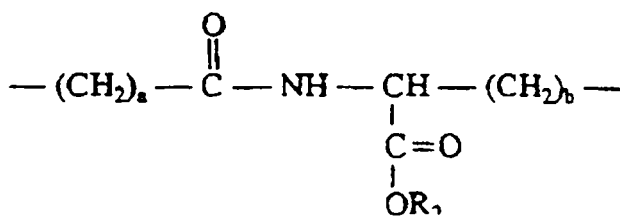
Fórmula I

La Fórmula I representa una unidad difenólica en la que R_9 es un grupo alquilo, arilo o alquilarilo con hasta 18 carbonos, con la condición específica de que este grupo contenga como parte de sus estructura un grupo ácido carboxílico libre colgante o el éster de bencilo. R_9 también puede contener átomos que no son carbono tales como nitrógeno y oxígeno. En particular, R_9 puede tener una estructura relacionada con derivados del aminoácido natural tirosina, ácido cinámico, o ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico. En estos casos, R_9 adopta las estructuras específicas mostradas en las Fórmulas II y III.

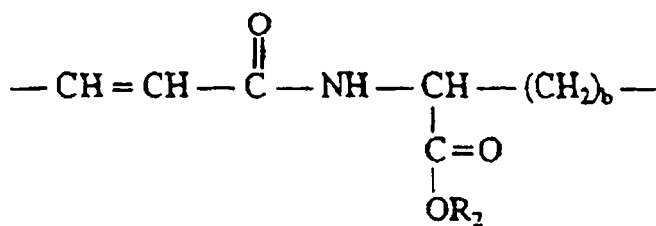
Cuando R_9 contiene un grupo ácido carboxílico libre colgante, el polímero no puede ser un éter polimérico de óxido de etileno/óxido de propileno u óxido de etileno/óxido de butileno y ácido carboxílico de fórmula:



en la que R denota metilo o etilo, A denota hidrógeno o un catión metálico, X y Z conjuntamente denotan un número de 2 a 360, y denota un número de 15 a 70 y n denota un número de 1 a 10.



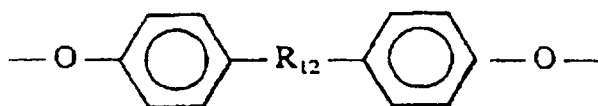
Fórmula II



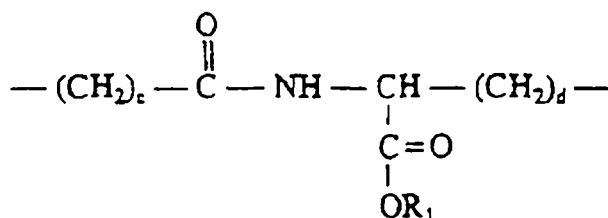
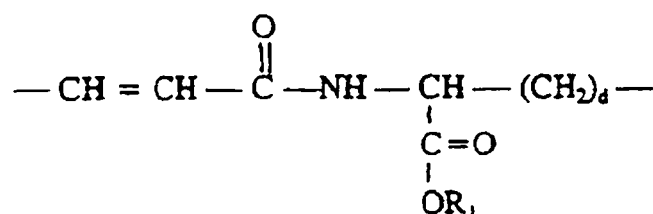
Fórmula III

Los indicadores a y b en las Fórmulas II y III pueden ser independientemente 0, 1 ó 2. R_2 es hidrógeno o un grupo bencilo.

En la Fórmula IV se define una segunda subunidad difenólica del polímero. En esta segunda subunidad difenólica, R_{12} es un grupo alquilo, arilo o alquilarilo sustituido con un grupo éster de ácido carboxílico colgante, en el que el éster se selecciona de ésteres de alquilo y alquilarilo lineales y ramificados, que contienen hasta 18 átomos de carbono, y derivados de éster de compuestos biológica y farmacéuticamente activos unidos covalentemente al polímero, con la condición de que el grupo éster no sea un grupo bencilo o cualquier otro resto químico que pueda ser potencialmente escindido por hidrogenólisis. R_{12} también puede contener átomos que no son carbono tales como nitrógeno y oxígeno. En particular, R_{12} puede tener una estructura relacionada con derivados del aminoácido natural tirosina, ácido cinámico o ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico.

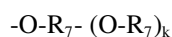
**Fórmula IV**

Para los derivados de tirosina, ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico y ácido cinámico, R₁₂ adopta las estructuras específicas mostradas en las Fórmulas V y VI:

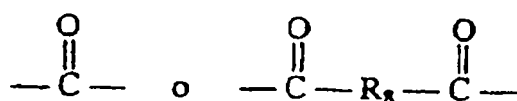
**Fórmula V****Fórmula VI**

Los indicadores c y d pueden ser independientemente 0, 1 ó 2. R₁ se selecciona de grupos alquilo y alquilarilo lineales y ramificados que contienen hasta 18 átomos de carbono, y derivados de éster de compuestos biológicamente activos covalentemente unidos al difenol, con la condición de que R₁ no sea un grupo bencilo.

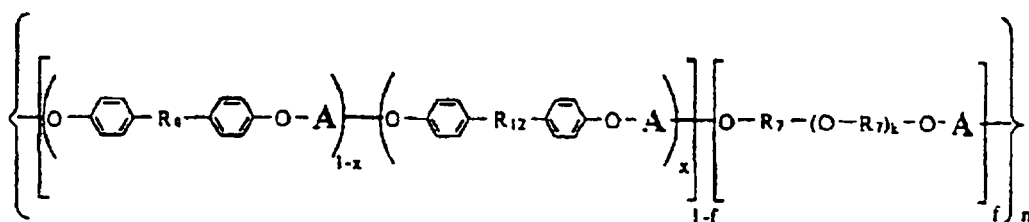
Algunos polímeros de esta invención también pueden contener bloques de poli(óxido de alquilenos) como se definen en la Fórmula VII. En la Fórmula VII, R₇ es independientemente un grupo alquilenos que contiene hasta 4 carbonos, y k es entre aproximadamente 5 y 3.000.

**Fórmula VII**

Un enlace de unión, indicado como "A" se define como



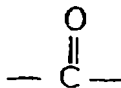
en el que R₈ se selecciona de grupos alquilo, arilo y alquilarilo saturados e insaturados, sustituidos y no sustituidos, que contienen hasta 18 átomos de carbono. Por lo tanto, los polímeros de acuerdo con la presente invención tienen la estructura de Fórmula VIII:

**Fórmula VIII**

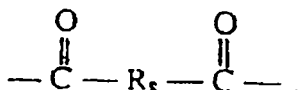
ES 2 309 422 T3

En la Fórmula VIII, x y f son las relaciones molares de las diferentes subunidades. X y f pueden estar en el intervalo de 0 a 0,99. Se entiende que la presentación de la Fórmula VIII es esquemática y que la estructura del polímero presentada en la Fórmula VIII es un copolímero aleatorio verdadero donde las diferentes subunidades se pueden encontrar en cualquier secuencia aleatoria a lo largo de la cadena principal de polímero. La Fórmula VIII

proporciona una descripción química general de policarbonatos cuando A es



y de poliarilatos cuando A es



Además, se pueden distinguir varios casos limitantes: Cuando $x = 0$, el polímero contiene sólo cadenas colgantes de éster de bencilo, las cuales después de hidrogenolisis, como se describe a continuación, proporcionarán grupos ácido carboxílico colgantes en cada unidad difenólica que se repite. Si x es cualquier fracción mayor que 0 pero menor que 1, se obtiene un copolímero que contiene una relación definida de cadenas colgantes que llevan éster de bencilo y éster de no bencilo. Después de hidrogenolisis, se obtiene un copolímero que contiene una relación definida de grupos ácido carboxílico como cadenas colgantes.

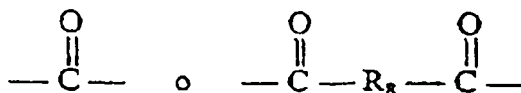
Si $f = 0$, los polímeros no contienen ningún bloque de poli(óxido de alquilenos). La frecuencia con la que se pueden encontrar bloques de poli(óxido de alquilenos) dentro de la cadena principal de polímero aumenta cuando aumenta el valor de f .

Se proporciona un método para preparar los polímeros antes definidos, por:

preparación de una mezcla de reacción de un polímero que tiene la estructura de la Fórmula VIII, en la que R_s tiene un grupo ácido carboxílico protegido con bencilo colgante, en un disolvente de reacción anhídrido que consiste esencialmente en uno o más disolventes seleccionados de DMF, DMA y NMP;

y contacto de la mezcla de reacción con un catalizador de paladio en presencia de una fuente de hidrógeno, de modo que los grupos éster de bencilo se eliminan selectivamente por hidrogenolisis.

La eliminación del grupo bencilo por hidrogenolisis en la presente invención se ha llevado a cabo satisfactoriamente en policarbonatos, poliarilatos y sus copolímeros de bloques de poli(óxido de alquilenos) cuando había presente un grupo protector éster de bencilo. Los polímeros pueden ser homopolímeros de la primera subunidad que se repite de Fórmula I, o los polímeros pueden ser copolímeros de la primera subunidad que se repite de Fórmula I y una segunda subunidad que se repite que tiene una estructura de Fórmula IV. Los polímeros también pueden contener bloques de poli(óxido de alquilenos) como se define en la Fórmula V, y el enlace de unión "A" puede ser



en el que R_s se selecciona de grupos alquilo, arilo y alquilarilo saturados e insaturados, sustituidos y no sustituidos, que contienen hasta 18 átomos de carbono.

La presente invención incorpora el descubrimiento de que es necesario DMF, DMA o NMP puro como disolvente de reacción. Fue un resultado sorprendente e inesperado que no se observara reacción en cloruro de metileno, metanol, o mezclas de disolventes que contenían diferentes relaciones de cloruro de metileno, metanol y DMF. Otro resultado inesperado fue que el medio de reacción tiene que ser anhídrido y que los disolventes se deben secar para asegurar la eliminación completa de todos los grupos éster de bencilo en la reacción de hidrogenolisis. En métodos preferidos de acuerdo con la presente invención, el catalizador de paladio es paladio sobre sulfato de bario. Este catalizador se puede recuperar y volver a usar, reduciendo espectacularmente el coste de la hidrogenolisis.

Los métodos preferidos de acuerdo con la presente invención, también usan 1,4-ciclohexadieno, un reactivo de hidrogenolisis de transferencia, combinado con hidrógeno gaseoso como fuente de hidrógeno. Se ha descubierto inesperadamente que a presión ambiente la hidrogenolisis se puede acelerar espectacularmente por exposición de la mezcla de reacción a una combinación de 1,4-ciclohexadieno e hidrógeno gaseoso. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo a alta presión en un aparato de hidrogenolisis PARR. En condiciones de alta presión, no se requiere la adición de 1,4-ciclohexadieno para asegurar la eliminación completa de todos los grupos éster de bencilo de los polímeros.

Los homopolímeros y copolímeros de policarbonato con carboxilato de bencilo de la presente invención son compuestos intermedios nuevos y no evidentes, que son útiles para preparar policarbonatos que tienen grupos ácido carboxílico colgantes. Igualmente, los homopolímeros y copolímeros de poliarilato con carboxilato de bencilo de la presente invención son compuestos intermedios nuevos y no evidentes, que son útiles para preparar poliacrilatos que tienen grupos ácido carboxílico colgantes.

Los polímeros de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes satisfacen la necesidad de polímeros biodegradables biocompatibles procesables. Por lo tanto, la presente invención también incluye dispositivos médicos implantables que contienen los polímeros de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes. En una realización de la presente invención, los polímeros se combinan con una cantidad de un compuesto biológica o farmacéuticamente activo suficiente para la liberación eficaz de fármaco sistémica o específica de lugar, como describen Gutowska *et al.*, *J. Biomater. Res.*, 29, 811-21 (1995), y Hoffman, *J. Controlled Release*, 6, 297-305 (1987). El compuesto biológica o farmacéuticamente activo se puede mezclar físicamente, insertar o dispersar en la matriz de polímero. En otra realización de la presente invención, el polímero está en forma de una lámina o un revestimiento aplicado a tejido lesionado expuesto para usar como una barrera para prevenir las adherencias quirúrgicas como describen Urry *et al.*, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 292, 253-64 (1993).

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la liberación de fármaco específica de lugar o sistémica mediante la implantación en el cuerpo de un paciente que lo necesite, de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto biológica o farmacéuticamente activo combinado con un polímero de la presente invención. Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para prevenir la formación de adherencias entre tejidos lesionados, mediante inserción como una barrera entre los tejidos lesionados de una lámina o un revestimiento de un polímero de la presente invención.

Como se ha indicado antes, se pueden unir a la cadena principal de polímero derivados de compuestos biológica y farmacéuticamente activos, incluyendo fármacos, mediante enlaces covalentes unidos a la cadena colgante de ácido carboxílico. Esto proporciona la liberación sostenida del compuesto biológica o farmacéuticamente activo mediante hidrólisis del enlace covalente entre el fármaco y la cadena principal de polímero.

Además, los grupos ácido carboxílico colgantes de los polímeros de la presente invención proporcionan los polímeros con una velocidad de disolución dependiente del pH. Esto además permite que los polímeros se usen como revestimientos en vehículos de liberación de fármaco gastrointestinal para proteger algunos compuestos biológica y farmacéuticamente activos tal como fármacos, de la degradación en el entorno ácido del estómago. Los copolímeros de la presente invención que tienen una concentración relativamente alta de grupos ácido carboxílico colgantes, son estables e insolubles en agua en entornos ácidos, pero se disuelven/degradan rápidamente cuando se exponen a entornos neutros o básicos. En contraste, los copolímeros con relaciones de ácido a éster bajas son más hidrófobos, y no se degradarán/reabsorberán rápidamente en entornos básicos o ácidos. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención proporciona un sistema de liberación de fármaco controlado en el que un agente biológica o farmacéuticamente activo se reviste físicamente con un polímero de la presente invención.

Los polímeros preparados a partir de compuestos difenol derivados de tirosina que tienen grupos ácido carboxílico colgantes son más hidrófilos. Por lo tanto, los polímeros de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico serán más fácilmente reabsorbibles en condiciones fisiológicas que los policarbonatos y poliarilatos previamente conocidos. Los polímeros de la presente invención, debido a que son más hidrófilos, tienen una absorción de agua mayor, y cuando predominan las subunidades monómeras que tienen grupos ácido carboxílico, son más solubles en medio acuoso. Cuando no predominan las subunidades monómeras que se repiten que tienen grupos ácido carboxílico colgantes, los polímeros se pueden disolver lentamente en medio acuoso con degradación más lenta. Las velocidades de disolución/degradación son altamente dependientes del pH.

Como se ha indicado antes, los grupos ácido carboxílico colgantes en los polímeros de la presente invención pueden funcionar para regular la unión, crecimiento y migración celular en las superficies del polímero. Por lo tanto, de acuerdo todavía con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para regular la unión, migración y proliferación celular en un sustrato polímero, poniendo en contacto células vivas, tejidos o fluidos biológicos que contienen células vivas, con los polímeros de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes. El grado de copolimerización, es decir, la relación de grupos ácido carboxílico colgantes a grupos éster colgantes, se puede atenuar para proporcionar polímeros que promueven la unión, migración y proliferación celular, así como polímeros que inhiben la unión, migración y proliferación.

Se puede obtener fácilmente una comprensión más completa de la invención y muchas otras ventajas pretendidas, haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de la realización preferida y reivindicaciones, que describen los principios de la invención y los mejores modos que se contemplan actualmente para llevarlos a cabo.

Breve descripción del dibujo

La Figura 1 representa el porcentaje de retención de masa frente al tiempo de las composiciones de polímeros poli(carbonato de 0,5DT-0,5DTE) (—●—), poli(carbonato de DT) (—■—) y poli(carbonato de DTE) (—□—) *in vitro* en condiciones fisiológicas.

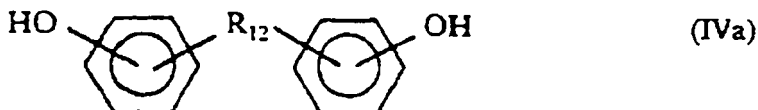
Descripción detallada de la realización preferida

El método de la presente invención proporciona policarbonatos y poliariolatos, así como sus polímeros de bloques de poli(óxido de alquilenos), que tienen grupos ácido carboxílico colgantes en algunas o todas sus subunidades monómeras. Los polímeros que tienen grupos ácido carboxílico colgantes se preparan por la hidrogenólisis de materiales de partida polímeros que tienen los correspondientes grupos carboxilato de bencilo colgantes. Los materiales de partida polímeros con carboxilato de bencilo se polimerizan a partir de compuestos difenol que tienen grupos ácido carboxílico colgantes protegidos con éster de bencilo, solos o combinados con compuestos difenol que tienen otros grupos ácido carboxílico protegidos con éster. En particular, los difenoles con carboxilato de bencilo tienen la estructura de la Fórmula Ia:



en la que R_9 es como se ha descrito antes con respecto a la Fórmula I, pero limitado a las especies que contienen como parte de su estructura un grupo ácido carboxílico protegido con éster de bencilo. Los difenoles con carboxilato de bencilo preferiblemente tienen la estructura de la Fórmula Ia, en la que R_9 tiene la estructura de la Fórmula II o Fórmula III, en las que R_2 es un grupo bencilo. Entre los difenoles preferidos están los compuestos en los que R_9 tiene la estructura de la Fórmula II, en la que a y b son independientemente uno o dos. Más preferiblemente, a es dos y b es uno. Los compuestos más preferidos son análogos de dipéptidos de tirosina conocidos como ésteres de alquilo o alquilarilo de desaminotirosil-tirosina. En este grupo preferido los difenoles se pueden considerar como derivados de dipéptidos de tirosil-tirosina en los que se ha eliminado el grupo amino N-terminal.

Los compuestos difenol que tienen otros grupos ácido carboxílico protegidos con éster tienen la estructura de la Fórmula IVa:



en la que R_{12} es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula IV. R_{12} preferiblemente tiene la estructura de la Fórmula V o Fórmula VI. Más preferiblemente, R_{12} tiene la estructura de la Fórmula V en la que c y d son preferiblemente independientemente uno o dos. Más preferiblemente, c es dos y d es uno.

Se describen métodos para preparar los monómeros difenol en las patentes de EE.UU. pertenecientes a varios cesionarios n° 5.587.507 y 5.670.602, cuyas descripciones se incorporan ambas en la presente memoria como referencia. Los ésteres de desaminotirosil-tirosina preferidos son los ésteres de etilo, butilo, hexilo, octilo y bencilo. Para los propósitos de la presente invención, el éster de etilo de la desaminotirosil-tirosina se denomina DTE, el éster de bencilo de la desaminotirosil-tirosina se denomina DTBn, y similares. Para los propósitos de la invención, el ácido libre de la desaminotirosil-tirosina se denomina DT.

Los polímeros de la presente invención pueden ser homopolímeros en los que cada subunidad monómera tiene un grupo ácido carboxílico colgante, preparados por la hidrogenólisis de los correspondientes homopolímeros con carboxilato de bencilo. También se pueden incorporar copolímeros de monómeros difenol que tienen grupos éster de ácido carboxílico colgantes, y monómeros difenol que tienen grupos ácido carboxílico colgantes en la estructura de la cadena principal básica de los polímeros, por hidrogenólisis de los correspondientes copolímeros de monómeros de éster de bencilo y monómeros que tienen ésteres colgantes distintos de carboxilatos de bencilo.

Así, por ejemplo, los poli(carbonatos de DT) se preparan por hidrogenólisis de poli(carbonatos de DTBn), los copolímeros de poli(carbonato de DT-DTE) se preparan por hidrogenólisis de copolímeros de poli(carbonato de DTBn-DTE), etcétera. Por lo tanto, se pueden variar dentro de los polímeros las relaciones molares de las subunidades monómeras que tienen grupos éster de alquilo y arilalquilo colgantes y subunidades monómeras que tienen grupos ácido carboxílico colgantes.

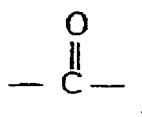
Los polímeros de acuerdo con la presente invención incluyen homopolímeros de una unidad que se repite que tienen un grupo ácido carboxílico colgante. Dichos homopolímeros tienen la estructura de Fórmula VIII en la que x y f son ambos cero, y R₉ es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula I, con la condición de que está limitado a especies que tienen grupos ácido carboxílico colgantes. Los homopolímeros se preparan por hidrogenolisis de los correspondientes homopolímeros que tienen la estructura de la Fórmula VII, en la que x y f son ambos cero, y R₉ es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula I, con la condición de que está limitado a especies que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes.

Los polímeros de acuerdo con la presente invención también incluyen copolímeros que tienen grupos ácido carboxílico colgantes con la estructura de la Fórmula VIII en la que f es cero, x es un número mayor que cero pero menor que uno. R₁₂ es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula IV, y R₉ es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula I, con la condición de que está limitado a especies con grupos ácido carboxílico colgantes. En los copolímeros de acuerdo con la presente invención, x es preferiblemente entre aproximadamente 0,50 y aproximadamente 0,90, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,60 y aproximadamente 0,80.

Los copolímeros que tienen grupos ácido carboxílico colgantes se preparan por hidrogenolisis de los correspondientes copolímeros que tienen la estructura de la Fórmula VIII en la que f es cero, x es un número mayor que cero pero menor que uno, R₁₂ es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula IV, y R₉ es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula I, con la condición de que estén limitados a especies con grupos carboxilato de bencilo colgantes. En los copolímeros preferidos de acuerdo con la presente invención, R₉ tiene la estructura de la Fórmula II o Fórmula III, y R₁₂ tiene la estructura de la Fórmula V o Fórmula VI, en las que R₁, R₂, a, b, c y d son los mismos que se han descritos antes con respecto a las Fórmulas II, III, V y VI.

En los copolímeros más preferidos, R₉ tiene la estructura de la Fórmula II, y R₁₂ tiene la estructura de la Fórmula V en la que a, b, c y d son independientemente uno o dos. Más preferiblemente, a y c son dos y b y d son uno.

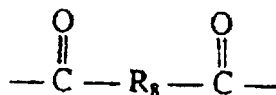
Cuando A de la Fórmula VIII es:



los polímeros de la presente invención son policarbonatos. Los materiales de partida del homopolímeros y copolímeros de policarbonato que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes, se pueden preparar por el método descrito en la patente de EE.UU. n° 5.099.060 y la solicitud de patente de EE.UU. serie n° 08/884.108 presentada el 27 de Junio, 1997, cuyas descripciones se incorporan también ambas en la presente memoria como referencia. El método descrito es esencialmente el método convencional para polimerizar difenoles en policarbonatos. Los procedimientos adecuados, catalizadores asociados y disolventes son conocidos en la técnica y se enseñan en *Chemistry and Physics of Polycarbonates*, de Schnell (Interscience, New York 1964), cuyas enseñanzas se incorporan en la presente memoria como referencia.

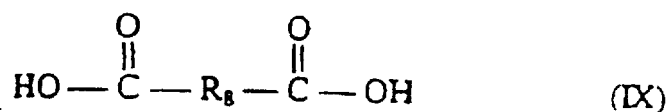
Los homopolímeros y copolímeros de policarbonato de acuerdo con la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes, y los policarbonatos que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes a partir de los cuales se preparan, tienen pesos moleculares medios ponderados en el intervalo entre aproximadamente 20.000 y aproximadamente 400.000 daltons, y preferiblemente aproximadamente 100.000 daltons, medidos por cromatografía de gel permeable (GPC) en relación con patrones de poliestireno sin corrección adicional.

Cuando A de la Fórmula VIII es:



los polímeros de la presente invención son poliarilatos. Los materiales de partida de homopolímeros y copolímeros de poliarilatos que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes se pueden preparar por el método descrito en el patente de EE.UU. n° 5.216.115, en el que los compuestos difenol se hacen reaccionar con ácidos dicarboxílicos alifáticos o aromáticos en una poliesterificación directa mediada por carbodiimida, usando p-toluenosulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DTPS) como catalizador para formar poliarilatos alifáticos o aromáticos. La descripción de esta patente también se incorpora en la presente memoria como referencia. Hay que indicar que R₈ no debe estar sustituido con grupos funcionales que puedan dar reacciones cruzadas con ácidos dicarboxílicos.

Los ácidos dicarboxílicos a partir de los cuales se pueden polimerizar los materiales de partida de los poliarilatos, tienen la estructura de la Fórmula IX:



en la que, para los poliarilatos alifáticos, R_8 se selecciona de grupos alquilo saturados e insaturados, sustituidos y no sustituidos, que contienen hasta 18 átomos de carbono, y preferiblemente de 4 a 12 átomos de carbono. Para poliarilatos aromáticos, R_8 se selecciona de grupos arilo y alquilarilo que contienen hasta 18 átomos de carbono, pero preferiblemente de 8 a 14 átomos de carbono. Otra vez, R_8 no debe estar sustituido con grupos funcionales que den reacciones cruzadas con los difenoles.

Incluso más preferiblemente R_8 se selecciona de modo que los ácidos dicarboxílicos a partir de los cuales se polimerizan los materiales de partida de poliarilatos son metabolitos naturales importantes o compuestos altamente biocompatibles. Por lo tanto, los ácidos dicarboxílicos alifáticos preferidos incluyen ácidos dicarboxílicos intermedios de la ruta de la respiración celular, conocida como Ciclo de Krebs. Entre estos ácidos dicarboxílicos se incluyen ácido alfa-cetoglutarico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido oxalacético. Entre otros ácidos dicarboxílicos alifáticos biocompatibles preferidos se incluyen ácido sebáico, ácido adípico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido pimélico, ácido subérico y ácido azelaico. Entre los ácidos dicarboxílicos aromáticos preferidos están el ácido tereftálico, ácido isoftálico, y bis(p-carboxifenoxi)-alcanos tales como bis(p-carboxi-fenoxi)-propano. Expresado de otra forma, R_8 es más preferiblemente un resto seleccionado de $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $(-\text{CH}_2)_z$, en el que z es un número entero entre dos y ocho, inclusive.

Los homopolímeros y copolímeros de poliarilatos de acuerdo con la presente invención, que tienen grupos ácido carboxílico colgantes, y los correspondientes poliarilatos que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes a partir de los cuales se preparan, tienen pesos moleculares medios ponderados entre aproximadamente 20.000 y aproximadamente 400.000 daltons, y preferiblemente aproximadamente 100.000 daltons, medido por GPC respecto a patrones de poliestireno sin corrección adicional.

Los policarbonatos y poliarilatos de acuerdo con la presente invención también incluyen copolímeros de bloques aleatorios con un poli(óxido de alquileo) que tiene grupos ácido carboxílico colgantes con la estructura de la Fórmula VIII, en la que f es mayor que cero pero menor que uno, R_{12} es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula IV, k y R_7 son los mismos que se han descritos antes con respecto a la Fórmula VII, y R_9 es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula I, con la condición de que están limitados a especies que tienen grupos ácido carboxílico colgantes. El valor para x es menor que uno, pero x puede ser o no ser mayor que cero.

La fracción molar de óxido de alquileo en el copolímero de bloques, f , está en el intervalo entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,99. Los copolímeros de bloques que tienen grupos ácido carboxílico colgantes se preparan por hidrogenólisis de los correspondientes copolímeros de bloques que tienen la estructura de la Fórmula VIII, en la que x es mayor que cero pero menor que uno, R_{12} es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula IV, k y R_7 son los mismos que se han descritos antes con respecto a la Fórmula VII, y R_9 es el mismo que se ha descrito antes con respecto a la Fórmula I, con la condición de que están limitados a especies que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes. Otra vez, el valor de x es menor que uno, pero puede ser o no ser mayor que cero.

Para los materiales de partida polímeros y los copolímeros de bloques con ácido libre resultantes, R_7 es etileno, k es entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200, y la fracción molar de óxido de alquileo en el copolímero de bloques, f , preferiblemente está en el intervalo de aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,75. R_7 también puede representar dos o más grupos alquileo diferentes dentro de un polímero.

Los copolímeros de bloques de la presente invención que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes se pueden preparar por el método descrito en la patente de EE.UU. n° 5.658.995, cuya descripción se incorpora también en la presente memoria como referencia. Para los copolímeros de bloques de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes o grupos carboxilato de bencilo colgantes, en los que x es mayor que cero, la fracción molar de óxido de alquileo y copolímero de bloques, f , permanecerá entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,99.

Los copolímeros de bloques de acuerdo con la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes, y los copolímeros de bloques que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes a partir de los cuales se preparan, tienen pesos moleculares medios ponderados entre aproximadamente 20.000 y aproximadamente 400.000 daltons, y preferiblemente aproximadamente 100.000 daltons. Los pesos moleculares medios numéricos de los copolímeros de bloques preferiblemente están por encima de aproximadamente 50.000 daltons. Las determinaciones de pesos moleculares se miden por GPC con relación a patrones de poliestireno sin corrección adicional.

Para los copolímeros de la presente invención que tienen la estructura de la Fórmula VIII en la que x es mayor que cero, el grupo éster de ácido carboxílico colgante de R_{12} puede ser un derivado de éster de un compuesto biológica o farmacéuticamente activo unido covalentemente al copolímero de policarbonato o poliarilato. El enlace covalente es mediante un enlace amida cuando en el compuesto biológica o farmacéuticamente activo no derivatizado hay una amina primaria o secundaria en la posición del enlace amida en el derivado. El enlace covalente es mediante un enlace éster cuando en el compuesto biológica o farmacéuticamente activo no derivatizado hay un hidroxilo primario en la posición del enlace éster en el derivado. Los compuestos biológica o farmacéuticamente activos también se pueden derivatizar en un grupo cetona, aldehído o ácido carboxílico con un resto conector que está unido covalentemente al copolímero o difenol mediante un enlace amida o éster.

En la bibliografía se han descrito procedimientos químicos detallados para la unión de diferentes fármacos y ligandos a grupos ácido carboxílico libre unidos a polímeros. Véase, por ejemplo, Nathan *et al.*, *Bio. Cong. Chem.*, 4, 54-62 (1993). La descripción de esta publicación se incorpora en la presente memoria como referencia.

Entre los ejemplos de compuestos biológica o farmacéuticamente activos adecuados para usar con la presente invención, se incluyen aciclovir, cefradina, melfalán, procaína, efedrina, adriamicina, daunomicina, plumbagina, atropina, quinina, digoxina, quinidina, péptidos biológicamente activos, clorina e_6 , cefradina, cefalotina, cis-hidroxi-L-prolina, melfalán, penicilina V, aspirina, ácido nicotínico, ácido quenodesoxicólico, clorambucilo, y similares. Los compuestos se unen covalentemente al copolímero de policarbonato o poliarilato por métodos bien comprendidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de liberación de fármaco también se pueden formar mezclando físicamente el compuesto biológica o farmacéuticamente activo que se va a liberar con los polímeros de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes, usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Para los propósitos de la presente invención, también se define que los compuestos biológicamente activos incluyen restos reticuladores, tales como moléculas con dobles enlaces (por ejemplo, derivados de ácido acrílico), que se pueden unir a los grupos ácido carboxílico colgantes para la reticulación, para aumentar la resistencia de los polímeros. Se define adicionalmente que los compuestos biológicamente activos, para los propósitos de la presente invención, incluyen mediadores de unión celular, ligandos biológicamente activos y similares.

Como se ha indicado antes, los polímeros de la presente invención contienen grupos ácido carboxílico colgantes en subunidades que se repiten seleccionadas. Para los propósitos de la presente invención, se define que los homopolímeros (Fórmula VIII, $x = 0$) contienen un grupo ácido carboxílico colgante en cada subunidad difenólica. Estos homopolímeros pueden ser policarbonatos o poliarilatos y pueden contener bloques de poli(óxido de alquileno). Los homopolímeros se describen mejor como nuevos polianiones degradables que pueden tener una serie de actividades farmacológicas y biológicas. Igualmente, para los propósitos de la presente invención, se define que los copolímeros (Fórmula VIII, $0 < x < 1$) contienen un grupo ácido carboxílico colgante en algunas de las subunidades difenol. Estos copolímeros pueden ser policarbonatos o poliarilatos y pueden contener bloques de poli(óxido de alquileno).

En términos de procesabilidad, los homopolímeros (como se han definido antes) tienden a tener temperaturas de transición vítrea muy altas debido a los fuertes enlaces intracadenas e intercadenas. Los homopolímeros son solubles en agua debido a la alta densidad de grupos ácido carboxílico libres presentes, y tienen un perfil de solubilidad dependiente del pH. Su solubilidad es significativamente menor en medios ligeramente ácidos. Los homopolímeros también son solubles en disolventes orgánicos usados normalmente tales como mezclas de cloruro de metileno y metanol. Debido a su solubilidad tanto en agua como medios orgánicos, se pueden procesar por técnicas de moldeado con disolvente y son buenos formadores de películas. Los homopolímeros también se pueden procesar en espumas porosas mediante técnicas de lixiviación de sal como describen Freed *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 27, 11-23 (1993), siempre que las etapas de extracción acuosa se lleven a cabo en medio ligeramente ácido (pH 4-5) de modo que los homopolímeros no se disuelvan. Los homopolímeros también se pueden procesar en espumas porosas por técnicas de separación de fase, como describen Schugens *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 30, 449-462 (1996) siempre que se use una solución saturada de cloruro sódico en lugar de agua como el "no disolvente". La descripción de estas publicaciones se incorpora en la presente memoria como referencia.

Los copolímeros como se ha definido antes, pueden contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por ciento en moles de subunidades monómeras que tienen grupos ácido carboxílico colgantes. Sus propiedades están fuertemente afectadas por la fracción molar de los grupos ácido carboxílico libres presentes. Los copolímeros que tienen menos de 20 por ciento en moles de subunidades monómeras que se repiten con grupos ácido carboxílico colgantes, son procesables por moldeado por compresión y extrusión. Como regla general, los copolímeros con menos de 20 por ciento en moles de subunidades monómeras que se repiten con grupos ácido carboxílico colgantes no son solubles en agua.

Para los copolímeros que tienen más de 20 por ciento en moles de subunidades monómeras con grupos ácido carboxílico colgantes, se ha observado algo de degradación térmica durante el moldeado por compresión y extrusión convencionales a elevadas temperaturas. Los copolímeros que tienen más de 20 por ciento en moles de subunidades monómeras con grupos ácido carboxílico colgantes tienden a presentar un mayor hinchamiento (debido a la imbibición de agua) durante la exposición a medios acuosos, y cuando más de aproximadamente 50 por ciento en moles de subunidades monómeras llevan grupos ácido carboxílico libres, el copolímero tiende a hacerse soluble en agua y su comportamiento será similar al comportamiento de los correspondientes homopolímeros, que se disuelven en tampón de fosfato a pH 7,4 en un grado de aproximadamente 2 mg/ml.

Independientemente de la cantidad de grupos ácido carboxílico, todos los copolímeros de la presente invención son buenos materiales formadores de película. Los copolímeros que tienen menos de aproximadamente 70 por ciento en moles de subunidades monómeras con grupos ácido carboxílico colgantes se pueden procesar en espumas porosas por técnicas de lixiviación de sal como describen Freed *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 27, 11-23 (1993), o por técnicas de separación de fase, como describen Schugens *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 30, 449-462 (1996). La descripción de estas publicaciones se incorpora en la presente memoria como referencia. Los copolímeros que tienen más de aproximadamente 70 por ciento en moles de subunidades monómeras con grupos ácido carboxílico colgantes tienden a ser solubles en agua, y se deben procesar en espumas porosas como se ha descrito para los correspondientes homopolímeros.

Ahora se ha encontrado que los grupos ácido carboxílico libres tienen un profundo efecto en las velocidades de degradación y resorción de los polímeros de la presente invención. Esto permite el ajuste fino de la degradación/resorción de los polímeros de la presente invención, controlando la fracción molar de grupos ácido carboxílico libres (como se definen con respecto a la Fórmula VIII). Esto es una ventaja significativa frente a los policarbonatos y poliarilatos de la técnica anterior que no tienen grupos ácido carboxílico libres colgantes, y cuya velocidad de degradación/resorción no se podía variar fácilmente mediante pequeños cambios en la estructura del polímero. El efecto de los grupos ácido carboxílico libres en la degradación/resorción puede ser muy espectacular como se muestra con el ejemplo de un policarbonato: el poli(carbonato de DTE) es un polímero definido por la Fórmula VIII en la que $x = 1$, $f = 0$, y R_{12} es como se ha definido para la Fórmula V en la que $c = 2$, $d = 1$ y $R_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_3$. Previamente se ha encontrado, que este polímero no perderá nada de masa cuando se almacene en solución tamponada con fosfato en condiciones fisiológicas durante alrededor de 18 meses. Sin embargo, si se sustituyen aproximadamente 20 por ciento en moles de los grupos R_1 por grupos ácido carboxílico libres, las películas finas del correspondiente copolímero presentarán pérdida de masa significativa después de tan poco como 20 semanas en condiciones de almacenamiento idénticas. Si se sustituyen aproximadamente 50 por ciento de los grupos R_1 por grupos ácido carboxílico libres, las películas finas del correspondiente copolímero se degradarán/disolverán completamente en aproximadamente una semana.

La composición de los polímeros de la presente invención también se puede usar para influir en las interacciones con las células. Cuando los policarbonatos o poliarilatos de la presente invención no contienen poli(óxido de alquileo) ($f = 0$ en la Fórmula VIII), pueden ser sustratos de crecimiento más adherentes para cultivos celulares comparados con los polímeros protegidos con éster de la técnica anterior. Se ha descubierto que la carga negativa de los grupos ácido carboxílico libres presentes en la superficie de los polímeros mejora la unión y crecimiento de fibroblastos de pulmón de rata y puede facilitar interacciones específicas con proteínas, péptidos y células. Por lo tanto, los polímeros son útiles como implantes de andamiaje para la reconstrucción de tejidos. Las superficies de los polímeros también se pueden modificar por protocolos químicos sencillos para unir péptidos específicos, en particular, los importantes péptidos que contienen variaciones de la secuencia de unión a la integrina "RGD" que se sabe que afecta a la unión celular de una forma profunda. Por lo tanto, la capacidad de inmovilizar péptidos y proteínas mediante los grupos ácido carboxílico libres en la superficie del polímero para provocar respuestas celulares selectivas tendrá una importancia fundamental en aplicaciones de ingeniería de tejidos y en diseño de implantes. Las técnicas químicas necesarias para unir ligandos a grupos ácido carboxílico unidos al polímero, son conocidas en la técnica y han sido descritas, entre otros, por Nathan *et al.*, *Bioconj. Chem.*, 4, 54-62 (1993). La descripción de esta publicación se incorpora en la presente memoria como referencia.

Por otra parte, la incorporación de bloques de poli(óxido de alquileo) disminuye la adherencia de las superficies polímeras. Los polímeros para los que f es mayor que 5 por ciento en moles de acuerdo con la Fórmula VIII, son resistentes a la unión celular y pueden ser útiles como revestimientos no trombogénicos en superficies en contacto con la sangre. Estos polímeros también resisten la adherencia bacteriana.

Los polímeros de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes se pueden preparar por hidrogenólisis catalizada por paladio de los correspondientes polímeros que tienen grupos carboxilato de bencilo colgantes. Esencialmente es adecuado cualquier catalizador de hidrogenólisis basado en paladio para usar con la presente invención. Se prefiere el paladio sobre sulfato de bario porque se ha encontrado que es el más fácil de separar del polímero. Esto no sólo proporciona un polímero de alta pureza, si no que también permite el reciclado eficaz de este catalizador caro.

Se prefiere un nivel de paladio sobre sulfato de bario entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 por ciento en peso. Niveles más bajos aumentan el tiempo de reacción o reducen el rendimiento, y niveles más altos representan un gasto innecesario.

El uso de dimetilformamida como el disolvente de reacción es crítico. El material de partida polímero que tiene grupos carboxilato de bencilo colgantes se debe disolver en dimetilformamida con una concentración de la solución (% en peso/volumen) entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 por ciento, y preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 por ciento.

El polímero se agita hasta que se obtiene una solución transparente. Después se añade el catalizador de paladio, después de lo cual se suministra la fuente de hidrógeno a la mezcla de reacción.

La cantidad de catalizador de paladio que se va a usar es la cantidad que es eficaz para catalizar la reacción de hidrogenólisis. La relación en masa absoluta de paladio elemental a polímero no es tan importante como la actividad

superficial del paladio elemental. La cantidad de una preparación de catalizador que se va a usar dependerá de la actividad catalítica específica de la preparación, y ésta puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica sin excesiva experimentación.

- 5 Para una preparación que contiene aproximadamente 5 por ciento en peso de paladio sobre sulfato de bario, se debe usar entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 por ciento en peso, y preferiblemente aproximadamente 25 por ciento en peso de la preparación con respecto al material de partida polímero. Si la preparación de catalizador se va a reciclar, se necesitarán niveles mayores de la preparación, porque a medida que el catalizador se vuelve a usar, el paladio se desactiva lentamente, y se debe ajustar la cantidad usada para mantener la actividad catalítica establecida.
- 10 Sin embargo, los aumentos de niveles de catalizador necesarios para ajustar la pérdida de actividad catalítica también pueden ser determinados por un experto en la técnica sin excesiva experimentación.

- Esencialmente cualquier fuente de hidrógeno para la hidrogenolisis catalizada por paladio es adecuada para usar con la presente invención. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede suministrar con una capa de hidrógeno gaseoso. Alternativamente, se puede usar un reactivo de hidrogenolisis de transferencia, tal como 1,4-ciclohexadieno. Se prefiere el uso de un reactivo de transferencia de hidrogenolisis combinado con una capa de hidrógeno gaseoso. Se encontró que la velocidad de reacción se aceleraba espectacularmente cuando se usaban juntas las dos fuentes de hidrógeno.
- 15

- 20 Cuando se usa el reactivo de hidrogenolisis de transferencia como una fuente de hidrógeno, se debe emplear un exceso estequiométrico respecto al material de partida polímero. Con el 1,4-ciclohexadieno, esto representa un exceso de hasta aproximadamente 50 por ciento en peso, y preferiblemente aproximadamente un exceso de 10 por ciento en peso, respecto al material de partida polímero.

- 25 La reacción de hidrogenolisis también se puede llevar a cabo con presión de hidrógeno gaseoso en un aparato de hidrogenolisis PARR. En esas condiciones, la eliminación de las cadenas colgantes de éster de bencilo es particularmente rápida y no es necesario añadir reactivo de hidrogenolisis de transferencia. Independientemente del modo exacto de llevar a cabo la reacción, es importante mantener condiciones estrictamente anhidras.

- 30 El avance de la reacción se puede medir siguiendo la eliminación del éster de bencilo del material de partida polímero en partes alícuotas de la reacción por espectroscopía de RMN. Cuando la reacción se ha completado (aproximadamente 24 a 48 horas), el polímero se aísla por filtración del catalizador de paladio sólido, y se añade el filtrado en agua para precipitar el polímero. Después el polímero se puede purificar disolviéndolo en cloruro de metileno-metanol 9:1 (aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso/peso) y volviéndolo a precipitar en éter. Después el producto polímero se puede secar hasta peso constante con alto vacío.
- 35

- Los polímeros de la presente invención que tienen grupos ácido carboxílico colgantes no están limitados a los polímeros preparados por hidrogenolisis. Cualquier otro método que permite la eliminación selectiva de un grupo éster de carboxilato colgante es adecuado para usar en la preparación de los polímeros de la presente invención. Por ejemplo, se puede usar yodotrimetilsilano para eliminar selectivamente cadenas colgantes de éster de metilo en presencia de cadenas colgantes de éster de etilo. Sin embargo, se prefiere el método de hidrogenolisis de la presente invención porque produce un rendimiento de la reacción mayor.
- 40

- Los polímeros de la presente invención pueden tener aplicación en áreas en las que se usan normalmente tanto materiales sólidos como materiales solubles en disolvente. Entre dichas aplicaciones se incluyen andamiajes polímeros en aplicaciones de ingeniería de tejidos y aplicaciones de implantes médicos, incluyendo el uso de policarbonatos y poliarilatos de la presente invención para formar artículos con forma tales como injertos vasculares y stents, placas óseas, suturas, sensores implantables, barreras para prevenir adherencias quirúrgicas, dispositivos de liberación de fármaco implantables, andamiajes para la regeneración de tejidos, y otros artículos para agentes terapéuticos que se descomponen sin causar daños en un periodo de tiempo conocido.
- 45
- 50

- Se pueden preparar sistemas de liberación de fármaco controlada, en los que un agente biológica o farmacéuticamente activo se inserta físicamente o dispersa dentro de una matriz de polímero o se mezcla físicamente con un policarbonato o poliarilato de la presente invención. Debido a que los polímeros de la presente invención tienen una velocidad de disolución dependiente del pH, son útiles como revestimientos de fármacos para la liberación gastrointestinal para proteger algunos fármacos de la degradación en el entorno ácido del estómago, porque los polímeros son estables y no solubles en agua en entornos ácido, pero se disuelven y degradan rápidamente cuando se exponen a entornos neutros o básicos.
- 55

- Los siguientes ejemplos no limitantes expuestos en lo sucesivo ilustran algunos aspectos de la invención. Todas las partes y porcentajes están en porcentaje en moles salvo que se indique lo contrario, y todas las temperaturas están en grados Celsius. Se prepararon poli(carbonatos de DT-Bn-DTE) usando el método descrito en la patente de EE.UU. n° 5.099.060. El catalizador de paladio sobre sulfato de bario al 5 por ciento, 1,4-ciclohexadieno, y cloruro de tionilo, se obtuvieron en Acros Organics, una sección de Fisher Scientific Company. El polietilenglicol 2000 (PEG 2000) se obtuvo de Aldrich Chemical Company. El éster de bencilo de la tirosina así como su sal de ácido p-toluenosulfónico se obtuvieron en Sigma Chemical Company. Todos los disolventes eran de calidad para HPLC. Todos los demás reactivos eran de calidad analítica, y se usaron como se recibieron.
- 60
- 65

Ejemplos

Los ejemplos usan los siguientes procedimientos de caracterización de productos.

5 Espectroscopía

Los espectros de RMN ^1H y espectros de RMN ^{13}C se registraron respectivamente a 199,98 MHz y 49,99 MHz en un aparato Varian Gemini 200 en tubos de 5 mm, al 10% (peso/volumen) en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos se dan en ppm.

10 Pesos moleculares

Los pesos moleculares se determinaron por GPC en un sistema cromatográfico que consistía en una bomba Perkin-Elmer modelo 410, un detector de índice de refracción Waters modelo 410 y un equipo de datos computerizado Perkin-Elmer modelo 2600. Se hicieron trabajar dos columnas PL-gel GPC (tamaño de poros de 10^5 y 10^3 Angstroms, longitud 30 cm) en serie con un caudal de 1 ml/min de tetrahidrofurano (THF). Se prepararon soluciones de polímero (5 mg/ml), se filtraron (filtro de membrana de 0,45 micrómetros) y se dejaron equilibrar durante 30 minutos antes de inyección. El volumen de inyección era 25 microlitros. Los pesos moleculares se calcularon en relación con patrones de poliestireno (Polymer Laboratories, Inc.) sin correcciones adicionales.

20 Análisis térmico

La determinación de la pureza del producto se basó en la depresión del punto de fusión medida con un calorímetro diferencial de barrido (DSC) TA Instruments 910 calibrado con indio. Para determinar la temperatura de fusión, se sometió una muestra de 2,0 mg a un solo experimento con una velocidad de calentamiento de $1^\circ\text{C}/\text{mm}$ en un intervalo de 60°C .

Absorción atómica

Los niveles residuales de la preparación de catalizador fueron medidos por absorción atómica por Quantitative Technologies Inc.

La siguiente tabla define las abreviaturas adoptadas para los difenoles ilustrados en los siguientes ejemplos:

35	Ácido libre de la desaminotirosil-tirosina	DT
	Éster de etilo de la desaminotirosil-tirosina	DTE
40	Éster de bencilo de la desaminotirosil-tirosina	DTBn

Ejemplo 1

45 Hidrogenolisis de la preparación de poli(carbonato de DTBn₅₀-DTE₅₀)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se pusieron 15 g de poli(carbonato de DTBn-DTE) que contenía DTBn y DTE en una relación 1:1. Después se añadieron al matraz 150 ml de DMF seca y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. A esta solución se añadieron 3,5 g de catalizador de Pd sobre BaSO₄ al 5 por ciento, y 7 ml de 1,4-ciclohexadieno (donador de hidrógeno). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se unió un balón de caucho cargado con hidrógeno gaseoso a la boca del matraz usando un adaptador de entrada de gas. El balón se rellenó con hidrógeno cuando fue necesario. Después de aproximadamente 40 h de agitación, se extrajo una muestra de 0,5 ml, se centrifugó, y después se precipitó por adición de agua con agitación. El precipitado se secó y analizó por RMN ^1H , que mostró la conversión completa de los grupos bencilo a ácido libre. La reacción se paró y la mezcla de reacción se centrifugó. El líquido sobrenadante se filtró usando un filtro de jeringa de $0,45\ \mu\text{m}$ en varias partes. (También se puede usar un lecho de celita en embudo de vidrio sinterizado para la filtración). Se obtuvo un filtrado amarillo claro transparente. El filtrado se añadió a 1,5 litros de agua desionizada con agitación, usando un agitador mecánico. (También se puede usar un mezclador de alta velocidad para la precipitación, para obtener partículas finalmente divididas). El producto precipitado se aisló por filtración y se lavó con 750 ml de agua en un mezclador de alta velocidad. El producto se secó en una corriente de nitrógeno durante 16 h, y después se secó en un horno a vacío a temperatura ambiente durante dos días. Para la purificación adicional, el producto se disolvió en 150 ml de cloruro de metileno-metanol 9:1 y se hizo precipitar con 1,5 litros de éter, y después se secó como antes.

La hidrogenación también se puede llevar a cabo en un hidrogenador PARR con altas presiones de hidrógeno ($4,2\ \text{kg}/\text{cm}^2$). Cuando se usa un hidrogenador con altas presiones de hidrógeno, no es necesario el donante de hidrógeno por transferencia, el 1,4-ciclohexadieno.

Prueba de la estructura

El espectro de RMN ^1H del producto en DMSO- d_6 mostró las siguientes resonancias (δ , ppm respecto al TMS): 8,40 (s ancho, 1H, NH de DTE), 8,25 (s ancho, 1H, NH de DT), 7,15-7,35 (m, 8H, H aromáticos), 4,50 (m, 1H, CH de tirosina), 4,03 (c, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,20-3,20 (m, 6H, CH_2 de DAT y tirosina), 1,11 (t, 1,5H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). Además, un multiplete que se encuentra en el poli(carbonato de DTBn-DTE) a 5,1 ppm para los H bencílicos estaba completamente ausente, indicando la eliminación completa del grupo protector bencilo. La igual intensidad de los dos picos de NH indica que el DT y DTE están en la misma concentración. La relación de H del CH de la tirosina a los H de $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ muestra que sólo hay un grupo éster de etilo por cada dos subunidades monómeras. Estos datos espectrales indican que el polímero contiene DT y DTE en una relación 1:1 y el grupo protector bencilo se ha eliminado por completo.

Caracterización

El peso molecular del producto se determinó por GPC usando THF como fase móvil. Se obtuvo un M_w de 74 kDa y M_n de 47 kDa. La T_g del polímero se encontró que era 114°C por DSC, y la temperatura de descomposición (para descomposición del 10 por ciento) era 309°C. Las mediciones de absorción atómica mostraron una concentración de Pd de 39 ppm y una concentración de bario menor que el límite de detección (10 ppm).

Ejemplo 2

Hidrogenolisis de la preparación de poli(carbonato de DTBn_{0,05}-DTE_{0,95})

Se llevó a cabo la hidrogenolisis de una muestra de 15 g de poli(carbonato de DTBn-DTE), que contenía DTBn y DTE en una relación 1:19, y tenía un M_w de 286 kDa y M_n de 116 kDa, como en el Ejemplo 1.

Prueba de la estructura

El espectro de RMN ^1H del producto en DMSO- d_6 mostró las siguientes resonancias (δ , ppm respecto al TMS): 8,40 (s ancho, 0,95H, NH de DTE), 8,25 (s ancho, 0,05H, NH de DT), 7,15-7,35 (m, 8H, H aromáticos), 4,71 (m, 1H, CH de tirosina), 4,03 (c, 1,9H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,1-3,3 (m, 6H, CH_2 de DAT y tirosina), 1,11 (t, 2,85H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). Además, un multiplete que se encuentra en el poli(carbonato de DTBn-DTE) a 5,1 ppm debido a los H bencílicos estaba completamente ausente, indicando la eliminación completa del grupo protector bencilo. La relación 1:19 del pico de DT-NH al pico de DTE-NH indica que el polímero está compuesto de 5% de DT y 95% de DTE. La relación del grupo CH al grupo éster de etilo muestra que hay diecinueve grupos éster de etilo por cada veinte subunidades monómeras. Estos datos espectrales indican que el polímero contiene DT y DTE en una relación 1:19, y que el grupo protector bencilo se ha eliminado completamente.

Caracterización

El peso molecular del producto se determinó por GPC usando THF como la fase móvil. Se obtuvo un M_w de 125 kDa y M_n de 55 kDa. La T_g del polímero se encontró que era 96°C por DSC, y la temperatura de descomposición (para descomposición del 10 por ciento) era 334°C.

Ejemplo 3

Hidrogenolisis de la preparación de poli(carbonato de DTBn_{0,10}-DTE_{0,90})

Se llevó a cabo la hidrogenolisis de una muestra de 15 g de poli(carbonato de DTBn-DTE) que contenía DTBn y DTE en una relación 1:9, y tenía un M_w de 183 kDa y M_n de 84 kDa, como en el Ejemplo 1.

Prueba de la estructura

El espectro de RMN ^1H del producto en DMSO- d_6 mostró las siguientes resonancias (δ , ppm respecto al TMS): 8,40 (s ancho, 0,9H, NH de DTE), 8,25 (s ancho, 0,1H, NH de DT), 7,15-7,35 (m, 8H, H aromáticos), 4,50 (m, 1H, CH de tirosina), 4,03 (c, 1,8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,1-3,3 (m, 6H, CH_2 de DAT y tirosina), 1,11 (t, 2,7H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). Además, un multiplete que se encuentra en el poli(carbonato de DTBn-DTE) a 5,1 ppm debido a los H bencílicos estaba completamente ausente, indicando la eliminación completa de los grupos protectores bencilo. La relación 1:9 del pico de DT-NH al pico de DTE-NH del grupo éster, muestra que hay nueve grupos éster de etilo por cada diez subunidades de monómero. Estos datos espectrales indican que el polímero contiene DT y DTE en una relación 1:9, y que el grupo protector bencilo se ha eliminado completamente.

Caracterización

El peso molecular del producto se determinó por GPC usando THF como la fase móvil. Se obtuvo un M_w de 100 kDa y M_n de 46 kDa. La T_g del polímero se encontró que era 98°C por DSC, y la temperatura de descomposición (para descomposición de 10 por ciento) era 330°C.

Ejemplo 4

Hidrogenolisis de la preparación de poli(carbonato de DTBn_{0,25}-DTE_{0,75})

- 5 Se llevó a cabo la hidrogenolisis de una muestra de 15 g de poli(carbonato de DTBn-DTE) que contenía DTBn y DTE en una relación 1:3, y tenía un M_w de 197 kDa y M_n de 90 kDa, como en el Ejemplo 1.

Prueba de la estructura

- 10 El espectro de RMN ^1H del producto en DMSO- d_6 mostró las siguientes resonancias (δ , ppm respecto al TMS): 8,40 (s ancho, 0,75H, NH de DTE), 8,25 (s ancho, 0,25H, NH de DT), 7,15-7,35 (m, 8H, H aromáticos), 4,50 (m, 1H, CH de tirosina), 4,03 (c, 1,5H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,1-3,3 (m, 6H, CH_2 de DAT y tirosina), 1,11 (t, 2,25H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). Además, un multiplete que se encuentra en el poli(carbonato de DTBn-DTE) a 5,1 ppm debido a los H bencílicos estaba completamente ausente, indicando la eliminación completa de los grupos protectores bencilo. La relación 1:3 del pico de DT-NH al pico de DTE-NH indica que el polímero está compuesto de 25% de DT y 75% de DTE. La relación del grupo CH al grupo éster de etilo muestra que hay tres grupos éster de etilo por cada cuatro subunidades monómeras. Estos datos espectrales indican que el polímero contiene DT y DTE en una relación 1:3, y que el grupo protector bencilo se ha eliminado completamente.

Caracterización

- 20 El peso molecular del producto se determinó por GPC usando THF como la fase móvil. Se obtuvo un M_w de 115 kDa y M_n de 57 kDa. La T_g del polímero se encontró que era 106°C por DSC, y la temperatura de descomposición (para descomposición del 10 por ciento) era 309°C.

Ejemplo 5

- 30 También se prepararon poli(carbonatos de DT-DTE) con contenidos de DT de 20 por ciento, 40 por ciento, 60 por ciento y 100 por cien. Se prepararon películas por moldeo en disolvente, y se llevaron a cabo estudios de disolución y degradación dependientes de pH. Se encontró que el poli(carbonato de DT 100%) era estable e insoluble en solución con tampón ácido a pH<5. Sin embargo, una película de polímero de 25 a 30 mg se disolvía en 10 ml de PBS a pH 7,4 a 37°C en varias horas. La degradación del polímero disuelto se siguió por GPC acuoso usando un detector de UV a 220 nm. Se observó que el polímero se disolvía sin degradación significativa. Cuando la solución de polímero en tampón se incubaba a 37°C, el polímero se degradaba rápidamente.

- 40 Las velocidades de disolución y degradación de los copolímeros disminuían con la disminución del contenido de DT. El copolímero con un contenido de DT de 60 por ciento se disolvió en PBS a pH 7,4 en un día. El copolímero con un contenido de DT de 40 por ciento se disolvía en PBA a pH 7,4 en dos días. El copolímero con un contenido de DT de 20 por ciento, no era soluble en PBS a pH 7,4 a 37°C.

Ejemplo 6

Hidrogenolisis de la preparación de poli(adipato de DTBn)

- 50 En una botella de presión de 500 ml se pusieron 21 g de poli(adipato de DTBn) que tenía un M_w de 76,8 kDa y M_n de 43,7 kDa. Después se añadieron a la botella 200 ml de DMF y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. A esta solución se añadieron 4 g de catalizador de Pd sobre BaSO_4 al 5%. La botella de presión se unió al hidrogenador Parr y el aire de dentro de la botella se desplazó con hidrógeno presurizando con hidrógeno y después despresurizando alternativamente. La botella se mantuvo con una presión de hidrógeno de 4,2 kg/cm² y después se sometió a agitación durante 24 h. Se extrajo una parte alícuota y después de tratamiento adecuado se examinó por RMN ^1H que mostró la eliminación completa del grupo bencilo. La reacción se paró y la mezcla de reacción se centrifugó. El líquido sobrenadante se filtró usando un lecho de celita en un embudo de vidrio sinterizado. El filtrado se añadió a 2,0 litros de agua desionizada enfriada en un mezclador de alta velocidad. El producto precipitado se aisló por filtración y se lavó con 2,0 litros de agua. El producto se secó en una corriente de nitrógeno durante 16 h y después se secó en un horno a vacío a temperatura ambiente durante 2 días.

Prueba de la estructura

- 60 El espectro de RMN ^1H del producto en DMSO- d_6 mostró las siguientes resonancias (δ , ppm respecto al TMS): 8,26 (s ancho, 0,95H, NH), 7,00-7,09 (m, 8H, H aromáticos), 4,71 (m, 1H, CH de tirosina), 2,2-3,3 (m, 10H, CH_2 de DAT, tirosina y $\text{CH}_2\text{-CO-}$), 1,74 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ de adipato). Además, un multiplete que se encuentra en el poli(adipato de DTBn) a 5,1 ppm debido a los H bencílicos estaba completamente ausente, indicando la eliminación completa de los grupos protectores bencilo. También, los picos de NH de la amida se habían desplazado de 8,45 ppm en el poli(adipato de DTBn) a 8,26. La resonancia del fenilo del grupo bencilo a 7,35 ppm tampoco se encontraba en el producto. No se observaron otros cambios significativos en el espectro.

Caracterización

El peso molecular del producto se determinó por GPC usando THF como la fase móvil. Se obtuvo un M_w de 36,2 kDa y M_n de 25,4 kDa. La T_g del polímero se encontró que era 106°C por DSC, y la temperatura de descomposición (para descomposición del 10 por ciento) era 334°C.

Ejemplo 7

La aceleración inesperada de la degradación del polímero debido a la presencia de grupos ácido carboxílico libres

El poli(carbonato de DTE) es un polímero sólido, extremadamente hidrófobo, que absorbe menos de 3% (en peso) de agua y que no presenta pérdida de masa detectable debido a la resorción en condiciones fisiológicas. Tras incorporar unidades de monómero con grupos ácido carboxílico libres, estas propiedades del material cambian en una extensión inesperada. La Figura 1 ilustra que cuando $x = 0,5$, $f = 0$, y $A = C=O$ (como se define en la Fórmula VIII), el copolímero se reabsorberá completamente (disolverá) en 100 horas en condiciones fisiológicas *in vitro* (solución tamponada con fosfato, pH 7,4, 37°C), y cuando $x = 0$, $f = 0$, y $A = C=O$ (como se define en la Fórmula VIII), el homopolicarbonato con ácido libre se reabsorberá completamente (disolverá) en aproximadamente 7 horas en condiciones fisiológicas *in vitro*.

Los polímeros con grupos ácido carboxílico libres se pueden moldear en películas por moldeo por compresión o por moldeo en disolvente, y se pueden fabricar como esponjas por técnicas de lixiviación de sal o por técnicas de separación de fases. Los homopolímeros ($x = 0$, $f = 0$, $A = C=O$ como se definen en la Fórmula VIII) se disuelven en tampón de fosfato a pH 7,4 en un grado de 2 mg/ml. Cuando se examinaron por GPC acuoso usando detección UV a 220 nm, se encontró que el polímero se disolvía sin degradación significativa de la cadena principal. Sin embargo, una vez en solución, se produjo la degradación de la cadena principal a oligómeros de peso molecular bajo y finalmente a monómero. Después de 70 h de incubación, el peso molecular máximo disminuyó de 40.000 g/mol a aproximadamente 4.000 g/mol, y aproximadamente 10% del peso de la muestra consistía en monómero. Con poli(carbonato de DT_{0,5}-DTE_{0,5}) la solubilidad es considerablemente menor que 0,2 mg/ml. Sin embargo, una muestra de este polímero también se reabsorbe principalmente por disolución sin degradación significativa de la cadena principal. Para copolicarbonatos con un contenido de DT de 25% en moles o menor ($x > 0,75$, $f = 0$, y $A = C=O$, como se define en la Fórmula VIII), no se observó solubilidad por HPLC.

Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevas versiones con ácidos libres de polímeros de la técnica anterior con mayores velocidades de degradación, que se preparan por un procedimiento de hidrogenólisis catalizada por paladio altamente selectivo. Los nuevos polímeros satisfacen necesidades hasta ahora insatisfechas para biomateriales implantables compatibles con tejidos con velocidades de degradación menores, así como mayores.

Los ejemplos anteriores y la descripción de la realización preferida se deben tomar como ilustrativos, más que como limitantes, de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Como se apreciará fácilmente, se pueden utilizar numerosas variaciones y combinaciones de las características indicadas anteriormente, sin alejarse de la presente invención como se indica en las reivindicaciones. Tales variaciones no se consideran como una desviación del espíritu y alcance de la invención, y se pretende que todas esas variaciones se incluyan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10

15



20



35

40

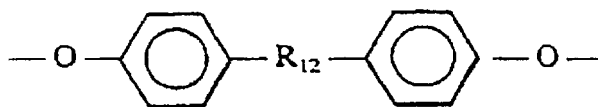


50



65

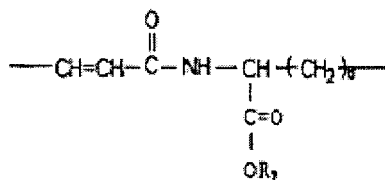
3. El polímero de la reivindicación 1, que además comprende unidades repetitivas monoméricas que tienen la estructura:



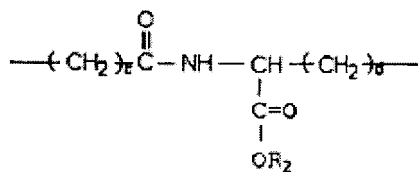
Fórmula IV

en la que R_{12} es un grupo alquilo, arilo o alquilarilo con hasta 18 átomos de carbono que tiene un grupo éster de ácido carboxílico colgante, seleccionado del grupo que consiste en ésteres de alquilo y alquilarilo lineales y ramificados, que contienen hasta 18 átomos de carbono, y derivados de éster de compuestos biológica y farmacéuticamente activos unidos covalentemente a dicho polímero, con la condición de que dicho grupo éster no sea un grupo bencilo u otro grupo que se elimina por hidrogenólisis.

4. El polímero de la reivindicación 3, en el que R_9 y R_{12} tienen una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



y



en las que R_3 es R_1 o R_2 , respectivamente, donde R_2 es un grupo bencilo y R_1 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo y alquilarilo lineales y ramificados que contienen hasta 18 átomos de carbono y derivados de éster de compuestos biológica y farmacéuticamente activos, covalentemente unidos a dichos polímeros, con la condición de que dicho grupo éster no sea un grupo bencilo o un grupo que se elimina por hidrogenólisis, y c y d son independientemente 0, 1 ó 2.

5. Un copolímero de bloques, que comprende el polímero de las reivindicaciones 1 ó 3, copolimerizado en bloques con unidades repetitivas de poli(óxido de alquileno), comprendiendo cada unidad repetitiva de poli(óxido de alquileno), entre aproximadamente 5 y aproximadamente 3.000 grupos de óxido de alquileno que contienen hasta 4 átomos de carbono.

6. Un dispositivo médico que comprende el polímero de las reivindicaciones 1 ó 3, adaptado para el implante en el cuerpo de un animal.

7. El dispositivo médico de la reivindicación 6, en el que el dispositivo es en forma de una sutura, implante óseo, injerto vascular o stent.

8. Un método para la liberación de fármaco específica de lugar o sistémica que comprende implantar en el cuerpo de un paciente que lo necesite un dispositivo de liberación de fármaco implantable, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto biológica o farmacéuticamente activo en combinación con el polímero de las reivindicaciones 1 ó 3.

9. Un sistema de liberación controlada de fármaco, que comprende un agente biológica o farmacéuticamente activo físicamente revestido con el polímero de las reivindicaciones 1 ó 3.

ES 2 309 422 T3

10. Un sistema de liberación controlada de fármaco, que comprende un agente biológica o farmacéuticamente activo, físicamente insertado o dispersado en una matriz polimérica formada a partir del polímero de las reivindicaciones 1 ó 3.

5 11. Un método para regular la unión migración y proliferación celular en un sustrato polimérico que comprende poner en contacto células vivas, tejidos o fluidos biológicos que contienen células vivas, con el polímero de las reivindicaciones 1 ó 3.

10 12. El método de la reivindicación 11, en el que dicho polímero se encuentra en la forma de un andamiaje de tejido polimérico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

