



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 118**

51 Int. Cl.:

C08G 65/34 (2006.01)

C08G 65/00 (2006.01)

C08G 63/664 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02789694 .3**

96 Fecha de presentación : **15.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1448666**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2004**

54

Título: **Poli(orto-ésteres) biodegradables que contienen grupos amina y polímeros de bloques que los contienen.**

30

Prioridad: **16.11.2001 US 991537**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73

Titular/es: **AP Pharma, Inc.**
123 Saginaw Drive
Redwood City, California 94063, US

72

Inventor/es: **Ng, Steven, Y. y**
Heller, Jorge

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 314 118 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

Poli(orto-ésteres) biodegradables que contienen grupos amina y polímeros de bloques que los contienen.

5 Antecedentes de la invención**Ámbito de la invención**

Esta solicitud se refiere a poli(orto-ésteres). En particular, esta invención se refiere a poli(orto-ésteres) biodegradables que contienen grupos amina y grupos α -hidroxi-ácido; y a copolímeros de bloques que los contienen.

Descripción de la técnica anterior

El interés por los polímeros biodegradables sintéticos para la entrega sistémica de agentes terapéuticos empezó a principios de la década de los años 1970 con el trabajo de Yolles y col., Polymer News 1, 9-15, 1970, que empleaba el ácido poliláctico. Después de aquella época se han investigado y obtenido numerosos polímeros más como estructuras biodegradables para la entrega controlada de agentes terapéuticos.

En las patentes US-4,079,038, 4,093,709, 4,131,648, 4,138,344 y 4,180,646 se describen poli(orto-ésteres) biodegradables o bioerosionables. Estos polímeros se forman por reacción entre un ortoéster (u ortocarbonato), por ejemplo el 2,2-dietoxitetrahidrofurano y un diol, por ejemplo el 1,4-ciclohexanodimetanol. La reacción requiere una temperatura elevada, presión reducida y un tiempo de reacción relativamente largo. Los fármacos y otros agentes activos quedan retenidos dentro de la estructura del polímero, que posteriormente se desintegrará, ya que el polímero se biodegrada por hidrólisis de los enlaces lábiles.

En la patente US-4,304,767 se describen polímeros obtenidos por reacción de un polioliol con un ceteno-acetal polifuncional. Estos polímeros constituyen una mejora significativa con respecto a los de las patentes US-4,079,038, 4,093,709, 4,131,648, 4,138,344 y 4,180,646, ya que la síntesis progresa con rapidez a temperatura ambiente y presión atmosférica y los polímeros resultantes tienen características superiores.

Se han descrito otros polímeros en la patente US-4,957,998. Estos polímeros contienen enlaces acetal, carboxi-acetal y carboxi-ortoéster y se obtiene por un proceso de dos pasos que empieza con la reacción entre un ceteno-acetal polifuncional y un compuesto que contiene un éter de vinilo y termina con la reacción con un polioliol o poliácido.

Se describen además polímeros de un tipo similar en la patente US-4,946,931. Estos polímeros se forman por reacción entre un compuesto que contiene una multiplicidad de grupos funcionales carboxilato y un ceteno-acetal polifuncional. Los polímeros resultantes tienen períodos de erosión muy cortos.

A pesar de la facilidad con se hidroliza el enlace ortoéster, los poli(orto-ésteres) conocidos de la técnica anterior son materiales extraordinariamente estables cuando se sitúan en un tampón acuoso o cuando residen dentro del organismo. Esta estabilidad puede atribuirse al carácter extremadamente hidrófobo de los poli(orto-ésteres), que limita en gran manera la cantidad de agua que puede penetrar en el polímero. Por tanto, para conseguir velocidades de erosión útiles, los excipientes ácidos tienen que incorporarse físicamente al polímero. Esto permite controlar la velocidad de erosión, el excipiente ácido incorporado físicamente puede difundirse desde la estructura de polímero con velocidades variables, dejando una estructura que está completamente vaciada de excipiente, mientras que al polímero le queda todavía una vida útil muy prolongada.

En las patentes US-4,764,364 y 4,855,132 se describen polímeros bioerosionables, en particular poli(orto-ésteres) que contiene un grupo funcional amina. Se dice que los polímeros se erosionan con mayor rapidez a pH bajo que a pH alto en un entorno acuoso ácido.

Sistema micelar dirigido hacia tumores

Uno de los principales problemas del tratamiento del cáncer es la dificultad de lograr una concentración suficiente de un agente anticanceroso en el tumor. Esto se debe a la toxicidad, algunas veces extrema, de dichos agentes, que limita en gran manera las cantidades que pueden utilizarse. Sin embargo, un descubrimiento importante de la quimioterapia del cáncer ha sido el efecto llamado EPR (penetración retención mejoradas). El efecto EPR se basa en la observación de que la vasculatura tumoral, por el hecho de ser una vasculatura de formación reciente, tiene un epitelio de formación incompleta y que es mucho más permeable que la vasculatura ya establecida de más antiguo, que es esencialmente impermeable a las moléculas grandes. Además, el drenaje linfático de los tumores es muy pobre, lo cual facilita la retención de los agentes anticancerosos que han llegado hasta el tumor.

El efecto EPR puede utilizarse para atacar el cáncer empleando sistemas de entrega que contengan fármacos anticancerosos que sean demasiado grandes para penetrar en la vasculatura normal, pero que son suficientemente pequeños para penetrar en la vasculatura tumoral y se han desarrollado dos estrategias. En una estrategia se emplea un polímero soluble en agua, que contiene un fármaco anticanceroso unido químicamente al polímero mediante un enlace hidrolíticamente lábil. Los constructos de fármaco-polímero de este tipo se inyectan por vía intravenosa y se acumulan en los tumores, en los que se interiorizan en las células mediante endocitosis y se entregan al compartimento lisosómico

ES 2 314 118 T3

en el que:

x es un número entero de 0 a 30;

5 y es un número entero de 2 a 200;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R⁹ y R¹⁰ son con independencia alquilenos C₁₋₁₂;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquilenos C₃₋₁₀; y

15 R⁴ es el resto de un diol que contiene por lo menos un grupo funcional amina incorporado al mismo; en el que por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R¹ y por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R⁴.

En un segundo aspecto, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación controlada, que contienen:

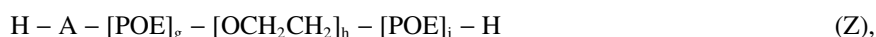
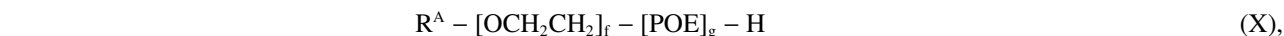
(a) un agente activo; y

20 (b) como vehículo, el poli(orto-éster) descrito antes.

En un tercer aspecto, esta invención se refiere a estos poli(orto-ésteres) para el uso en el tratamiento de un estado patológico que pueda tratarse por administración local de liberación controlada de un agente activo, por ejemplo como tratamiento del dolor por administración de un anestésico local o tratamiento del cáncer por administración de un agente quimioterapéutico o antineoplásico, que consiste en administrar localmente una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo en forma de composición farmacéutica de liberación controlada descrita antes.

En un cuarto aspecto, esta invención se refiere a métodos de obtención de los poli(orto-ésteres) del primer aspecto de la invención y las composiciones farmacéuticas de liberación controlada del segundo aspecto de la invención.

En un quinto aspecto, esta invención se refiere a copolímeros de bloques de la fórmula X, fórmula Y y fórmula Z:



40 en las que:

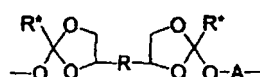
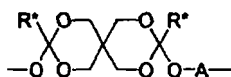
R^A es alquilo C₁₋₄;

45 R^B es alquilo C₁₋₄;

f y h con independencia entre sí son números enteros de 2 a 1000;

g y j con independencia entre sí son números enteros de 2 a 200;

50 POE es una unidad poli(orto-éster) de la fórmula IA o fórmula IIA:



en la que

60 R* es un alquilo C₁₋₄;

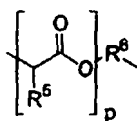
R es un enlace, -(CH₂)_a- o -(CH₂)_b-O-(CH₂)_c-; en el que a es un número entero de 1 a 10 y b y c son con independencia números enteros de 1 a 5; y

65 cada A se elige con independencia entre R¹, R², R³ y R⁴, en el que

ES 2 314 118 T3

R¹ es:

5



10 en el que:

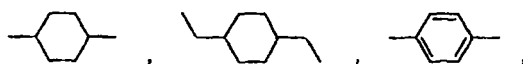
p es un número entero de 1 a 20;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

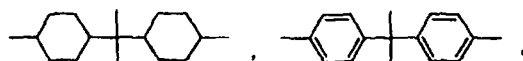
15

R⁶ es:

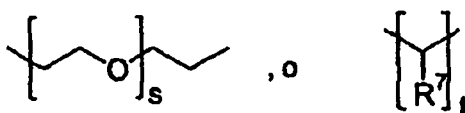
20



25



30



35 en las que:

s es un número entero de 0 a 30;

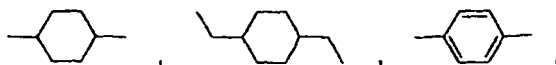
t es un número entero de 2 a 200; y

40

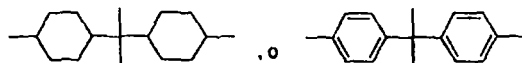
R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es:

45



50



55

R³ es:

60



en las que:

x es un número entero de 0 a 30;

65

y es un número entero de 2 a 200;

ES 2 314 118 T3

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ son con independencia alquileo C₁₋₁₂;

5 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquileo C₃₋₁₀; y

R⁴ es el resto de un diol que contiene por lo menos un grupo funcional amina incorporado al mismo; en el que por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R¹ y por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R⁴.

10 En un sexto aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica micelar para el transporte de un agente activo hidrófobo o insoluble en agua, que contiene el agente activo físicamente insertado en su interior, pero no unido con enlace covalente a un vehículo del fármaco formado por un copolímero de bloques de la fórmula X, fórmula Y, fórmula Z o una mezcla de las mismas.

15 En un séptimo aspecto, esta invención se refiere a una composición para la liberación sostenida de un agente activo, que contiene el agente activo dispersado en una estructura formada por un copolímero de bloques de la fórmula X, fórmula Y, fórmula Z, o una mezcla de las mismas.

20 En un octavo aspecto, esta invención se refiere a un proceso para la obtención de un copolímero de bloques de la fórmula X, fórmula Y o fórmula Z, que se definen en la "descripción detallada de la invención".

Descripción detallada de la invención

25 Ahora se ha descubierto que los poli(orto-ésteres), útiles como implantes ortopédicos o vehículos para el secuestro y transporte sostenido de fármacos, agentes cosméticos y otros agentes beneficiosos, pueden obtenerse de tal manera que la velocidad y el grado de hidrolización, cuando están en contacto con los líquidos corporales a la temperatura y pH normales del organismo, pueden controlarse sin adición de ácido exógeno. Este descubrimiento se basa en la incorporación de ésteres de α -hidroxi-ácidos de cadena corta, por ejemplo los ésteres de ácido glicólico, de ácido láctico o los copolímeros de ácidos glicólico-co-láctico, a la cadena del poli(orto-éster) y en la variación de la cantidad
30 de estos ésteres con respecto al poli(orto-éster) en su conjunto.

En presencia de agua, estos ésteres, cuando se incorporan a la cadena del poli(orto-éster), se hidrolizan rápidamente a la temperatura corporal de 37°C y pH fisiológico, en particular a un pH de 7,4, para producir los correspondientes α -hidroxi-ácidos. Los α -hidroxi-ácidos actúan entonces como un excipiente ácido que controla la velocidad de hidrólisis
35 del poli(orto-éster). Cuando se emplea el poli(orto-éster) como vehículo o matriz que alberga a un agente activo, la hidrólisis del poli(orto-éster) provoca la liberación del agente activo.

El uso de estos poli(orto-ésteres) de dioles, que contienen grupos funcionales amina, hace que los poli(orto-ésteres) se vuelvan más sensibles al pH que los poli(orto-ésteres) que no contienen tales dioles y de este modo se hidrolicen con mayor velocidad a pH bajo que a pH alto. Esto es particularmente así en un entorno acuoso ácido, por ejemplo el que se halla en el interior de las células animales y permite que los poli(orto-ésteres) sean relativamente estables dentro del entorno extracelular dentro de un animal, por ejemplo dentro de la sangre, pero que se hidrolicen rápidamente dentro del entorno intracelular. Esto hace que estos poli(orto-ésteres) sean especialmente indicados para el transporte de agentes activos al interior de las células.
45

Puede controlarse además el estado mecánico-físico del poli(orto-éster). Esto se logra con la inclusión de restos de ciertos dioles en proporciones seleccionadas con respecto al conjunto del poli(orto-éster). Por ejemplo, un alto contenido del resto 1,4-ciclohexanodimetanol (en forma de isómero trans o en forma de mezcla de isómeros cis/trans) o de un diol "duro" similar con respecto a un diol "blando" (ver las definiciones a continuación) produce una cadena de polímero relativamente rígida y una sustancia más sólida y disminuyendo el contenido de ciclohexanodimetanol con respecto al diol "blando", el poli(orto-éster) pasará progresivamente a través de los estadios de termoplástico rígido, termoplástico blando, sólido de fusión baja y material (líquido viscoso) de tipo ungüento y todos los estadios intermedios.
50

55 Los poli(orto-ésteres) de la presente invención se obtienen por reacciones de condensación entre diceteno-acetales y polioles, con preferencia dioles, y la variación del estado mecánico-físico y la velocidad de hidrólisis (bioerosionabilidad) se consigue con la selección y el uso combinaciones de diferentes tipos de dioles.

Definiciones

60 A menos que se indique otra cosa en esta descripción, todos los términos técnicos y científicos se emplean aquí con arreglo a las definiciones convenciones aplicadas convencionalmente y entendidas por los expertos en química sintética y farmacéutica.

65 "Agente activo" incluye a cualquier compuesto o mezcla de compuestos que produce un efecto beneficioso o útil. Los agentes activos se diferencian de otros componentes tales como vehículos, soportes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y otros auxiliares de formulación y encapsulado o los componentes meramente protectores. Los ejemplos de agentes activos son los agentes farmacéuticos, agroquímicos o cosméticos. Los agentes farmacéuticos idóneos inclu-

ES 2 314 118 T3

yen a los agentes de acción farmacéutica local o sistémica, que pueden administrarse a un sujeto por vía tópica o intralesional (incluida por ejemplo la aplicación a la piel desgastada, laceraciones, heridas incisas, etc., así como a las incisiones quirúrgicas) o por inyección, por ejemplo una inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraocular o intraarticular. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a: agentes antiinfecciosos (incluidos los antibióticos, antivíricos, fungicidas, escabicidas o pediculicidas), antisépticos (p.ej. cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, acetato de mafenida, cloruro de metilbencetonio, nitrofurazona, nitromercol y similares), esteroides (p.ej., estrógenos, progestinas, andrógenos, adrenocorticoides y similares), polipéptidos terapéuticos (p.ej. insulina, eritropoyetina, proteínas morfogénicas, tales como la proteína morfogénica ósea y similares), agentes analgésicos y antiinflamatorios (p.ej., aspirina, ibuprofeno, naproxeno, ketorolac, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2 y similares), agentes quimioterapéuticos anticancerosos (p.ej., mecloretamina, ciclofosfamida, fluoruracilo, tioguanina, carmustina, lomustina, melfalan, clorambucilo, estreptozocina, metotrexato, vincristina, bleomicina, vinblastina, vindesina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, tamoxifeno y similares), narcóticos (p.ej., morfina, meperidina, codeína y similares), anestésicos locales (p.ej., los anestésicos locales de tipo amida o anilida, por ejemplo la bupivacaína, dibucaína, mepivacaína, procaína, lidocaína, tetracaína y similares), agentes antiangiogénicos (p.ej., combrestatina, contortrostatina, anti-VEGF y similares), polisacáridos, vacunas, antígenos, DNA y otros polinucleótidos, oligonucleótidos antisentido y similares. La presente invención puede aplicarse también a otros agentes activos de acción local, por ejemplo astringentes, antitranspirantes, irritantes, rubefacientes, vesicantes, agentes esclerosantes, cáusticos, escaróticos, queratolíticos, filtros solares y una gran variedad de agentes dermatológicos, incluidos los agentes hipopigmentantes y antipruríticos. El término “agentes activos” incluye además a los biocidas, tales como fungicidas, pesticidas y herbicidas, promotores o inhibidores de crecimiento vegetal, conservantes, desinfectantes, purificadores de aire y nutrientes.

“Alquilo” indica un hidrocarburo saturado lineal, que tiene de uno a un número de carbonos que se indique, o un hidrocarburo saturado ramificado o cíclico, que tiene de tres al número de carbonos que se indique (p.ej. alquilo C_{1-4}). Los ejemplos de alquilo incluyen al metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, t-butilo, ciclopropilmetilo y similares.

“Alquileno” indica un resto saturado divalente, ramificado o no, que tiene de uno a un número de carbonos que se indica (p.ej. alquileno C_1-C_{12}). Los ejemplos de alquileno incluyen al metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), isopentileno ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), n-octileno ($-(CH_2)_8-$) y similares.

“Bioerosionable” y “bioerosionabilidad” indican la degradación, disgregación o digestión del poli(orto-éster) por acción de un entorno biológico, incluida la acción de organismos vivos y más en particular un pH y una temperatura fisiológicos. El mecanismo principal de la bioerosión de los poli(orto-ésteres) de la presente invención es la hidrólisis de los enlaces entre y dentro de las unidades de poli(orto-éster).

“Contiene” es un término incluso que se emplea para indicar que contiene, abarca, contempla o incluye los elementos que se enumeran a continuación, pero no excluye otros elementos que no se mencionan.

“Liberación controlada”, “liberación sostenida” y los términos similares se emplean para indicar un modo de entrega del agente activo que ocurre cuando el agente activo se libera desde el vehículo de entrega a una velocidad comprobable y controlable durante un período de tiempo, con preferencia sobre la dispersión inmediata después de la aplicación o inyección. La liberación controlada o sostenida puede prolongarse durante horas, días o meses y puede variar en función de numerosos factores. Para la composición farmacéutica de la presente invención, la velocidad de liberación dependerá del tipo de excipiente elegido y de la concentración de excipiente dentro de la composición. Otro factor determinante de la velocidad de liberación es la velocidad de hidrólisis de los enlaces entre y dentro de las unidades poli(orto-éster). La velocidad de hidrólisis puede controlarse a su vez por la composición del poli(orto-éster) y del número de enlaces hidrolizables del poli(orto-éster). Otros factores que determinan la velocidad de liberación de un agente activo de la presente composición farmacéutica incluyen el tamaño de partícula, la acidez del medio (ya sea interno, ya sea externo de la estructura o matriz) y las propiedades físicas y químicas del agente activo de la matriz.

“Matriz” o “estructura” indica la estructura física del poli(orto-éster) que esencialmente retiene al agente activo de una manera que impide la liberación del agente hasta que el poli(orto-éster) se erosiona o descompone.

“PEG” indica polietilenglicol, $H-[OCH_2CH_2]_f-OH$, con un sufijo numérico que indica el peso molecular promedio numérico nominal, M_n . A menos que el contexto exija otra cosa, “PEG” incluye también a los mono(alquil C_{1-4})éteres del polietilenglicol, $R-[OCH_2CH_2]_f-OH$, en el que R es alquilo C_{1-4} , que en ocasiones se denominan “RPEG”.

“POE” significa un poli(orto-éster); o, en el caso de los copolímeros de bloques, una unidad poli(orto-éster).

“Secuestro” es el confinamiento o la retención de un agente activo dentro de los espacios interiores de una estructura poli(orto-éster). El secuestro de un agente activo dentro de la matriz puede limitar el efecto tóxico de dicho agente, prolongar el tiempo de acción del agente de manera controlada, permitir la liberación del agente en una ubicación definida exactamente dentro del organismo o proteger a los agentes inestables de la acción del entorno.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar el tratamiento de tal enfermedad.

ES 2 314 118 T3

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye prevenir que ocurra la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la misma, pero que todavía no experimenta o no presenta los síntomas de la enfermedad (tratamiento profiláctico), inhibir la enfermedad (reduciendo o interrumpiendo su desarrollo), proporcionar alivio de los síntomas o efectos secundarios de la enfermedad (incluido el tratamiento paliativo) y curar la enfermedad (provocar la regresión de la enfermedad). Para los fines de esta invención, una “enfermedad” incluye también el dolor.

Una “unidad” indica un segmento individual de una cadena de poli(orto-éster) que consta del resto de una molécula dicetenol-acetal y del resto de un poliol.

Una unidad “que contiene un α -hidroxi-ácido” indica una unidad, en la que A es R^1 , es decir, en la que el poliol se ha obtenido a partir de un α -hidroxi-ácido o un diéster cíclico del mismo, y un diol de la fórmula $HO-R^6-OH$. La fracción de poli(orto-éster) formada por unidades que contienen α -hidroxi-ácido afecta la velocidad de hidrólisis (o la bioerosionabilidad) del poli(orto-éster) y a su vez la velocidad de liberación del agente activo.

Una unidad que “contiene amina” indica una unidad, en la que A es R^4 , es decir, en la que el diol contiene un grupo funcional amina. La fracción del poli(orto-éster) formada por las unidades que contienen amina afecta la sensibilidad al pH de la velocidad de hidrólisis (o la bioerosionabilidad) del poli(orto-éster) y a su vez la velocidad de liberación del agente activo.

Unidades “duras” y “blandas” indica las unidades concretas del poli(orto-éster), cuyos contenidos con respecto al poli(orto-éster) en su conjunto determinan el estado mecánico-físico del poli(orto-éster). Las unidades “duras” son las unidades en las que A es R^2 y las unidades “blandas” son aquellas, en las que A es R^3 .

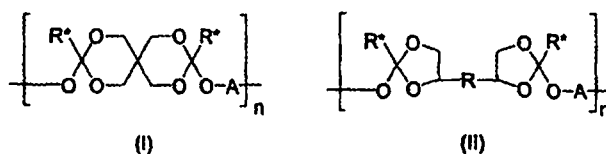
“Vehículo” y “sustrato” indica un ingrediente que está incluido en una composición, por ejemplo una preparación farmacéutica o cosmética, por razones de índole no terapéutica ni de efecto biológico. Las funciones que realizan los vehículos o sustratos incluyen el transporte de un agente activo a un sitio de interés, controlar la velocidad de acceso a, o de liberación de, el agente activo por secuestro o por otros medios y facilitar la aplicación del agente a la región en la que se requiere su actividad. Los ejemplos de vehículos y sustratos incluyen a los sólidos, por ejemplo micropartículas, microesferas, varillas y obleas; y semisólidos, que son dispensables con jeringuilla o similares o por extensión con una herramienta, por ejemplo con espátula.

Los intervalos que se indican, por ejemplo para la temperatura, tiempo, tamaño y similares, deberán tomarse como aproximados, a menos que se indique específicamente otra cosa.

Los nombres de los ingredientes se basan en el manual International Cosmetic Ingredient Handbook, 3ª edición, 1995.

Los poli(orto-ésteres) de esta invención

Los poli(orto-ésteres) son de la fórmula I o fórmula II



en las que

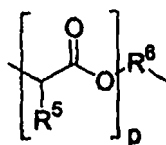
R^* es un alquilo C_{1-4} ;

R es un enlace, $-(CH_2)_a-$ o $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$; en el que a es un número entero de 1 a 10 y b y c son con independencia números enteros de 1 a 5;

n es un número entero de por lo menos 5; y

cada A se elige con independencia entre R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , dicho

R^1 es:



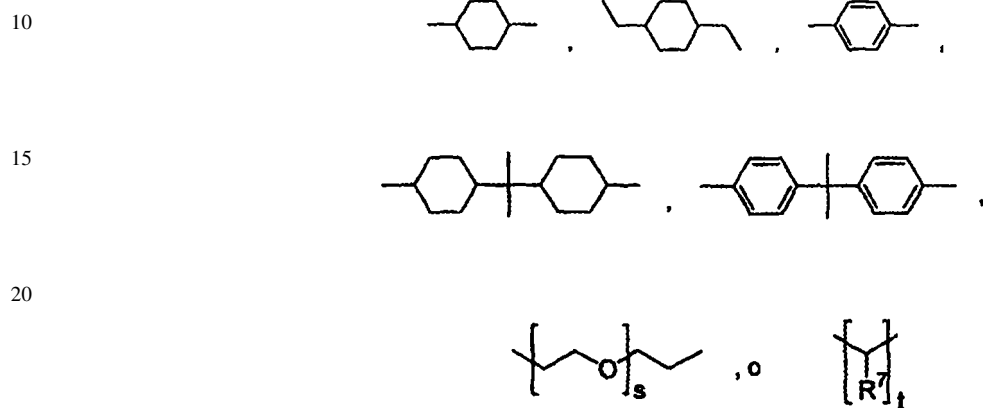
ES 2 314 118 T3

en la que:

p es un número entero de 1 a 20;

5 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

R^6 es:



25

en las que:

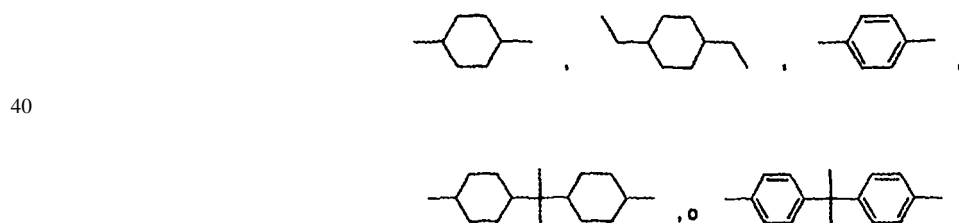
s es un número entero de 0 a 30;

30 t es un número entero de 2 a 200; y

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

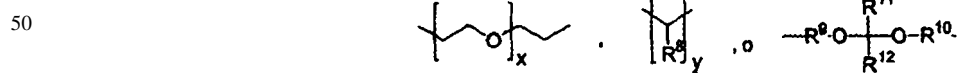
R^2 es:

35



45

R^3 es:



55 en los que:

x es un número entero de 0 a 30;

y es un número entero de 2 a 200;

60 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^9 y R^{10} son con independencia alquileo C_{1-12} ;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^{12} es alquilo C_{1-6} ; o R^{11} y R^{12} juntos son alquileo C_{3-10} ; y

65

R^4 es el resto de un diol que contiene por lo menos un grupo funcional amina incorporado al mismo; en el que por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R^1 y por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R^4 .

ES 2 314 118 T3

Dado que estos poli(orto-ésteres) son polímeros, el número de unidades repetitivas n del poli(orto-éster) indica necesariamente valores promedio de una distribución y no un número exacto. De igual manera, el número de grupos α -hidroxi-ácido p de las unidades que contienen α -hidroxi-ácidos y el número de grupos óxido de etileno s y x de los grupos R^6 y R^3 representan también necesariamente valores promedio de distribuciones y no números exactos.

La estructura del poli(orto-éster) útil para la presente invención, representado en la fórmula I o fórmula II, es uno de los restos alternantes de un diceteno-acetal y un diol, cada par de restos diceteno-acetal adyacentes está separado por el resto de un poliol, con preferencia un diol.

En presencia de agua, las unidades que contienen α -hidroxi-ácidos se hidrolizan rápidamente a la temperatura corporal de 37°C y a pH fisiológico generando los hidroxi-ácidos correspondientes. Entonces, estos α -hidroxi-ácidos actúan como catalizadores ácidos que controlan la velocidad de hidrólisis del poli(orto-éster), sin adición de un ácido exógeno. Cuando se emplea el poli(orto-éster) como vehículo de transporte o estructura que alberga a un agente activo, la hidrólisis del poli(orto-éster) provoca la liberación del agente activo.

Los poli(orto-ésteres) que tienen un porcentaje molar más elevado de unidades “que contienen α -hidroxi-ácidos” tendrán una mayor velocidad de bioerosionabilidad. Los poli(orto-ésteres) preferidos son aquellos, en los que el porcentaje molar de unidades “que contienen α -hidroxi-ácidos” se sitúa en el intervalo del 0,1 al 99 por ciento molar, por ejemplo del 0,5 al 50 por ciento molar, con mayor preferencia del 1 al 30 por ciento molar, por ejemplo del 5 al 30 por ciento molar, en especial del 10 al 30 por ciento molar.

Los poli(orto-ésteres) que tienen un porcentaje molar más elevados de unidades “que contienen aminas” tendrán una velocidad de bioerosionabilidad más sensible al pH que los poli(orto-ésteres) que no “contienen aminas” y que aumenta a pH bajo. Los poli(orto-ésteres) preferidos son aquellos, en los que el porcentaje molar de unidades “que contienen aminas” se sitúa en el intervalo del 0,1 al 99,9 por ciento molar, con mayor preferencia del 1 al 80 por ciento molar, por ejemplo del 5 al 50 por ciento molar, en especial del 10 al 30 por ciento molar.

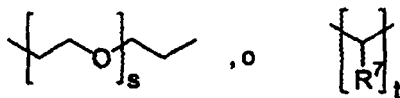
Los poli(orto-ésteres) preferidos son aquellos, en los que se cumplen uno o más de los términos siguientes:

n es un número entero de 5 a 500, con preferencia de 20 a 500, en especial de 30 a 300;

R^* es alquilo C_{2-4} , en especial etilo;

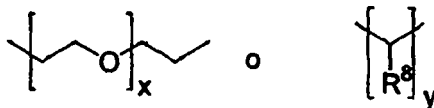
R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es:



en el que s es un número entero de 0 a 10, en especial de 1 a 4; t es un número entero de 2 a 30, en especial de 2 a 10; y R^7 es hidrógeno o metilo;

R^3 es:



en el que x es un número entero de 0 a 10, en especial de 1 a 4; y es un número entero de 2 a 30, en especial de 2 a 10; y

R^8 es hidrógeno o metilo;

R^4 se elige entre los restos (es decir, la parte del diol que no es ninguno de los dos grupos hidroxilo) de dioles alifáticos de 2 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 10 átomos de carbono, interrumpidos por uno o dos grupos amina, o se elige entre los restos de di(hidroxi)- o bis(hidroxi)alquil)-aminas cíclicas, que tienen de 4 a 20, con preferencia de 4 a 10 átomos de carbono o de nitrógeno entre los grupos hidroxilo; los grupos amina son grupos amina secundaria o con preferencia terciaria;

la proporción de unidades, en las que A es R^1 , se sitúa entre el 0,5 y el 50 por ciento molar, con mayor preferencia entre el 1 y el 30 por ciento molar, por ejemplo entre el 5 y el 30 por ciento molar, en especial entre el 10 y el 30 por ciento molar; y la proporción de unidades, en las que A es R^4 , se sitúa entre el 1 y el 80 por ciento molar, por ejemplo entre el 5 y el 50 por ciento molar, en especial entre el 10 y el 30 por ciento molar.

ES 2 314 118 T3

La presencia de una cualquiera de estas preferencias da lugar a un poli(orto-éster) que es más preferido que otro poli(orto-éster) en el que no se cumple la preferencia; las preferencias son en general independientes y los poli(orto-ésteres), en los que se cumple un mayor número de preferencias, son preferidos en general a los poli(orto-ésteres), en los que se cumple un menor número de preferencias.

Expresado en términos de porcentaje molar de la unidad “dura” con respecto al poli(orto-éster) en su conjunto, los poli(orto-ésteres) preferidos para las composiciones líquidas o semi-sólidas son aquellos en los que la unidad “dura” constituye aprox. un 20 por ciento molar o menos. De igual manera, los poli(orto-ésteres) preferidos para composiciones más sólidas son aquellos, en los que la unidad “dura” constituye del 30 por ciento molar al 99,8 por ciento molar.

Los poli(orto-ésteres) que tienen un contenido más elevado de unidades “que contienen α -hidroxi-ácidos” tendrán una mayor velocidad de bioerosionabilidad.

Con respecto a la unidad concreta “que contiene α -hidroxi-ácidos”, p es con preferencia un número de 1 a 6, con mayor preferencia de 1 a 4, con preferencia especial el 1 o el 2; R^5 es con preferencia hidrógeno o metilo; y en las anteriores definiciones de R^6 , s es con preferencia un número de 2 a 12, con mayor preferencia de 2 a 6 y con preferencia especial el 2; y t es con preferencia un número de 4 a 12, con mayor preferencia de 4 a 6 y con preferencia especial el 6.

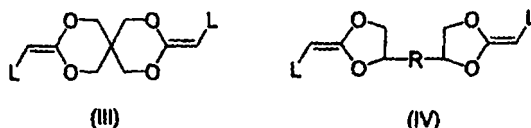
En lo que respecta a la unidad “dura” concreta, R^2 es con preferencia el ciclohexanodimetanol.

En lo que respecta a la unidad “blanda” individual, en las definiciones de R^3 , x es con preferencia un número de 2 a 12, con mayor preferencia de 2 a 6 y con preferencia especial el 2; y es con preferencia un número de 4 a 12, con mayor preferencia de 4 a 6 y con preferencia especial el 6; R^8 es con preferencia hidrógeno; R^9 y R^{10} son con preferencia idénticos, con mayor preferencia un terileno C_4-C_{12} sin ramificar, y en especial un alquileo C_6-C_{12} , R^{11} es con preferencia hidrógeno y R^{12} es con preferencia metilo.

En lo que respecta a las unidades individuales “que contienen aminas”, los dioles de la fórmula $HO-R^4-OH$ incluyen a los dioles alifáticos de 2 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 10 átomos de carbono, interrumpidos por uno o dos grupos amina, y di(hidroxi)- o bis(hidroxi)alquil)-aminas cíclicas, que tienen de 4 a 20, con preferencia de 4 a 10 átomos de carbono o nitrógeno entre los grupos hidroxilo; y los grupos amina son grupos amina secundaria o, con preferencia, terciaria.

Obtención de los poli(orto-ésteres)

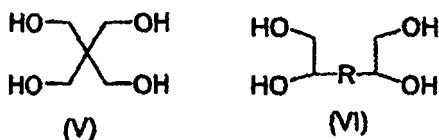
Los poli(orto-ésteres) se obtienen con arreglo a los métodos descritos en las patentes US-4,764,364, 4,855,132 y 5,968,543. De modo específico, los poli(orto-ésteres) se obtienen por reacción de un diceteno-acetal de la fórmula III o fórmula IV:



en las que L es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , con un diol de la fórmula $HO-R^1-OH$ y un diol de la fórmula $HO-R^4-OH$, y opcionalmente por lo menos un diol de las fórmulas $HO-R^2-OH$ y $HO-R^3-OH$.

Para formar el poli(orto-éster) empleando una mezcla de varios tipos de dioles, se forma la mezcla con proporciones seleccionadas, basadas en las características deseadas del poli(orto-éster). El uso de cantidades crecientes de dioles, en los que A es R^1 , aumenta la bioerosionabilidad del poli(orto-éster) y el uso de tales dioles, en los que R^6 es un resto poli(óxido de etileno) o un alcano, aumenta la blandura del polímero; el uso de cantidades crecientes de dioles, en los que A es R^2 , aumenta la dureza del poli(orto-éster); y el uso de dioles, en los que A es R^3 , aumenta la blandura del poli(orto-éster), en especial cuando estos dioles son polietilenglicoles o dioles alifáticos de bajo peso molecular. El uso de dioles, en los que A es R^4 , aumenta la sensibilidad al pH de la bioerosionabilidad del poli(orto-éster), este aumento es notable sobre todo a pH bajo.

La obtención de los diceteno-acetales de los tipos de la fórmula III y fórmula IV se describe en las patentes de Estados Unidos US-4,304,767, 4,532,335 y 5,968,543; y los expertos ya la conocen. Un método típico es la condensación de un bis(diol) de la fórmula V (es decir, la pentaeritrita) o de la fórmula VI:



con dos equivalentes de un dialquil-acetal de un 2-halocarboxaldehído, por ejemplo el dietil-acetal del 2-bromoacetaldéhído, y posterior deshidrohalogenación para obtener el diceteno-acetal. La condensación de un glicol con dietilbromoacetales se describe en Roberts y col., J. Am. Chem. Soc. **80**, 1247-1254, 1958, y la deshidrohalogenación se describe en Beyerstedt y col., J. Am. Chem. Soc. **58**, 529-553, 1936.

5

Los diceteno-acetales pueden obtenerse también por isomerización de divinil-acetales. Así, por ejemplo, el 3,9-di(etilideno)-2,4,8,10-tetraoxaespiro[5.5]undecano (DETOSU) puede obtenerse por isomerización del 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaespiro[5.5]undecano empleando n-butil-litio en etilendiamina o por fotoisomerización. La isomerización del doble enlace se describe en Corey y col., J. Org. Chem. **38**, 3224, 1973. Los divinil-acetales pueden obtenerse por condensación del bis(diol) de la fórmula V o de la fórmula VI con dos equivalentes de un aldehído vinílico, por ejemplo la acroleína o el crotonaldehído, o sus dialquil-acetales, por ejemplo el dimetil-acetal de la acroleína y tales reacciones de condensación son bien conocidas.

10

El bis(diol) de la fórmula VI, en la que R es un enlace, es la eritrita. El bis(diol) de la fórmula VI, en la que R es $-(\text{CH}_2)_a-$, puede obtenerse por oxidación de un α,ω -dieno, por ejemplo el 1,3-butadieno o 1,5-hexadieno, con un reactivo oxidante, por ejemplo el tetróxido de osmio/peróxido de hidrógeno o por otros métodos ya conocidos de la técnica, para obtener el bis(diol). El bis(diol) de la fórmula VI, en la que R es $-(\text{CH}_2)_b\text{-O-}(\text{CH}_2)_c-$, puede obtenerse por reacción de una ω -hidroxi- α -olefina, por ejemplo el alcohol alílico, con un ω -haloalquiloxirano, tal como epíclorhidrina, para formar una ω -epoxi- α -olefina cuyo esqueleto está interrumpido por un átomo de oxígeno, por ejemplo el 2-aliloximetiloxirano, que después se oxida con un reactivo oxidante, por ejemplo el tetróxido de osmio/peróxido de hidrógeno, o por otros métodos ya conocidos de la técnica, para obtener el bis(diol).

15

20

La rigidez o flexibilidad del poli(orto-éster) viene determinada por las proporciones de las unidades "dura" y "blanda" de la estructura del poli(orto-éster), la rigidez más grande se consigue incluyen proporciones mayores de unidades "duras" en el poli(orto-éster).

25

La bioerosionabilidad del poli(orto-éster) viene determinada por la proporción de grupos ésteres de α -hidroxi-ácido hidrolizables, la mayor bioerosionabilidad se consigue incluyen mayores proporciones de unidades que "contengan al α -hidroxi-ácido". La sensibilidad al pH de la bioerosionabilidad aumenta con la proporción de las unidades "que contienen aminas", con una proporción mayor se consigue que el material sea más rápidamente bioerosionable a pH bajo.

30

Por lo tanto, las dos características del poli(orto-éster) resultante, obtenido por reacción entre el diceteno-acetal de la fórmula III o de la fórmula IV y una mezcla de los dioles, se controlan a través de la proporción de las cantidades de los dos-cuatro tipos de dioles que están presentes en la mezcla de dioles.

35

Se entiende además que la presente invención abarca también a los poli(orto-ésteres) reticulados que se obtienen empleando uno o más polioles que tengan más de dos grupos funcionales hidroxilo. Estos poli(orto-ésteres) reticulados pueden obtenerse con preferencia haciendo reaccionar en primer lugar el diceteno-acetal con un diol, en el que A sea R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o una mezcla de los mismos, y después por adición del o de los poliol(es) que tengan más de dos grupos funcionales hidroxilo. Como alternativa, el o los poliol(es) que tienen más de dos grupos funcionales hidroxilo pueden añadirse simultáneamente con los dioles. Los polioles que tienen más de dos grupos funcionales hidroxilo, que son idóneos para la obtención de los poli(orto-ésteres) reticulados, pueden ser de cadena de tipo lineal o ramificado, incluidos los compuestos polihidroxilo, por ejemplo el 1,2,3-propanotriol, 1,2,5-pentanotriol, 1,2,6-hexanotriol, 1,3,5-pentanotriol, 1,2,4-butanotriol, 1,4,7-heptanotriol, 1,5,10-decanotriol, 1,5,12-dodecanotriol, 1,2,3,4,5,6-hexano-hexol, o los compuestos polihidroxilo que contienen aminas, por ejemplo la tris(2-hidroxi-etil)amina y similares. Otros polioles representativos de este tipo se describen en la patente US-4,304,767. Las condiciones de reacción (p.ej., los disolventes idóneos y las temperaturas de reacción) y los procedimientos de obtención de los poli(orto-ésteres) reticulados son similares a las descritas anteriormente para la obtención de los poli(orto-ésteres) empleando solamente dioles y se describen también en las patentes US-4,304,767 y 5,968,543.

50

La obtención de dioles, en particular el diol de la fórmula $\text{HO-R}^3\text{-OH}$, se ha descrito de modo general en Heller y col., J. Polymer Sci., Polymer Letters Ed. **18**, 293-297, 1980, y consiste en la reacción de un éter de divinilo apropiado con un exceso de un diol apropiado.

55

Los dioles de la fórmula $\text{HO-R}^4\text{-OH}$ son dioles que contienen por lo menos una amina secundaria o, con preferencia, terciaria. Incluyen a los dioles, en los que R^4 es un amina del tipo $\text{R}'\text{NR}''\text{R}'''$ o $\text{R}'\text{N}=\text{R}'''$, en las que cada uno de R' y R''' con independencia entre sí son un hidrocarburo alifático, aromático o aromático/alifático de cadena lineal o ramificada, al que está unido uno de los grupos hidroxilo del diol y, opcionalmente, en el que R' y R''' están unidos de modo que la amina sea una amina cíclica, en especial un alquilo de cadena lineal o ramificada, de 2 a 10 átomos de carbono, y más en especial de 2 a 5 átomos de carbono, y R'' es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} o aralquilo, en especial alquilo y más en especial metilo. Otros dioles incluyen a aquellos en los que están presentes dos grupos amina de este tipo, incluidos en la misma amina cíclica. Por tanto, los dioles representativos basados en aminas cíclicas de la fórmula $\text{HO-R}^4\text{-OH}$ incluyen a las di(hidroxi)- o bis(hidroxi)alquil)-aminas cíclicas sustituidas, por ejemplo la piridina, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina sustituidas y similares. Algunos dioles representativos de la fórmula $\text{HO-R}^4\text{-OH}$ incluyen a la N,N-bis(2-hidroxi-etil)amina, N,N-bis(2-hidroxi-etil)anilina, N-metil-N,N-bis(2-hidroxi-etil)amina, N-butyl-N,N-bis(2-hidroxi-etil)amina, N-propil-N,N-bis(2-hidroxi-etil)amina, N-2-propil-N,N-bis(2-hidroxi-etil)amina, N-ciclohexil-N,N-bis(2-hidroxi-etil)amina, N-bencil-N,N-bis(2-hidroxi-etil)amina, 3-dimetilamino-1,2-propa-

65

ES 2 314 118 T3

5 nodiol, 3-(tert-butilamino)-1,2-propanodiol, 1,4-bis(2-hidroxietyl)piperidina, 1,4-bis(2-hidroxietyl)piperazina, 1,4-bis(hidroxietyl)piperazina, 7-(2,3-dihidroxietyl)teofilina, 3,6-dihidroxietylpiridazina, 2,3-dihidroxietylpiridina, 2,4-dihidroxietylpiridina, 2,6-dihidroxietylpiridina, 4,6-dihidroxietylpirimidina, N-etyl-N,N-bis(2-hidroxietyl)amina y similares. Tales dioles incluyen a los que contienen aminas tanto secundarias como terciarias, aunque son preferidas las aminas terciarias.

5 Los polioles que contienen aminas incluyen a la N-3-hidroxietylpropil-N,N-bis(2-hidroxietyl)amina, 1,3-bis[tris(hidroxietyl)etilamino]propano, 2,2-bis(hidroxietyl)-2,2',2''-nitrietyltrietylano, tris(2-hidroxietyl)amina, tris(3-hidroxietyl)amina y similares. Estos dioles son conocidos en la técnica por síntesis publicadas y muchos de ellos son productos comerciales.

10 Una vez obtenido, el diol de la fórmula HO-R¹-OH y el diol de la fórmula HO-R⁴-OH, y el o los diol(es) opcionales de las fórmulas HO-R²-OH y HO-R³-OH, en las proporciones deseadas se mezclan con el diceteno-acetal de la fórmula III o fórmula IV, en una proporción de aproximadamente 1:1 del número total de moles de diceteno-acetal con respecto al número total de moles de dioles, en un disolvente idóneo, a temperatura ambiente. La reacción de condensación entre el diceteno-acetal y los dioles se efectúa en las condiciones descritas por ejemplo en las patentes US-4,764,364,

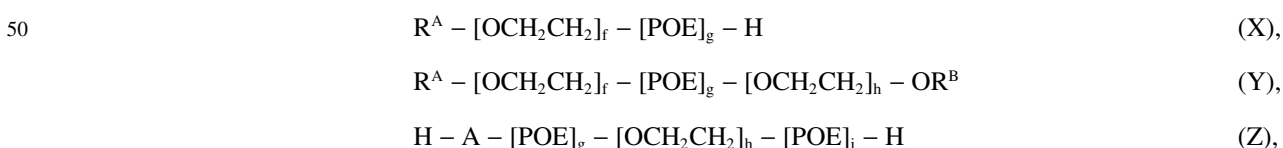
15 4,855,132 y 5,986,543, y que son bien conocidas de los expertos en la materia; y que se comprenderán fácilmente a partir de las estructuras de los reactivos propiamente dichos. Los disolventes idóneos son disolventes apróticos, por ejemplo la dimetylacetamida, sulfóxido de dimetyl, dimetylformamida, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, pirrolidona, tetrahidrofurano, éter de metyl-butilo y similares. No se requieren catalizadores para esta reacción, pero si se emplean, los catalizadores idóneos son el yodo en piridina, ácido p-toluenosulfónico; ácido salicílico, ácidos de Lewis (por ejemplo el tricloruro de boro, el trifluoruro de boro, el eterato de tricloruro de boro, el eterato de trifluoruro de boro, el oxicloloro estánico, el oxicloloro de fósforo, el cloruro de cinc, el pentacloruro de fósforo, el pentafluoruro de antimonio, el octoato estanoso, el cloruro estánico, el dietyl-cinc y mezclas de los mismos); y los catalizadores de Bronsted (por ejemplo el ácido polifosfórico, el poliestireno reticulado-ácido sulfónico, el gel de sílice ácido y mezclas de los mismos). Una cantidad típica de catalizador que se emplea se sitúa en torno al 0,2% en peso, porcentaje referido al diceteno-acetal. Pueden utilizarse también cantidades mayores o menores, por ejemplo del 0,005% al 2,0% en peso, porcentaje referido al diceteno-acetal. Una vez ha finalizado la reacción se deja enfriar la mezcla reaccionante y se concentra con vacío en el rotavapor, en el caso de un poli(orto-éster) semisólido; o por precipitación en un no disolvente del tipo alcanol (p.ej. metanol, etanol y similares) o un alcanol (p.ej. hexanos, heptanos y similares), en el caso de un poli(orto-éster) sólido. Después se tiene que secar el poli(orto-éster) con vacío y a temperatura elevada.

30 Los poli(orto-ésteres) pueden obtenerse también por reacción del diceteno-acetal con el o los diol(es) elegidos en condiciones de reacción similares, pero en presencia de un "terminador de cadena" (un reactivo que bloquea el extremo de la cadena del poli(orto-éster) e impide su prolongación). Los terminadores de cadena apropiados son alcanoles C₅₋₂₀, en especial alcanoles C₁₀₋₂₀. El terminador de cadena está presente con preferencia en una cantidad del 1-20% molar, porcentaje referido al diceteno-acetal. Los poli(orto-ésteres) así preparados tienen pesos moleculares más bajos y una dispersión de pesos moleculares más estrecha que los que se obtienen por reacción de los diceteno-acetales solamente con dioles.

40 La invención incluye a los poli(orto-ésteres) que contienen los cuatro tipos de unidades así como los poli(orto-ésteres) que contienen solamente unidades "que contienen α-hidroxi-ácidos" y unidades "que contienen amidas" o una mezcla de estas unidades que tenga solamente una de las unidades "duras" o "blandas". Incluye también a los poli(orto-ésteres) obtenidos a partir de una mezcla de unidades que contengan dos o más dioles del mismo tipo. Incluyen además a los poli(orto-ésteres) que contienen trioles o polioles superiores y/o mono-alcoholes "terminadores de cadena" ya descritos anteriormente.

45 *Los copolímeros de bloques de esta invención*

En un quinto aspecto, esta invención se refiere a copolímeros de bloques de la fórmula X, fórmula Y y fórmula Z:



en las que:

60 R^A es alquilo C₁₋₄;

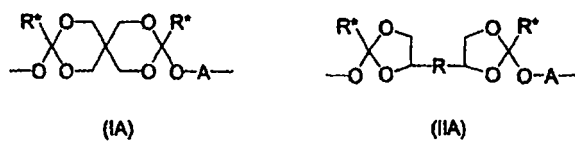
R^B es alquilo C₁₋₄;

f y h con independencia entre sí son números enteros de 2 a 1000;

g y j con independencia entre sí son números enteros de 2 a 200;

65 POE es una unidad poli(orto-éster) de la fórmula IA o fórmula IIA:

ES 2 314 118 T3



5

en la que

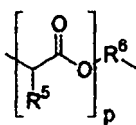
10 R^* es un alquilo C_{1-4} ;

R es un enlace, $-(CH_2)_a-$ o $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$; en el que a es un número entero de 1 a 10 y b y c son con independencia números enteros de 1 a 5; y

15 cada A se elige con independencia entre R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , en el que

R^1 es:

20



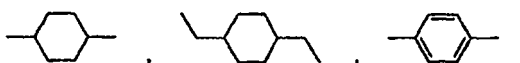
25 en el que:

p es un número entero de 1 a 20;

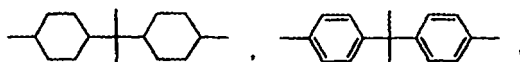
30 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

R^6 es:

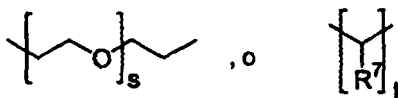
35



40



45



50 en las que:

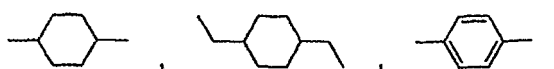
s es un número entero de 0 a 30;

t es un número entero de 2 a 200; y

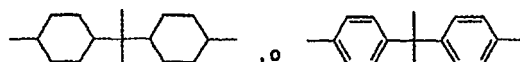
55 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es:

60



65



ES 2 314 118 T3

R³ es:



en las que:

x es un número entero de 0 a 30;

y es un número entero de 2 a 200;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ son con independencia alquilenos C₁₋₁₂;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquilenos C₃₋₁₀; y

R⁴ es el resto de un diol que contiene por lo menos un grupo funcional amina incorporado al mismo; en el que por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R¹ y por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R⁴.

Los copolímeros son copolímeros de bloques AB (fórmula X), ABA (fórmula Y) y BAB (fórmula Z), en los que los bloques A son polietilenglicol hidrófilo y los bloques B son poli(orto-éster) hidrófobo. Dentro de ellos, los bloques poli(orto-éster) se componen de restos alternantes de diceteno-acetal y de diol.

Las propiedades de los copolímeros, incluidas tanto las propiedades mecánico-físicas como la bioerosionabilidad, vienen determinadas por el tipo de copolímero, ya sea el dibloque AB, ya sea el tribloque ABA o el tribloque BAB, la longitud de los bloques PEG y POE y el o los diol(es) utilizados en los bloques POE (en particular, la proporción de diol de la fórmula general HO-R¹-OH empleado en los bloques POE).

Los polímeros preferidos son aquellos, en los que se cumplen uno o más de los términos siguientes:

(1) f y h son con independencia un número entero de 10 a 500, en especial de 50 a 250, por ejemplo 100, para el transporte micelar; y f y h son con independencia un número entero de 50 a 1000, en especial de 100 a 1000, por ejemplo de 250 a 1000, para las matrices bioerosionables; y f y h son con preferencia iguales si ambos están presentes;

(2) g y j son con independencia un número entero de 5 a 100, en especial de 10 a 50, por ejemplo 15, para el transporte micelar; y g y j son con independencia un número entero de 10 a 200, en especial de 20 a 200, por ejemplo de 50 a 200, para las matrices bioerosionables; y g y j son con preferencia el mismo si ambos están presentes;

(3) R* es alquilo C₂₋₄, en especial etilo;

(4) R^A y R^B son metilo;

(5) R² es 1,4-ciclohexanodimetanol;

(6) la proporción de unidades POE, en las que A es R¹, se sitúa entre el 0 y el 10%;

(7) en cada grupo R¹, p es el número 1 ó 2 y R⁵ es hidrógeno o metilo; y

(8) por lo menos el 0,1%, con preferencia por lo menos el 1%, con mayor preferencia por lo menos el 50%, en especial por lo menos el 90%, y más en especial el 100% de las unidades POE son de la fórmula II.

Un copolímero de bloques, que cumpla una cualquiera de estas preferencias recién enumerada, es preferido a un copolímero de bloques que no cumpla tal preferencia, por tanto serán más preferidos los copolímeros de bloques que cumplan un mayor número de preferencias.

Dado el carácter polimérico de estas moléculas, el número de unidades repetitivas dentro de los bloques, f, g, h y j representa necesariamente el promedio de las distribuciones y no números exactos; y en particular, si f y h o si g y j se describen diciendo que son iguales, esto indica que los valores promedios de f y h, o de g y j, son aproximadamente iguales. De modo similar, las longitudes de las demás cadenas poliméricas, por ejemplo el polietilenglicol de R⁶; del diol de cadena larga de R⁶; y del grupo poli(α-hidroxi-ácido) dentro de R¹ representan necesariamente promedios de las de distribuciones y no números exactos.

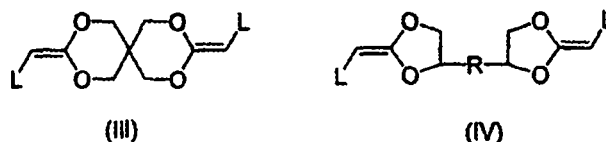
Los polietilenglicoles y los éteres de alquilo inferior del polietilenglicol de varias longitudes de cadena (pesos moleculares) son productos comerciales de un gran número de suministrados, incluidas las empresas Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI, y Shearwater Polymers, Huntsville, AL.

ES 2 314 118 T3

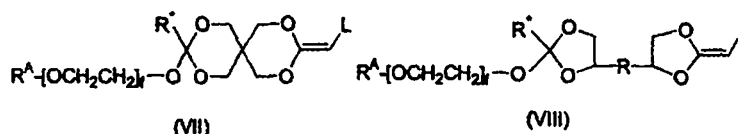
Obtención de los copolímeros de bloques

Los copolímeros de dos bloques de la fórmula X se obtienen en una síntesis de dos pasos.

5 En el primer paso se hace reaccionar un éter de alquilo inferior de un PEG de la fórmula $R^A\text{-[OCH}_2\text{CH}_2\text{]}_f\text{-OH}$, en la que R^A es alquilo C_{1-4} (un RPEG), con un exceso de un diceteno-acetal de la fórmula III o de la fórmula IV:



15 para formar un compuesto intermedio de la fórmula VII o de la fórmula VIII:



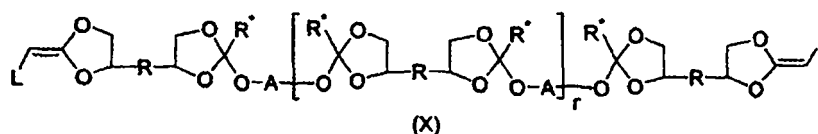
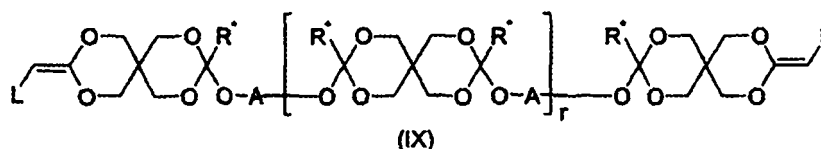
25 En el segundo paso se hace reaccionar un diol de la fórmula $\text{HO-R}^1\text{-OH}$ y un diol de la fórmula $\text{HO-R}^4\text{-OH}$, y opcionalmente un diol de la fórmula $\text{HO-R}^2\text{-OH}$ y/o $\text{HO-R}^3\text{-OH}$, o una mezcla de los mismos, con la solución resultante del primer paso (que contiene el compuesto intermedio de la fórmula VII o VIII y el exceso de diceteno-acetal) para prolongar el bloque POE, formándose de este modo el copolímero de dos bloques de la fórmula X.

30 Dado que el diceteno-acetal y el diol reaccionan en una proporción 1:1 para formar el bloque POE del copolímero de dos bloques, las cantidades del RPEG, el diceteno-acetal, y el diol se elegirán de tal manera que la cantidad molar de diceteno-acetal sea igual a la suma de las cantidades molares del RPEG y del diol.

35 El valor de f en el bloque PEG, es decir, la longitud del bloque PEG, viene determinado por el RPEG que se haya elegido. El valor de g en el bloque POE, es decir, la longitud del bloque POE viene determinado por la cantidad molar del diol con respecto a la cantidad molar del RPEG: cuanto mayor es la cantidad molar del diol (suponiendo que el diceteno-acetal está presente en por lo menos en una cantidad equimolar), tanto más largo será el bloque POE.

Los copolímeros de tres bloques de la fórmula Y se obtienen también en una síntesis de dos pasos.

40 En el primer paso se hace reaccionar un exceso del diceteno-acetal de la fórmula III o fórmula IV con un diol de la fórmula $\text{HO-R}^1\text{-OH}$ y un diol de la fórmula $\text{HO-R}^4\text{-OH}$, y opcionalmente un diol de la fórmula $\text{HO-R}^2\text{-OH}$ y/o $\text{HO-R}^3\text{-OH}$, o una mezcla de los mismos, para formar un bloque POE que está terminado en cada extremo por una unidad diceteno-acetal, generando un compuesto intermedio de la fórmula IX o fórmula X:



60 en las que r es g-2.

En el segundo paso se hace reaccionar el compuesto intermedio de la fórmula IX o de la fórmula X con dos equivalentes de PEG o un RPEG para formar el copolímero de tres bloques de la fórmula Y.

65 Dado que el diceteno-acetal y el diol reaccionan esencialmente en una proporción 1:1 para formar el bloque POE del copolímero de tres bloques, pero se desea una terminación diceteno-acetal para el bloque POE, las cantidades del diceteno-acetal y del diol se elegirán de tal manera que la cantidad molar del diceteno-acetal sea ligeramente mayor que la cantidad molar del diol. La proporción molar de PEG/RPEG respecto al bloque POE deberá ser aproximadamente

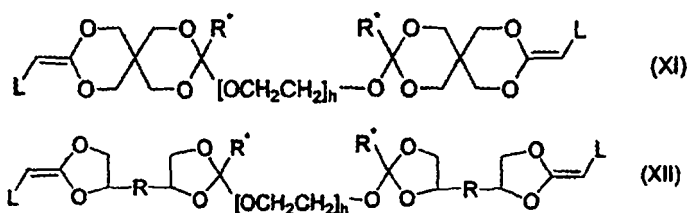
ES 2 314 118 T3

de 2:1, pero puede utilizarse un exceso de PEG/RPEG, ya que este puede separarse fácilmente del polímero una vez finalizada la reacción.

Los valores de f y h para los bloques PEG vienen determinados por los PEG/RPEG elegidos. De modo típico, f y h son iguales, si se emplea un solo PEG/RPEG; pero si se emplean dos o más PEGs/RPEGs de longitudes diferentes, entonces pueden obtenerse mezclas de copolímeros que contienen bloques PEG de longitudes variables y estas mezclas pueden separarse, si se desea, por técnicas de fraccionamiento de pesos moleculares, por ejemplo por cromatografía de infiltración a través de gel. El valor de g del bloque POE viene determinado primariamente por la proporción entre el diceteno-acetal y el diol empleados para generar el POE.

Los copolímeros de tres bloques de la fórmula Z se forman también en una síntesis de dos pasos.

En el primer paso se hace reaccionar un PEG de la fórmula $H-[OCH_2CH_2]_h-OH$ con un exceso de diceteno-acetal de la fórmula III o fórmula IV para formar un compuesto intermedio de la fórmula XI o fórmula XII:



En el segundo paso se hace reaccionar un diol de la fórmula $HO-R^1-OH$ y un diol de la fórmula $HO-R^4-OH$, y opcionalmente un diol de la fórmula $HO-R^2-OH$ y/o $HO-R^3-OH$, o una mezcla de los mismos, con la solución resultante del primer paso (que contiene el compuesto intermedio de la fórmula XI o fórmula XII y el exceso de diceteno-acetal) para prolongar los bloques POE, generándose de este modo el copolímero de tres bloques de la fórmula Z.

Dado que el diceteno-acetal y el diol reaccionan en una proporción 1:1 para formar los bloques POE del copolímero de dos bloques, las cantidades de PEG, de diceteno-acetal y de diol se elegirán de tal manera que la cantidad molar de diceteno-acetal sea igual a la suma de las cantidades molares de PEG y de diol.

El valor de h del bloque PEG viene determinado por el PEG elegido. Los valores de g y j para los bloques POE vienen determinados por la cantidad molar de diol con respecto a la cantidad molar de PEG: cuando mayor sea la cantidad molar de diol (suponiendo que el diceteno-acetal está presente por lo menos en una cantidad equimolar), tanto más largos serán los bloques POE. De forma típica, los bloques POE tendrán longitudes iguales, en promedio.

En una síntesis alternativa del copolímero de tres bloques de la fórmula Z, se obtienen bloques POE que están terminados con unidades diceteno-acetal (compuestos intermedios de la fórmula IX y fórmula X) y se hace reaccionar con 0,5 equivalentes molares de PEG para terminar cada extremo del PEG con los bloques POE.

En cada una de las síntesis, en las que los copolímeros puedan tener un grupo termina diceteno-acetal sin reaccionar, el copolímero puede reaccionar con un compuesto hidroxilado, por ejemplo un alcohol C_1-C_4 , para terminar el copolímero con unidades alcoxi; y estos copolímeros terminados en alcoxi se incluyen dentro del alcance de la invención. El compuesto hidroxilado, en especial un alcohol C_1-C_4 , puede emplearse en exceso y el exceso que no haya reaccionado se puede separar fácilmente durante la purificación del polímero.

Las condiciones de reacción idóneas para la formación de los copolímeros son las condiciones bien conocidas de la formación de poli(orto-ésteres), que se describen por ejemplo en la patente US-5,968,543 y otros documentos mencionados en la sección de los antecedentes de la invención. Por ejemplo, la reacción tiene lugar en un disolvente aprótico polar, por ejemplo los disolventes mencionados previamente para la obtención de los dioles que contienen α -hidroxi-ácido y los éteres, en especial el tetrahidrofurano. Puede emplearse un catalizador, si se desea o si fuera necesario, que podrá elegirse entre los catalizadores ya conocidos en la técnica para la formación de orto-ésteres. Dichos catalizadores incluyen al yodo/piridina, los ácidos fuertes, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico; los ácidos de Lewis, por ejemplo el eterato de tricloruro de boro, el eterato de trifluoruro de boro, el oxicluro de estaño, el oxicluro de fósforo, el cloruro de cinc, el pentafluoruro de fósforo, el pentafluoruro de antimonio, el cloruro estano y similares; y los ácidos de Bronsted, por ejemplo el ácido polifosfórico, el ácido poliestireno-sulfónico y similares. Un catalizador especialmente indicado es el ácido p-toluenosulfónico. Una cantidad típica de catalizador que puede emplearse se sitúa en torno al 0,2% en peso, porcentaje referido al diceteno-acetal, aunque pueden utilizarse también cantidades comprendidas entre el 0,005% y el 2%.

Las temperaturas idóneas para la reacción se sitúan entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado, por ejemplo, entre 20°C y 70°C; y los tiempos idóneos de reacción se sitúan entre unos pocos minutos y 48 horas, por ejemplo entre 15 minutos y 24 horas.

ES 2 314 118 T3

Una vez ha finalizado la formación del copolímero de bloques, puede aislarse el copolímero por precipitación en un disolvente aprótico no polar, por ejemplo el hexano. Por ejemplo, la mezcla reaccionante que contiene al copolímero (que puede enfriarse antes de la adición) se añade lentamente a unos diez volúmenes del disolvente agitado rápidamente a temperatura ambiente. Puede recogerse el copolímero de bloques precipitado por filtración, decantación u otro método adecuado, lavarse para eliminar los monómeros no reaccionados y otros contaminantes y secarse a una temperatura inferior al punto de fusión, por ejemplo en una estufa conectada al vacío.

La bioerosionabilidad de un copolímero de bloques de esta invención viene determinada por dos factores: en primer lugar, el grado en el que el copolímero se disolverá/se suspenderá intacto en un medio acuoso, la solubilidad del copolímero; y en segundo lugar, el grado, en el que el copolímero, o, para ser más precisos, el o los bloque(s) POE se degradarán en el entorno, en el que se hallan inmersos. La velocidad de degradación del o de los bloque(s) POE del copolímero en un entorno acuoso viene determinada por el carácter hidrófilo del copolímero y por la proporción de grupos éster del α -hidroxi-ácido, si están presentes, del o de los bloque(s), consiguiéndose una mayor bioerosionabilidad con la inclusión de una proporción mayor de dioles de la fórmula HO-R¹-OH en la mezcla de dioles empleada para la síntesis de los bloques POE.

Usos de los poli(orto-ésteres)

Los presentes poli(orto-ésteres) pueden destinarse a cualquier uso, en el que puedan utilizarse los polímeros bioerosionables, por ejemplo como vehículos para la liberación sostenida de un agente activo.

Para emplear el poli(orto-éster) como vehículo o sustrato de liberación sostenida, el agente activo tiene que incorporarse a la matriz o estructura del poli(orto-éster) o encapsularse dentro de una cápsula (o una "microcápsula" o "nanocápsula", términos que se emplean algunas veces) del poli(orto-éster). Los métodos para la fabricación de las formas de dosificación de liberación sostenida empleando polímeros biodegradables ya son conocidas en la técnica, y se han descrito en las referencias que se citan en la sección "Descripción de la técnica afín" de esta solicitud, y en otras referencias familiares para los expertos en la materia; de modo que los expertos no tendrán dificultades, en lo que respecta a esta técnica y a esta descripción, para fabricar formulaciones de liberación sostenida empleando los poli(orto-ésteres) de esta invención. Los agentes activos idóneos incluyen a los agentes terapéuticos, por ejemplo los agentes activos farmacéuticos o farmacológicos, p.ej. fármacos y medicamentos, así como agentes profilácticos, agentes de diagnóstico y otros compuestos químicos y materiales útiles para prevenir o tratar enfermedades. Las composiciones de esta invención son útiles en particular para el tratamiento terapéutico de humanos y otros mamíferos, pero pueden utilizarse también para otros animales. Además, las composiciones de liberación sostenida de esta invención pueden emplearse también para la liberación de agentes cosméticos y agroquímicos, o para la liberación de biocidas, como pueden ser fungicidas y otros pesticidas, en un entorno en el que se desee la liberación prolongada del agente activo.

En el caso de formulaciones de matriz, en primer lugar se mezcla el poli(orto-éster) con el agente activo. Puede lograrse una gran homogeneidad mezclando el poli(orto-éster) en un estado reblandecido por el calor con el agente activo, después se baja la temperatura para solidificar la composición. Como alternativa, el poli(orto-éster) puede disolverse en un disolvente apropiado para el moldeo, por ejemplo el tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o acetato de etilo, y entonces puede dispersarse o disolverse el agente activo en la solución del poli(orto-éster), a continuación se evapora el disolvente para obtener la composición acabada. Otro método consiste en moler el material sólido del poli(orto-éster) para obtener un polvo que después se mezcla con el agente activo pulverulento. El agente activo puede incorporarse también a la mezcla de monómeros antes de la polimerización, con la condición de que sea estable en las condiciones de la polimerización y no interfiera en la reacción de polimerización.

Si el agente activo es inestable a temperaturas elevadas (p.ej. superiores a 40°C), o en presencia de disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos/agua, por ejemplo una proteína, entonces tendrá que recurrirse a técnicas especiales de obtención para minimizar la exposición del agente activo a las condiciones que pudieran degradarlo. Estas técnicas se describen, por ejemplo, en la patente US-5,620,697 (Törmälä y col., asignada a Orion-Yhtymä Oy y Leiras Oy), que describe la fusión por ultrasonidos para formar composiciones farmacéuticas de tipo matriz y US-5,518,730 (Fuisz, asignada a Fuisz Technologies, Inc.), que describe la fusión-centrifugación, ambas técnicas están diseñadas para minimizar la exposición del polímero y agente activo a las temperaturas elevadas. Otros métodos se describen en patentes y referencias de bibliografía técnica que se citan en otras partes de esta solicitud.

Un método alternativo para la incorporación y liberación de los agentes terapéuticos sensibles consiste en el uso de poli(orto-ésteres) biodegradables que tengan propiedades físicas "cortadas a medida" para esta incorporación. Por ejemplo, el poli(orto-éster) puede elegirse de manera que tenga consistencia semisólida o de tipo ungüento y no sea totalmente sólido. De este modo, el poli(orto-éster) puede elegirse de modo que tenga una viscosidad muy alta a la temperatura corporal normal de 37°C, de modo que no sufra deformación a esta temperatura. Sin embargo, la viscosidad del poli(orto-éster) puede disminuir considerablemente a temperaturas no superiores a 45°C, o con preferencia en torno a 40°C, de modo que la inyección del material pueda ser posible a una temperatura, en la que el agente activo conserva su actividad.

La composición obtenida por uno cualquiera de los métodos anteriores puede procesarse fácilmente en una gran variedad de moldes y formas de implante, inserción o introducción en el cuerpo o en las cavidades o conductos corporales. Por ejemplo, la composición de poli(orto-éster) puede moldearse por inyección, extruirse o comprimirse en forma de película fina o fabricarse en diversas formas geométricas, por ejemplo planas, cuadradas, redondas, cilíndri-

ES 2 314 118 T3

cas, tubulares, discos, anillos y similares. Las formas de presentación de tipo varilla o perdigón pueden implantarse mediante un trocar (instrumento cilíndrico), por ejemplo la ya conocida para los implantes Norplant®, y estas y otras formas pueden implantarse por procedimientos quirúrgicos menores. Como alternativa, puede implantarse un dispositivo mediante un procedimiento quirúrgico importante, por ejemplo la eliminación de un tumor realizada como tratamiento quirúrgico del cáncer. La implantación de obleas de polímero que contienen agentes anticancerosos se ha descrito, por ejemplo, en las patentes US-5,626,862 y 5,651,986, véanse las referencias que allí se citan; y los poli(orto-ésteres) de esta invención pueden ser útiles en este tipo de aplicaciones.

La composición de poli(orto-éster) puede inyectarse también con una jeringuilla por vía subcutánea o intramuscular, ya que las partículas tienen un tamaño de 0,1 μm a 1000 μm , con preferencia de 0,5 μm a 200 μm , y con mayor preferencia de 1 μm a 150 μm y se suspenden en una base inyectable farmacéuticamente aceptable. Los vehículos líquidos útiles para la suspender la composición farmacológica de poli(orto-éster) para la inyección incluyen una solución salina isotónica o aceites (por ejemplo aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete y aceite de sésamo) que, si se desea, pueden contener otros adyuvantes.

Otras formas de dosificación inyectables pueden fabricarse a partir de un agente activo mezclado con un poli(orto-éster) de la presente invención que tenga consistencia semisólida y que, cuando se mezcla con un excipiente líquido idóneo, forme una composición semisólida, por ejemplo las composiciones descritas en la solicitud de patente US-09/854,180. Dicha forma de dosificación puede administrarse por inyección. Tal forma de dosificación puede administrarse también por aplicación directa sobre una zona a tratar, por ejemplo por extensión con espátula sobre una herida.

La composición de poli(orto-éster) administrada ya sea por inyección, ya sea por implantación sufre la bioerosión en el cuerpo convirtiéndose en materiales no tóxicos y no reactivos. Controlando el número de enlaces hidrolizables del poli(orto-éster), el agente activo puede liberarse con la velocidad que se desee. Los implantes fabricados con los poli(orto-ésteres) presentes, en los que el poli(orto-éster) constituye la matriz o estructura que alberga al agente activo tiene además la ventaja de que no requieren la extracción posterior, gracias a la bioerosionabilidad del poli(orto-éster).

En algunos casos, las partículas con núcleos de agente activo puro, recubiertos con varios grosores del presente poli(orto-éster) pueden ser preferidas para el transporte sostenido de agente activo. El recubrimiento o el encapsulado de partículas discretas del agente activo puede realizarse por métodos convencionales, que los expertos conocen bien. Por ejemplo, las partículas finamente divididas del fármaco pueden suspenderse en un sistema de disolventes (en el que el fármaco no es soluble), que contiene el poli(orto-éster) disuelto y otros excipientes, y después secarse por atomización. Como alternativa, las partículas de fármaco pueden colocarse en una cubeta rotatoria o en un secador de lecho fluidizado y se pulveriza el poli(orto-éster) disuelto en un disolvente vehicular sobre las partículas de fármaco hasta que se haya depositada una cantidad de recubrimiento adecuada sobre las partículas, lo cual les da el grosor deseado. El recubrimiento puede lograrse también suspendiendo las partículas de fármaco en un sistema de disolventes que contenga el poli(orto-éster) disuelto y después añadiendo a la suspensión un no disolvente que provoque la precipitación del poli(orto-éster) y forme un recubrimiento sobre las partículas de fármaco.

Para las composiciones de liberación sostenida, dado que el agente activo tiene que liberarse a lo largo de un tiempo controlado de tiempo, el agente normalmente estará presente en una cantidad que es mayor que la de una dosis individual convencional. Las proporciones relativas entre agente activo y poli(orto-éster) pueden variar dentro de un amplio intervalo (p.ej., del 0,1 al 50 por ciento en peso) en función del agente terapéutico y del efecto deseado.

Las composiciones de liberación sostenida de agentes cosméticos y agroquímicos pueden fabricarse también por uno de los métodos antes descritos, empleando los poli(orto-ésteres) de la presente invención.

Los poli(orto-ésteres) sólidos (los que contienen un porcentaje elevado de unidades “duras” y/o una proporción elevada de unidades “de enlace de hidrógeno”) pueden ser también útiles para una gran variedad de aplicaciones ortopédicas. Por ejemplo, pueden emplearse como dispositivos de fijación de fracturas para reparar defectos osteocondriales, reconstrucciones de ligamentos y tendones y sucedáneos óseos. Además, el hecho de que los poli(orto-ésteres) presentes permitan la selección simultánea tanto del nivel deseado de su estado mecánico-físico como de la velocidad deseada de bioerosionabilidad, los convierte también en atractivos como injertos o plataformas en las que pueden cultivarse células “*in vitro*” antes de la implantación para regenerar tejidos. Los tejidos que pueden regenerarse empleando esta estrategia incluyen, pero no se limitan a: tejidos óseos, de tendones, cartílagos, ligamentos, hígado, intestino, uréter y piel. Por ejemplo, los poli(orto-ésteres) pueden emplearse para regenerar la piel de pacientes que sufren quemaduras o úlceras dérmicas. Los cartílagos pueden repararse aislando en primer lugar los condrocitos de un paciente (o de un dador), dejando que proliferen en estructuras preparadas con los poli(orto-éster) presentes y reimplantando las células a los pacientes.

Las estructuras o implantes de poli(orto-éster) pueden contener además otras sustancias biológicamente activas u otros materiales inorgánicos sintéticos, por ejemplo materiales de relleno y refuerzo para mejorar las propiedades mecánicas de dichas estructuras o implantes (p.ej. fibras de metafosfato cálcico-sódico), antibióticos o factores de crecimiento óseo para inducir y/o facilitar la restauración ortopédica y la regeneración del tejido.

Las composiciones son además estables. Las velocidades de liberación del agente activo no sufren cambios significativos durante la irradiación para la esterilización.

ES 2 314 118 T3

Composiciones concretas y su utilización

Las composiciones ilustrativas de esta invención y su utilización incluyen:

- 5 (1) composiciones que contienen anestésicos locales, opcionalmente en combinación con glucocorticosteroides, por ejemplo la dexametasona, cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, beclometasona, betametasona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, triamcinolona y similares, para un alivio prolongado del dolor local o el bloqueo nervioso prolongado;
- 10 (2) composiciones que contienen agentes quimioterapéuticos anticancerosos, por ejemplo los que se han enumerado antes en la sección de "agentes activos", por deposición con jeringuilla o por inyección en los tumores o en los sitios operativos, de los que se ha extirpado el tumor, para el control o tratamiento de tumores y/o para la supresión del nuevo crecimiento del tumor a partir de células tumorales residuales después de la extirpación del tumor;
- 15 (3) composiciones que contienen progestógenos, por ejemplo la flurogestona, medroxiprogesterona, norgestrel, norgestimato, noretindrona y similares, para la sincronización del estro o la contracepción;
- (4) composiciones que contienen antimetabolitos, por ejemplo el fluoruracilo y similares, como tratamiento asociado a un filtrado quirúrgico del glaucoma; composiciones que contienen agentes antiangiogénicos, tales como la combrestatina, contortostatina y agentes anti-VEGF, para el tratamiento de la degeneración macular y la angiogénesis de la retina; y otras composiciones para la liberación controlada de fármacos oftálmicos en el ojo;
- 20 (5) composiciones que contienen polipéptidos (proteínas) terapéuticos, por ejemplo la insulina, hormonas luteinizadoras que liberan antagonistas de factor y similares, para el transporte controlado de este polipéptidos, evitando la necesidad de la inyección diaria o frecuente;
- 25 (6) composiciones que contienen agentes antiinflamatorios, tales como los NSAID, p.ej., el ibuprofeno, naproxeno, inhibidores del COX-1 o COX-2 y similares, o esteroides antiinflamatorios, para la deposición por inyección en el tejido inflamado o por inyección intraarticular;
- 30 (7) composiciones que contienen antibióticos, para la prevención o el tratamiento de infecciones, en especial para la deposición en sitios quirúrgicos para suprimir las infecciones post-operatorias, o en o sobre heridas, para la supresión de la infección (p.ej. de cuerpos extraños en la herida);
- 35 (8) composiciones que contienen proteínas morfogénicas y
- (9) composiciones que contienen DNA u otros polinucleótidos, por ejemplo oligonucleótidos antisentido.

Usos de los copolímeros de bloques

- 40 Los copolímeros de bloques de esta invención pueden ser útiles para cualquiera de las finalidades en las que son útiles los polímeros biodegradables, incluidos los usos como vehículos para la liberación sostenida de agentes activos, implantes ortopédicos, suturas degradables y similares, pero pueden ser también especialmente útiles en aplicaciones en las que su naturaleza de copolímeros de bloques, provista tanto de bloques hidrófobos como hidrófilos, comporte un beneficio especial y estos usos se abordarán con mayor detalle, ya que los expertos están familiarizados con los usos de los polímeros biodegradables y no tendrán dificultad, tomando en consideración la técnica anterior y esta descripción, en adaptar los copolímeros de bloques de esta invención a dichos usos.
- 45

Sistema micelar dirigido a tejidos con EPR (tumores y tejidos inflamados)

- 50 Los polímeros útiles para sistemas de transporte micelar pueden obtenerse por formación de copolímeros de dos bloques, AB, o de tres bloques, ABA o BAB, que contiene un bloque A hidrófilo de polietilenglicol y un bloque B hidrófobo de poli(orto-éster).
- 55 Si se colocan estos copolímeros de bloques en agua, en la que es soluble el bloque de polietilenglicol y en la que es insoluble el bloque de poli(orto-éster), las cadenas de bloques del copolímero se autoaglutinarán espontáneamente para formar estructuras micelares. El diámetro hidrodinámico de tales micelas, que puede determinarse por métodos tales como la dispersión dinámica de la luz, se sitúa en un orden de 10 a 30 nm. Tal como puede determinarse por métodos, tales como la dispersión estática de la luz, tales micelas pueden contener varios centenares de cadenas de polímero. Las micelas sufrirán una asociación secundaria reversible, dando lugar a partículas de un diámetro medio de aprox. 100 nm. Tales micelas son demasiado grandes para poder excretarse en los riñones, mientras que los copolímeros individuales de bloques no tienen problemas de excreción. Además, dado que los segmentos de poli(orto-éster) pueden sintetizarse de modo que sean biodegradables, la excreción renal de los mismos será fácil.
- 60
- 65 La principal utilidad de tales sistemas micelares estriba en su capacidad de ocluir y solubilizar fármacos hidrófobos dentro del núcleo hidrófobo. Dicha oclusión se lleva a cabo fácilmente por un gran número de métodos. Por ejemplo, el fármaco puede añadirse a una solución acuosa que contenga las micelas e incorporarlo por simple agitación, calentando hasta una temperatura moderada o por ultrasonidos. Las micelas son vehículos eficientes de una gran variedad de agentes

activos hidrófobos o insolubles y son particularmente indicadas como vehículos para agentes anticancerosos, que se acumularán en el tumor por un proceso de endocitosis.

5 La oclusión eficaz de fármacos hidrófobos requiere un núcleo muy hidrófobo. Empleando los copolímeros de bloques AB, ABA o BAB en los que el bloque hidrófobo B forma un núcleo de poli(orto-éster) biodegradable, muy hidrófobo, permitirá la fabricación de sistemas de una eficacia de oclusión significativamente mayor, si se compara con otros segmentos biodegradables, como puedan ser los copolímeros de ácido poli(L-láctico-co-glicólico).

10 Los agentes anticancerosos que pueden formar complejos micelares son idóneos para este uso, mientras que los agentes anticancerosos que son particularmente indicados para dirigirse en forma de micelas contra tumores son los que tienen una baja solubilidad en agua o un alto contenido aromático, por ejemplo los antibióticos de antraciclina (p.ej. la doxorubicina, daunorubicina y epirubicina), la mitomicina C, el paclitaxel y sus análogos (p.ej. docetaxol), los análogos de platino (p.ej. cisplatino y carboplatino) y similares. Otros agentes pueden incluir proteínas anticancerosas, por ejemplo la neocarzinostatina, L-asparaginasa y similares, y fotosensibilizadores empleados en terapia 15 fotodinámica. De igual manera, cualquiera de los agentes antiinflamatorios que pueden formar complejos micelares son idóneos para este uso, mientras que los agentes antiinflamatorios que son especialmente indicados para dirigirse en forma de micelas son los que tienen baja solubilidad en agua o un alto contenido aromático, por ejemplo los esteroides antiinflamatorios (p.ej., cortisona, hidrocortisona, dexametasona, prednisona, prednisolona, beclometasona, betametasona, flunisolida, flucinolona acetona, flucinonida, triamcinolona y similares) y los NSAID no ionizados (p.ej., naproxeno, nabumetona, ketoprofeno, ácido mefenámico, fenbufeno, piroxicam, meloxicam, celecoxib, rofecoxib y similares).

Estructura de copolímero de bloques bioerosionable para el transporte controlado de fármacos

25 En los copolímeros de bloques de esta invención, la separación de fases tendrá lugar cuando se formen dominios del bloque B dentro de la fase continua A, o viceversa. Este material de fases separadas tendrá propiedades térmicas únicas y útiles. De modo específico, a diferencias de los poli(orto-ésteres) que contienen segmentos cortos de PEG dentro del poli(orto-éster), que cuando se calienta se reblandecen gradualmente, los copolímeros de bloques PEG/POE AB, ABA o BAB tienen puntos de fusión relativamente estrechos. Además, los poli(orto-ésteres) que contienen segmentos cortos de polietilenglicol y temperaturas bajas de reblandecimiento tienen propiedades mecánicas muy deficientes, 30 mientras que los copolímeros de esta invención, incluso los que tienen temperaturas de fusión muy bajas, conservarán propiedades mecánicas idóneas para el uso como implantes.

35 Los copolímeros pueden utilizarse como vehículos de liberación sostenida de igual manera que la descrita antes para los poli(orto-ésteres).

La composición de copolímero administrada ya sea por inyección, ya sea por implante, sufre la bioerosión en el cuerpo, transformándose en materiales no tóxicos y no reactivos. Controlando el número de enlaces hidrolizables del polímero, el agente activo puede liberarse con la velocidad que se desee. Los implantes preparados con los copolímeros presentes, en los que el copolímero constituye la matriz o estructura que alberga al agente activo tienen además la ventaja de que no requieren una extracción posterior, gracias a la bioerosionabilidad del copolímero.

45 Las composiciones de liberación sostenida de agentes cosméticos o agroquímicos pueden obtenerse también por uno cualquiera de los métodos descritos antes, empleando los copolímeros de la presente invención.

Los copolímeros sólidos son también útiles para un gran número de aplicaciones ortopédicas, de igual manera que se ha descrito antes para los poli(orto-ésteres).

50 Además, las composiciones son estables. Las velocidades de liberación del agente activo no resultan afectadas por la irradiación de la esterilización.

Administración de anestésicos locales de liberación controlada por inyección

55 Los anestésicos locales inducen un bloqueo temporal de la conducción nerviosa y proporcionan alivio del dolor, que dura desde unos pocos minutos a una pocas horas. Se emplean con frecuencia para prevenir el dolor en procedimientos quirúrgicos, manipulaciones dentales o lesiones.

Los anestésicos locales pueden dividirse en dos grupos: los compuestos ligeramente solubles y los compuestos solubles. De modo conveniente, los anestésicos locales solubles pueden aplicarse por vía tópica o por inyección y los anestésicos locales poco solubles solamente pueden utilizarse para la aplicación superficial. Los anestésicos locales que se administran convencionalmente por inyección pueden dividirse también en dos grupos: ésteres y no ésteres. Los ésteres incluyen: (1) ésteres del ácido benzoico (piperocaína, mepilcaína y isobucaína); (2) ésteres del ácido p-aminobenzoico (procaína, tetracaína, butetamina, propoxicaína, cloroprocaína); (3) ésteres del ácido m-aminobenzoico (metabutetamina, primacaína); y (4) ésteres del ácido p-etoxibenzoico (paretoxaína). Los no ésteres son en su mayor 65 parte anilidas (amidas) e incluyen a la bupivacaína, lidocaína, mepivacaína, pirocaína y prilocaína.

Muchos de los anestésicos locales se emplean de modo convencional en forma de sus sales de adición de ácido, ya que esta proporciona solubilidad en medios acuosos de inyección. Sin embargo, debido a la presencia de una gran

ES 2 314 118 T3

cantidad de ácido dentro de dichos anestésicos locales de tipo sales de adición de ácido, se producirá una degradación más rápida de los poli(orto-ésteres) o copolímeros de bloques de esta invención y liberación del anestésico local, por lo que en general es deseable el uso de anestésicos locales en forma de base libre o con solo una pequeña cantidad de sal de adición de ácido (la adición de pequeñas cantidades de la sal de adición de ácido proporcionará una liberación mayor, si se deseara).

Las formas inyectables semisólidas de un anestésico local de la presente invención se fabrican por incorporación del anestésico local al vehículo transportador de la manera antes descrita. La concentración del anestésico local puede variar del 1 al 60% en peso, con preferencia del 5 al 30% en peso, p.ej. en torno al 10% en peso. La composición semisólida se envasa seguidamente en una jeringuilla que tiene una aguja de diámetro 18-25 y se inyecta en zonas dolorosas o que tienen que someterse a intervenciones quirúrgicas. La composición inyectable semisólida de la presente invención puede utilizarse para la liberación controlada no solo de los anestésicos locales poco solubles sino también de los solubles.

Debido a que la duración de la acción de un anestésico local es proporcional al tiempo en el que existe contacto con los tejidos nerviosos, el sistema de administración inyectable presente puede mantener la localización del anestésico en el nervio durante un período más largo de tiempo, lo cual prolongará en gran manera el efecto del anestésico.

Un gran número de autores, incluida la patente US-6,046,187 y patentes afines, han sugerido que la coadministración de un glucocorticosteroide podría prolongar o ampliar el efecto de los anestésicos locales, en especial de los anestésicos locales de liberación controlada; y las formulaciones que contiene un anestésico local y un glucocorticosteroide y su utilización para la liberación controlada de anestésicos locales están contemplados dentro del alcance de esta invención.

Ejemplos

Las siguientes síntesis ilustran la obtención de poli(orto-ésteres) y copolímeros de bloques de esta invención.

Ejemplo 1

Obtención de un poli(orto-éster)

En una vitrina seca, dentro de un matraz de fondo redondo se pesan 8,639 g (40 mmoles) de 3,9-dietilideno-2,4,8,10-tetraoxaespíro[5.5]undecano (DETOSU). Se pesan 2,019 g (14 mmoles) de trans-ciclohexanodimediano (CDM), 1,668 g (14 mmoles) de N-metildietanolamina (MDEA) y 1,502 g (10 mmoles) de trietilenglicol (TEG) y se añaden a la solución de DETOSU junto de 23 ml de tetrahidrofurano (THF) en varias porciones. En un vial se pesan por separado 0,416 g (2 mmoles) de monoglicólido de trietilenglicol (TEG-mGL) y se disuelven en 2 ml de THF. Se sellan los dos recipientes y se sacan de la vitrina seca. Se conecta rápidamente el matraz de reacción a un condensador y un tubo para la entrada de nitrógeno. Se añade la solución del TEG-mGL a la mezcla reaccionante y con una jeringuilla Hamilton se añaden 100 μ l de yodo en piridina (500 μ g/ μ l) con una velocidad de 1 gota/10 segundos. Una vez remite la reacción exotérmica se diluye la mezcla reaccionante con 36 ml de THF y se vierte lentamente por goteo sobre 500 ml de metanol que contienen 1000 ppm de trietilamina. Se aísla el polímero por decantación del disolvente y se seca a 90°C en una estufa conectada al vacío durante 6 horas. El poli(orto-éster) tiene un M_w (peso molecular promedio ponderal) de 44.900, y un M_n (peso molecular promedio numérico) de 23.600.

Ejemplo 2

Obtención de un poli(orto-éster)

Dentro de una vitrina seca, en un matraz de fondo redondo se pesan 8,639 g (40 mmoles) de DETOSU. Se pesan 2,019 g (14 mmoles) de CDM, 2,383 g (20 mmoles) de MDEA y 0,601 g (4 mmoles) de TEG y se añaden a la solución de DETOSU junto con 23 ml de THF en varias porciones. Por separado se pesan en un vial 0,416 g (2 mmoles) de TEG-mGL y se disuelven en 2 ml THF. Se sellan los dos recipientes y se sacan de la vitrina seca. El matraz de reacción se conecta rápidamente a un condensador y un tubo para la entrada de nitrógeno. Se añade la solución del TEG-mGL a la mezcla reaccionante y con una jeringuilla Hamilton se añaden 100 μ l de yodo en piridina (500 μ g/ μ l) a una velocidad de 1 gota/10 segundos. Una vez ha finalizado la reacción exotérmica se diluye la mezcla reaccionante con 36 ml de THF y se vierte lentamente por goteo sobre 500 ml de metanol que contienen 1000 ppm de trietilamina. Se aísla el polímero por decantación del disolvente y se seca en una estufa conectada al vacío a 90°C durante 6 horas. El poli(orto-éster) tiene un M_w de 47.600 y un M_n de 26.400.

Ejemplo 3

Obtención de un poli(orto-éster)

Dentro de una vitrina seca, en un matraz de fondo redondo se pesan 8,639 g (40 mmoles) de DETOSU. Se pesan 2,019 g (14 mmoles) de CDM, 1,668 g (14 mmoles) de MDEA, 0,901 g (6 mmoles) de TEG y 0,304 g (4 mmoles) de 1,2-propanodiol y se añaden a la solución de DETOSU junto con 23 ml de THF en varias porciones. Por separado se pesan en un vial 0,416 g (2 mmoles) de TEG-mGL y se disuelven en 2 ml THF. Se sellan los dos recipientes y se

ES 2 314 118 T3

sacan de la vitrina seca. El matraz de reacción se conecta rápidamente a un condensador y un tubo para la entrada de nitrógeno. Se añade la solución del TEG-mGL a la mezcla reaccionante y con una jeringuilla Hamilton se añaden 100 μl de yodo en piridina (500 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) a una velocidad de 1 gota/10 segundos. Una vez ha finalizado la reacción exotérmica se diluye la mezcla reaccionante con 36 ml de THF y se vierte lentamente por goteo sobre 500 ml de metanol que contienen 1000 ppm de trietilamina. Se aísla el polímero por decantación del disolvente y se seca en una estufa conectada al vacío a 90°C durante 6 horas. El poli(orto-éster) tiene un M_w de 44.300 y un M_n de 24.600.

Ejemplo 4

10 *Preparación de un copolímero de dos bloques de la fórmula X*

En condiciones anhidras, en un matraz de 250 ml se pesan 20 g (10 mmoles) de mono-metil-éter de PEG 2000 (MPEG 2000) y 21,23 g (100 mmoles) de DETOSU y se disuelven en 40 ml de THF. Se añade una solución del ácido p-toluenosulfónico en THF (0,05 ml, 20 mg/ml) a la solución de MPEG 2000/DETOSU para iniciar la reacción entre el MPEG 2000 y el DETOSU y se agita la mezcla reaccionante durante unos 20 minutos. Se añaden al matraz el CDM (13,20 g, 91,5 mmoles), 0,375 g (2,5 mmoles) de MDEA y 0,213 g (1 mmoles) de TEG-mGL en 40 ml de tetrahidrofurano y después se añaden otros 0,05 ml de la solución del ácido p-toluenosulfónico. Se agita la mezcla reaccionante durante unos 30 minutos, después se añade por goteo sobre aprox. 1 l de hexano con agitación vigorosa, precipitando el producto, el copolímero de dos bloques, que se separa por filtración y se seca en una estufa conectada al vacío.

Ejemplo 5

25 *Preparación de un copolímero de tres bloques de la fórmula Z*

En condiciones anhidras, en un matraz de 250 ml se pesan 1 g (1 mmoles) de PEG 1000 y 21,23 g (100 mmoles) de DETOSU y se disuelven en 40 ml de THF. Se añade una solución del ácido p-toluenosulfónico en THF (0,05 ml, 20 mg/ml) a la solución de PEG 1000/DETOSU para iniciar la reacción entre el PEG 1000 y el DETOSU y se agita la mezcla reaccionante durante unos 20 minutos. Se añaden al matraz el CDM (11,52 g, 79,9 mmoles), 0,750 g (5,0 mmoles) de MDEA y 0,226 g (0,85 mmoles) de TEG-mGL en 40 ml de tetrahidrofurano y después se añaden otros 0,05 ml de la solución del ácido p-toluenosulfónico. Se agita la mezcla reaccionante durante unos 30 minutos, después se añade por goteo sobre aprox. 1 l de hexano con agitación vigorosa, precipitando el producto, el copolímero de tres bloques, que se separa por filtración y se seca en una estufa conectada al vacío.

35 Otros copolímeros de la fórmula X, Y y Z pueden obtenerse de modo similar.

40

45

50

55

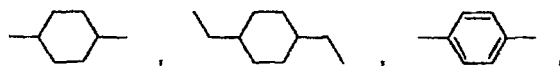
60

65

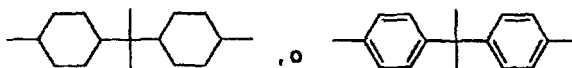
ES 2 314 118 T3

R² es:

5

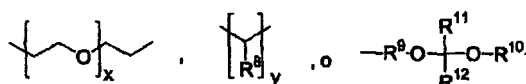


10



R³ es:

15



20 en el que:

x es un número entero de 0 a 30;

y es un número entero de 2 a 200;

25

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ son con independencia alquilenos C₁₋₁₂;

30

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquilenos C₃₋₁₀; y

R⁴ es el resto de un diol que contiene por lo menos un grupo funcional amina incorporado al mismo; en el que por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R¹ y por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R⁴.

35

2. El poli(orto-éster) de la reivindicación 1, en el que n es un número de 5 a 500.

3. El poli(orto-éster) de la reivindicación 2, en el que n es un número de 20 a 500.

40

4. El poli(orto-éster) de la reivindicación 3, en el que n es un número de 30 a 300.

5. El poli(orto-éster) de la reivindicación 1, que contiene del 0,5 al 50 por ciento molar de unidades, en las que A es R¹.

45

6. El poli(orto-éster) de la reivindicación 5, que contiene del 1 al 30 por ciento molar de unidades, en las que A es R¹.

7. El poli(orto-éster) de la reivindicación 6, que contiene del 5 al 30 por ciento molar de unidades, en las que A es R¹.

50

8. El poli(orto-éster) de la reivindicación 7, que contiene del 10 al 30 por ciento molar de unidades, en las que A es R¹.

9. El poli(orto-éster) de la reivindicación 1, en el que p es un número de 1 a 6.

55

10. El poli(orto-éster) de la reivindicación 9, en el que p es un número de 1 a 4.

11. El poli(orto-éster) de la reivindicación 10, en el que p es el número 1 ó 2.

60

12. El poli(orto-éster) de la reivindicación 1, en el que R⁵ es hidrógeno o metilo.

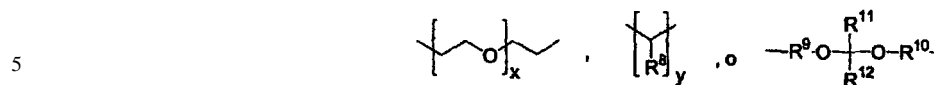
13. El poli(orto-éster) de la reivindicación 1, que contiene del 1 al 80 por ciento molar de unidades, en las que A es R⁴.

65

14. El poli(orto-éster) de la reivindicación 13, que contiene del 5 al 50 por ciento molar de unidades, en las que A es R⁴.

ES 2 314 118 T3

R³ es:



en el que:

10 x es un número entero de 0 a 30;

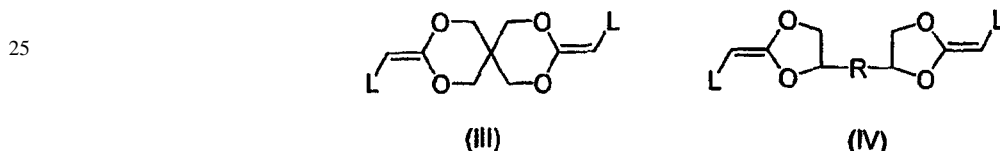
y es un número entero de 2 a 200;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 R⁹ y R¹⁰ son con independencia alquilenos C₁₋₁₂;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquilenos C₃₋₁₀; y

20 R⁴ es el resto de un diol que contiene por lo menos un grupo funcional amina incorporado al mismo; en el que por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R¹ y por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R⁴, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un diceteno-acetal de la fórmula III o de la fórmula IV:



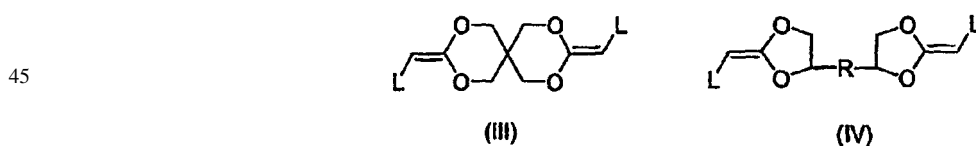
30 en las que R es un enlace, -(CH₂)_a- o -(CH₂)_b-O-(CH₂)_c-; en el que a es un número entero de 1 a 10 y b y c son con independencia números enteros de 1 a 5;

L es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

35 con un diol de la fórmula HO-R¹-OH y un diol de la fórmula HO-R⁴-OH, y opcionalmente por lo menos un diol de las fórmulas HO-R²-OH y HO-R³-OH.

16. Un poli(orto-éster) que es el producto de reacción entre:

40 (a) un diceteno-acetal de la fórmula III o fórmula IV:



50 en las que R es un enlace, -(CH₂)_a- o -(CH₂)_b-O-(CH₂)_c-; en el que a es un número entero de 1 a 10 y b y c son con independencia números enteros de 1 a 5;

L es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y

55 (b) un poliol o una mezcla de polioles, en la que por lo menos un 0,1 por ciento molar del contenido total de poliol es un diol de la fórmula HO-R¹-OH, en la que

R¹ es:



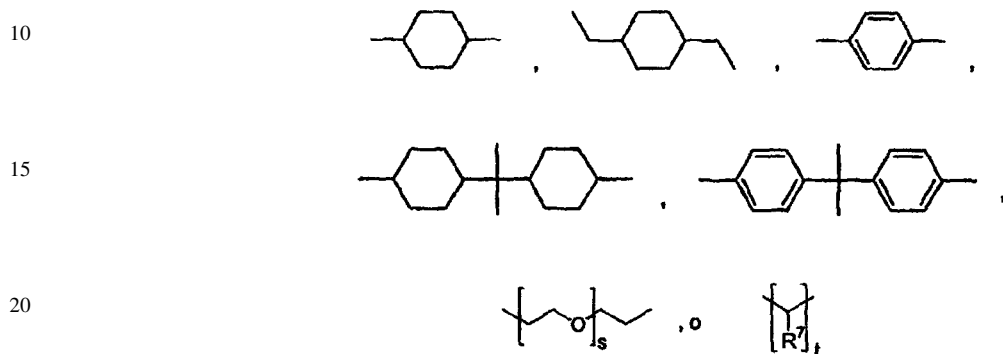
ES 2 314 118 T3

en el que:

p es un número entero de 1 a 20;

5 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

R^6 es:



en los que:

25 s es un número entero de 0 a 30;

t es un número entero de 2 a 200; y

30 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

y por lo menos un 0,1 por ciento molar del contenido total de poliol es un poliol de la fórmula $HO-R^4-OH$,

en la que R^4 es el resto de un diol que contiene por lo menos un grupo funcional amina incorporado al mismo.

35 17. El poli(orto-éster) de la reivindicación 16, en el que por lo menos uno de los polioles es un poliol que tiene más de dos grupos funcionales hidroxilo.

40 18. Un dispositivo para la rehabilitación ortopédica o para la regeneración de tejidos que consta de un poli(orto-éster) de la reivindicación 1.

19. Una composición farmacéutica que contiene:

45 (a) un agente activo; y

(b) como vehículo, el poli(orto-éster) de la reivindicación 1.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que la fracción del agente activo se sitúa entre el 1% y el 60% en peso de la composición.

50 21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que la fracción del agente activo se sitúa entre el 5% y el 30% en peso de la composición.

55 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que el agente activo se elige entre antiinfecciosos, antisépticos, esteroides, polipéptidos terapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes quimioterapéuticos anticancerosos, narcóticos, anestésicos locales, vacunas, antígenos, DNA y oligonucleótidos antisentido.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que el agente activo es un polipéptido terapéutico.

60 24. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que el agente activo es un anestésico local.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que contiene además un glucocorticosteroide.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que el agente activo es un agente antiangiogénico.

65 27. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que el agente activo es un agente quimioterapéutico anticanceroso.

ES 2 314 118 T3

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que el agente activo es un antibiótico.

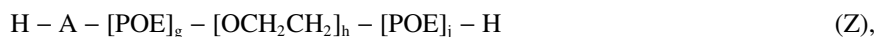
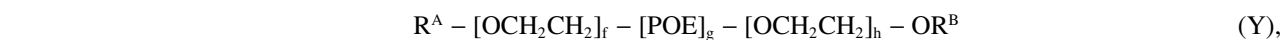
29. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que el agente activo es un agente antiinflamatorio.

5 30. Un compuesto de la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de un estado patológico tratable por administración local de un agente activo de liberación controlada.

10 31. El compuesto de la reivindicación 30, en el que el agente activo se elige entre antiinfecciosos, antisépticos, esteroides, polipéptidos terapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes quimioterapéuticos anticancerosos, narcóticos, anestésicos locales, vacunas, antígenos, DNA y oligonucleótidos antisentido.

32. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso en la prevención o alivio del dolor local en un sitio de un mamífero, que consiste en administrar a dicho sitio una cantidad terapéuticamente eficaz de un anestésico local.

15 33. Un copolímero de bloques de la fórmula X, fórmula Y, o fórmula Z:



en las que:

25 R^A es alquilo C_{1-4} ;

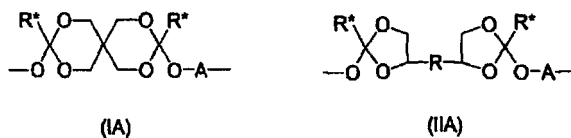
R^B es alquilo C_{1-4} ;

f y h con independencia entre sí son números enteros de 2 a 1000;

30 g y j con independencia entre sí son números enteros de 2 a 200;

POE es una unidad poli(orto-éster) de la fórmula IA o fórmula IIA:

35



40

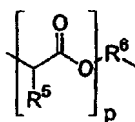
en las que

45 R^* es un alquilo C_{1-4} ;

R es un enlace, $-(CH_2)_a-$ o $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$; en el que a es un número entero de 1 a 10 y b y c son con independencia números enteros de 1 a 5; y

50 cada A se elige con independencia entre R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , en el que R^1 es:

55



en el que:

60

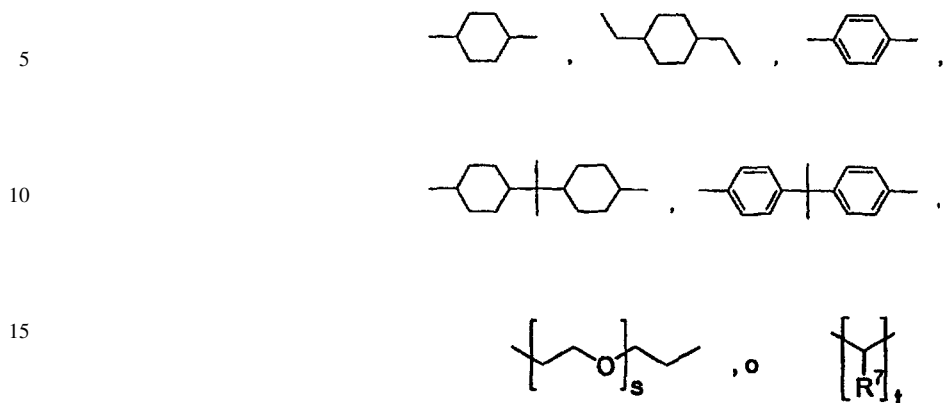
p es un número entero de 1 a 20;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

65

ES 2 314 118 T3

R⁶ es:



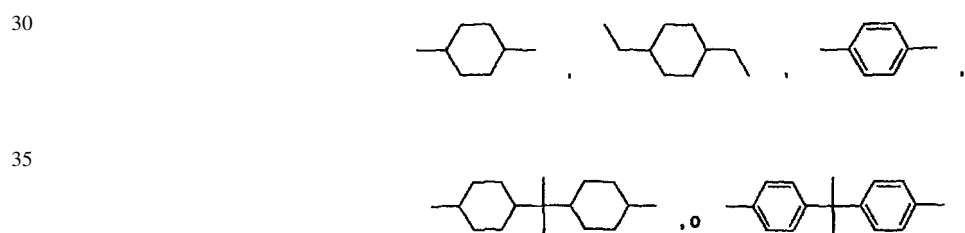
20 en las que:

s es un número entero de 0 a 30;

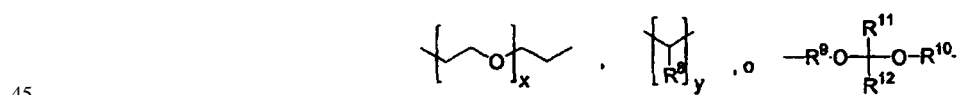
t es un número entero de 2 a 200; y

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es:



40 R³ es:



en las que:

x es un número entero de 0 a 30;

y es un número entero de 2 a 200;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ son con independencia alquileo C₁₋₁₂;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquileo C₃₋₁₀; y

R⁴ es el resto de un diol que contiene por lo menos un grupo funcional amina incorporado al mismo; en el que por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R¹ y por lo menos un 0,1% molar de las unidades A son R⁴.

34. El copolímero de la reivindicación 33, en el que R^A y R^B son, ambos, metilo.

35. El copolímero de la reivindicación 33, en el que R* es etilo.

36. El copolímero de la reivindicación 33, en el que p es el número 1 ó 2 y R⁵ es hidrógeno.

ES 2 314 118 T3

37. El copolímero de la reivindicación 33, en el que HO-R²-OH es 1,4-ciclohexanodimetanol.

38. El copolímero de la reivindicación 33, que es un compuesto de la fórmula Z.

5 39. El copolímero de la reivindicación 38, en el que h es un número entero de 10 a 500, y g y j son con independencia un número entero de 5 a 100.

40. El copolímero de la reivindicación 33, que es un compuesto de la fórmula X.

10 41. El copolímero de la reivindicación 40, en el que f es un número entero de 10 a 500 y g es un número entero de 5 a 100.

15 42. El copolímero de la reivindicación 33, en el que por lo menos el 50% de las unidades POE son de la fórmula IIA.

43. El copolímero de la reivindicación 42, en el que el 100% de las unidades POE son de la fórmula IIA.

20 44. Una composición farmacéutica micelar para el transporte de un agente activo hidrófobo o insoluble en agua, que consta del agente activo ocluido físicamente dentro, pero no unido con enlaces covalentes, del vehículo del fármaco que consta del copolímero de bloques de la reivindicación 33.

45. La composición de la reivindicación 44, en la que el agente activo es un agente anticanceroso.

25 46. La composición de la reivindicación 44, en la que el agente activo es un agente antiinflamatorio.

47. Una composición para la liberación sostenida de un agente activo, que consta del agente activo dispersado en una estructura o matriz formada por el copolímero de bloques de la reivindicación 33.

30 48. La composición de la reivindicación 47, en la que el agente activo es un agente anticanceroso.

49. La composición de la reivindicación 47, en la que el agente activo es un agente antiinflamatorio.

35

40

45

50

55

60

65