

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 141**

51 Int. Cl.:

**C08G 63/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2006 PCT/IB2006/002849**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2007 WO07012979**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2006 E 06809004 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 1883665**

54 Título: **Composiciones de poliláctido y usos de las mismas**

30 Prioridad:

**22.04.2005 US 674103 P**  
**14.12.2005 US 750141 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.12.2017**

73 Titular/es:

**UNIVERSITE DE GENEVE (100.0%)**  
**RUE GENERAL-DUFOUR 24**  
**1211 GENEVE 4, CH**

72 Inventor/es:

**MOLLER, MICHAEL;**  
**TRIMAILLE, THOMAS y**  
**GURNY, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 646 141 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

Composiciones de poliláctido y usos de las mismas

**Antecedentes de la invención**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. con número de serie 60/674.103 presentada el 22 de abril de 2005 y la Solicitud Provisional de EE.UU. con el número de serie 60/750.141 presentada el 14 de diciembre de 2005.

**1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere en general a los campos farmacéutico y de administración de fármacos. Más particularmente, se refiere a poliláctidos sustituidos con alquilo que se pueden usar para administrar un fármaco sin necesidad de un disolvente orgánico.

**2. Descripción de la técnica relacionada**

15 Los poliláctidos/glicólidos (PLA/PLGA) biocompatibles y biodegradables han recibido una gran atención durante los últimos treinta años en el campo biomédico como suturas, implantes, sistemas de administración de fármacos coloidales (Penning *et al.*, 1993; Uhrich *et al.*, 1999), y más recientemente también en la reparación y la ingeniería de tejidos (Liu y Ma, 2004; Stock y Mayer, 2001) y administración de fármacos contra el cáncer (Mu y Feng, 2003; Jiang *et al.*, 2005). Junto con el campo médico también se usan ampliamente en el área de envasado. Como "polímeros verdes" biodegradables, son preferibles a los polímeros básicos actualmente utilizados (Drumright *et al.*, 2000; Vink *et al.*, 2003).

20 Existe una necesidad crucial de materiales bien definidos a base de poliláctido con propiedades avanzadas para satisfacer todos los requisitos de las diferentes aplicaciones. Por ejemplo, los homopolímeros y los copolímeros de PLA/PLGA sintetizados mediante el bien establecido procedimiento de polimerización por apertura de anillo (ROP) (Dechy-Cabaret *et al.*, 2004; Kricheldorf *et al.*, 1995; Schwach *et al.*, 1997; Degee *et al.*, 1999; Ryner *et al.*, 2001) tienen una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) limitada a un intervalo de sólo 40-60°C (Jamshidi *et al.*, 1988; Vert *et al.*, 1984), independientemente del peso molecular del polímero y de la composición química. Esto combinado con interesantes propiedades mecánicas los hace adecuados en aplicaciones médicas como implantes biodegradables, dispositivos de fijación de fracturas óseas, matrices para células vivas.

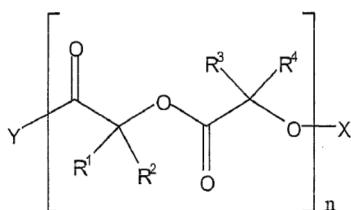
25 Sin embargo, estos poliláctidos tienen limitaciones significativas para fines de administración de fármacos. Para fines de administración de fármacos, los poliláctidos se deben formular con disolventes orgánicos y administrar como disoluciones o en forma de nanopartículas y micropartículas, y los poliláctidos no se pueden inyectar por sí solos. Por lo tanto, existe una necesidad significativa de un poliláctido que se pueda usar para la administración de fármacos que no requiera el uso de un disolvente orgánico o para formar nanopartículas y micropartículas.

**Compendio de la invención**

35 La presente invención proporciona composiciones compuestas por poliláctidos que se pueden usar para la administración de fármacos que no requieren el uso de un disolvente orgánico o para formar nanopartículas y micropartículas antes de la inyección. Estos poliláctidos se pueden usar, por ejemplo, para administrar un fármaco a un sujeto (por ejemplo, un paciente humano) por vía parenteral sin el uso de un disolvente.

40 En la presente memoria se describe un método para preparar una preparación farmacéutica que comprende mezclar un fármaco con un poliláctido sustituido con alquilo; en el que el poliláctido sustituido con alquilo es viscoso; y en el que no se requiere un disolvente para dicha mezcla. La preparación farmacéutica puede ser inyectable. La preparación farmacéutica se puede formular para administración parenteral a un sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, tal como ser humano, ratón, rata, oveja, cabra, caballo, perro, gato, mono, vaca o cerdo.

En ciertas realizaciones, el poliláctido sustituido con alquilo tiene la estructura:



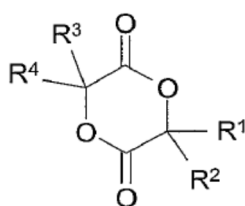
45 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, H, alquenoilo y alquilarilo no sustituido; en donde n es de 1 a 100; en donde X es hidrógeno,  $-C(O)-CH-CH_2$  o cualquier otro grupo funcional o reticulante; e Y se selecciona del grupo que consiste en  $-OH$ , un alcoxi, benciloxi y  $-O-(CH_2-CH_2-O)_p-CH_3$ , y en donde p es de 1 a 700. En ciertas realizaciones, n es de 1 a 100, más preferiblemente de 1 a 75,

más preferiblemente de 1 a 50, más preferiblemente de 1 a 25, más preferiblemente de 1 a 10. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son alquilo inferior. Por ejemplo, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m es de 0 a 20. En ciertas realizaciones, m es de 0 a 12.

5 El poliláctido sustituido con alquilo se puede sintetizar a partir de monómeros de láctido sustituidos con alquilo, por ejemplo, 3-metil-6-hexil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-6-dihexil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,6,6-trimetil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-metil-6-isopropil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-metil-6-butil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-bencil-6-metil-1,4-dioxano-2,5-diona. En ciertas realizaciones, el poliláctido sustituido con alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes en la unidad repetitiva de láctido en la cadena polimérica. En ciertas realizaciones, el poliláctido sustituido con alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes en la unidad repetitiva de láctido en la cadena polimérica (es decir, 1, 2, 3 o todos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son sustituyentes que no son -H).

El disolvente puede no usarse para dicha mezcla, o el disolvente puede usarse para dicha mezcla. El disolvente puede ser un solvente orgánico.

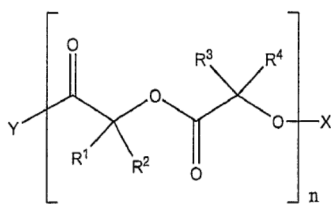
En ciertas realizaciones, el poliláctido se prepara mediante el procedimiento de someter un compuesto a una reacción química, en donde el compuesto tiene la estructura:



15 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, H, alqueno y alquilarilo no sustituido. La reacción química puede ser una polimerización por apertura de anillo (ROP). Se puede usar un catalizador orgánico o un catalizador inorgánico en dicha ROP. El catalizador orgánico puede ser 2-etilhexanoato de estaño (II) (Sn(Oct)<sub>2</sub>), trifluorometanosulfonato de estaño (II) (Sn(OTf)<sub>2</sub>), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). En ciertas realizaciones, se usa un iniciador de alcohol en la ROP. El iniciador de alcohol puede ser alcohol bencílico, metoxi-poli(etilenglicol) (MPEG), 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (TE) o pentaeritritol (PE) o cualquier otro compuesto multihidroxilado. En ciertas realizaciones, no se usa un iniciador de alcohol en dicha ROP. En ciertas realizaciones, el poliláctido se acila o funcionaliza con un grupo reticulable.

25 En ciertas realizaciones, el compuesto es 3-metil-6-hexil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-6-dihexil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,6,6-trimetil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-metil-6-isopropil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-metil-6-butil-1,4-dioxano-2,5-diona o 3-bencil-6-metil-1,4-dioxano-2,5-diona.

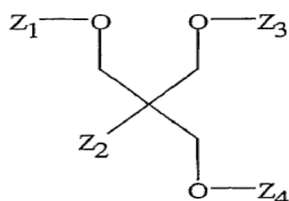
Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición adecuada para administración parenteral, en el que la composición comprende un poliláctido sustituido con alilo, y en el que el poliláctido sustituido con alilo es viscoso y tiene la estructura:



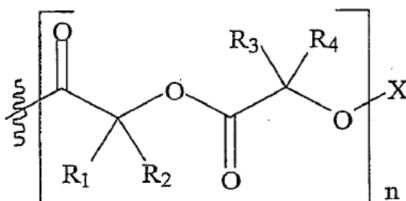
30 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo no sustituido, H, alqueno y alquilarilo no sustituido; en donde n es de 1 a 100; en donde X es hidrógeno o -C(O)-CH-CH<sub>2</sub> o cualquier otro grupo funcional o reticulante; e Y se selecciona del grupo que consiste en -OH, un alcoxi, benciloxi u -O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>p</sub>-CH<sub>3</sub>; y en donde p es de 1 a 700, más preferiblemente de 1 a 250. En ciertas realizaciones, n es de 1 a 100, más preferiblemente de 1 a 75, más preferiblemente de 1 a 50. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son alquilo inferior. Por ejemplo, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m es de 0 a 20. En ciertas realizaciones, m es de 0 a 12.

40 En ciertas realizaciones, el poliláctido sustituido con alquilo se puede sintetizar a partir de monómeros de láctido sustituidos con alquilo que incluyen: 3-metil-6-hexil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-6-dihexil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,6,6-trimetil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-metil-6-isopropil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-metil-6-butil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-bencil-6-metil-1,4-dioxano-2,5-diona. En ciertas realizaciones, el poliláctido sustituido con alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes en la unidad repetitiva de láctido en la cadena polimérica (es decir, 1, 2, 3 o todos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son sustituyentes que no son -H).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura:

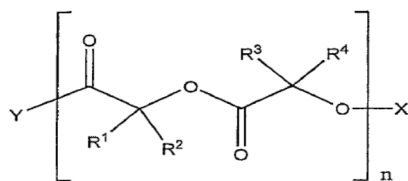


en donde Z<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-O-Z<sub>5</sub>; y en donde Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub>, cada uno independientemente tiene la estructura:



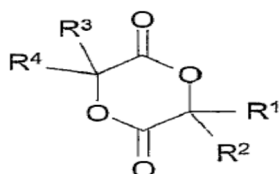
- 5 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, H, alqueno y alquilarilo no sustituido; en donde n es de 1 a 100; en donde X es hidrógeno, -C(O)-CH-CH<sub>2</sub> o cualquier otro grupo funcional o reticulante. En ciertas realizaciones, n es de 1 a 100, más preferiblemente de 1 a 75, más preferiblemente de 1 a 50. En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; y R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son alquilo inferior. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m es de 0 a 20. En ciertas realizaciones, m es de 0 a 12.
- 10 En ciertas realizaciones, Z<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m es de 0 a 20; y X es hidrógeno. En ciertas realizaciones, Z<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m es de 0 a 12; y X es -C(O)-CH-CH<sub>2</sub> o cualquier otro grupo funcional o reticulante. En ciertas realizaciones, Z<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-O-Z<sub>5</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m = 0 o m = 5; y X es hidrógeno. En ciertas realizaciones, Z<sub>2</sub> es -CH<sub>2</sub>-O-Z<sub>5</sub>; R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m = 0 o m = 5; y X es -C(O)-CH-CH<sub>2</sub> o cualquier otro grupo funcional o reticulante.
- 15

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



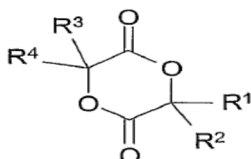
- 20 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, H, alqueno y alquilarilo no sustituido; en donde n es de 1 a 100; en donde X es hidrógeno, -C(O)-CH-CH<sub>2</sub> o cualquier otro grupo funcional o reticulante; e Y es -O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>p</sub>-CH<sub>3</sub>; en donde p es de 1 a 700. En ciertas realizaciones, n es de 1 a 100, más preferiblemente de 1 a 75, más preferiblemente de 1 a 50. p puede ser de 1 a 700, más preferiblemente de 1 a 250. En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; y R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son alquilo inferior. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m es de 0 a 20. En ciertas realizaciones, m es de 0 a 12.

- 25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un poliláctido preparado mediante el procedimiento de someter un compuesto a una polimerización por apertura de anillo (ROP) en presencia de un iniciador de alcohol, en el que el compuesto tiene la estructura:



- 30 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, H, alqueno y alquilarilo no sustituido; y en donde el iniciador de alcohol es alcohol bencílico, metoxi-poli(etilenglicol) (MPEG), 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (TE) o pentaeritritol (PE) o cualquier otro compuesto multihidroxilado. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> pueden ser alquilo inferior. Se puede usar un catalizador orgánico o catalizador inorgánico en dicha ROP. El catalizador orgánico puede ser 2-etilhexanoato de estaño (II) (Sn(Oct)<sub>2</sub>), trifluorometanosulfonato de estaño (II) (Sn(OTf)<sub>2</sub>) y/o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). En ciertas realizaciones, el poliláctido se acrila o funcionaliza con un grupo reticulable.

En la presente memoria se describe un método para preparar un poliláctido que comprende someter un compuesto a una polimerización por apertura de anillo (ROP) en presencia de un iniciador de alcohol, en el que el compuesto tiene la estructura:



- 5 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, H, alqueno y alquilarilo no sustituido; y en donde el iniciador de alcohol es alcohol bencílico, metoxi-poli(etilenglicol) (MPEG), 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (TE) o pentaeritritol (PE) o cualquier otro compuesto multihidroxilado.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden ser alquilo inferior. Se puede usar un catalizador orgánico o catalizador inorgánico en dicha ROP. El catalizador orgánico puede ser 2-etilhexanoato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), trifluorometanosulfonato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ) y/o 4-(dimetilaminino)piridina (DMAP) o cualquier otro catalizador. En ciertas realizaciones, el poliláctido se acrila o funcionaliza con cualquier otro grupo reticulable.

En la presente memoria se describe un método de tratamiento que comprende administrar una composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto. La composición se puede administrar por vía parenteral. El sujeto puede ser un mamífero, tal como un ser humano, un ratón, una rata, una oveja, una cabra, un caballo, un perro, un gato, un mono, una vaca o un cerdo. En ciertas realizaciones, la composición se inyecta en el sujeto.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "uno" o "una" pueden significar uno(a) o más. Como se usa en la presente memoria, en la(las) reivindicación(es), cuando se usa junto con la palabra "que comprende", las palabras "uno" o "una" pueden significar uno(a) o más de uno(a). Como se usa en la presente memoria, "otro" "otra" pueden significar al menos un(a) segundo(a) o más.

20 Se contempla que cualquier realización analizada en esta memoria descriptiva pueda implementarse con respecto a cualquier composición de la invención, y viceversa. Además, las composiciones de la invención se pueden usar para lograr los métodos descritos en la misma.

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye una variación inherente de error del dispositivo, del método que está siendo empleado para determinar el valor, o de la variación que existe entre los sujetos del estudio.

El término "o" en las reivindicaciones se usa con el significado "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refiere sólo a alternativas o que las alternativas son mutuamente excluyentes.

Como se utiliza en esta memoria descriptiva y en una o varias reivindicaciones, las expresiones "que comprende" (y cualquier forma derivada de la misma, tal como "comprenden" y "comprende"), "que tiene" (y cualquier forma derivada de la misma, tal como "tienen" y "tiene"), "que incluye" (y cualquier forma derivada de la misma, tal como "incluyen" e "incluye"), o "que contiene" (y cualquier forma derivada de la misma, tal como "contienen" y "contiene") son inclusivas o abiertas y no excluyen elementos o etapas de método adicionales no enumerados.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas de la invención, se proporcionan únicamente a modo de ilustración.

### Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar aún más ciertos aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor por referencia a uno o más de estos dibujos, en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en este documento.

40 La Figura 1: Peso molecular frente a conversión para la ROP del láctido sustituido con monohexilo mHLA a 100°C en masa, con un DP diana de 45 (■ : experimental; □: esperado) y 120 (●: experimental; ○: esperado) ( $[\text{BnOH}]/[\text{Sn}(\text{Oct})_2] = 1$ ).

Las figuras 2A-B: Control de la ROP de láctido sustituido con monohexilo (Figura 2A) y D,L-láctido (Figura 2B) realizada en masa o en tolueno ( $[\text{monómero}]/[\text{BnOH}] = \text{DP diana}$ ,  $[\text{BnOH}]/[\text{Sn}(\text{Oct})_2] = 1$ ).

45 La Figura 3: Temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de PmHLA en función del peso molecular recíproco ( $M_n^{-1}$ ).

La Figura 4: Viscosidad a cizalla cero ( $\eta_0$ ) de PmHLA a 37°C (○) y 25°C (●) en función del peso molecular medio en peso ( $M_w$ ).

La Figura 5: Curvas de viscosidad frente a velocidad de cizalla para PmHLA de diferentes pesos moleculares a 25°C.

5 Las figuras 6A-C: Disminución del peso molecular y pérdida de peso de PmHLA (●) y PLA (○) de (Figura 6A) 4.500 g/mol, (Figura 6B) 7.500 g/mol, (Figura 6C) 9.100 g/mol a 37°C en tampón fosfato pH 7,4 [para el gráfico (a), el PmHLA terminado en éster bencílico (●) se comparó con el PmHLA terminado en carboxi (■)].

La Figura 7: Disminución del peso molecular y pérdida de peso de PmHLA (●) y PLA (○) de 7.500 g/mol a 60°C en tampón fosfato pH 7,4.

La Figura 8: Liberación de hidrocóloro de tetraciclina (TH) del PmHLA (●) y PLA (○) (10% p/p de carga de fármaco) en tampón fosfato pH 7,4 a 37°C.

10 La Figura 9: Cromatogramas DSC de los copolímeros MPEG-PmHLA.

Las figuras 10A-B: Representación gráfica de la longitud de onda de emisión máxima (Figura 10A) y la intensidad de emisión de fluorescencia (Figura 10B) del rojo Nilo frente a la concentración de copolímero para micelas de MPEG2-PLA3 (○), MPEG2-PmHLA3 (●) y MPEG2-PdiHLA3 (■).

15 La Figura 11: Carga de micelas con griseofulvina (mg/g de polímero) en función de la cantidad introducida de griseofulvina (mg/g de polímero) para MPEG2-PLA3 (○), MPEG2-PmHLA3 (●) y MPEG2-PdiHLA3 (■).

### Descripción de las realizaciones ilustrativas

20 La presente invención proporciona composiciones compuestas por poliláctidos que se pueden usar para la administración de fármacos que no requieren el uso de un disolvente orgánico o para formar nanopartículas y micropartículas antes de la inyección. Estos poliláctidos se pueden usar, por ejemplo, para administrar un fármaco a un sujeto (por ejemplo, un paciente humano) por vía parenteral sin el uso de un disolvente.

#### Definiciones químicas

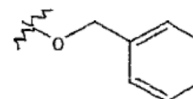
25 Un grupo "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, que incluye grupos alquilo de cadena lineal, cadena ramificada, y cíclicos. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 10. Lo más preferible, es un alquilo inferior de 1 a 12 átomos de carbono. Los grupos alquilo de la presente invención son preferiblemente no sustituidos. Por ejemplo, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, en donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 son grupos alquilo contemplados que se pueden usar en ciertas realizaciones de la presente invención.

30 Un grupo "alqueno", como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo alifático insaturado, que incluye grupos alquilo de cadena lineal, cadena ramificada, y cíclicos. Preferiblemente, el grupo alqueno tiene de 2 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 10. Lo más preferible, es un alqueno inferior de 2 a 12 átomos de carbono.

35 Un grupo "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo aromático no sustituido que tiene al menos un anillo con un sistema conjugado de electrones pi, e incluye grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico, y biarilo. En ciertas realizaciones preferidas, el arilo es un fenilo no sustituido.

Un grupo "alquilarilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un alquilo (como se describió anteriormente), unido covalentemente a un grupo arilo (como se describió anteriormente). Preferiblemente, el alquilo es un alquilo inferior. Por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) se contempla como un alquilarilo, en donde n es de 1 a 20.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo "-O-alquilo", en donde el "alquilo" se definió anteriormente.



40 Un grupo "benciloxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo

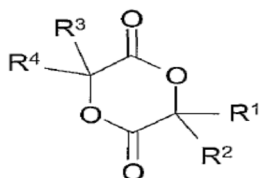
"Viscoso", como se usa en la presente memoria para describir un poliláctido, se refiere a un poliláctido que tiene un valor de temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) inferior a 44°C, más preferiblemente inferior a 36°C, más preferiblemente inferior a 35°C, más preferiblemente inferior a 34°C, más preferiblemente inferior a 33°C, más preferiblemente inferior a 32°C, más preferiblemente inferior a 31°C, más preferiblemente inferior a 30°C, más preferiblemente inferior a 29°C, más preferiblemente inferior a 28°C, más preferiblemente inferior a 27°C, más preferiblemente inferior a 26°C, más preferiblemente inferior a 25°C, más preferiblemente inferior a 24°C, más preferiblemente inferior a 23°C, más preferiblemente inferior a 22°C, más preferiblemente inferior a 21°C, más preferiblemente inferior a 20°C, más preferiblemente inferior a 19°C, más preferiblemente inferior a 18°C, más preferiblemente inferior a 17°C, más preferiblemente inferior a 16°C, más preferiblemente inferior a 15°C, más preferiblemente inferior a 14°C, más preferiblemente inferior a 13°C, más preferiblemente inferior a 12°C, más

preferiblemente inferior a 11°C, más preferiblemente inferior a 10°C, más preferiblemente inferior a 9°C, más preferiblemente inferior a 8°C, más preferiblemente inferior a 7°C, más preferiblemente inferior a 6°C, más preferiblemente inferior a 5°C, más preferiblemente inferior a 4°C, más preferiblemente inferior a 3°C, más preferiblemente inferior a 2°C, más preferiblemente inferior a 1°C, más preferiblemente inferior a 0°C, más preferiblemente inferior a -1°C, más preferiblemente inferior a -2°C, más preferiblemente inferior a -3°C, más preferiblemente inferior a -4°C, más preferiblemente inferior a -5°C, más preferiblemente inferior a -6°C, más preferiblemente inferior a -7°C, más preferiblemente inferior a -8°C, más preferiblemente inferior a -9°C, lo más preferible inferior a -10°C.

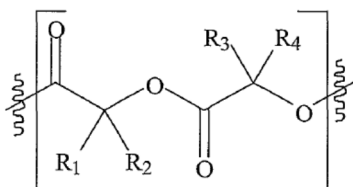
Poliláctidos

Los poliláctidos son conocidos en la técnica. Por ejemplo, la patente de EE.UU. 6.469.133 y la patente de EE.UU. 6.126.919 describen diversos poliláctidos. Los poliláctidos son biodegradables lo que mejora su utilidad. Por ejemplo, los poliláctidos pueden degradarse en el cuerpo de un sujeto (por ejemplo, un paciente humano) en los derivados de ácido hidroxicarboxílico constituyente (es decir, ácidos lácticos) que se forman durante un período de semanas o años. Los poliláctidos pueden tener pesos moleculares de aproximadamente 2000 Da a aproximadamente 250.000 Da. Por estos motivos, los poliláctidos pueden ser atractivos para generar cosas tales como suturas degradables, implantes preformados, y compuestos para la administración de fármacos (por ejemplo, matrices de liberación sostenida).

"Láctido sustituido con alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que comprende la estructura

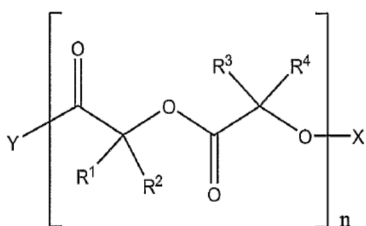


o un compuesto que tiene la estructura:



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, H, alquenoilo y alquilarilo no sustituido.

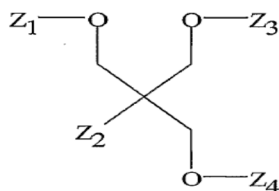
"Poliláctido sustituido con alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a una estructura de compuesto:



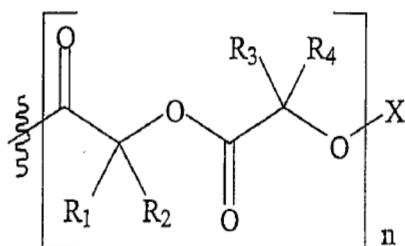
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo (por ejemplo, alquilo no sustituido), H, alquenoilo y alquilarilo (por ejemplo, alquilarilo no sustituido); en donde X es hidrógeno o, como alternativa, se ha producido como resultado de cualquier funcionalización adicional por reacción química en el grupo -OH formado por -OX en donde X es hidrógeno; Y se deriva de cualquier alcohol iniciador, o Y se selecciona del grupo que consiste en -OH, un alcoxi, benciloxi y -O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>p</sub>-CH<sub>3</sub>; y en donde p es de 1 a 700, más preferiblemente de 1 a 250; y en donde n es un número entero de 1 a 500 o superior, más preferiblemente de 1 a 100, más preferiblemente de 1 a 50, más preferiblemente de 1 a 25. En ciertas realizaciones, n es de 1 a 12, de 1 a 6, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son alquilo inferior. Por ejemplo, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, en donde m es de 0 a 20, más preferiblemente de 0 a 15, más preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente m = 0 o m = 5. En ciertas realizaciones, m es de 0 a 6, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

En ciertas realizaciones, un poliláctido sustituido con alquilo puede tener la estructura:



en donde  $Z_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_3$  y  $-CH_2-O-Z_5$ ; y en donde  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$ , cada uno independientemente tiene la estructura:



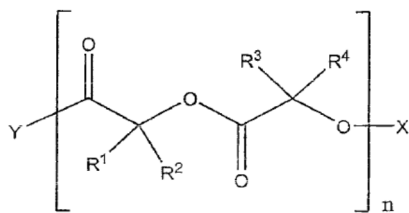
5

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo (por ejemplo, alquilo no sustituido), H, alquenoilo y alquilarilo (por ejemplo, alquilarilo no sustituido); en donde  $n$  es de 1 a 100; en donde  $X$  es hidrógeno,  $-C(O)-CH-CH_2$  o cualquier otro grupo funcional o reticulante. En ciertas realizaciones,  $n$  es de 1 a 75, más preferiblemente de 1 a 50, más preferiblemente de 1 a 25. En ciertas realizaciones,  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno; y  $R_2$  y  $R_4$  son alquilo inferior. En ciertas realizaciones,  $R_2$  y  $R_4$  son  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en donde  $m$  es de 0 a 20. En ciertas realizaciones,  $m$  es de 0 a 20, más preferiblemente de 0 a 15, más preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente  $m = 0$  o  $m = 5$ . En ciertas realizaciones,  $Z_2$  es  $-CH_3$ ;  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno;  $R_2$  y  $R_4$  son  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en donde  $m$  es de 0 a 20; y  $X$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $Z_2$  es  $-CH_3$ ;  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno;  $R_2$  y  $R_4$  son  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en donde  $m$  es de 0 a 20; y  $X$  es  $-C(O)-CH-CH_2$  o cualquier otro grupo funcional o reticulante. En ciertas realizaciones,  $Z_2$  es  $-CH_2-O-Z_5$ ;  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno;  $R_2$  y  $R_4$  son  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en donde  $m$  es de 0 a 20; y  $X$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $Z_2$  es  $-CH_2-O-Z_5$ ;  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno;  $R_2$  y  $R_4$  son  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en donde  $m$  es de 0 a 20; y  $X$  es  $-C(O)-CH-CH_2$ . En ciertas realizaciones,  $m$  puede ser de 0 a 20, de 0 a 16, de 0 a 12 o de 0 a 6.

10

15

En ciertas realizaciones, un poliláctido sustituido con alquilo puede tener la estructura:



20

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo (por ejemplo, alquilo no sustituido), H, alquenoilo y alquilarilo (por ejemplo, alquilarilo no sustituido); en donde  $n$  es de 1 a 100; en donde  $X$  es hidrógeno o  $-C(O)-CH-CH_2$  o cualquier otro grupo funcional o reticulante; e  $Y$  es  $O-(CH_2-CH_2-O)_p-CH_3$ ; en donde  $p$  es de 1 a 700, más preferiblemente de 1 a 250. En ciertas realizaciones,  $n$  es de 1 a 100, más preferiblemente de 1 a 75, más preferiblemente de 1 a 50, más preferiblemente de 1 a 25, de 1 a 12 o de 1 a 6. En ciertas realizaciones,  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno; y  $R_2$  y  $R_4$  son alquilo inferior. En ciertas realizaciones,  $R_2$  y  $R_4$  son  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en donde  $m$  es de 0 a 20, más preferiblemente de 0 a 6. En ciertas realizaciones,  $m$  es de 0 a 6, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

25

30

Los poliláctidos sustituidos con alquilo de la presente invención pueden comprender un fármaco (por ejemplo, un fármaco hidrófobo o un fármaco hidrófilo), y los poliláctidos sustituidos con alquilo de la presente invención se pueden usar para administrar un fármaco a un sujeto (por ejemplo, un paciente humano). En ciertas realizaciones, los poliláctidos sustituidos con alquilo de la presente invención se usan para administrar un fármaco hidrófobo, tal como tetraciclina, a un sujeto.

35

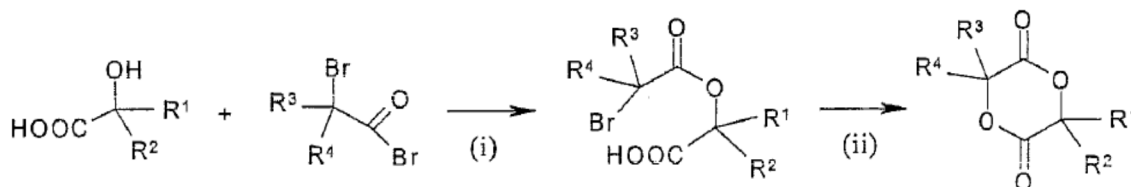
Además, los poliláctidos sustituidos con alquilo de la presente invención se pueden usar para alterar la farmacocinética de un fármaco. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los poliláctidos sustituidos de la presente invención se pueden usar para reducir la degradación de un fármaco. En ciertas realizaciones, los poliláctidos



sustituídos de la presente invención se pueden usar para liberar más completamente (es decir, en comparación con PLA) el fármaco (por ejemplo, una forma activa del fármaco) en un sujeto.

#### A. Síntesis de poliláctidos

Ciertos poliláctidos de la presente invención se pueden sintetizar mediante el paradigma de síntesis general:



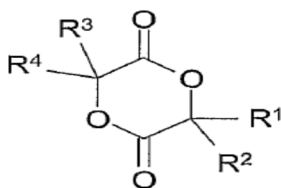
en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo no sustituido), H, alquenoilo o alquilarilo (por ejemplo, alquilarilo no sustituido). Se puede realizar una posterior polimerización por apertura de anillo (ROP) usando, por ejemplo, 2-etilhexanoato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), trifluorometanosulfonato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ), 4- (dimetilamino)piridina (DMAP) y/u otro catalizador orgánico. En ciertas realizaciones,  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  se usa como catalizador.

Por ejemplo, las polimerizaciones por apertura de anillo se pueden realizar con los catalizadores órgano-metálicos "estándar" aprobados por la FDA (Food Drug Admin, 1975)  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ , con el más reactivo "basado en estaño" trifluorometanosulfonato de estaño (II)  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (Möller *et al.*, 2000; Moller *et al.*, 2001) y/o el único catalizador orgánico 4-(dimetilamino)piridina DMAP (Nederberg *et al.*, 2001). El mecanismo de "coordinación-inserción" para la ROP de ésteres cíclicos ha sido bien establecido y descrito, por ejemplo, por Kowalski *et al.*, (1998) Kricheldorf *et al.*, (2000) y otros para el catalizador  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  más comúnmente utilizado. En este mecanismo de reacción,  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  intercambia al menos uno de sus ligandos de 2-etilhexanoato con el alcohol iniciador para formar un iniciador de alcóxido de estaño. En estas realizaciones, después de la apertura del anillo de monómero que da lugar a un grupo final de éster de alcohol, la propagación procede a través de los centros activos de alcóxido de estaño. Este mecanismo también se puede aplicar a la ROP usada en la presente memoria en ciertas realizaciones para las polimerizaciones de los monómeros sustituidos con alquilo catalizados por  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ,  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  y DMAP, respectivamente. El uso de alcohol bencílico (BnOH) como el iniciador de alcohol puede permitir una posterior funcionalización de los polímeros mediante la desprotección de los grupos terminales de bencilo con  $\text{H}_2/\text{Pd}$ . En ciertas realizaciones en las que los monómeros estéricos más impedidos no se pueden polimerizar eficazmente con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  y  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ , el uso del catalizador de DMAP se puede aplicar con éxito. Se puede lograr un buen control del peso molecular y polidispersidades estrechas para la ROP de, por ejemplo, monómeros sustituidos con monoalquilo que dan lugar a nuevos poli(láctidos) funcionalizados.

En ciertas realizaciones, se puede usar un iniciador de alcohol en la ROP. En otras realizaciones, no se usa un iniciador de alcohol en la ROP. Los iniciadores de alcohol incluyen: alcohol bencílico, metoxi-poli(etilenglicol) (MPEG), 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (TE) y pentaeritritol (PE). Otros inhibidores de alcohol que se pueden usar con la presente invención incluyen moléculas con múltiples grupos hidroxilo.

En ciertas realizaciones, se puede realizar una etapa de acrilación posterior o una funcionalización con un compuesto reticulante. Por ejemplo, la acrilación se puede realizar sometiendo un poliláctido a cloruro de acrililo en exceso. La reticulación se puede lograr mediante cualquier otro agente de reticulación, en donde los grupos de reticulación comprenden una funcionalidad degradable o no degradable.

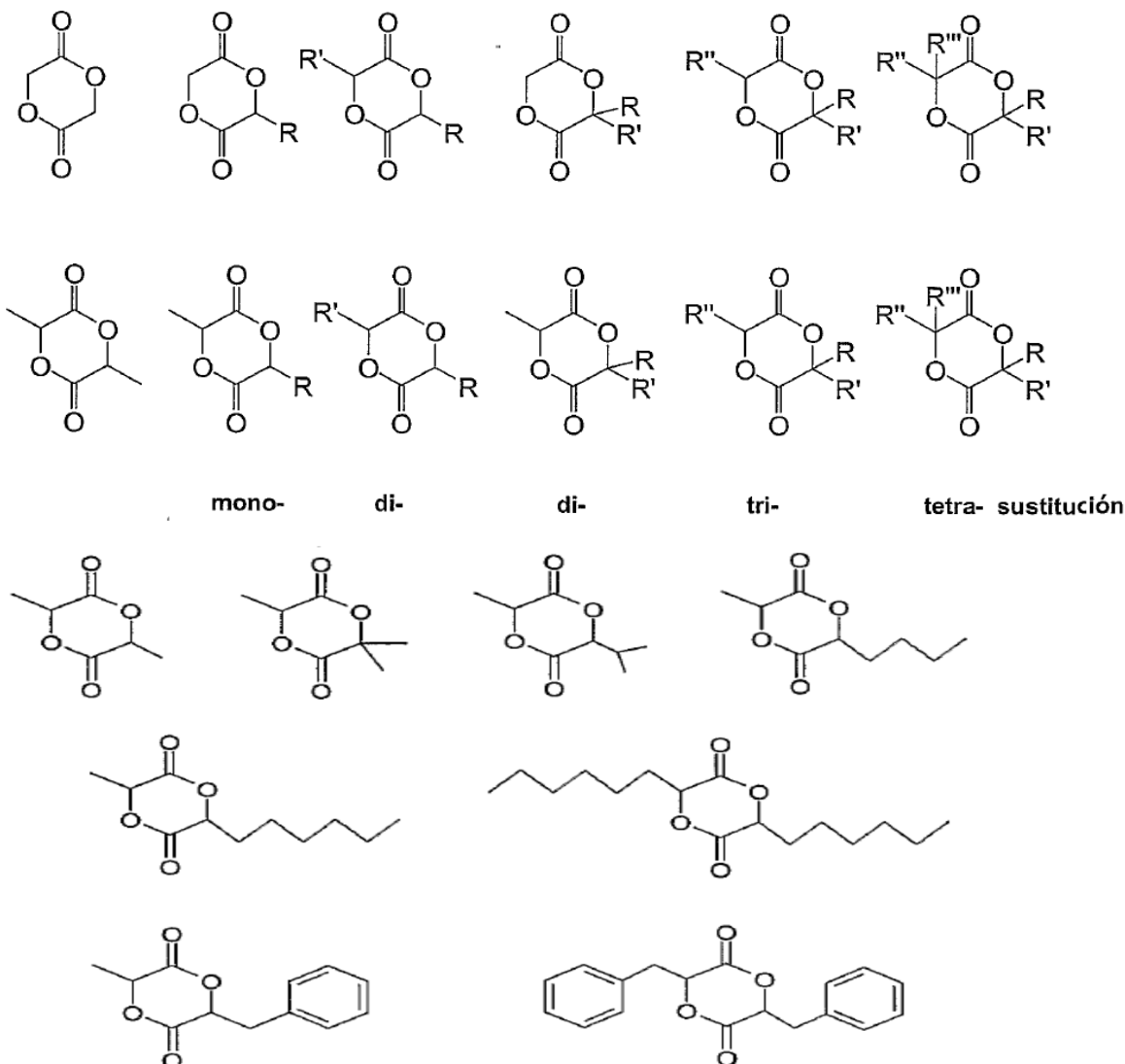
En ciertas realizaciones, un poliláctido se puede preparar mediante el procedimiento de someter un compuesto a una polimerización por apertura de anillo (ROP) en presencia de un iniciador de alcohol, en donde el compuesto tiene la estructura:



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, H, alquenoilo y alquilarilo no sustituido; y en donde el iniciador de alcohol es alcohol bencílico, metoxi-poli(etilenglicol) (MPEG), 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (TE), pentaeritritol (PE) o un compuesto con múltiples grupos hidroxilo.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden ser alquilo inferior. Se puede usar un catalizador orgánico en dicha ROP. El catalizador orgánico puede ser 2-etilhexanoato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), trifluorometanosulfonato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ) y/o 4-

(dimetilamino)piridina (DMAP). En ciertas realizaciones, el poliláctido se acrila o funcionaliza con un compuesto reticulante.

En ciertas realizaciones, el compuesto puede tener cualquiera de las siguientes estructuras:



5

Estos compuestos se pueden usar para producir un poliláctido sustituido con alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes en la unidad repetitiva de láctido en la cadena polimérica (es decir, 1, 2, 3 o todos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  ( $R$ ,  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  anteriores) son sustituyentes que no son hidrógeno).

B. Uso de poliláctidos en combinación con otros compuestos

- 10 Los poliláctidos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros poliláctidos, poliglicólidos y sus copolímeros. Por ejemplo, los poliláctidos de la presente invención se pueden mezclar o poner en contacto con un segundo compuesto y la composición resultante se puede usar para la administración de fármacos. Los compuestos que se pueden usar como el segundo compuesto o en combinación con los poliláctidos de la presente invención incluyen poliglicólido (PLGA), ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), polietilenglicol (PEG), polidioxanona (PDO), poli(D,L-láctido-co-glicólido) y poli(L-láctido-co-glicólido), poli(alcanoato de hidroxilo) (PHA), y polímeros biodegradables y biocompatibles. Los polímeros biocompatibles incluyen poliéster, poliéter, polianhídrido, poliaminas, poli(etileniminas) poliamidas, poliesteramidas, polioésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, polifosforoésteres, polibutileno, politereftalato, poliortocarbonatos, polifosfacenos, poliuretanos, politetrafluoretilenos (PTFE), polisuccinatos, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), polivinilpirrolidona, polihidroxixelulosa, polisacáridos, quitina, quitosano, ácido hialurónico, y copolímeros, terpolímeros y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, se pueden usar polímeros sintéticos y/o polímeros naturales (por ejemplo, como se enumeran a continuación) como el segundo compuesto o en combinación con poliláctidos de la presente invención.
- 15
- 20

## ES 2 646 141 T3

	Polímeros sintéticos	
	Degradables:	No degradables:
	Poli(ácido glicólico) y poli(ácido láctico)	Ácidos poliacrílicos
5	en general: Poli(hidroxicanoatos) (PHA)	Polimetilmatacrilato (PMMA)
	Poli capro-, butiro, valero-lactonas	Poliacrilamidas
		Poliacrilonitrilos/ =cianoacrilatos
		Poli ácidos metacrilicos funcionalizados
	Poliortoésteres	
	Polianhídridos	Poliuretanos
10	Policarbonatos	
	Poliéster de ácidos alcanoicos + dialcoholes	Poliiolefinas
		Poliestireno
	Poliamidas	Politereftalatos
15	Poliimidas	Poliétilenos, polipropilenos
	Poliiminas	Poliéter cetonas
	Poliiminocarbonatos	
	Poliétileniminas	Policloruros de vinilo
	Polidioxanos	Polifluoruros
20	Polifosfazenos	Poli PTFE
	Polisulfonas	Siliconas
		Poli silicatos (vidrio bioactivo)
		Siloxanos (Polidimetil siloxanos)
	Lípidos sintéticos	
	Polímeros naturales:	
25	Poli(aminoácidos) (natural y (poli β-aminoésteres no naturales))	
	por ejemplo: Poli(ácido aspártico), - (ácido glutámico), - (lisina), - (histidina)	
	Poli(péptidos) y proteínas	
	Ácidos poli y oligonucleicos	
	Albuminas	
30	Alginatos	
	Celulosa/Acetatos de celulosa	
	Quitina/Quitosano	
	Colágeno	
	Fibrina/Fibrinógeno	
35	Gelatina	
	Lignina	
	Poli(ácidos hialurónicos)	

Poli(hidroxicanoatos)

Poliisoprenoides

Polisacáridos

## 5 Polímeros basados en almidón

### C. Uso de poliláctidos en combinación con plastificantes

En ciertas realizaciones, puede ser deseable poner en contacto o mezclar un poliláctido sustituido con alquilo con uno o más plastificantes, con el fin de alterar las propiedades físicas (por ejemplo, disminuir la  $T_g$ ) de la composición resultante. Los plastificantes que se pueden usar en combinación con un poliláctido sustituido con alquilo incluyen todos los plastificantes aprobados por la FDA, tales como benzoatos de bencilo, acetatos de celulosa, acetato ftalatos de celulosa, clorobutanol, dextrinas, sebacato de dibutilo, sebacato de dimetilo, ftalatos de acetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dipropilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosas, gelatina, glicerinas, monoestearato de glicerilo, monoglicéridos, monoglicéridos mono y di-acetilados, glicerol, manitol, aceites minerales y alcoholes de lanolina, vaselina y alcoholes de lanolina, aceite de ricino, aceites vegetales, aceite de coco, polietilenglicol, polimetacrilatos y copolímeros de los mismos, polivinilpirrolidona, carbonatos de propileno, propilenglicol, sorbitol, bases de supositorios, diacetina, triacetina, trietanolamina, ésteres de ácido cítrico, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, ésteres de ácido fosfórico.

Por ejemplo, ciertos poliláctidos sustituidos con alquilo de la presente invención (por ejemplo, los poliláctidos con pesos moleculares más altos) pueden ser cerosos y, por lo tanto, no inyectables. Sin embargo, estos poliláctidos sustituidos con alquilo aún pueden conservar la propiedad muy deseable de ser muy hidrófobos en comparación con PLA/PLGA normales, teniendo así una ventaja para muchas aplicaciones farmacéuticas. Una incorporación de fármaco hidrófobo aumentada en el poliláctido sustituido con alquilo debido a la hidrofobicidad incrementada del poliláctido. Ciertos poliláctidos sustituidos con alquilo de la presente invención (por ejemplo, los poliláctidos con pesos moleculares más altos) pueden presentar un mejor control de la liberación del fármaco. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, un poliláctido sustituido con alquilo no inyectable se podría hacer inyectable al mezclar un plastificante con el poliláctido.

#### Preparaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de uno o más poliláctidos sustituidos con alquilo o agentes adicionales disueltos en, dispersos en, o usados como, un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, se reconoce que se pueden usar uno o más poliláctidos sustituidos con alquilo en combinación con un agente adicional en o como un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las frases "farmacéuticamente aceptable o farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción nociva cuando se administran a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según corresponda. La preparación de una composición farmacéutica que contiene al menos un poliláctido sustituido con alquilo o un ingrediente activo adicional será conocida por los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción, como se ejemplifica en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Mack Printing Company, 1990. Además, para la administración en animales (por ejemplo, en humanos), se entenderá que las preparaciones deben cumplir estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo requerido por la División de Estándares Biológicos de la FDA.

Como se usa en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, geles, aglutinantes; excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como conocerá un experto habitual en la técnica (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Mack Printing Company, 1999, pp. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso, por ejemplo, en las composiciones farmacéuticas.

El poliláctido sustituido con alquilo puede comprender diferentes tipos de vehículos dependiendo de si se va a administrar en forma sólida, líquida o en aerosol, y si debe ser estéril para vías de administración tal como inyección. La presente invención se puede administrar por vía intravenosa, intradérmica, transdérmica, intratecal, intraarterial, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrarrectal, tópica, intramuscular, subcutánea, mucosa, oral, tópica, localmente, por inhalación (por ejemplo, inhalación por aerosol), inyección, infusión, infusión continua, perfusión localizada bañando las células diana directamente, a través de un catéter, a través de un lavado, en cremas, en composiciones lipídicas (por ejemplo, liposomas), o mediante otro método o combinación de los anteriores como

conocería un experto en la técnica (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Mack Printing Company, 1990).

5 El poliláctido sustituido con alquilo se puede formular en una composición de base libre, en forma neutra o de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido, por ejemplo, aquellas formadas con los grupos amino libres de una composición proteica, o que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, oxálico, tartárico o mandélico. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férricos; o bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina o procaína. Tras la formulación, las disoluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación tales como las formuladas para administraciones parenterales tales como disoluciones inyectables, o aerosoles para administración a los pulmones, o formuladas para administraciones alimentarias tales como cápsulas de liberación de fármacos y similares.

10 Además, de acuerdo con la presente invención, la composición de la presente invención que es adecuada para la administración se proporciona en un vehículo farmacéuticamente aceptable con o sin un diluyente inerte. El vehículo debe ser asimilable e incluye líquidos, semisólidos, es decir, pastas o soportes sólidos. Excepto en la medida en que cualquier medio, agente, diluyente o vehículo convencional sea perjudicial para el receptor o para la eficacia terapéutica de la composición presente en los mismos, su uso en la composición administrable para usar en la práctica de los métodos de la presente invención es apropiado. Los ejemplos de vehículos o diluyentes incluyen grasas, aceites, agua, disoluciones salinas, lípidos, liposomas, resinas, aglutinantes, cargas y similares, o combinaciones de los mismos. La composición también puede comprender diversos antioxidantes para retardar la oxidación de uno o más componentes. Adicionalmente, la prevención de la acción de microorganismos puede ser provocada por conservantes tales como diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, que incluyen pero no se limitan a, parabenos (por ejemplo, metilparabenos, propilparabenos), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal o combinaciones de los mismos.

15 De acuerdo con la presente invención, la composición se combina con el vehículo de cualquier manera conveniente y práctica, es decir, mediante disolución, suspensión, emulsión, mezcla, encapsulación, absorción y similares. Estos procedimientos son rutinarios para los expertos en la técnica.

20 En una realización específica de la presente invención, la composición se combina o se mezcla a fondo con un vehículo semisólido o sólido. El mezclado se puede llevar a cabo de cualquier manera conveniente, tal como trituración. Los agentes estabilizantes también se pueden agregar en el proceso de mezclado para proteger la composición de la pérdida de actividad terapéutica, es decir, desnaturalización en el estómago. Los ejemplos de estabilizantes para usar en una composición incluyen tampones, aminoácidos tales como glicina y lisina, carbohidratos tales como dextrosa, manosa, galactosa, fructosa, lactosa, sacarosa, maltosa, sorbitol, manitol, etc.

25 En otras realizaciones, la presente invención se puede referir al uso de composiciones farmacéuticas con vehículos lipídicos que incluyen poliláctido sustituido con alquilo, uno o más lípidos, y un disolvente acuoso. Como se usa en la presente memoria, el término "lípidos" se definirá para incluir cualquiera de una amplia gama de sustancias que son característicamente insolubles en agua y extraíbles con un disolvente orgánico. Esta amplia gama de compuestos es bien conocida por los expertos en la técnica, y como el término "lípidos" se usa en este documento, no está limitado a ninguna estructura particular. Los ejemplos incluyen compuestos que contienen hidrocarburos alifáticos de cadena larga y sus derivados. Un lípido puede ser natural o sintético (es decir, diseñado o producido por el hombre). Sin embargo, un lípido es generalmente una sustancia biológica. Los lípidos biológicos son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, grasas neutras, fosfolípidos, fosfoglicéridos, esteroides, terpenos, lisolípidos, glicoesfingolípidos, glicolípidos, sulfátidos, lípidos con éter y ácidos grasos unidos a ésteres y lípidos polimerizables, y combinaciones de los mismos. Por supuesto, los compuestos distintos de los descritos específicamente en este documento que son entendidos por un experto en la técnica como lípidos, también están abarcados por las composiciones y los métodos de la presente invención.

30 Un experto en la técnica estará familiarizado con la variedad de técnicas que se pueden emplear para dispersar una composición en un vehículo lipídico. Por ejemplo, el poliláctido sustituido con alquilo se puede dispersar en una disolución que contiene un lípido, disolver con un lípido, emulsionar con un lípido, mezclar con un lípido, combinar con un lípido, unir covalentemente a un lípido, estar presente como una suspensión en un lípido, estar presente o complejoado con una micela o liposoma, o asociar de otro modo con un lípido o una estructura lipídica por cualquier medio conocido por los expertos en la técnica. La dispersión puede o no dar como resultado la formación de liposomas.

35 La cantidad de dosificación real de una composición de la presente invención administrada a un paciente animal se puede determinar por factores físicos y fisiológicos tales como peso corporal, severidad de la enfermedad, el tipo de enfermedad que se está tratando, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del paciente y en la vía de administración. Dependiendo de la dosificación y la vía de administración, el número de administraciones de una dosificación preferida y/o una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con la respuesta del sujeto. El profesional

responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la concentración de ingrediente(s) activo(s) en una composición y la(s) dosis apropiada(s) para el sujeto individual.

5 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,1% de un compuesto activo. En otras realizaciones, el compuesto activo puede comprender entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 75% del peso de la unidad, o entre aproximadamente el 25% y aproximadamente el 60%, por ejemplo, y cualquier intervalo que se pueda derivar del mismo. Naturalmente, la cantidad de compuesto(s) activo(s) en cada composición terapéuticamente útil se puede preparar de tal manera que se obtenga una dosificación adecuada en cualquier dosis unitaria determinada del compuesto. Los factores tales como solubilidad, biodisponibilidad, vida media biológica, vía de administración, vida útil del producto, así como otras consideraciones farmacológicas serán contemplados por un experto en la técnica de preparación de tales formulaciones farmacéuticas, y como tal, una variedad de dosificaciones y regímenes de tratamiento pueden ser deseables.

10 En otros ejemplos no limitativos, una dosis también puede comprender de aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, de aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 10 microgramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 50 microgramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 100 microgramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 200 microgramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 500 microgramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 5 miligramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 50 miligramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 100 miligramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 200 miligramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 350 miligramos/kg/peso corporal, de aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, a aproximadamente 1.000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier intervalo derivable en los mismos. En los ejemplos no limitativos de un intervalo derivable de los números enumerados en la presente memoria, un intervalo de aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, de aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal a aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., se puede administrar, en base a los números descritos anteriormente.

#### A. Composiciones y composiciones alimentarias

30 En las realizaciones preferidas de la presente invención, el poliláctido sustituido con alquilo se formula para ser administrado por vía alimentaria. Las vías alimentarias incluyen todas las posibles vías de administración en las que la composición está en contacto directo con el tracto alimentario. Específicamente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar por vía oral, bucal, rectal o sublingual. Como tales, estas composiciones se pueden formular con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o pueden estar encerradas en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, o se pueden comprimir para formar comprimidos, o se pueden incorporar directamente en la comida de la dieta.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos activos se pueden incorporar con excipientes y usar en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, comprimidos bucodispersables, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares (Mathiowitz *et al.*, 1997; Hwang *et al.*, 1998; las patentes de EE.UU. n<sup>os</sup> 5.641.515; 5.580.579 y 5.792, 451.

40 Las tabletas, comprimidos bucodispersables, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante, tal como, por ejemplo, goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz, gelatina o combinaciones de los mismos; un excipiente, tal como, por ejemplo, fosfato dicálcico, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio o combinaciones de los mismos; un agente disgregante, tal como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico o combinaciones de los mismos; un lubricante, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio; un agente edulcorante, tal como, por ejemplo, sacarosa, lactosa, sacarina o combinaciones de los mismos; un agente aromatizante, tal como, por ejemplo, menta, aceite de gaulteria, aroma de cereza, aroma de naranja, etc. Cuando la forma de la unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Otros materiales variados pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar revestidas con goma laca, azúcar, o ambos. Cuando la forma de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, vehículos tal como un vehículo líquido. Las cápsulas, tabletas o píldoras de gelatina pueden estar entéricamente revestidas. Los revestimientos entéricos evitan la desnaturalización de la composición en el estómago o en el intestino superior donde el pH es ácido. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. n<sup>o</sup> 5.629.001. Al alcanzar el intestino delgado, el pH básico en el mismo disuelve el revestimiento y permite que la composición sea liberada y absorbida por células especializadas, por ejemplo, enterocitos epiteliales y células M de placas de Peyer.

50 Un jarabe de elixir puede contener el compuesto activo sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante, tal como sabor de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado para preparar cualquier forma de unidad de dosificación debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los compuestos activos se pueden incorporar en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida.

Para administración oral, las composiciones de la presente invención se pueden incorporar alternativamente con uno o más excipientes en forma de un enjuague bucal, dentífrico, tableta bucal, spray bucal, o formulación sublingual administrada por vía oral. Por ejemplo, se puede preparar un enjuague bucal que incorpore el ingrediente activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado, tal como una disolución de borato de sodio (disolución de Dobell).

5 Alternativamente, el ingrediente activo puede incorporarse en una disolución oral tal como una que contenga borato de sodio, glicerina y bicarbonato de potasio, o dispersarse en un dentífrico, o añadirse en una cantidad terapéuticamente eficaz a una composición que puede incluir agua, aglutinantes, abrasivos, agentes aromatizantes, agentes espumantes, y humectantes. Alternativamente, las composiciones se pueden configurar en una forma de tableta o disolución que se pueda colocar debajo de la lengua o disolver de otro modo en la boca.

10 Las formulaciones adicionales que son adecuadas para otros modos de administración alimentaria incluyen supositorios. Los supositorios son formas de dosificación sólida de varios pesos y formas, generalmente medicados, para la inserción en el recto. Después de la inserción, los supositorios se ablandan, derriten o disuelven en los fluidos de la cavidad. En general, para los supositorios, los vehículos tradicionales pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles, triglicéridos o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, los supositorios se pueden  
15 formar a partir de mezclas que contienen, por ejemplo, el ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, y preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 2%.

#### B. Composiciones y formulaciones parenterales

En otras realizaciones, un poliláctido sustituido con alquilo se puede administrar a través de una vía parenteral. Como se usa en la presente memoria, el término "parenteral" incluye vías que evitan el tracto alimentario.  
20 Específicamente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar, por ejemplo, pero no se limitan a, intravenosamente, intradérmicamente, intramuscularmente, intraarterialmente, intratecalmente, subcutáneamente, o intraperitonealmente, las patentes de EE.UU. n<sup>os</sup> 6.753.514, 6.613.308, 5.466.468, 5.543.158; 5.641.515; y 5.399.363.

Las disoluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua y mezclar adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos. Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones estériles inyectables (patente de EE.UU. 5.466.468). En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista inyectabilidad fácil. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (es decir, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y/o aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede producir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Para la administración parenteral en una disolución acuosa, por ejemplo, la disolución se debe tamponar adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primero se hace isotónico con suficiente disolución salina o glucosa. Estas disoluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En relación con esto, los expertos en la técnica conocerán medios acuosos estériles que pueden ser utilizados a la luz de la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, una dosis se puede disolver en 1 ml de disolución de NaCl isotónica y agregar a 1.000 ml de fluido de hipodermocclisis o inyectar en el sitio de infusión propuesto, (véase, por ejemplo, *"Remington's Pharmaceutical Sciences"* 15<sup>a</sup> Edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580). Alguna variación en la dosificación necesariamente ocurrirá dependiendo de la enfermedad del sujeto que se está tratando. La persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para el sujeto individual. Además, para la administración en humanos, las preparaciones deben cumplir con estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo requiere la División de Estándares Biológicos de la FDA.

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes anteriormente enumerados, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los anteriormente enumerados. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado a vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado procedente de una disolución

estéril previamente filtrada de los mismos. Una composición en polvo se combina con un vehículo líquido tal como, por ejemplo, agua o una disolución salina, con o sin un agente estabilizante.

### C. Composiciones y formulaciones farmacéuticas diversas

5 En otras realizaciones preferidas de la invención, el compuesto activo de poliláctido sustituido con alquilo se puede formular para su administración a través de varias vías diversas, por ejemplo, administración tópica (es decir, transdérmica), administración en la mucosa (intranasal, vaginal, etc.) y/o inhalación.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir el compuesto activo formulado para una aplicación medicada tal como un ungüento, pasta, crema o polvo. Los ungüentos incluyen todas las composiciones oleaginosas, basadas en adsorción, emulsión y solubles en agua para aplicación tópica, mientras que las cremas y lociones son aquellas composiciones que incluyen sólo una base de emulsión. Los medicamentos administrados tópicamente pueden contener un potenciador de la penetración para facilitar la adsorción de los ingredientes activos a través de la piel. Los potenciadores de penetración adecuados incluyen glicerina, alcoholes, metil sulfóxidos de alquilo, pirrolidonas y luarocapram. Las bases posibles para las composiciones de aplicación tópica incluyen polietilenglicol, lanolina, crema fría y vaselina, así como cualquier otra base adecuada de ungüento de absorción, en emulsión o soluble en agua. Las preparaciones tópicas también pueden incluir emulsionantes, agentes gelificantes y conservantes antimicrobianos según sea necesario para conservar el ingrediente activo y proporcionar una mezcla homogénea. La administración transdérmica de la presente invención también puede comprender el uso de un "parche". Por ejemplo, el parche puede suministrar una o más sustancias activas a una velocidad predeterminada y de forma continua durante un período fijo de tiempo.

20 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante gotas oftálmicas, aerosoles intranasales, inhaladores y/u otros vehículos de administración de aerosoles. Los métodos para administrar composiciones directamente a los pulmones a través de aerosoles nasales se han descrito, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n<sup>os</sup> 5.756.353 y 5.804.212. De manera similar, la administración de fármacos que usan resinas de micropartículas intranasales (Takenaga *et al.*, 1998) y compuestos de lisofosfatidil-glicerol (patente de EE.UU. n<sup>o</sup> 5.725.871), son también bien conocidos en la técnica farmacéutica. Asimismo, la administración por vía transmucosa de fármacos en forma de una matriz soporte de politetrafluoroetileno se describe en la patente de EE.UU. n<sup>o</sup> 5.780.045.

30 El término aerosol se refiere a un sistema coloidal de sólido finamente dividido de partículas líquidas dispersadas en un propulsor de gas licuado o presurizado. El aerosol típico de la presente invención para inhalación consistirá en una suspensión de ingredientes activos en propulsor líquido o una mezcla de propulsor líquido y un disolvente adecuado. Los propulsores adecuados incluyen hidrocarburos y éteres hidrocarbonados. Los recipientes adecuados variarán de acuerdo con los requisitos de presión del propulsor. La administración del aerosol variará de acuerdo con la edad, el peso y la gravedad y la respuesta de los síntomas del sujeto.

### Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos presentados a continuación representan técnicas descubiertas por el autor de esta invención para que funcionen bien en la práctica de la misma, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían apreciar, a la luz de la presente descripción, que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aun así obtener un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

#### Ejemplo 1

##### Síntesis y polimerización por apertura de anillo de nuevos láctidos sustituidos con alquilo

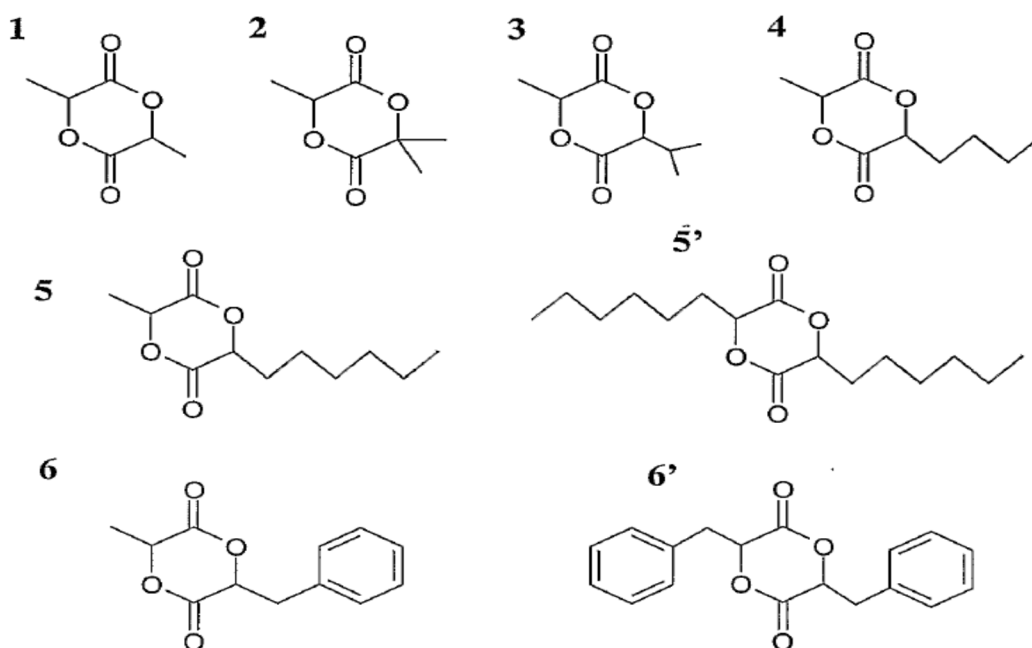
45 Los materiales de poli(láctido) biocompatibles y biodegradables han recibido gran interés en las últimas tres décadas, inicialmente en el campo biomédico, por ejemplo, como suturas e implantes o como sistemas de administración de fármacos (Penning *et al.*, 1993; Uhrich *et al.*, 1999). También son referidos y usados como materiales de envase ecológicos (Drumright *et al.*, 2000) y se aplican comercialmente en áreas tan amplias como en espumas, prendas de vestir, alfombras o colchones (Vink *et al.*, 2003). Basado en el monómero de láctido, que se sintetiza a partir de recursos renovables, y gracias a los costes de polímero reducidos que se han hecho posibles por las nuevas tecnologías a escala industrial, los poli(láctidos) biodegradables poseen mayores ventajas con respecto a otros polímeros sintéticos.

55 La capacidad de modulación de las propiedades físico-químicas del polímero (hidrofobicidad/fililidad, degradabilidad, T<sub>g</sub>, etc.) es un punto clave para obtener materiales adaptados a su aplicación específica. En este contexto, el diseño de nuevos láctidos sustituidos con alquilo polimerizables controlados (referido a los láctidos, en los que al menos uno de los ligandos metílicos está sustituido por otro sustituyente alquilo) puede ser una interesante propuesta para adaptar las propiedades del material para diversas aplicaciones médicas mediante su uso como nuevos homopolímeros o como nuevos copolímeros junto con láctidos y glicólidos. Aunque la polimerización por apertura de



anillo (ROP) de los láctidos se describe ampliamente en la bibliografía (Kricheldorf *et al.*, 1995; Hyon *et al.*, 1997; Schwach *et al.*, 1997; Degee *et al.*, 1999; Ryner *et al.*, 2001; Shirahama *et al.*, 2002; Myers *et al.*, 2002; Ouchi *et al.*, 2002; Storey *et al.*, 2002; Finne *et al.*, 2003; Mullen *et al.*, 2003; Mullen *et al.*, 2003; McGuinness *et al.*, 2003), la síntesis y la ROP de derivados alifáticos apenas se investigan (Lou *et al.*, 2003). Sólo recientemente, Baker *et al.*, se refirió acerca de la polimerización del láctido simétrico sustituido con dibencilo 3,6-di(fenilmetil)-1,4-dioxano-2,5-diona (6' como se muestra a continuación). Las polimerizaciones llevadas a cabo en disolución a 50-100°C con 2-etilhexanoato de estaño (II) (Sn(Oct)<sub>2</sub>) como catalizador dieron lugar a conversiones relativamente bajas (<70%) incluso después de un tiempo de reacción de una semana, mientras que la polimerización en masa fundida a 180°C permitió el 90% de conversión en dos horas. Sin embargo, en este último caso se observaron reacciones de transesterificación y epimerización después de tiempos de polimerización prolongados (Simmons y Baker, 2001). Este grupo también se refirió acerca de la síntesis de otros nuevos láctidos simétricos sustituidos, tales como 3,6-dietil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3,6-diisobutil-1,4-dioxano-2,5-diona y 3,6-dihexil-1,4-dioxano-2,5-diona (5') (Yin y Baker, 1999). Las polimerizaciones por apertura de anillo de estos monómeros en presencia de varios catalizadores a base de estaño, con o sin iniciador de alcohol, a temperaturas relativamente altas (130-180°C) dieron lugar a polímeros que muestran polidispersidades elevadas (> 1,7). Las síntesis de los láctidos sustituidos se realizaron mediante dos métodos diferentes, ya sea mediante la condensación clásica del correspondiente  $\alpha$ -hidroxiácido (Deane y Hammond, 1960) o mediante la síntesis *one-pot* de un  $\alpha$ -hidroxiácido con un haluro de 2-halo-alcanoilo, descrita anteriormente por Schöllkopf *et al.*, (1979). Baker y Smith (2002) describen una ROP con catalizadores organometálicos.

Las estructuras de los láctidos sustituidos sintetizados se muestran a continuación; 1: D,L-láctido, 2: 3,6,6-trimetil-1,4-dioxano-2,5-diona (denominado láctido sustituido con dimetilo), 3: 3-metil-6-isopropil-1,4-dioxano-2,5-diona (láctido sustituido con isopropilo), 4: 3-metil-6-butil-1,4-dioxano-2,5-diona (láctido sustituido con butilo), 5: 3-metil-6-hexil-1,4-dioxano-2,5-diona (láctido sustituido con hexilo), 5': 3,6-dihexil-1,4-dioxano-2,5-diona (láctido simétrico sustituido con dihexilo), 6: 3-metil-6-fenilmetil-1,4-dioxano-2,5-diona (láctido sustituido con bencilo), 6': 3,6-difenilmetil-1,4-dioxano-2,5-diona (láctido simétrico sustituido con dibencilo).



Es importante observar que el foco del método ROP anteriormente mencionado es sintetizar polímeros con altos puntos de fusión, lo que es contrario (es decir, lo opuesto) al alcance de la presente invención (es decir, poliláctidos viscosos deseados). Además, Baker y Smith (2002) parecen sólo contemplar el uso de catalizadores organometálicos; por el contrario, la presente invención puede usar únicamente un catalizador orgánico.

Su foco está puesto sobre la síntesis y polimerización de los láctidos sustituidos con dialquilo simétricos, pero la patente incluye también la posibilidad de polimerización de posibles láctidos sustituidos con monoalquilo no funcionales. Con énfasis en la síntesis de "nuevos materiales basados en poli(láctido) con propiedades controladas", los autores de esta invención presentan en la misma, la síntesis y la ROP de los láctidos sustituidos con monoisopropilo (3), -butilo (4), -hexilo (5) y -bencilo (6), el láctido sustituido con dimetilo (2) y el láctido simétrico sustituido con dihexilo (5') (mostrado a continuación), así como sus polimerizaciones por apertura de anillo con los catalizadores organo-metálicos "estándar" aprobados por la FDA (Food Drug Admin, 1975) Sn(Oct)<sub>2</sub>, con el catalizador más reactivo basado en estaño trifluorometanosulfonato de estaño (II) Sn(OTf)<sub>2</sub>, Möller *et al.*, 2000; Möller *et al.*, 2001) y el único catalizador orgánico 4-(dimetilamino)piridina DMAP (Nederberg *et al.*, 2001). El hoy aceptado mecanismo de "coordinación-inserción" para la ROP de ésteres cíclicos ha sido bien establecido y descrito

por Kowalski *et al.*, (1998). Kricheldorf *et al.*, (2000) y otros para el catalizador más comúnmente utilizado Sn(Oct)<sub>2</sub>. En este mecanismo de reacción, Sn(Oct)<sub>2</sub> intercambia al menos uno de sus ligandos de 2-etilhexanoato con el alcohol iniciador para formar un iniciador de alcóxido de estaño. Después de la apertura de anillo del monómero que da lugar a un grupo terminal de éster de alcohol, la propagación continúa por los centros activos de alcóxido de estaño. Este mecanismo también se aplica a la ROP usada en este caso para las polimerizaciones de los monómeros sustituidos con alquilo catalizados por Sn(Oct)<sub>2</sub>, Sn(OTf)<sub>2</sub> y DMAP, respectivamente. Los autores de esta invención utilizaron alcohol bencílico (BnOH) como iniciador de alcohol, lo que posibilitó la posterior funcionalización adicional de los polímeros por desprotección de los grupos terminales de bencilo con H<sub>2</sub>/Pd. Cuando los monómeros estéricos más impedidos no se pudieron polimerizar eficientemente con Sn(Oct)<sub>2</sub> y Sn(OTf)<sub>2</sub>, se aplicó con éxito el uso del catalizador DMAP. En la mayoría de los casos, se lograron un buen control del peso molecular y polidispersidades estrechas para la ROP de los nuevos monómeros sustituidos con monoalquilo que dieron lugar a nuevos poli(láctidos) funcionalizados.

#### Materiales

El ácido α-hidroxi-isobutírico, el ácido α-hidroxi-isovalérico, el ácido 2-hidroxi-octanoico, el ácido D,L-3-fenil-láctico, el bromuro de 2-bromopropionilo se adquirieron de Fluka (Buchs, Suiza), ácido 2-hidroxihexanoico y cloruro de 2-bromopropionilo de Sigma/Aldrich (Buchs, Suiza). D,L-láctido de Purac Biochem (Países Bajos) se suministró al vacío y se transfirió directamente a una caja de guantes para su almacenamiento. El 2-etilhexanoato de estaño (II) (Sn(Oct)<sub>2</sub>) se adquirió de Aldrich y se usó tal como se recibió. El trifluorometanosulfonato de estaño (II) (Sn(OTf)<sub>2</sub>, Aldrich) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, Fluka) se secaron al vacío a 80°C antes de su uso. El alcohol bencílico (Fluka) se secó sobre hidruro de calcio y se destiló antes de su uso.

Los disolventes se secaron por métodos convencionales y se destilaron antes de su uso. La piridina anhidra (Fluka) se almacenó sobre un tamiz molecular.

#### Síntesis de monómeros

3,6,6-Trimetil-1,4-dioxano-2,5-diona (2) (referido como láctido sustituido con dimetilo)

Se agitaron 5 g de ácido α-hidroxi-isobutírico (48 mmol) y 5,15 mL de cloruro de 2-bromopropionilo (50 mmol) a 75°C en nitrógeno durante 12 h. Se añadieron 300 mL de acetona y 14 mL de trietilamina anhidra (100 mmol) a la mezcla y la disolución se agitó durante 3 h a 60°C. Después de la filtración de las sales de cloruro de trietilamonio, la acetona se eliminó por destilación y la mezcla resultante se disolvió en 450 mL de una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:1).

Después de la filtración sobre gel de sílice, los disolventes se eliminaron por destilación, y el producto bruto remanente se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:10). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,1 (q, 1H), 1,705 (s, 6H), 1,69 (d, 3H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,58, 166,64, 80,54, 72,90, 26,23, 25,27, 17,41. ANAL. ELEM. Calcd. para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>: C, 53,16; H, 6,33. Encontrado: C, 52,86; H, 6,39. Rendimiento: 46%.

3-Metil-6-isopropil-1,4-dioxano-2,5-diona (3) (láctido sustituido con isopropilo)

Se agitaron 5,1 g de ácido α-hidroxi-isovalérico (43 mmol) y 4,85 mL de bromuro de 2-bromopropionilo (45 mmol) a 75°C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Se añadieron 300 mL de acetona y 12 mL de trietilamina anhidra (86 mmol) a la mezcla y la disolución se agitó durante 3 h a 60°C. Después de la filtración de las sales de bromuro de trietilamonio, la acetona se eliminó por destilación y la mezcla resultante se disolvió en 500 mL de una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:1). Después de filtrar sobre gel de sílice, los disolventes se eliminaron por destilación, y el producto bruto remanente se recrystalizó en hexano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,0 (q, 1H), 4,76 (d, 1H), 2,5 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,06 (d, 3H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,59, 166,16, 79,83, 72,10, 29,24, 18,51, 15,86, 15,79. ANAL. ELEM. Calcd. para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: C, 55,81; H, 6,98. Encontrado: C, 55,55; H, 6,99. Rendimiento: 35%.

3-Metil-6-butil-1,4-dioxano-2,5-diona (4) (láctido sustituido con butilo)

Se agitaron 2,5 g de ácido 2-hidroxihexanoico (18,9 mmol) y 2,1 mL de bromuro de 2-bromopropionilo (19,7 mmol) a 75°C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Se añadieron 150 mL de acetona y 5,3 mL de trietilamina anhidra (38 mmol) a la mezcla y la disolución se agitó durante 3 horas a 60°C. Después de la filtración de las sales de bromuro de trietilamonio, la acetona se eliminó por destilación y la mezcla resultante se disolvió en 300 mL de una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:2). Después de la filtración sobre gel de sílice, los disolventes se eliminaron por destilación, y el producto bruto se recrystalizó en hexano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,05 (q, 1H), 4,90 (dd, 1H), 1,9-2,15 (br m, 2H), 1,68 (d), 1,65 (d), (3H, de 2 diastereoisómeros), 1,3 - 1,6 (br m, 4H), 0,93 (t, 3H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,54, 166,93, 166,25, 165,85, 75,79, 72,50, 72,24, 31,61, 29,70, 26,69, 26,42, 22,19, 21,97, 17,52, 15,81, 13,72, 13,66. ANAL. ELEM. Calcd. para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: C, 58,06; H, 7,53. Encontrado: C, 57,62; H, 7,60. Rendimiento: 40%.

55

## 3-Metil-6-hexil-1,4-dioxano-2,5-diona (5) (láctido sustituido con hexilo)

Se agitaron 2,5 g de ácido 2-hidroxiocetanoico (15,6 mmol) y 1,75 mL de bromuro de 2-bromopropionilo (16,3 mmol) a 80°C en nitrógeno durante 12 h. Se añadieron 150 mL de acetona y 4,35 mL trietilamina anhidra (31 mmol) a la mezcla y la disolución se agitó durante 3 h a 60°C. Después de la filtración de las sales de bromuro de trietilamonio, la acetona se eliminó por destilación y la mezcla resultante se disolvió en 250 mL de una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:2). Después de la filtración sobre gel de sílice, los disolventes se eliminaron por destilación, y el producto en bruto remanente se recrystalizó en hexano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,00 (q, 1H), 4,89 (dd, 1H), 1,9-2,15 (br m, 2H), 1,70 (d), 1,66 (d), (3H, de 2 diastereoisómeros), 1,45-1,65 (br m, 2H), 1,25-1,40 (br m, 6H), 0,90 (t, 3H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,53, 166,90, 166,26, 165,87, 75,80, 72,49, 72,25, 31,92, 31,45, 31,39, 30,00, 28,73, 28,50, 24,60, 24,29, 22,48, 22,44, 17,54, 15,83, 14,00. ANAL. ELEM. Calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: C, 61,68; H, 8,41; Encontrado: C, 61,63; H, 8,48. Rendimiento: 45%.

## 3-6-Dihexil-1,4-dioxano-2,5-diona (5') (láctido simétrico sustituido con hexilo)

Una mezcla de 2 g de ácido 2-hidroxiocetanoico (12,5 mmol) y 0,24 g de ácido p-toluensulfónico (1,25 mmol) en 200 mL de tolueno se calentó a reflujo durante 24 h, y el agua de formación se retiró continuamente usando un aparato Dean-Stark. El tolueno se eliminó por destilación y la mezcla resultante se disolvió en 200 mL de una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:2) y se filtró sobre gel de sílice. Después de la eliminación de los disolventes, el residuo se disolvió en dietiléter. La disolución se lavó con hidrogenocarbonato sódico (disolución saturada) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto se recrystalizó en dietiléter. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,90 (dd), 4,87 (dd), (1H, de 2 diastereoisómeros), 1,9-2,15 (br m, 2H), 1,4-1,6 (br m, 2H), 1,2-1,4 (br m, 6H), 0,88 (t, 3H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,97, 165,83, 76,37, 75,58, 31,92, 31,37, 30,09, 28,70, 28,52, 24,47, 24,29, 22,43, 13,94. Rendimiento: 65%.

## 3-Bencil-6-metil-1,4-dioxano-2,5-diona (6) (láctido sustituido con bencilo)

Se agitaron 2,5 g de ácido D,L-3-fenil-láctico (15 mmol) y 1,75 mL de bromuro de 2-bromopropionilo (16,3 mmol) a 90°C en nitrógeno durante 12 h. Se añadieron 150 mL de acetona y 4,2 mL de trietilamina anhidra (30 mmol) a la mezcla y la disolución se agitó durante 3 horas a 60°C. Después de la filtración de las sales de bromuro de trietilamonio por destilación y la mezcla resultante se disolvió en 250 mL de una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:1). Después de la filtración sobre gel de sílice, los disolventes se eliminaron por destilación, y el producto bruto remanente se recrystalizó en una mezcla 1:1 de acetato de etilo:hexano. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,4 (m, 5H), 5,30 (t) 5,10 (dd) (1H, de 2 diastereoisómeros), 4,95 (q), 3,65 (q) (1H de 2 diastereoisómeros), 3,48 (dd), 3,37 (dd), 3,24 (dd) (2H, de 2 diastereoisómeros), 1,55 (d), 1,46 (d) (3H, de 2 diastereoisómeros). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,69, 166,07, 165,70, 165,50, 134,64, 130,03, 129,85, 129,32, 128,71, 127,49, 77,94, 76,63, 72,43, 71,96, 38,93, 36,36, 17,70, 16,01. ANAL. ELEM. Calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,45; H, 5,45; Encontrado: C, 65,34; H, 5,39. Rendimiento: 35%.

## Ácido 2-(2-bromo-1-oxopropoxi)octanoico (13)

Se agitaron 2,5 g de ácido 2-hidroxiocetanoico (15,6 mmol) y 1,75 mL de bromuro de 2-bromopropionilo (16,3 mmol) a 75°C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. El ácido 2-(2-bromo-1-oxopropoxi)octanoico obtenido se purificó mediante cromatografía en columna y se caracterizó por NMR. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,08 (dd, 1H), 4,47 (q, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 1,88 (d), 1,85 (d), (3H, de 2 diastereoisómeros), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,25-1,40 (br m, 6H), 0,90 (t, 3H). <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176,10, 169,90, 72,82, 39,07, 31,50, 30,78, 28,60, 24,88, 22,47, 21,44, 14,00. Rendimiento: 96%.

## Preparación de disoluciones madre de catalizador

Los catalizadores para la ROP se usaron a partir de disoluciones madre. Se calentó un matraz a vacío y después de enfriar a temperatura ambiente bajo gas protector se colocaron en una caja de guantes. Los catalizadores se pesaron y los matraces se cerraron herméticamente con un septo. Después se añadieron THF seco y tolueno en atmósfera de argón. Se prepararon disoluciones madre de Sn(Oct)<sub>2</sub> (en tolueno/THF 3/2; 0,33 g/mL), Sn(OTf)<sub>2</sub> (en tolueno/THF 1/1; 0,055 g/mL) y DMAP (en THF; 0,1 g/ml).

## Procedimiento general para polimerizaciones por apertura de anillo

Las polimerizaciones se realizaron típicamente con 2,3 mmol de monómero (~0,4 g). Un matraz de reacción que contenía una barra de agitación se dotó con un septo, se flameó al vacío y se colocó en una caja de guantes donde se introdujo el monómero. El disolvente adecuado (2 mL) y el catalizador (de una disolución madre, 1,5% en moles con respecto al monómero) se añadieron luego en atmósfera de argón. Después de calentar a una temperatura adecuada para la solubilización de los reactantes, se añadió alcohol bencilico como alcohol iniciador como una disolución 5 veces diluida en THF seco [40 µL, 0,076 mmol, para un grado de polimerización (DP) esperado de 30], y la mezcla se calentó a la temperatura de polimerización deseada.

En el tiempo de reacción deseado, las reacciones se detuvieron mediante la adición de 2 mL de THF, seguido de precipitación en hexano, hexano/dietiléter (1/1) y metanol frío, respectivamente. Para eliminar el catalizador restante,

el polímero finalmente se lavó con metanol y se secó a 40°C al vacío. Las conversiones de polimerización y DP se determinaron por análisis de  $^1\text{H}$  NMR, y los pesos moleculares y las polidispersidades se determinaron por cromatografía de permeación en gel.

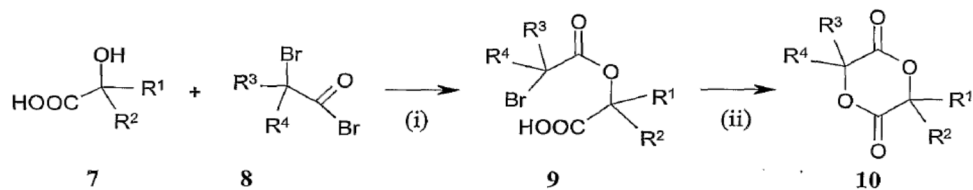
#### Mediciones

- 5 Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR se registraron en cloroformo deuterado o acetona- $d_6$  con un espectrómetro Bruker (500 MHz). La cromatografía de permeación en gel (GPC) se llevó a cabo en un cromatógrafo Waters, se montó con 1-4 columnas Styragel HR (Waters) y se conectó a un refractómetro diferencial Waters 410. El THF fue la fase continua y se usaron poliestirenos de pesos moleculares conocidos: 500, 2.630, 5.970, 9.100, 37.900, 96.400 g/mol (Tosoh Corporation) como patrones de calibración. Las temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) se midieron con un calorímetro diferencial de barrido (SSC/5200, Seiko Instruments). El calentamiento se realizó en nitrógeno a un caudal de 5°C/min y la temperatura se calibró con una muestra patrón de indio.

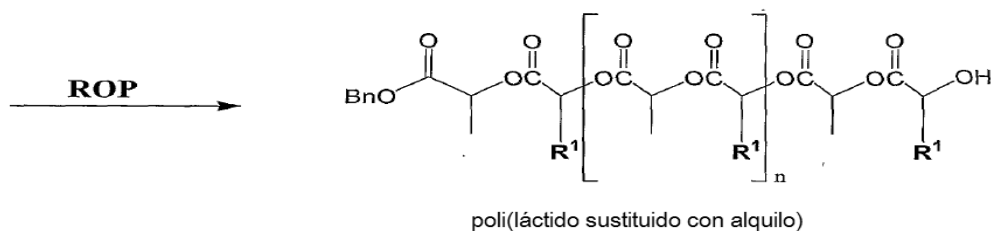
#### Síntesis de nuevos láctidos sustituidos con alquilo

- 15 El método de preparación convencional de láctidos simétricos sustituidos con dialquilo es la reacción de condensación del  $\alpha$ -hidroxiácido, generalmente en condiciones ácidas y la eliminación del agua formada durante la reacción (Yin y Baker, 1999; Deane y Hammond, 1960). Para la síntesis de los láctidos asimétricos sustituidos con monolquilo, láctido sustituido con dimetilo 2, isopropilo 3, butilo 4, hexilo 5 y bencilo 6, los autores de la presente invención eligieron una síntesis sencilla *one-pot*, basada en la reacción análoga descrita por Schöllkopf *et al.*, (1979). Los láctidos sustituidos mixtos y con dialquilo se pueden preparar por el mismo método, seleccionando en consecuencia los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$ , como se describió anteriormente.
- 20 El  $\alpha$ -hidroxiácido 7, que introduce el sustituyente alquilo en el anillo de láctido deseado, da lugar en reacción (i) con un bromuro de  $\alpha$ -bromo alcanoilo 8 al éster intermedio 9, como se muestra en el Esquema 1. El cierre de anillo del láctido 10 se obtiene en una segunda etapa (ii) en condiciones de reacción básica con trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). Esta síntesis de un solo recipiente ha demostrado ser bastante versátil, se realiza fácilmente y se basa en materiales de partida relativamente económicos. La progresión de la reacción, la formación cuantitativa del éster intermedio 9 junto con el consumo total del  $\alpha$ -hidroxiácido inicial 7, se puede controlar mediante cromatografía de capa fina (TLC).
- 25 Mediante este método, se sintetizaron los nuevos láctidos sustituidos con isopropilo 3, butilo 4 y hexilo 6. Según el conocimiento de los autores, estos láctidos no se habían descrito hasta ahora en la bibliografía, sino que se mencionan como posibles láctidos sustituidos con alquilo no funcionales en la patente de Baker y Smith (2002). El láctido sustituido con monobencilo 6 fue sintetizado por Schöllkopf *et al.*, antes y Bolte *et al.*, determinó la estructura cristalina de este compuesto (Bolte *et al.*, 1994), pero ambos no han descrito ninguna reacción de polimerización con este monómero potencial. La síntesis del láctido sustituido con dimetilo 2 y su polimerización es descrita por Baker y Smith (2002) y Chisholm *et al.*, (2003). Según los estudios de los inventores, los dos láctidos sustituidos 2 y 6 se prepararon mediante el método general *one-pot*. El láctido sustituido con dimetilo más estéricamente impedido 2 se usó en este caso como un monómero polimerizable "difícil" en comparación general con las reacciones de polimerización de los nuevos láctidos sustituidos y para la investigación de ROP con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ , y los catalizadores más reactivos  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  y DMAP, respectivamente. Como un ejemplo típico para la síntesis de láctidos sustituidos con monoalquilo, los autores describen en este caso la síntesis del láctido sustituido con monohexilo 5 con más detalle. Como se ilustra en el Esquema 2 en la primera etapa de reacción (i), el ácido 2-hidroxiocetanoico 11 y el bromuro de 2-bromopropionilo 12 se mezclan simplemente y se agitan a 75°C en nitrógeno durante 12 h formando el ácido éster 2-(2-bromo-1-oxopropoxi)octanoico 13. Control por TLC (mezcla de eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH :  $\text{CH}_3\text{COOH}$  10 : 0,1 : 0,1,  $R_f$  : 0,45) no mostró reactante de hidroxiácido inicial restante ( $R_f$  : 0,15). La segunda etapa de reacción (ii), el cierre de anillo del láctido deseado, se puede hacer directamente en el mismo recipiente. Se añade acetona para una mejor solubilidad y bajo las condiciones de reacción básica con trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) se forma 3-metil-6-hexil-1,4-dioxano-2,5-diona 5 mientras se agita durante 3 horas a 60°C. La purificación por la filtración de las sales y la recristalización en mezclas de acetato de etilo:hexano producen el producto de láctido final 5, el cual después del secado está listo para la polimerización por apertura de anillo. En un experimento de control posterior, el éster 13 se preparó mediante la misma primera etapa de reacción, la reacción se detuvo después del mismo tiempo y, después de la purificación, el ácido éster 2-(2-bromo-1-oxopropoxi)octanoico 13 se caracterizó por NMR demostrando su estructura y formación cuantitativa. Los rendimientos obtenidos para los diferentes láctidos sustituidos con alquilo son de aproximadamente 40-50%, mostrando que la etapa limitante para este método de síntesis es la formación del anillo del láctido. Se puede lograr una optimización adicional de la segunda etapa de reacción (ii) de la síntesis de un solo recipiente presentada aplicando cualquier técnica de disolución. A pesar de los dos átomos de carbono  $\alpha$  asimétricos en el anillo del láctido y las condiciones de reacción no estereoselectivas, el láctido 3 se obtuvo como un diastereómero principal, mientras que los láctidos sustituidos con alquilo 4 y 5 se obtuvieron en una mezcla 2:1, el láctido sustituido con bencilo 6 en una mezcla 8,5:1,5 de diastereómeros después de la etapa de purificación única mediante recristalización. Para los estudios iniciales de polimerizaciones por apertura de anillo de estos láctidos nuevos, se usaron todos los monómeros en las mezclas de diastereómeros descritas. Los ensayos de TLC de los láctidos sustituidos con monoalquilo y el tratamiento mediante cromatografía en columna del láctido sustituido con hexilo 5 han mostrado que es posible una separación de los diastereómeros de láctido. Esto es de interés ya que se sabe que la estereoquímica tiene un tremendo impacto sobre las propiedades del poli(láctido). Por lo tanto, esto también se aplica a la adaptación global de las propiedades del material de los nuevos poli(láctidos sustituidos con alquilo) y sus posibles copolímeros en todas las combinaciones estereoquímicas.

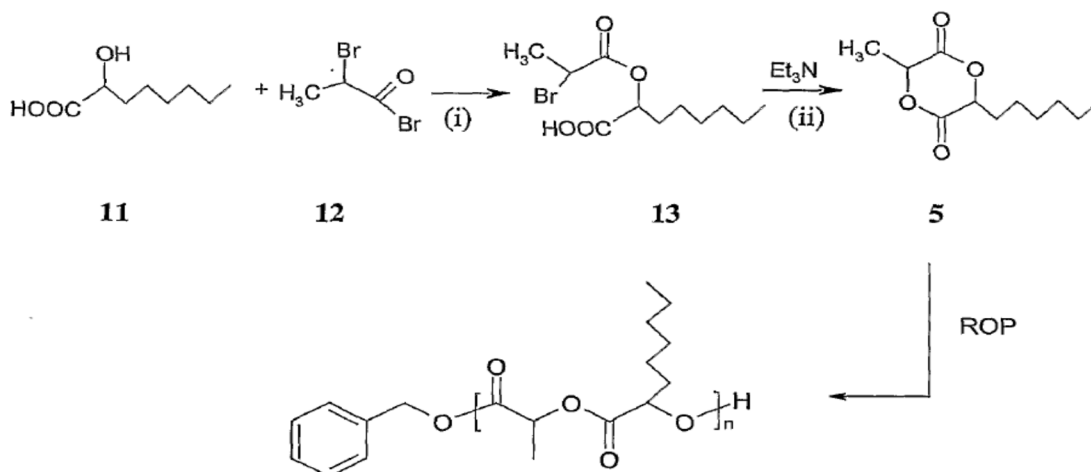
Esquema 1



Para láctidos sustituidos con monoalquilo:  $R^1 =$  alquilo,  $R^2$  y  $R^3 = H$ ,  $R^4 = CH_3$



5 Esquema 2



Polimerizaciones por apertura de anillo

La ROP controlada de D,L-láctido en presencia de catalizadores metálicos es una reacción muy conocida. Especialmente el  $Sn(Oct)_2$  es un catalizador sobresaliente para la ROP de láctidos, no sólo por sus buenas propiedades de polimerización, sino también por su aprobación por la FDA ya que tiene una gran ventaja para la síntesis de poli(láctidos) en aplicaciones médicas (Kricheldorf *et al.*, 1995; Hyon *et al.*, 1997; Schwach *et al.*, 1997; Degee *et al.*, 1999). El método clásico es la polimerización catalizada por  $Sn(Oct)_2$  de láctido en masa, con o sin un iniciador de alcohol, a temperaturas relativamente altas ( $> 120^\circ C$ ). Debido a estas condiciones de reacción, las reacciones secundarias, por ejemplo, las transesterificaciones, disminuyen el control del peso molecular y la polidispersidad. Para la síntesis controlada de los poli(láctidos) en general y también para los nuevos poli(láctidos sustituidos con alquilo) de los autores de la invención para aplicaciones biomédicas, los autores pretendían polimerizar a temperaturas de reacción más bajas ( $< 110^\circ C$ ) con el fin de lograr un mejor control de las propiedades del polímero. Se eligió alcohol bencílico como alcohol iniciador por diferentes motivos: a) su baja volatilidad para las reacciones convencionales a alrededor de  $100^\circ C$ , b) con la señal de  $^1H$  NMR de bencilo a 7,4 ppm la determinación de conversiones y grados de polimerización (DP) es posible para todos los monómeros y polímeros sustituidos con alquilo estudiados, y c) la reducción de  $H_2/Pd$  del grupo terminal de éster bencílico resultante está dando grupos terminales de ácido carboxílico reactivos adecuados para funcionalizaciones posteriores de los polímeros. Para los estudios iniciales y las comparaciones de los diferentes monómeros nuevos, todas las polimerizaciones se dirigieron hacia un grado de polimerización de  $DP = 30$ , lo cual también permite una fácil caracterización a través del análisis del grupo terminal por  $^1H$  NMR. El catalizador  $Sn(Oct)_2$  se usó en cantidades relativamente grandes para favorecer velocidades de polimerización razonables (1,5% en moles con respecto al monómero) pero se mantuvo en presencia de una cantidad en exceso de alcohol iniciador ( $[BnOH]/[Sn(Oct)_2] \sim 2$ ,  $[M]/[BnOH] \sim 30$ ), ya que se ha demostrado que la velocidad de polimerización depende únicamente de la concentración de catalizador, siempre que  $[ROH]/[SnOct_2] > 2$  (Kowalski *et al.*, 1998; Kricheldorf *et al.*, 2000).

ROP de lactido sustituido con monohexilo 5 con Sn(Oct)<sub>2</sub>

La síntesis de los lactidos sustituidos con dimetilo 2, isopropilo 3, butilo 4, hexilo 5 y 5', y bencilo 6 fue seguida por ROP de estos monómeros. Se espera que las diferentes longitudes de cadena de alquilo de los sustituyentes influyan en la hidrofobicidad/fililidad y degradabilidad de los polímeros obtenidos y por lo tanto permitir modular las propiedades de poli(láctido). Para un primer estudio de viabilidad, el lactido sustituido con hexilo 5 se polimerizó en condiciones de reacción convencionales con Sn(Oct)<sub>2</sub> en comparación con la polimerización del D,L-láctido 1. Estos resultados se presentan en la Tabla 1. La polimerización del lactido sustituido con hexilo 5 se realizó en primer lugar a 60°C, en condiciones de reacción suaves, exentas de disolvente, aprovechando el bajo punto de fusión de este monómero. La conversión se determinó mediante <sup>1</sup>H NMR como se describe en las figuras 2A-B en la mezcla de reacción bruta, usando las integrales del pico de protón metino tanto del polímero 14 como del monómero 5. Dado que la conversión fue solo del 13% después de 1 hora y de 25% después de 5 h, las polimerizaciones se llevaron a cabo a una temperatura más alta (100°C). Por esto, una conversión del 83% fue alcanzada después de 1 h. Después de 4 h de tiempo de reacción, la conversión aumentó a 90% y la distribución de peso molecular todavía era estrecha ( $M_w/M_n = 1,13$ ). Sin embargo, un tiempo de reacción prolongado (24 h) dio lugar a una distribución más amplia debido a reacciones secundarias de transesterificación ( $M_w/M_n = 1,44$ ). Reemplazar el grupo metilo de este monómero por otro sustituyente hexilo (láctido sustituido con hexilo simétrico 5') no afectó significativamente la velocidad de polimerización ya que se obtuvo una conversión similar del 81% (en lugar del 83% para 5) después de 1 h. Las polimerizaciones con D,L-láctido 1 en condiciones similares (en tolueno a 60°C y en tolueno/masa a 100/110°C) se llevaron a cabo como controles. Las conversiones se determinaron mediante análisis de <sup>1</sup>H NMR en la mezcla de reacción en bruto utilizando las integrales de pico de metino tanto del polímero como del monómero (protón de metino a 5,4 ppm para el monómero, 5,2 ppm para el polímero en acetona-d<sub>6</sub>). Las conversiones fueron mayores que las obtenidas para el monómero sustituido con hexilo 5, particularmente para bajas temperaturas. Estos resultados demuestran que el impedimento estérico del grupo hexilo tiene una influencia directa sobre la velocidad de polimerización. Se debe resaltar que la distribución de MW es más estrecha para el monómero de hexilo ( $M_w/M_n = 1,13$ ) que para el D,L-láctido polimerizado en masa fundida (1,26). Esto podría deberse a la baja viscosidad en la mezcla de reacción del lactido sustituido con hexilo observada durante e incluso al final de la ROP en comparación con la polimerización del D,L-láctido, donde tiene lugar una posible pérdida del control de la polimerización cerca de la conversión completa. Los polímeros obtenidos mostraron valores de DP cercanos a los esperados de la relación de monómero a iniciador (corregida con el valor de conversión), que es consistente con un proceso de polimerización viviente.

Tabla 1

Monómero	Condiciones de ROP		Tiempo (h)	Conversión ( <sup>1</sup> H NMR)	DP		M <sub>n</sub> (g/mol)	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>	T <sub>g</sub> (°C)
					Esperado <sup>a</sup>	Medido <sup>b</sup>			
5	Masa	60°C	1	13	30	4	-	-	
5	Masa	60°C	5	25	30	8	-	-	
1	Tol.	60°C	1	30	30	6	1.160	1,16	
1	Tol.	60°C	5	63	30	20	3.350	1,12	
5	Masa	100°C	1	83	30	26	4.450	1,13	
5	Masa	100°C	5	90	30	29	4.650	1,13	-17
5	Masa	100°C	24	92	30	30	4.530	1,44	
5'	Masa	100°C	1	81	28	22	5.600	1,09	-47
1	Tol.	100°C	1	90	30	25	4.020	1,07	+41
1	Masa	110°C	1	90	30	26	4.000	1,26	

<sup>a</sup> DP diana corregido después de la determinación por <sup>1</sup>H NMR en la mezcla de polímero en bruto.

<sup>b</sup> determinado por <sup>1</sup>H NMR en el producto precipitado.

La <sup>1</sup>H NMR se usó para confirmar la estructura del poli(láctido sustituido con hexilo) 14 obtenida después de la precipitación en MeOH. Se pueden identificar los grupos terminales éster bencílico y -CH-OH, confirmando la iniciación por el alcohol bencílico. Los protones de metileno del alcohol bencílico se solapan con los protones de metino de la cadena polimérica a 5 - 5,25 ppm. El espectro mostró claramente que los grupos terminales de alcohol son de dos tipos: a (q) CH<sub>3</sub>-CH-OH, 45% y b (dd) hexilo-CH-OH, 55% (calculado a partir de la integración). Este

resultado muestra que la propagación sigue por el ataque de "alcoholato" en casi igual medida en ambos tipos de átomos de carbonilo en el anillo del láctido sustituido con una ligera preferencia por el menos impedido. Este resultado también es coherente con el hecho de que una segunda sustitución del grupo metilo restante de 5 por otro grupo hexilo, dando lugar al láctido simétrico sustituido con hexilo 5', no indujo a una disminución significativa de la conversión (81% y 83% para 5' y 5, respectivamente, después de 1 h), en las mismas condiciones de reacción.

Como se demuestra, el láctido sustituido con monohexilo 5 se podría polimerizar con éxito con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  con rendimientos relativamente altos bajo condiciones de reacción convenientes ( $100^\circ\text{C}$ , 1 h). Se determinaron las temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) para los poliláctidos de D,L-láctido 1, láctido sustituido con monohexilo 5 y láctido simétrico sustituido con dihexilo 5' con pesos moleculares comparables (4.000-5.500 g/mol) y distribuciones de peso molecular ( $M_w/M_n \sim 1,10$ ). Curiosamente, la temperatura de transición vítrea disminuyó de  $T_g = 41^\circ\text{C}$  para el poli(D,L-láctido) convencional a  $T_g = -17^\circ\text{C}$  para el poli(láctido sustituido con monohexilo) 14 y  $T_g = -47^\circ\text{C}$  para el poli(láctido sustituido con dihexilo), mostrando que las propiedades físicas de los polímeros se puedan modular mediante la introducción de cantidades controladas de restos hidrófobos. Los valores de  $T_g$  medidos para el poli(D,L-láctido) y el poli(láctido sustituido con dihexilo) concordaban adecuadamente con los datos a conocer previamente en la bibliografía: Jamshidi *et al.*, (1988) obtenidos a una  $T_g \approx 37^\circ\text{C}$  para un poli(D,L-láctido) de 3.470 g/mol, y Yin y Baker (1999) describieron una  $T_g \approx -37^\circ\text{C}$  para su poli(láctido sustituido con dihexilo). En este último valor, cabe señalar que el peso molecular fue mucho más alto (43.000 g/mol) que el que se sometió a ensayo en el estudio de los autores de esta invención (5.600 g/mol).

ROP de láctidos sustituidos con monoalquilo 2, 3, 4 y 6

Con respecto a los resultados previos sobre el láctido sustituido con monohexilo 5, se investigaron las polimerizaciones catalizadas por  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  de los otros láctidos sustituidos con dimetilo 2, isopropilo 3, butilo 4 y bencilo 6 a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 h, y los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 2. Las conversiones se determinaron como se describió anteriormente por análisis de  $^1\text{H}$  NMR. Todos los monómeros se pudieron polimerizar con conversiones razonables (de 62 a 87%) a excepción del monómero sustituido con dimetilo 2 (22% incluso después de 18 h). Todos los polímeros sustituidos con alquilo mostraron distribuciones de MW relativamente estrechas ( $M_w/M_n < 1,2$ ). Es interesante que estas distribuciones de MW fueron incluso más estrechas que las obtenidas para el D,L-láctido 1. Los pesos moleculares obtenidos y determinados por GPC concordaban adecuadamente con el DP determinado por  $^1\text{H}$  NMR. Además, el DP obtenido estaba en correlación relativamente buena con los valores pretendidos (conversión\*M/I) para los polímeros.

Tabla 2

Monómero	Catalizador	Condiciones de ROP	Tiempo (h)	Conversión ( $^1\text{H}$ NMR)	DP		$M_n$ (g/mol)	$M_w/M_n$
					Diana <sup>a</sup>	Medido <sup>b</sup>		
1	$\text{Sn}(\text{Oct})_2$	Masa $110^\circ\text{C}$	1	90	30	26	4.000	1,26
2	"	Masa $100^\circ\text{C}$	18	22	29	7	1.120	1,29
3	"	Masa $100^\circ\text{C}$	1	62	26	16	2.000	1,18
4	"	Masa $100^\circ\text{C}$	1	87	26	20	3.850	1,22
5	"	Masa $100^\circ\text{C}$	1	83	30	26	4.450	1,13
6	"	Tol. $110^\circ\text{C}$	1	79	26	n.d. <sup>c</sup>	3.100	1,14

<sup>a</sup> DP diana corregido después de la determinación por  $^1\text{H}$  MNR en la mezcla de polímero en bruto.

<sup>b</sup> determinado por  $^1\text{H}$  MNR en el producto precipitado.

<sup>c</sup> no determinable por  $^1\text{H}$  MNR a partir de grupos terminales de bencilo, debido a señales superpuestas.

Las conversiones obtenidas fueron correlativas con la longitud de cadena de los sustituyentes alquilo de los monómeros. Las conversiones disminuyeron de 90 a 87 y 83% con el aumento en longitud de la cadena del sustituyente metilo 1, butilo 4 y hexilo 5, respectivamente. Los monómeros sustituidos con alquilo ramificados fueron menos adecuadamente polimerizables. La conversión del derivado de isopropilo 3 disminuyó a 62% en las mismas condiciones de reacción, y disminuyó drásticamente a sólo 22% para el doble láctido sustituido con metilo 2 incluso después de un tiempo de reacción prolongado de 18 h. El derivado bencílico 6 fue polimerizable con una buena conversión del 79% en 1 h. Debido al punto de fusión de 6 ( $\text{mp} > 100^\circ\text{C}$ ), la ROP se llevó a cabo en tolueno. El impedimento estérico por un grupo bencilo o uno isopropilo sobre el monómero no comprometió la capacidad de polimerización con el catalizador  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ . Por el contrario, la di-sustitución del carbono  $\alpha$  del monómero por dos grupos metilo (láctido sustituido con dimetilo 2) tuvo un efecto negativo drástico sobre la velocidad de polimerización.

Baker y Smith (2002) describieron la dificultad de polimerizar este monómero con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ . Tuvieron que usar una temperatura de polimerización muy alta ( $180^\circ\text{C}$ ) para obtener una conversión aceptable (75%) después de 24 h. Excepto en este caso particular del monómero disustituido 2, se ha demostrado que el  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  es relativamente eficaz en la polimerización de los monómeros con impedimentos estéricos diferentes (conversiones de 65-85%) en tiempos de reacción cortos. Sin embargo, se investigaron catalizadores más reactivos, por un lado para favorecer mayores velocidades de conversión para los monómeros más impedidos, como los de dimetilo 2 e isopropilo 3, y por otro lado para lograr rendimientos aún mayores para los otros monómeros nuevos en condiciones de polimerización moderadas, y también con miras a la ampliación potencial de la reacción.

#### ROP con $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ y catalizadores DMAP

El  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  fue previamente descrito por Möller *et al.*, (2000); Möller *et al.*, 2001) como un catalizador muy eficaz y versátil para la ROP de diversos láctidos y lactonas, en comparación con otros catalizadores a base de estaño como  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  o 2-etilhexanoato de dibutilestaño (II)  $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{Oct})_2$ . Se llevaron a cabo polimerizaciones con el catalizador  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  para el láctido sustituido con dimetilo más impedido 2 en las mismas condiciones que las utilizadas para las polimerizaciones con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  (1,5% en moles de catalizador con respecto al monómero,  $100^\circ\text{C}$ ). Como control se realizaron polimerizaciones con el D,L-láctido 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3. El catalizador de triflato mostró un ligero aumento en la velocidad de polimerización del láctido sustituido con dimetilo 2 en las reacciones en masa o en piridina (30% y 27%, respectivamente, después de 18 h), en comparación con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  (22% de conversión después de 18 h, Tabla 2). Se usó piridina ya que se mostró que el  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  es un catalizador muy eficaz para la ROP en este disolvente. De hecho, para las reacciones de control de D,L-láctido, la conversión es de sólo aproximadamente 30% después de 1,5 h con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  como catalizador, mientras que es del 70% con  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (Tabla 3). Sin embargo, las condiciones en masa o en tolueno no son preferibles en esta invención para el catalizador triflato de estaño, puesto que sólo se obtienen 77% y 10% de conversión después de 1,5 h de tiempo de reacción, en comparación con 90% de conversión con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  en ambas condiciones después de 1 h (Tabla 1). Esto puede ser debido a la escasa solubilidad del catalizador de  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  en mezcla fundida o en tolueno, de ahí que las condiciones típicas que los autores de la invención usaron para las polimerizaciones a  $100^\circ\text{C}$ , en masa o en tolueno, no sean realmente adecuadas para que este catalizador muestre su eficacia. Por lo tanto, el catalizador se cambió de  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  a 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), que fue señalado recientemente por Nederberg *et al.*, (2001) como un catalizador orgánico eficaz para la polimerización de láctidos. Se aplicaron las mismas condiciones de polimerización en masa que se usaron anteriormente para  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ . Usado en la misma concentración que  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  y  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (1,5%/monómero, es decir,  $\text{BnOH}/\text{DMAP} = 2$ ), el catalizador DMAP resultó ser más reactivo (Tabla 4). La conversión para el láctido sustituido con dimetilo 2 ya era del 30% después de sólo 5 h de polimerización, mientras que fue del 22% con  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  (Tabla 2) y del 30% con  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (Tabla 3) después de un tiempo de reacción de 18 h. Después de 24 h, la conversión alcanzó el 65%, mostrando un buen control del peso molecular y la distribución ( $M_w/M_n = 1,26$ ). En comparación, la conversión del D,L-láctido 1 ya es del 78% después de sólo 0,6 h. Para mejorar la velocidad de polimerización, se llevaron a cabo otras polimerizaciones con una cantidad mayor de DMAP (2 equivalentes de  $\text{DMAP}/\text{BnOH}$ ), una concentración del catalizador típicamente usada en estudios previos, Nederberg *et al.*, (2001). Como resultado, la conversión para 2 fue por consiguiente del 35% después de sólo 1 h. También los otros láctidos sustituidos con alquilo tanto de tipo lineal, láctido sustituido con hexilo 5, como de tipo no lineal, láctido sustituido con isopropilo y bencilo 3 y 6, se polimerizaron con esta concentración más alta de catalizador para DMAP. Las conversiones alcanzaron ahora un excelente 80%, 97% y 95% para 3, 5 y 6 después de un tiempo de reacción de sólo 1 h. Se podría obtener polímeros de mayor DP (por ejemplo, láctido sustituido con hexilo 5,  $\text{DP} = 41$ ), que requieren sin embargo un tiempo de reacción más largo para una buena conversión (2 h y 5 h para el 59% y el 90% de conversión, respectivamente). Esto se puede explicar por la mayor viscosidad de la mezcla de reacción observada en conversiones por encima del 60%. DMAP también es eficaz a una temperatura de polimerización más baja. Se pudo obtener una conversión del 60% en 18 h para el láctido sustituido con bencilo 6 llevando a cabo la polimerización a  $60^\circ\text{C}$  en THF. Este es un resultado interesante, ya que generalmente se había señalado que este disolvente no era preferible para ROP de láctidos con catalizadores basados en estaño (Simmons y Baker, 2001).

Tabla 3

Monómero	Catalizador	Condiciones de ROP	Tiempo (h)	Conversión ( $^1\text{H NMR}$ )	DP		$M_n$ (g/mol)	$M_w/M_n$
					Diana <sup>a</sup>	Medido <sup>b</sup>		
2	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$	Masa $100^\circ\text{C}$	18	30	26	6	850	1,20
2	"	Pir. $100^\circ\text{C}$	3	0	26	-	-	-
2	"	Pir. $100^\circ\text{C}$	18	27	26	6	850	1,25
1	"	Masa $110^\circ\text{C}$	1,5	77	30	25	4.200	1,22
1	"	Pir. $100^\circ\text{C}$	1,5	70	30	18	2.900	1,23



1	Sn(Oct) <sub>2</sub>	Pir.	100°C	1,5	30	30	n.d. <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
1	Sn(Oct) <sub>2</sub>	Tol.	110°C	1,5	10	30	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> DP diana corregido después de la determinación por <sup>1</sup>H MNR en la mezcla de polímero en bruto.

<sup>b</sup> determinado por <sup>1</sup>H MNR en el producto precipitado.

5 <sup>c</sup> no determinado después de 1,5 h de tiempo de reacción, la polimerización se continuó.

Tabla 4

	Monómero	Relación BnOH/DMAP	Condiciones de ROP	Tiempo (h)	Conversión ( <sup>1</sup> H NMR)	DP		M <sub>n</sub> (g/mol)	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
						Diana <sup>a</sup>	Medido <sup>b</sup>		
10	2	2	Masa 100°C	5	30	27	8	1.410	1,19
	2	2	Masa 100°C	24	65	27	21	2.600	1,26
	2	0,5	Masa 100°C	1	35	27	n.d. <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
	2	0,25	Masa 100°C	5	75	27	22	2.100	1,35
15	3	0,5	Masa 100°C	1	80	26	20	3.450	1,15
	5	0,5	Masa 100°C	1	97	29	24	5.400	1,10
	5	0,5	Masa 100°C	2	59	45	26	5.400	1,09
	5	0,5	Masa 100°C	5	90	45	41	7.600	1,19
	6	0,5	Masa 100°C	1	95	27	n.d. <sup>d</sup>	3.000	1,20
20	6	0,5	THF 60°C	18	60	27	n.d. <sup>d</sup>	2.600	1,20
	1	2	Masa 110°C	0,6	78	31	26	4.050	1,18
	1	0,5	Masa 110°C	0,6	92	30	25	3.200	1,36
	1	0,5	Masa 110°C	1	99	30	31	3.900	1,48

<sup>a</sup> DP diana corregido después de la determinación por <sup>1</sup>H MNR en la mezcla de polímero en bruto.

25 <sup>b</sup> determinado por <sup>1</sup>H MNR en el producto precipitado.

<sup>c</sup> no determinado después de 1,5 h de tiempo de reacción, la polimerización se continuó.

<sup>d</sup> no determinable por <sup>1</sup>H MNR a partir de grupos terminales de bencilo, debido a señales superpuestas.

30 De nuevo, la distribución de peso molecular fue mucho más estrecha para los láctidos sustituidos (M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub> = 1,10-1,20) que para el D,L-láctido (1,48). Puesto que el D,L-láctido es el monómero más reactivo, probablemente se produzcan más reacciones secundarias de transesterificación hasta el final de la polimerización a alta conversión. Sin embargo, estas reacciones secundarias indeseables no se produjeron incluso después de un período prolongado de polimerización (no aumentó la polidispersidad) con el catalizador de DMAP a bajas temperaturas (35°C) (Nederberg *et al.*, 2001). Por lo tanto, la polimerización con DMAP se podría completar en condiciones de reacción más moderadas para obtener rendimientos óptimos. Los valores de DP y M<sub>n</sub> obtenidos para los láctidos sustituidos nuevos fueron similares a los esperados de la teoría, lo que concuerda con un buen control de polimerización. La concentración incrementada de DMAP (4 eq. a BnOH) permitió una mejora adicional de la velocidad de polimerización. En este caso se pudo obtener una conversión del 75% para el monómero sustituido con dimetilo 2 en sólo 5 h. Sin embargo, en este último caso el peso molecular es menor que el deseado y la polidispersidad aumenta de 1,26 a 1,35. Se llevarán a cabo más estudios sobre la optimización de estas ROP catalizadas por DMAP de láctidos sustituidos con alquilo. Finalmente, se debe señalar que el catalizador de DMAP se eliminó de forma eficaz de los polímeros durante la precipitación en MeOH, no se observaron trazas de DMAP en los espectros poliméricos de <sup>1</sup>H NMR. Por lo tanto, este catalizador orgánico parece ser un catalizador versátil prometedor para la ROP de láctidos estéricamente impedidos y sustituidos mediante la habilitación de

polimerizaciones a temperaturas moderadas y, en consecuencia, favoreciendo la síntesis de nuevos poli(láctidos sustituidos con alquilo) estrechamente dispersos.

Los autores de la presente memoria dan a conocer en la misma un enfoque versátil para la síntesis y la polimerización de nuevos monómeros de láctido sustituidos con monoalquilo. Los nuevos monómeros se pueden obtener fácilmente mediante una síntesis *one-pot*, y se pueden polimerizar mediante ROP con Sn(Oct)<sub>2</sub>, Sn(OTf)<sub>2</sub> y DMAP como catalizadores. Mediante la introducción de sustituyentes alquilo, la polimerización de los monómeros era la esperada de acuerdo con su impedimento estérico. Sin embargo, el Sn(Oct)<sub>2</sub> se aplicó con éxito en la ROP de las diferentes láctidos sustituidos a 100°C, y todos los polímeros muestran distribuciones de peso molecular estrechas ( $M_w/M_n = 1,1\sim 1,2$ ) y conversiones de 65-85% en 1 hora. Solamente el láctido sustituido con dimetilo 2 fue difícilmente polimerizable incluso después de tiempos de reacción prolongados (conversión del 22% después de 18 h). Las velocidades de polimerización de los láctidos sustituidos con alquilo se podrían aumentar usando Sn(OTf)<sub>2</sub> o DMAP como catalizadores de ROP. Particularmente, con el último se pudo alcanzar una conversión de aproximadamente 70% para el láctido sustituido con dimetilo 2 dentro de un tiempo de polimerización aceptable de 24 h, y se obtuvieron conversiones de aproximadamente 90% en 1 h para los otros láctidos sustituidos nuevos. La eficacia de este catalizador para ROP abre las puertas al diseño potencial de nuevos láctidos funcionalizados en una gran variedad, con respecto a las posibles variaciones de los sustituyentes de alquilo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup>, respectivamente en los dos compuestos básicos de partida 7 y 8 (Esquema 1). Estos nuevos monómeros basados en láctido y catalizadores de ROP reactivos son un enfoque prometedor para la síntesis controlada de materiales a medida y sus aplicaciones, por ejemplo, en el campo de la medicina. Ajustando diferentes parámetros tales como los sustituyentes en los monómeros de láctido, el peso molecular del polímero o la combinación y la incorporación en copolímeros con poli(láctidos) y poli (láctido-co-glicólidos) establecidos, propiedades importantes como hidrofiliidad/-fobicidad y biodegradabilidad del polímero se pueden adecuar para la aplicación específica.

#### Ejemplo 2

##### Síntesis y propiedades de nuevos poli(lactidos sustituidos con hexilo) para aplicaciones farmacéuticas

Los poliláctidos/glicólidos biocompatibles y biodegradables (PLA/PLGA) han recibido una gran atención en los últimos treinta años en el campo biomédico como suturas, implantes, sistemas de administración de fármacos coloidales (Penning *et al.*, 1993; Urich *et al.*, 1999), y más recientemente también en la reparación e ingeniería de tejidos (Liu y Ma, 2004; Stock y Mayer, 2001) y la administración de fármacos contra el cáncer (Mu y Feng, 2003; Jiang *et al.*, 2005). Junto con el campo médico también se usan ampliamente en el área de envasado. Como "polímeros verdes" biodegradables, son preferibles a los polímeros comunes actualmente utilizados (Drumright *et al.*, 2000; Vink *et al.*, 2003). Existe una necesidad crucial de materiales bien definidos a base de poliláctido con propiedades avanzadas para satisfacer todos los requisitos de las diferentes aplicaciones. Por ejemplo, los homopolímeros y copolímeros de PLA/PLGA sintetizados mediante el bien establecido proceso de polimerización por apertura de anillo (ROP) (Dechy-Cabaret *et al.*, 2004; Kricheldorf *et al.*, 1995; Schwach *et al.*, 1997; Degee *et al.*, 1999; Ryner *et al.*, 2001) tienen una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) limitada a un intervalo de sólo 40-60°C (Jamshidi *et al.*, 1988; Vert *et al.*, 1984), independientemente del peso molecular del polímero y de la composición química. Esto combinado con interesantes propiedades mecánicas los hace adecuados en aplicaciones médicas como implantes biodegradables, dispositivos de fijación de fracturas óseas, matrices para células vivas. Sin embargo, para los fines de administración de fármacos, se deben formular con disolventes orgánicos y administrar como disoluciones o en forma de nanopartículas y micropartículas, no pueden inyectarse por sí solos. Esta estrategia para PLA nuevos con propiedades adaptadas se basa en la sustitución de un ligando de metilo en el monómero de láctido por otros sustituyentes alquilo (Trimaille *et al.*, 2004). Se espera que la introducción de grupos secundarios de alquilo afecte fuertemente las propiedades del material como la  $T_g$  y la viscosidad. Para aplicaciones farmacéuticas, se modificarán otras propiedades importantes tales como la velocidad y el perfil de degradación o la encapsulación y liberación del fármaco.

Recientemente, se ha puesto una creciente atención en los polímeros inyectables como alternativas prometedoras a los sistemas de administración de fármacos en emulsiones, liposomas o microesferas (Amsden *et al.*, 2004; Hatefi y Amsden, 2002; Merkli *et al.*, 1994). Junto con otros láctidos sustituidos con alquilo, los autores describieron la síntesis y caracterización del nuevo poli(láctido sustituido con monohexilo) (PmHLA), que mostró que tenía una temperatura de transición vítrea baja ( $T_g = -17$  C) en comparación con un PLA convencional ( $T_g = 41$ °C) con el peso molecular análogo (4.500 g/mol) (Trimaille *et al.*, 2004). En base a estos resultados iniciales, este poliláctido hidrófilo sustituido con hexilo podría ser favorable e interesante para aplicaciones como un sistema inyectable PLA de administración de fármacos comparable a los poli(ortoésteres) hidrófobos semisólidos descritos (Schwach-Abdellaoui *et al.*, 2001). La técnica utilizada de polimerización por apertura de anillo con su naturaleza viviente y grupos funcionales terminales ofrece la oportunidad de sintetizar varios copolímeros basados en PLA nuevos en combinación con los sistemas de PLA/PLGA establecidos. Por esto se pueden obtener fácilmente diferentes PLA funcionales con propiedades de material adaptadas para aplicaciones biomédicas.

Los autores de esta invención presentan a continuación un estudio detallado sobre la síntesis y la ROP controlada de estos nuevos poliláctidos sustituidos con hexilo, así como sus propiedades físico-químicas en términos de  $T_g$  y comportamiento reológico y cinética y mecanismo de degradación.

## Materiales

Todos los materiales en este caso se prepararon como se describe en el EJEMPLO 1.

## Síntesis de monómeros

Todos los monómeros sintetizados se prepararon como se describe en el EJEMPLO 1.

## 5 Síntesis y caracterización de polímeros

Todos los polímeros sintetizados se prepararon y caracterizaron como se describe en el EJEMPLO 1.

## Análisis térmico

10 Las temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) se midieron con un calorímetro diferencial de barrido (SSC/5200, Seiko Instruments). El calentamiento se realizó a un caudal de  $5^\circ\text{C}/\text{min}$  y la temperatura se calibró con una muestra patrón de indio.

## Determinación de la viscosidad

15 Las viscosidades se determinaron usando un reómetro de esfuerzo controlado de Bohlin con un dispositivo de placa paralela PU 20 (Bohlin Rheology GmbH, Mühlacker, Alemania). Se aplicó un ensayo de viscosidad por esfuerzo (rotación) a las muestras que se colocaron en la placa inferior estacionaria. La temperatura se fijó en  $25^\circ\text{C}$  o  $37^\circ\text{C}$  durante el ensayo con una opción de temperatura extendida (ETO) de Bohlin. Para la determinación se usaron velocidades de cizalla que variaron de  $0,1$  a  $400\text{ s}^{-1}$ . En todas las muestras, se utilizó un tiempo de integración de  $20\text{ s}$  y un tiempo de retardo de  $20\text{ s}$ .

## Estudios de degradación

20 Se colocaron  $40\text{ mg}$  de polímero en matraces y se calentaron moderadamente para que estuvieran por encima de la  $T_g$  de los polímeros. Después se añadieron  $5\text{ mL}$  de tampón de fosfato  $0,1\text{ M}$ ,  $\text{pH } 7,4$  y los matraces se agitaron lentamente a la temperatura adecuada. En tiempos predeterminados, los polímeros se recogieron, se enjuagaron con agua Milli-Q y se secaron a peso constante antes de la determinación de la pérdida de masa y del peso molecular medio.

La pérdida de masa ( $ML\%$ ) se evaluó mediante análisis gravimétrico y se calculó a partir de:

$$25 \quad ML\% = \frac{100 (W_0 - W_t)}{W_0}$$

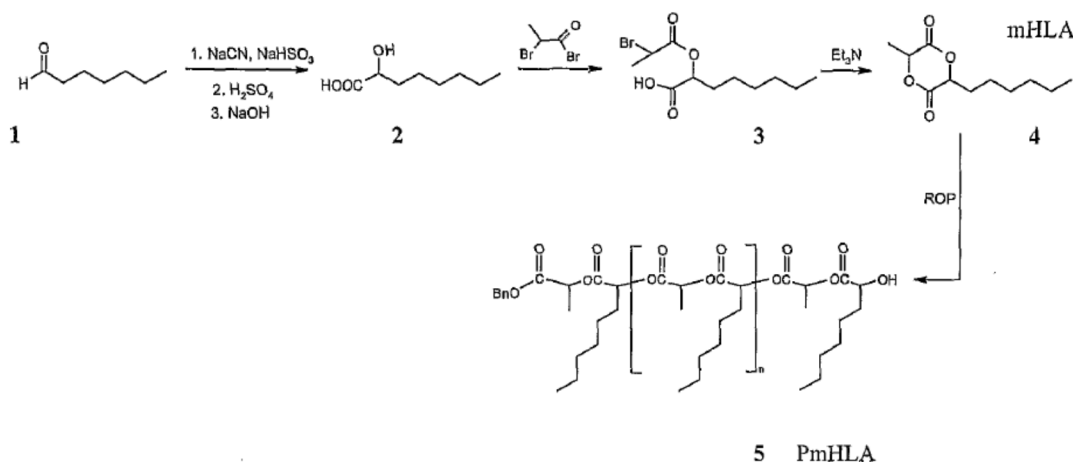
en donde  $W_0$  y  $W_t$  son el peso inicial y el peso residual del polímero seco en el tiempo  $t$ .

Los pesos moleculares se determinaron mediante GPC disolviendo el polímero en THF como se describió anteriormente.

## 30 Síntesis de monómeros y ROP controlada

En el trabajo previo de los autores de la invención, éstos describieron la síntesis y la polimerización por apertura de anillo de nuevos monómeros de láctido sustituido con alquilo para el diseño de nuevos materiales de poliláctido a medida (Trimaille *et al.*, 2004). En el caso que nos ocupa, los autores se centran en el poli(láctido sustituido con monohexilo) (PmHLA 5) que se obtuvo mediante la ruta de síntesis presentada en el Esquema 3. La síntesis del nuevo láctido sustituido con monohexilo (mHLA 4) se basa en una reacción "one-pot" del ácido 2-hidroxiocetanoico 2, fácilmente sintetizado a gran escala a partir del heptanal 1, con bromuro de 2-bromopropionilo que da lugar a un éster intermedio 3, que experimenta un cierre de anillo después de cambiar a condiciones de reacción básica con trietilamina. Se descubre que esta última ciclación intramolecular es la etapa limitante del procedimiento con un rendimiento del  $45\%$ , a pesar de la adición gota a gota del éster intermedio 3 en la disolución básica muy diluida para favorecer el cierre de anillo. Después de la recristalización, se obtuvo el mHLA como una mezcla de los dos diastereómeros (relación 2/1) que se puede separar fácilmente mediante cromatografía en gel. Esto ofrece perspectivas interesantes para las propiedades de los poliláctidos sustituidos con hexilo obtenidos de los monómeros diastereoméricamente puros por ROP, teniendo en cuenta el gran impacto de la esteoquímica sobre las características físico-químicas de los materiales polímeros (Tsuji *et al.*, 1991). En el presente trabajo, los autores investigaron la mezcla diastereomérica del monómero para comparar las propiedades poliméricas obtenidas con las del poli(D,L-láctido) amorfo.

Esquema 3



La ROP del mHLA se llevó a cabo en condiciones convenientes en masa a 100°C con dos catalizadores, Sn(Oct)<sub>2</sub> o DMAP (respectivamente 1 y 2 equivalentes con respecto al iniciador), en presencia de alcohol bencílico como iniciador. El alcohol bencílico fue elegido por su idoneidad para unirse al H<sub>2</sub>/Pd y liberar el grupo reactivo terminal de ácido carboxílico en la cadena del polímero PLA para posibles funcionalizaciones posteriores. El grado de polimerización (DP), que se puede controlar ajustando la relación de [monómero]/[BnOH], se estableció en 45 para producir un polímero de aproximadamente 8.000 g/mol de peso molecular. Se obtuvieron pesos moleculares y polidispersidades estrechas predecibles para ambos catalizadores (Tabla 5). Para el mismo tiempo de polimerización de 4 horas, la conversión obtenida para el catalizador Sn(Oct)<sub>2</sub> (95%) fue ligeramente mayor que la observada para DMAP (82%), incluso cuando éste último se usó en cantidades superiores de hasta 2 eq., con respecto al iniciador. Por lo tanto, el catalizador clásico Sn(Oct)<sub>2</sub> se seleccionó para la síntesis de PmHLA, que tiene la ventaja adicional de estar ya aprobado por la FDA (Food Drug Admin. Food, 1975). Los estudios sobre la cinética de ROP del mHLA con este catalizador se realizaron en términos de peso molecular frente a conversión (Figura 1). Para un DP diana de 45, se obtuvo una función lineal que muestra que la polimerización está bien controlada y de una "naturaleza viviente". Un espectro típico de <sup>1</sup>H NMR del PmHLA después de la purificación por precipitación en metanol se presenta en la Figura 3 y concuerda con esta "naturaleza viviente" de la ROP con la presencia de ambas señales de los grupos terminales de éster bencílico y CHOH, lo que confirma el inicio de la ROP por parte de la especie activa alcoholada. Se realizaron los mismos estudios con el catalizador DMAP y mostraron el mismo comportamiento "viviente". Para un alto DP de 120, comenzó a producirse una pérdida de control en conversiones superiores al 50% (Figura 1). Esto es probablemente debido a la viscosidad creciente de la mezcla de reacción en masa, lo que aumenta las reacciones secundarias de transesterificación, en lugar del crecimiento de la cadena polimérica a través del grupo terminal del polímero activo.

Tabla 5: ROP de mHLA con Sn(Oct)<sub>2</sub> y DMAP a 100°C en masa.

Catalizador	Catalizador/BnOH	Tiempo (h)	Conversión	DP		M <sub>n</sub> (g/mol)	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
				Diana	Medido <sup>a</sup>		
Sn(Oct) <sub>2</sub>	1	4	95	45	39	7.500	1,25
DMAP	2	4	82	45	35	7.100	1,15

<sup>a</sup> determinado por <sup>1</sup>H NMR en el polímero precipitado usando señales de los protones bencilo de los grupos terminales éster bencílico.

En las figuras 2A-B se presentan los pesos moleculares reales y esperados para diferentes DP diana.

Los pesos moleculares obtenidos corresponden a los teóricamente esperados hasta un DP = 60. Para pesos moleculares más altos, aparece una pérdida en el control de la polimerización de mHLA (a) en comparación con el del D,L-láctido (b). En este caso, se puede lograr un mejor control cambiando las condiciones de las reacciones. Sin embargo, para el propósito de las aplicaciones farmacéuticas deseadas, este intervalo de peso molecular polimérico controlado de 2.500 a 10.000 g/mol (por ejemplo, DP = de 10 a 50) es bastante satisfactorio ya que se requerirán viscosidades bastante bajas y tiempos de degradación razonables para el uso potencial como sistemas inyectables. Se realizaron otras investigaciones con PmHLA de diferentes DP de hasta 60 (M<sub>n</sub> de 2.800 a 9.100 g/mol) con muy buen control y polidispersidades bastante estrechas (M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub> ~ 1,19-1,35) en condiciones en masa a 100°C (Tabla 6)

estableciendo el DP adecuado y ajustando los tiempos de polimerización. Para el PmHLA de más bajo  $M_n$  de 2.800 g/mol, se observó la polidispersidad más alta ( $M_w/M_n = 1,35$ ). De hecho, la conversión se completó rápidamente para este bajo DP diana, y luego comenzaron a producirse reacciones secundarias de transesterificación. En este caso, el tiempo de polimerización se puede acortar para mejorar la distribución de peso molecular. Se preparó PLA convencional de aproximadamente 7.500 g/mol en condiciones de reacción comparables a un control. Un tiempo de polimerización de 1,5 horas fue suficiente para obtener una conversión de aproximadamente el 90%, mientras que se requirieron tiempos más largos para la ROP del láctido sustituido con hexilo debido al impedimento estérico de los grupos secundarios de hexilo, por ejemplo, 2 horas para el PmHLA análogo de 7.500 g/mol.

Tabla 6: Síntesis de PmHLA de diferentes pesos moleculares (ROP a 100°C) y sus propiedades de material.

Monómero	Disolvente de ROP	Tiempo (h)	DP		$M_n$ (g/mol)	$M_w$ (g/mol)	$M_w/M_n$	$T_g$ (°C)	$\eta_0$ [25°C] (Pa.s)
			Diana	Medido <sup>a</sup>					
mHLA	Masa	1,5	15	13	2.800	3.750	1,35	-22,4	140
mHLA	Masa	1,5	30	26	4.800	6.000	1,25	-17	715
mHLA	Masa	2	36	33	6.500	7.700	1,19	-13,3	1.750
mHLA	Masa	2	45	40	7.500	9.400	1,25	-12	3.500
mHLA	Masa	3	60	59	9.100	11.850	1,30	-10,5	4.850
D,L-LA	Tol.	1,5	50	48	7.200	9.200	1,28	40	vítreo

<sup>a</sup> determinado por <sup>1</sup>H MNR en el polímero precipitado usando señales de los protones bencilo de los grupos terminales éster bencilico.

#### Propiedades físicas del polímero

Las propiedades del material polimérico se investigaron particularmente en términos de temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) y viscosidad en masa fundida, dos importantes parámetros para la evaluación de la "inyectabilidad" del material. La  $T_g$  varió de -22,5 a -10°C en el intervalo de los pesos moleculares investigados (Tabla 6). La evolución de la  $T_g$  en función de  $M_n$ , encaja bastante bien en la ecuación de Fox-Flory, como se muestra en la Figura 3 mediante la gráfica de  $T_g$  en función del  $M_n$  recíproco. Para el mismo  $M_n$  de aproximadamente 7.500, PmHLA y PLA presentaron valores de  $T_g$  radicalmente diferentes con -12°C para PmHLA y 40°C para PLA. El impacto de los grupos hexilo flexibles sobre la temperatura de transición vítrea y otras propiedades físicas en comparación con el PLA convencional son obvios. Debido a su baja  $T_g$ , los poli(láctidos sustituidos con hexilo) se encuentran en un estado gomoso viscoso a temperatura ambiente. Para las aplicaciones médicas previstas por inyección, la viscosidad de estos polímeros se puede controlar eligiendo el peso molecular apropiado. En la Tabla 6, se presentan los valores de viscosidad a cizalla cero (por ejemplo, en el dominio newtoniano) a 25°C. En este caso, para todos los pesos moleculares, PmHLA se comportó típicamente como un fluido newtoniano para una velocidad de cizalla que varió de 0,1 a 10 s<sup>-1</sup> con una viscosidad constante. Se observó un comportamiento de adelgazamiento por cizalla por encima de este valor, como es conocido para muchos polímeros. La viscosidad a cizalla cero varió de 140 a 4.850 Pa.s a 25°C y de 45 a 720 Pa.s a 37°C al aumentarse el peso molecular  $M_n$  de 2.800 a 9.100 g/mol. Como se muestra en la Figura 4, la variación de la viscosidad a cizalla cero del PmHLA con  $M_w$  (en escala bilogarítmica) siguió la teoría de Fox y Loshaek (1955) con una pendiente del coeficiente  $\alpha \approx 3,2$  independiente de la temperatura utilizada, lo que sugiere un punto de enmarañamiento  $M_c$ , del polímero inferior a  $M_w = 3.700$  g/mol y una interpenetración de las cadenas de PmHLA (Porter y Johnson, 1966). En conclusión, las propiedades físicas o la "inyectabilidad" de los poli(láctidos sustituidos con hexilo) se pueden modular y afinar variando el peso molecular de estos poli(láctidos). Además, se pueden predecir muy bien a partir de los modelos de cálculo ya bien establecidos.

#### Estudios de degradación

Para el propósito de sistemas de administración de fármacos inyectables, se investigó la degradabilidad del nuevo poli(láctido sustituido con hexilo). Debido a los grupos secundarios hexilo, este poli(láctido) nuevo es mucho más hidrófobo que un PLA convencional comparable y causa diferencias en cuanto a la degradación del PLA. El mecanismo de degradación de PmHLA y PLA de pesos moleculares comparables se investigó en términos de pérdida de peso molecular y de peso en función del tiempo en tampón fosfato pH 7,4 a 37°C. Los resultados se muestran en la Figura 6B para PmHLA y PLA de pesos moleculares comparables de 7.500 g/mol. El perfil de disminución del peso molecular para PmHLA fue similar al del PLA estándar. Se podría esperar que los grupos hexilo en el PmHLA disminuyan la velocidad de hidrólisis de los enlaces éster, debido a su mayor impedimento estérico y una posible protección hidrófoba frente al agua y sus iones hidroxilo. Pero, de hecho, la velocidad de degradación fue ligeramente mayor para el PmHLA, lo que se puede explicar por el estado físico de los polímeros a 37°C. En este caso, el PLA es un polímero rígido vítreo ( $T_g = 40^\circ\text{C}$ ) mientras que el PmHLA está en un estado

gomoso viscoso ( $T_g = -12^\circ\text{C}$ ). Éste último estado favorece la penetración del agua en la matriz del polímero, lo que da lugar a una velocidad de hidrólisis más alta, lo que también es descrito por Ye *et al.* (1997). Esta influencia del estado físico del polímero sobre el perfil de degradación se confirmó mediante estudios de degradación adicionales realizados a  $60^\circ\text{C}$ , una temperatura que es superior a la  $T_g$  de ambos polímeros. Como se esperaba, las velocidades de degradación aumentaron fuertemente, pero ahora el PmHLA se degradó más lentamente que el PLA. A  $60^\circ\text{C}$  PmHLA y PLA están ambos en un estado gomoso, y por lo tanto la degradación más lenta del PmHLA sólo podría atribuirse a la presencia e influencia de los grupos hexilo hidrófobos sobre el polímero.

Haciendo un seguimiento de la degradación durante todo el período de siete semanas, el proceso de degradación se podría dividir en dos fases. En las primeras semanas de degradación no se observó pérdida de masa y la disminución en el peso molecular fue la más pronunciada. En la segunda fase, el inicio de la pérdida de masa se produjo junto con una disminución más lenta del peso molecular. Esto es típico de un mecanismo de "erosión de matriz", en el que la hidrólisis se produce primero en la matriz interna del polímero con una escisión aleatoria de los enlaces de éster debido a la absorción de agua, seguida de la difusión de los pequeños oligómeros formados a partir de la masa polimérica. Esto fue corroborado por el aspecto visual del polímero, que se hinchó en la primera fase de degradación debido a la absorción de agua. Aunque el mecanismo de "erosión de matriz" es bien conocido para el poli(D,L-láctido) (Hakkarainen *et al.*, 1996), este mecanismo fue bastante sorprendente para el PmHLA hidrófobo. Debido al fuerte efecto hidrófobo de los grupos secundarios hexilo a lo largo de la cadena principal del polímero, se podría esperar un mecanismo de "erosión de matriz", como el conocido para los poli(orto-ésteres) hidrófobos. De hecho, para los PmHLA estudiados, el patrón de monosustitución y el número existente de grupos secundarios hexilo en la cadena principal del poliláctido no tienen un efecto hidrófobo lo suficientemente fuerte como para hacerlos repelentes al agua y proteger la matriz polimérica interna frente a la hidrólisis. Finalmente, es necesario señalar que, a pesar de que ambos polímeros tuvieron un perfil de degradación similar en términos de disminución de peso molecular, la pérdida de peso del PLA se produjo antes que la del PmHLA. Este efecto podría muy probablemente ser debido a los residuos de degradación sustituidos con hexilo menos solubles en agua del PmHLA, que se difunden menos bien desde la matriz polimérica interna a la fase acuosa externa.

Como los autores de la presente invención han demostrado, la viscosidad de este nuevo PLA sustituido con monohexilo se puede adaptar con el fin de obtener polímeros inyectables que al mismo tiempo muestren un adecuado perfil de degradabilidad para la liberación controlada del fármaco. Las investigaciones con diferentes medicamentos incorporados están en progreso y se presentarán en el futuro cercano.

Los autores de la presente invención han presentado en este ejemplo la síntesis controlada y las propiedades de un nuevo poli(láctido sustituido con monohexilo) (PmHLA). La ROP del monómero mHLA para DP dianas de hasta 60 se controló bien con una reacción de naturaleza viviente como se muestra mediante el peso molecular frente a estudios de conversión y  $^1\text{H}$  NMR. Los grupos secundarios hexilo a lo largo de la cadena principal del polímero PLA tuvieron un fuerte impacto sobre las propiedades físicas en términos de temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) y viscosidad. Estos valores se pueden adaptar fácilmente ajustando el peso molecular de los polímeros, que se corresponde con las leyes de Fox y Flory. El poli(láctido sustituido con monohexilo) (PmHLA) muestra una baja viscosidad y es adecuado para sistemas de administración de fármacos inyectables. Dado que estos nuevos polímeros hidrófobos basados en poliláctido se sintetizan mediante polimerización por apertura de anillo (ROP), se puede lograr un ajuste fino de este parámetro ajustando el número de grupos secundarios hexilo al elegir la proporción apropiada de monómero de láctido de monohexilo y D,L-láctido para los copolímeros resultantes. Además, los grupos terminales funcionales de estos nuevos polímeros se pueden usar para agregar y construir estructuras moleculares avanzadas con otras funcionalidades necesarias para sistemas optimizados de suministro de fármacos.

En condiciones fisiológicas, el mecanismo de degradación del PmHLA se puede describir como "erosión de matriz" y la velocidad de degradación es similar a la del PLA estándar. También se prevén más investigaciones sobre diferentes poli(láctidos sustituidos con alquilo), también en combinación de copolímeros con polímeros PLA/PLGA establecidos en diversas composiciones y estructuras macromoleculares.

### Ejemplo 3

Liberación controlada de fármacos usando nuevos poli(láctidos sustituidos con hexilo).

Los poliláctidos/glicólidos (PLA/PLGA) biocompatibles y biodegradables han recibido una gran atención durante los últimos treinta años en el campo biomédico como suturas, implantes, sistemas de administración de fármacos coloidales (Penning *et al.*, 1993; Urich *et al.*, 1999) en la reparación y la ingeniería de tejidos (Liu y Ma, 2004; Stock y Mayer, Jr., 2001) y también en la administración de medicamentos contra el cáncer (Mu y Feng, 2003; Jiang *et al.*, 2005). Junto con el campo médico éstos se utilizan y tienen un gran interés en muchas otras aplicaciones, por ejemplo, en el área de envasado, como materiales ecológicos en comparación con los polímeros básicos actualmente utilizados (Drumright *et al.*, 2000; Vink *et al.*, 2003). El compostaje del residuo de productos derivados de PLA da lugar por degradación al ácido láctico natural no tóxico, que es, por un lado, el material de partida de estos polímeros y, por otro lado, se obtiene ventajosamente a partir de recursos renovables tal como el almidón de maíz. A pesar de la posibilidad de producir PLA y sus copolímeros de peso molecular controlado y composición química a partir de los monómeros de láctido/glicólido mediante polimerización por apertura de anillo (ROP) (Dechy-

Cabaret *et al.*, 2004; Kricheldorf *et al.*, 1995; Schwach *et al.*, 1997; Degee *et al.*, 1999; Ryner *et al.*, 2001), estos materiales no siempre muestran propiedades adecuadas u óptimas para todas las aplicaciones deseadas. Por ejemplo, los polímeros PLA/PLGA suelen tener una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 40-60°C (Jamshidi *et al.*, 1988; Vert *et al.*, 1984), y, por lo tanto, no son aplicables por sí solos en los sistemas de administración de fármacos inyectables. Los propios polímeros inyectables están recibiendo una mayor atención (Amsden *et al.*, 2004; Hatefi y Amsden, 2002) como alternativas a los sistemas de administración de fármacos inyectables en emulsiones, liposomas o microsferas.

Los autores de la presente invención presentaron en un trabajo previo la síntesis y la polimerización por apertura de anillo (ROP) de nuevos láctidos sustituidos con monoalquilo, con miras a diseñar nuevos materiales poliméricos basados en PLA controlados y adaptados (Triinaille *et al.*, 2004). La estrategia de sustitución del ligando de metilo del monómero de láctido por otro sustituyente y por lo tanto la síntesis de nuevos materiales funcionalizados basados en poliláctido por ROP se puede lograr usando nuevos catalizadores reactivos, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de estaño (II) y 4-dimetilaminopiridina (Trimaille *et al.*, 2004; Moller *et al.*, 2001; Nederberg *et al.*, 2001). Estos catalizadores facilitan la ROP de monómeros estéricamente impedidos con un buen control del peso molecular y la distribución del peso molecular. Junto a otros láctidos sustituidos con alquilo, los autores describieron la síntesis y caracterización de poliláctidos nuevos obtenidos a partir de láctido sustituido con monohexilo y láctido sustituido con dihexilo [poli(láctido sustituido con monohexilo) y poli(láctido sustituido con dihexilo)] que se demostró que poseían bajas temperaturas de transición vítrea ( $T_g < -15^\circ\text{C}$ ) en comparación con un PLA estándar con el peso molecular análogo (Trimaille *et al.*, 2004). Basándose en estos resultados iniciales, los nuevos poliláctidos sustituidos hidrofóbos podrían ser favorables e interesantes para aplicaciones como materiales semisólidos inyectables para la administración de fármacos de forma comparable a los poli(ortoésteres) hidrófobos descritos (Merkli *et al.*, 1994; Schwach-Abdellaoui *et al.*, 2001). Además, la hidrofobicidad incrementada de estos polímeros de PLA podría dar lugar a propiedades de interés adicionales en los sistemas coloidales, por ejemplo, en términos de eficacia de encapsulación y liberación de fármacos hidrófobos. Los estudios iniciales de los autores mostraron que las nanopartículas se pueden obtener a partir de estos polímeros nuevos mediante la técnica de nanoprecipitación. La técnica de polimerización por apertura de anillo utilizada con su naturaleza viviente y grupos funcionales terminales también brinda la oportunidad de sintetizar varios nuevos copolímeros basados en PLA en combinación con los sistemas PLA-PLGA establecidos. De esta manera, se puede obtener fácilmente una biblioteca ampliada de diferentes PLA funcionales con propiedades de material adaptadas para aplicaciones biomédicas.

Los autores de la presente invención presentan en este ejemplo un estudio detallado sobre estos nuevos poliláctidos sustituidos con hexilo, sus propiedades físico-químicas, cinética y mecanismo de degradación, identificación de los productos de degradación, y liberación de tetraciclina como fármaco modelo, todo en comparación con el PLA estándar análogo.

Materiales: todos los materiales en este caso se prepararon como se describe en el EJEMPLO 1.

Síntesis de monómeros: Todos los monómeros sintetizados se prepararon como se describe en el EJEMPLO 1.

Síntesis y caracterización de polímeros: Todos los polímeros sintetizados se prepararon y caracterizaron como se describe en el EJEMPLO 1 y en el EJEMPLO 2, respectivamente.

Estudios de degradación

Se colocaron 40 mg de polímero en matraces y se calentaron moderadamente por encima de la  $T_g$  de los polímeros. A continuación, se añadieron 5 mL de tampón de fosfato 0,1 M, pH 7,4, y los matraces se agitaron lentamente a la temperatura adecuada. En tiempos predeterminados, los polímeros se recogieron, se enjuagaron con agua Milli-Q y se secaron a peso constante antes de la determinación de la pérdida de masa y el peso molecular medio.

La pérdida de masa ( $ML\%$ ) se evaluó mediante análisis gravimétrico y se calculó a partir de:

$$ML\% = \frac{100 (W_0 - W_t)}{W_0}$$

$$W_0$$

en donde  $W_0$  y  $W_t$  son el peso inicial y el peso residual del polímero seco en el tiempo  $t$ .

Los pesos moleculares se determinaron mediante GPC como se describió anteriormente.

Ionización por electrospray/espectrometría de masas.

Los productos de degradación se identificaron mediante análisis ESI/MS, que se realizó en un espectrómetro de masas de tipo cuadrupolo Finnigan modelo MAT SSQ7000. Los residuos presentes en el medio de degradación acuoso se secaron a vacío, se disolvieron en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1 y 150  $\mu\text{L}/\text{min}$  se infundieron en la parte de ESI. Se mantuvo un voltaje de 4.500 V en el electrodo de ESI/MS para formar los iones multiprotonados de cada producto. La masa se escaneó de 50 a 1.500 unidades de masa/carga y se promediaron 20 barridos en 1 minuto para obtener los espectros de masas.

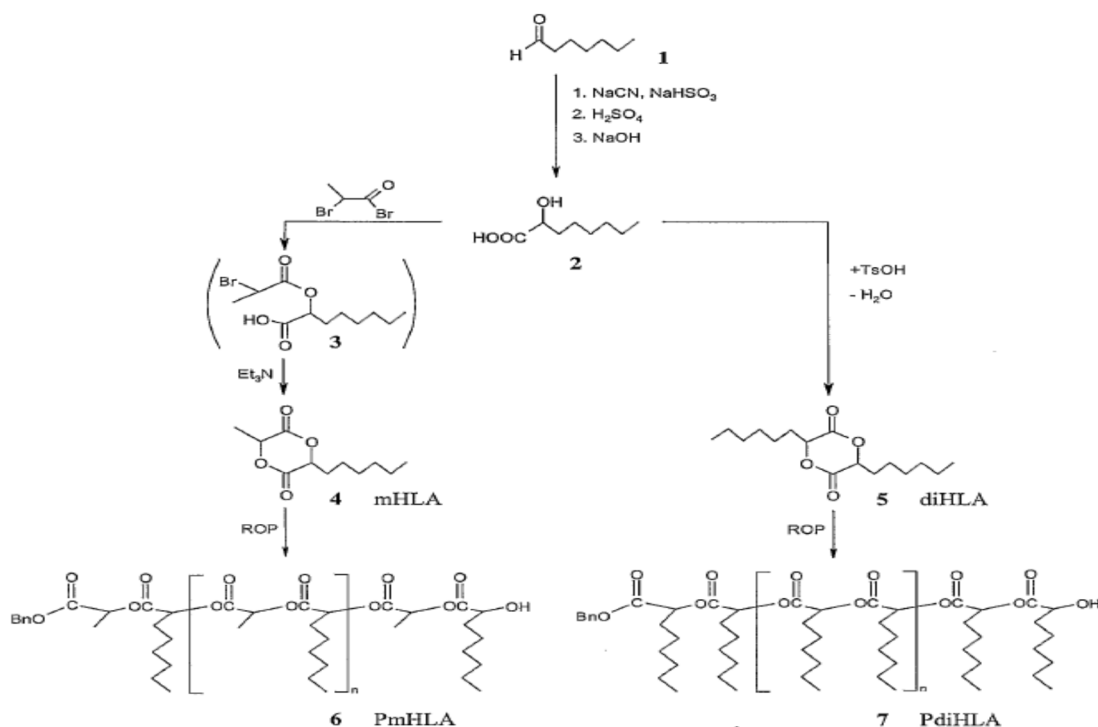
## Estudios de liberación de tetraciclina

Se disolvieron 200 mg de polímero y 20 mg de hidrocloreuro de tetraciclina (TH) en 1,7 mL de THF y 1 mL de metanol y se mezcló bien. La mezcla se secó a vacío a 35°C durante 72h. A partir de estos 30 mg de polímero cargado de tetraciclina se incubaron muestras con 10 mL de tampón fosfato 0,1 M pH = 7,4 a 37°C. El medio de liberación se reemplazó todos los días por disolución tampón nueva y se almacenó a 4°C antes del análisis. La cantidad de fármaco liberado se determinó mediante el uso de un sistema de HPLC con una bomba (controlador Waters 600E), un autoinyector (Waters 717 plus autosampler), un detector de UV (Waters 2487) y un integrador (software Millennium, Waters). La columna utilizada fue Nucleosil 100-5 C18 (Macherey-Nagel® GmbH & Co., Düren, Alemania) con 5 µm de tamaño de partícula, 250 mm de longitud y 4 mm de diámetro interno. La fase móvil fue una mezcla de agua Milli-Q y acetonitrilo (81,5/18,5 v/v) que contenía 0,03 M de EDTA, 0,011 M de KNO<sub>3</sub> y ácido acético para dar un pH de 3. Se usó un caudal de 0,7 mL/min. La disolución se desgasificó con helio antes de su uso. Se prepararon disoluciones estándar de TH con concentraciones que variaban de 5 a 50 µg/mL en tampón fosfato 0,1 M pH 7,4 para la calibración. El tiempo de retención típico de TH fue 15,7 min monitorizado a 353 nm.

## Síntesis y propiedades de polímeros

Basándose en un método de síntesis bastante versátil, se sintetizaron nuevos monómeros de láctido sustituidos con alquilo para posterior polimerización por apertura de anillo. Las etapas de síntesis de poli(láctido sustituido con monohexilo) (PmHLA 6) y poli(láctido sustituido con dihexilo) (PdiHLA 7) en este caso investigadas se presentan en el Esquema 4. La síntesis del nuevo láctido sustituido con monohexilo (mHLA) 4 se basa en una reacción "one-pot" de ácido 2-hidroxiocetanoico 2 con bromuro de 2-bromopropionilo que da lugar a un éster intermedio 3, que experimenta un cierre de anillo después de cambiar a condiciones de reacción básicas con trietilamina. El láctido sustituido con dihexilo (diHLA) 5 se sintetizó mediante la reacción de condensación sencilla del ácido 2-hidroxiocetanoico 2 con ácido p-toluensulfónico. El ácido 2-hidroxiocetanoico 2 se sintetizó fácilmente a gran escala a partir del heptanal 1 (Shiosaki y Rapoport, 1985).

## Esquema 4



Se realizaron polimerizaciones por apertura de anillo de mHLA, diHLA y D,L-láctido con el catalizador aprobado por la FDA (Food Drug Admin. (1975) Sn(Oct)<sub>2</sub> y alcohol bencílico como iniciador. Se administró alcohol bencílico por su idoneidad para unirse con H<sub>2</sub>/Pd y liberar el grupo terminal reactivo de ácido carboxílico en la cadena de PLA para posibles funcionalizaciones posteriores. El peso molecular y el grado de polimerización (DP) se pueden controlar ajustando la proporción de [monómero]/[BnOH]. Las polimerizaciones de los láctidos sustituidos con hexilo se podrían realizar en condiciones exentas de disolvente a una temperatura relativa moderada de 100°C debido a su bajo punto de fusión. En cambio, para las polimerizaciones de D,L-láctido es necesario un disolvente a esta temperatura de reacción e idealmente se usó tolueno.

Para el uso potencial como sistemas de administración de fármacos inyectables son deseables los poli(láctidos sustituidos con hexilo) con viscosidades más bien bajas, tiempos de degradación y velocidades de liberación



razonables del fármaco. Las viscosidades favorables se dan para estos polímeros que tienen un peso molecular de 2.000 a 10.000 g/mol o en un grado de polimerización DP = 10 a 50. Estos polímeros se podrían preparar con muy buen control y polidispersidades estrechas mediante polimerización por apertura de anillo en condiciones en masa. Como se muestra en las figuras 6A-B los pesos moleculares obtenidos corresponden al teóricamente esperado hasta un DP = 60. En pesos moleculares más altos, aparece una pérdida del control de la polimerización de mHLA (a) en comparación con D,L-láctido (b), debido a la viscosidad creciente de la mezcla de reacción en masa que da lugar a una pérdida en la reactividad del monómero. En este caso, se puede lograr un mejor control cambiando las condiciones de las reacciones. Los polímeros seleccionados para las investigaciones de los autores de la presente invención y sus propiedades de material se resumen en la Tabla 7 y se analizan a continuación. Se prepararon PmHLA y PLA de igual pesos moleculares de aproximadamente 4.500, 7.500 y 9.000 g/mol con polidispersidades bastante estrechas estableciendo el DP adecuado y ajustando los tiempos de polimerización. Se sintetizó un PdiHLA de 4.500 g/mol como una comparación adicional para estudiar la influencia del mayor número de sustituyentes hexilo a lo largo de la cadena principal del PLA. Los tiempos de polimerización de 1,5 horas fueron suficientes para obtener conversiones de ROP de D,L-láctido de aproximadamente 90%, mientras que se requirieron tiempos más largos para la ROP de los láctidos sustituidos debido al impedimento estérico de los grupos secundarios hexilo (de 1,5 a 4 horas, dependiendo del DP y de la naturaleza del monómero). Las temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) variaron de -17 a -10°C para PmHLA y de 38 a 41°C para PLA estándar variando los pesos moleculares del polímero de 4.500 a 9.100 g/mol. El impacto de los grupos hexilo flexibles sobre la temperatura de transición vítrea y otras propiedades físicas en comparación con el PLA estándar son obvios. La  $T_g$  se podría reducir aún más aumentando el número de grupos hexilo en el polímero, como se muestra para PdiHLA de 4.500 g/mol con una  $T_g$  de -42°C, que es 25°C menor que para el láctido análogo sustituido con monohexilo. Debido a su baja  $T_g$ , los poli(láctidos sustituidos con hexilo) se encuentran en un estado gomoso viscoso a temperatura ambiente. Para las aplicaciones médicas previstas por inyección, la viscosidad para estos polímeros se puede controlar seleccionando el peso molecular apropiado, como se muestra en la Figura 5. También es posible adaptar el número de grupos secundarios hexilo a lo largo de la cadena principal del polímero, por ejemplo, en copolímeros aleatorios con PLA. El PmHLA se comportó típicamente como un fluido newtoniano con una velocidad de cizalla que varió de 0,1 a 10 s<sup>-1</sup>, y se observó un comportamiento de adelgazamiento por cizalla por encima de este valor, como es conocido de muchos polímeros. En cuanto al dominio newtoniano, la viscosidad ( $\eta_0$ ) varió de 140 a 4.850 Pa.s a 25°C y de 45 a 720 Pa.s a 37°C al aumentar el peso molecular  $M_n$  de 2.800 a 9.100 g/mol. El PdiHLA muestra el mismo comportamiento que el PmHLA bajo velocidad de cizalla, pero la viscosidad newtoniana con 40 Pa.s fue significativamente menor que la observada para el PmHLA con 715 Pa.s a 25°C para un  $M_n$  de aproximadamente 4.500 g/mol (véase la Tabla 7). Esto se puede explicar por la flexibilidad creciente de todo el polímero aportada por el mayor número de grupos secundarios hexilo hidrófobos. En conclusión, las propiedades físicas o la "inyectabilidad" de los poliláctidos sustituidos con hexilo se pueden modular y afinar variando el peso molecular o el número de grupos hexilo en estos poliláctidos.

Tabla 7. Condiciones de reacción (100°C) y características de PLA, PmHLA y PdiHLA.

Monómero	Disolvente	Tiempo	DP		$M_n$	$M_w$	$M_w/M_n$	$T_g$	$\eta_0$ [25°C]
			de ROP	(h)					
D,L-LA	Tol.	1,5	35	34	4.820	6.510	1,35	38	vítreo
D,L-LA	Tol.	1,5	50	48	7.200	9.200	1,28	40	vítreo
D,L-LA	Tol.	1,5	70	68	9.000	11.800	1,31	41	vítreo
mHLA	Masa	1,5	30	28	4.800	6.000	1,25	-17	715
mHLA	Masa	2	45	41	7.500	9.000	1,20	-12	3.500
mHLA	Masa	3	60	59	9.100	12.070	1,32	-10,5	4.850
diHLA	Masa	4	25	20	4.500	5.620	1,25	-42	40

#### Estudios de degradación

Para el propósito de los sistemas de administración de fármacos inyectables, se investigó la degradabilidad de los nuevos poli(láctidos sustituidos con hexilo). Debido a los grupos secundarios hexilo, estos poliláctidos nuevos son mucho más hidrófobos que un PLA estándar comparable y causan diferencias en la degradación del PLA. Además, la velocidad de degradación y el mecanismo de degradación tienen una influencia importante sobre el perfil de liberación del fármaco. A continuación, los autores de esta invención presentan los resultados de los estudios de degradación de PmHLA y PLA en condiciones fisiológicas.

El mecanismo de degradación de PmHLA y PLA de pesos moleculares comparables se investigó en términos de pérdida de peso molecular y de peso en función del tiempo en tampón fosfato pH 7,4 a 37°C. Los resultados se

muestran en las figuras 6A-C. Independientemente del peso molecular inicial elegido de los polímeros, el perfil de disminución de peso molecular para PmHLA fue similar al del PLA estándar. Se podría esperar que los grupos hexilo en el PmHLA disminuyeran la velocidad de hidrólisis de los enlaces éster, debido a su mayor impedimento estérico y a una posible protección hidrófoba frente al agua y sus iones de hidroxilo. Pero, de hecho, la velocidad de degradación fue ligeramente mayor para el PmHLA, lo que se puede explicar por el estado físico de los polímeros a 37°C. En este caso, el PLA es un polímero rígido vítreo ( $T_g$  40°C) mientras que el PmHLA está en un estado gomoso viscoso ( $T_g \sim -15^\circ\text{C}$ ). Éste último estado favorece la penetración del agua en la matriz polimérica, lo cual es descrito también por Ye *et al.*, (1997) que da lugar a una mayor velocidad de hidrolización.

Debido a la ROP en presencia de alcohol bencílico como iniciador, los poliláctidos sintetizados llevan grupos terminales de éster bencílico. El PmHLA se sintetizó alternativamente con agua como iniciador para obtener los poliláctidos análogos con grupos carboxilo terminales para investigar el impacto de estos grupos ácidos sobre la velocidad de degradación. Como se muestra en la Figura 6A no se observó ninguna diferencia en el perfil de degradación de los PmHLA terminados en éster bencílico y los terminados en carboxilo.

Siguiendo la degradación durante todo el período de tiempo de siete semanas, el proceso de degradación podría dividirse en dos fases. En las primeras semanas de degradación no se observó pérdida de masa y la disminución en el peso molecular fue rápidamente independiente del peso molecular de partida. En la segunda fase, el inicio de la pérdida de masa se produjo junto con una disminución más lenta del peso molecular. Esto es típico de un mecanismo de "erosión de matriz", en el que la hidrólisis se produce primero en la matriz polimérica interna con una escisión aleatoria de los enlaces éster debido a la absorción de agua, seguido de la difusión de los oligómeros pequeños formados fuera de la masa de polímero. Esto fue corroborado por el aspecto visual del polímero, que se hinchó en la primera fase de degradación debido a la absorción de agua. Este mecanismo de "erosión de matriz" es bien conocido para el poli(D,L-láctido) (Hakkarainen *et al.*, 1996; Grizzi *et al.*, 1995). Debido a un posible efecto hidrófobo fuerte de los grupos secundarios hexilo a lo largo de la cadena principal del polímero, también un mecanismo de "erosión de matriz" se podría considerar como conocido para los poli(orto-ésteres) hidrófobos (Gumy *et al.*, 1999). En conclusión para los PmHLA estudiados, el patrón de monosustitución y el número existente de grupos secundarios hexilo en la cadena principal de poliláctido, no tienen un efecto hidrófobo suficientemente fuerte como para hacerlos repelentes al agua y proteger la matriz polimérica interna frente a la hidrolización.

Los estudios de degradación mostraron además que con peso molecular más alto, los polímeros tenían un inicio más tardío de pérdida de peso (figuras 6A-C). A pesar de que ambos polímeros tenían un perfil de degradación similar en términos de disminución del peso molecular, la pérdida de peso del PLA se produjo antes que la del PmHLA. Este efecto podría muy probablemente ser debido a los residuos de degradación sustituidos con hexilo menos solubles en agua de los PmHLA, que se difunden menos bien desde la matriz polimérica interna a la fase acuosa externa.

Se realizaron más estudios de degradación a 60°C, una temperatura que está por encima de la  $T_g$  de ambos polímeros (Figura 7). Como se esperaba, las velocidades de degradación aumentaron fuertemente, pero ahora el PmHLA se degradó más lentamente que el PLA. Este resultado confirma la influencia anteriormente analizada del estado físico del polímero en el perfil de degradación. A 60°C, PmHLA y PLA están ambos en estado gomoso, y ahora la degradación más lenta del PmHLA se puede atribuir a la presencia e influencia de los grupos hexilo hidrófobos en el polímero. Esto se hace incluso más evidente cuando se compara la degradación de PmHLA con el doble numerado PdiHLA sustituido con hexilo del mismo  $M_n$  de aproximadamente 4.500 g/mol, como se muestra en la Figura 6A. Ambos polímeros están en un estado gomoso y la disminución del peso molecular fue mucho más lenta para el PdiHLA con un tiempo de latencia al comienzo y una meseta de peso molecular del 75% del  $M_n$  inicial en comparación con una meseta del 45% del PmHLA. El PdiHLA no mostró apenas degradabilidad, ni a temperaturas más altas.

La identificación de los productos de degradación es crucial en la perspectiva de los problemas de toxicidad para un uso potencial de estos poliláctidos sustituidos con hexilo como sistemas de administración de fármacos inyectables en el cuerpo humano. Los compuestos de degradación presentes en la fase acuosa se analizaron mediante ionización por electrospray/espectrometría de masas (EIS/MS). Se determinó el espectro de residuos de PmHLA después de 48 horas de degradación a 85°C. Se eligió una temperatura mayor para acelerar la degradación. Todos los picos de peso molecular se identificaron como oligo-ésteres de diferentes tamaños que surgen de la hidrólisis de los enlaces éster del PmHLA (Tabla 8). El espectro obtenido después de 60 horas de tiempo de degradación reveló la presencia únicamente de los picos de peso molecular del ácido 2-hidroxiocetanoico 2 ( $M = 159$ ) y ácido láctico ( $M = 89$ ). Ambos compuestos se usaron inicialmente para la síntesis de estos polímeros, por lo cual el ácido láctico es un compuesto natural no tóxico presente en el cuerpo humano y el ácido 2-hidroxiocetanoico está aprobado por la FDA para aplicaciones tópicas (Hall y Hill, 1986).

Tabla 8. Estructuras y asignación de pesos moleculares para los productos de degradación de PmHLA.

estructura	Pico	pico+1 <sup>a</sup>
I	89	90
II	159	160
III n=1	231	232
III n=2	445	446
III n=3	659	660
III n=4	873	874
III n=5	1087	1088
IV n=1	303	304
IV n=2	517	518
IV n=3	731	732
IV n=4	945	946
V n=1	373	374
V n=2	587	588
V n=3	801	802
V n=4	1015	1016
V n=5	1229	1230

<sup>a</sup> Los pesos moleculares reales son los pesos moleculares pico más el peso atómico de un protón (polarización negativa).

Liberación de tetraciclina

5 El hidrocloreto de tetraciclina (TH) y la base libre de tetraciclina (TB) se sometieron a ensayo como un fármaco modelo para los estudios de liberación de los poliálctidos sustituidos con hexilo. Este antibiótico de amplio espectro se ha usado ampliamente en la medicina humana. Recientemente, Heller y Gurny lo aplicaron con éxito en los poli(orto-ésteres) semisólidos hidrofobos (POE) en sistemas de administración de fármacos inyectables para el tratamiento de enfermedades periodontales (Schwach-Abdellaoui *et al.*, 2001a; Schwach-Abdellaoui *et al.* 2001b)<sup>1</sup>. En este caso, las investigaciones con clorhidrato de tetraciclina (TH) deberían posibilitar la fácil comparación con los resultados previos de los autores de los estudios de POE y evaluar las similitudes y diferencias para estos dos tipos de polímeros hidrófobos

15 El PmHLA cargado con TH (10% p/p) se preparó simplemente por disolución del polímero y el fármaco en THF/metanol seguido de secado al vacío. Se seleccionó un PmHLA con un peso molecular de  $M_n = 4.500$  g/mol, debido a su baja viscosidad y uso potencial como un sistema de administración de fármacos inyectables. Se preparó PLA cargado con tetraciclina del mismo peso molecular como control. El análisis de GPC se realizó después de la incorporación de tetraciclina para verificar la estabilidad inicial de los polímeros cargados con fármaco. Los pesos moleculares se mantuvieron constantes a 37°C, no se pudo observar degradación alguna del polímero posiblemente debido a la naturaleza ácida del TH. El perfil de liberación de la tetraciclina tanto para el PmHLA como para el PLA se muestra en la Figura 8. La liberación de TH fue más rápida desde PmHLA que desde PLA, y mucho más alta en el caso de ambos polímeros en los primeros 6 días que en los días posteriores. Curiosamente, la cantidad total de TH liberado fue mayor desde el PmHLA (45% del TH inicial cargado) que desde el PLA estándar (23%), aunque los polímeros tuvieron la misma velocidad de degradación (Figura 6A). Los autores de la invención atribuyen esto a la más fácil difusión de TH desde la matriz en masa del PmHLA a la fase externa y al medio de degradación acuoso, debido al estado gomoso viscoso del PmHLA en comparación con el estado rígido del PLA a 37°C. También se realizaron estudios de liberación comparables con base libre de tetraciclina (TB). La cantidad de TB liberada fue nuevamente más alta desde PmHLA que desde PLA. Para ambos polímeros, las cantidades de TB liberadas fueron mucho menores que en el caso de TH. La base libre de tetraciclina (TB) es mucho menos soluble en agua que el hidrocloreto (TH) correspondiente, por lo que la difusión con agua desde la matriz interna del polímero a la fase

- externa es más lenta. La cantidad total de TH inicialmente cargada en los polímeros no se recuperó por completo después de la liberación. De hecho, se pudo demostrar que el TH se degradó parcialmente en el epímero 4-epitetraciclina menos activo. En todos los análisis HPLC de los medios de liberación se encontró la señal de este subproducto además del TH activo. Se señaló previamente que el TH se degradó rápidamente en condiciones ácidas dando lugar a aproximadamente el 50% de la forma de epímero (Schwach-Abdellaoui *et al.*, 2001). Por lo tanto, es probable que también en este caso el TH se degrade dentro de la matriz polimérica, la cual se encuentra en un medio ácido mientras tiene lugar la degradación del polímero. La proporción liberada del TH activo de uso médico en comparación con 4-epitetraciclina fue sistemáticamente más alta para el PmHLA que para el PLA estándar.
- En conclusión, la liberación del fármaco TH desde el PmHLA con su mayor velocidad y mayor cantidad total de TH activo es favorable en comparación con PLA. Curiosamente, el perfil de liberación de TH procedente del PmHLA es un 45% mejor que el descrito para las fibras comerciales Actisite, que se carga con un 25% de TH y libera aproximadamente 30% de TH activo en 14 días (Schwach-Abdellaoui *et al.*, 2001).
- En este ejemplo, los autores de la invención presentan la síntesis controlada y las propiedades de nuevos poli(láctidos sustituidos con hexilo) (PHLA). Los grupos secundarios hexilo a lo largo de la cadena principal del polímero PLA tienen un fuerte impacto sobre las propiedades físicas en términos de temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) y viscosidad. Estos valores se pueden adaptar fácilmente ajustando el peso molecular de los polímeros. El poli(láctido sustituido con monohexilo) (PmHLA) presentado muestra baja viscosidad y es adecuado para sistemas de administración de fármacos inyectables. Dado que estos nuevos polímeros hidrófobos basados en poliláctido se sintetizan mediante polimerización por apertura de anillo (ROP), se puede lograr un ajuste fino de este parámetro ajustando el número de grupos secundarios hexilo, eligiendo la relación apropiada de monómero de láctido de monohexilo y D,L-láctido para los copolímeros resultantes. Además, los grupos terminales funcionales de estos polímeros nuevos se pueden usar para agregar y construir estructuras moleculares avanzadas con funcionalidades adicionales necesarias para sistemas optimizados de administración de fármacos.
- En condiciones fisiológicas, el mecanismo de degradación del PmHLA se puede describir como "erosión de matriz" y la velocidad de degradación es similar a la del PLA estándar. Los estudios de liberación inicial de hidrocloreto de tetraciclina (TH) y base libre de tetraciclina (TB) como fármacos modelo mostraron una liberación aún mejor de la forma activa de tetraciclina procedente del PmHLA que del análogo PLA.
- Se están llevando a cabo investigaciones adicionales sobre diferentes poli(láctidos sustituidos con alquilo), también en combinación de copolímeros con polímeros de PLA/PLGA establecidos en diversas composiciones y estructuras macromoleculares. El desarrollo y la optimización de estos polímeros basados en poliláctido sustituidos hidrófobos para diferentes aplicaciones médicas se presentarán en un futuro próximo.

#### Ejemplo 4

- Nuevos copolímeros de bloque anfífilos de metoxi poli(etilenglicol)-poli(láctido sustituido con hexilo) como vehículos de fármacos hidrófobos

- Este ejemplo presenta nuevos copolímeros de bloque anfífilos de metoxi-poli(etilenglicol)-poli(láctidos sustituidos con hexilo) que se sintetizaron mediante polimerización por apertura de anillo (ROP) de láctido sustituido con mono y dihexilo (mHLA y diHLA) en masa a 100°C en presencia de 2-etilhexanoato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) como catalizador y metoxi-poli(etilenglicol) (MPEG) como iniciador. Se obtuvieron copolímeros de MPEG-PmHLA y MPEG-PdiHLA de pesos moleculares predecibles y polidispersidades estrechas, como se muestra mediante  $^1\text{H}$  NMR y GPC. Los experimentos de DSC mostraron que el copolímero de bloque de MPEG-PHLA presenta una microestructura de masa que contiene dominios de MPEG separados de los dominios de PHLA. Las micelas se prepararon con éxito a partir de estos copolímeros de bloque, con tamaños que variaron de 30 a 80 nm. Como se esperaba, se descubrió que la concentración micelar crítica (CMC) disminuía con el aumento del número de grupos hexilo en el bloque de poliéster (MPEG-PLA>MPEG-PmHLA>MPEG-PdiHLA) para copolímeros de la misma composición y peso molecular, permitiendo visualizar estas micelas como vehículos de fármacos en condiciones diluidas. El aumento de la hidrofobicidad del núcleo de la micela por el mayor número de grupos hexilo en la cadena del PLA se evidenció por los experimentos de absorbancia del rojo Nilo, al constatar que se incorporaron mayores cantidades del colorante en las micelas. Estos nuevos copolímeros anfífilos en estado micelar son de gran interés para cargas de fármacos hidrófobos optimizados, como se mostró con el fármaco modelo griseofulvina.

- Debido a sus propiedades seguras y biodegradables, los copolímeros de bloque anfífilos de PEG-PLA o PEG-PLGA se han estudiado ampliamente en las últimas décadas como vehículos de fármacos (Kataoka *et al.*, 2001; Yasugi *et al.*, 1999; Riley *et al.*, 2001; Lin *et al.*, 2003), en particular recientemente para la administración de medicamentos contra el cáncer (Yoo y Park, 2001; Zhang *et al.*, 2005). Dichos copolímeros di-bloque pueden autoensamblarse en un medio acuoso para formar micelas esféricas (~50 nm) con un núcleo formado por los segmentos de poliláctido hidrófobos y una envoltura circundante que consiste en las cadenas de PEG hidrófilo. Este último estabiliza las superficies en sistemas acuosos y garantiza una larga vida media en el compartimiento de sangre debido a la interacción reducida con los componentes biológicos (Gref *et al.*, 1995). Muchos fármacos hidrófobos potenciales se pueden quedar atrapados fácilmente en el núcleo de estas micelas, pero las cargas de

fármacos a menudo son bajas y deben mejorarse para que sean eficientes en aplicaciones médicas. Los autores de la invención describieron recientemente el potencial de los nuevos poli(láctidos sustituidos con hexilo) PHLA como una alternativa al PLA convencional con respecto a la liberación, la degradabilidad y la inyectabilidad de fármacos (Trimaille *et al.*, 2004; véase también los ejemplos anteriores). El uso de estos PLA hidrófobos sustituidos con alquilo con PEG puede ser interesante para la administración de fármacos debido a sus tamaños de micela, cargas de fármaco y degradabilidad. Los autores de la invención describen en la misma, la síntesis y caracterización de estos nuevos copolímeros de bloque anfífilicos, así como la preparación y propiedades de las micelas en términos de la capacidad de encapsulación de un fármaco hidrófobo (griseofulvina). Los resultados se analizan y se comparan con los copolímeros de di-bloque de PLA-PEG estándar, de mismos pesos moleculares y composición.

- 5
- 10 **Materiales:** Todos los materiales en este caso se prepararon como se describe en el EJEMPLO 1.

Síntesis de monómero: Todos los monómeros sintetizados se prepararon como se describe en el EJEMPLO 1.

Síntesis y caracterización de polímeros: Todos los polímeros sintetizados se prepararon y caracterizaron como se describe en los EJEMPLOS anteriores.

Preparación y caracterización de micelas

- 15 Se disolvieron 20 mg de copolímero purificado y diferentes cantidades de GF en 2 mL de acetona. La disolución se añadió gota a gota (1 gota/3 s) en 4 mL de agua Milli-Q con agitación. La acetona y una parte del agua se eliminaron a presión reducida para alcanzar una concentración típica de micela de 5,2 mg/mL.

El tamaño medio de las micelas se determinó mediante dispersión cuasi-elástica de luz (QELS) con un ángulo de dispersión de 90°C a 25°C usando un Zetasizer Malvern 3000HS (UK), provisto de un láser He-Ne (633 nm).

- 20 Experimentos de absorbancia de rojo Nilo en micelas en blanco (sin GF): se añadieron 20 µL de una disolución madre de rojo Nilo (0,97 mg/mL de THF/acetona 1/2) a 1,5 mL de disoluciones de micelas de cada copolímero (MPEG -PLA, -PmHLA, -PdiHLA de mismo  $M_w$  y composición) de una concentración dada (2,1 mg/mL). Una disolución de PEG (2,1 mg/mL de agua), y agua pura (en lugar de disoluciones de micelas) también se incubaron con rojo Nilo, como referencias. Las disoluciones se equilibraron en la oscuridad durante la noche, con la eliminación de THF y acetona. Los espectros UV visibles de cada disolución se registraron a 450-650 nm y se corrigieron con las micelas en blanco correspondientes preparadas sin rojo Nilo.

- 25
- 30 Determinación de la concentración micelar crítica (CMC) (micelas en blanco): Las mediciones de fluorescencia se llevaron a cabo con rojo Nilo para determinar la CMC. Se prepararon diferentes diluciones a partir de la disolución madre de micelas de 5 mg/mL para obtener muestras con una concentración que varió de 0,0001 a 1 mg/mL. A continuación, se añadieron 2 µL de una disolución madre de rojo Nilo en acetona (0,97 mg/mL) a 200 µL de cada muestra, y se evaporó la acetona. Las mediciones de fluorescencia se realizaron usando un lector de microplacas Safire (Tecan) en una placa de 96 pocillos. Los espectros de emisión se registraron de 560 a 750 nm usando  $\lambda_{exc} = 550$  nm. La CMC se determinó en el punto de inflexión en los gráficos que representan la longitud de onda de emisión máxima en función de la concentración de copolímero, como fue descrito previamente por Coutinho *et al.*, (2002).

- 35
- Mediciones de los niveles de GF por HPLC

Las disoluciones micelares se centrifugaron a 6.000 g durante 7 minutos para eliminar la GF no atrapada. A continuación, se disolvieron 100 µL en 900 µL de acetonitrilo para destruir las micelas y analizar la GF que estaba encapsulada. El sistema HPLC consistía en una bomba (Waters 600E controller), un autoinyector (Waters 717 plus autosampler), un detector de UV (Waters 2487) y un integrador (software Millennium, de Waters). La columna utilizada fue Nucleosil 100-5 C18 (Macherey-Nagel® GmbH & Co., Düren, Alemania) con 5 µm de tamaño de partícula, 250 mm de longitud y 4 mm de diámetro interno. La fase móvil fue una mezcla de disolución de dihidrogenofosfato de potasio 45 mM (en agua Milli-Q) y acetonitrilo (45% en volumen). Se usó ácido pirofosfórico para dar un pH de 3. Se usó un caudal de 1 mL/min. La disolución se desgasificó con helio antes de su uso. Se prepararon disoluciones estándar de GF en agua/acetonitrilo (1/9) de concentraciones que variaron de 2 a 18 µg/mL para la calibración. El tiempo de retención típico de GF fue de 9,5 minutos monitoreado a 293 nm. Se verificó que los copolímeros PEG-P(H)LA no causaron interferencia a esta longitud de onda.

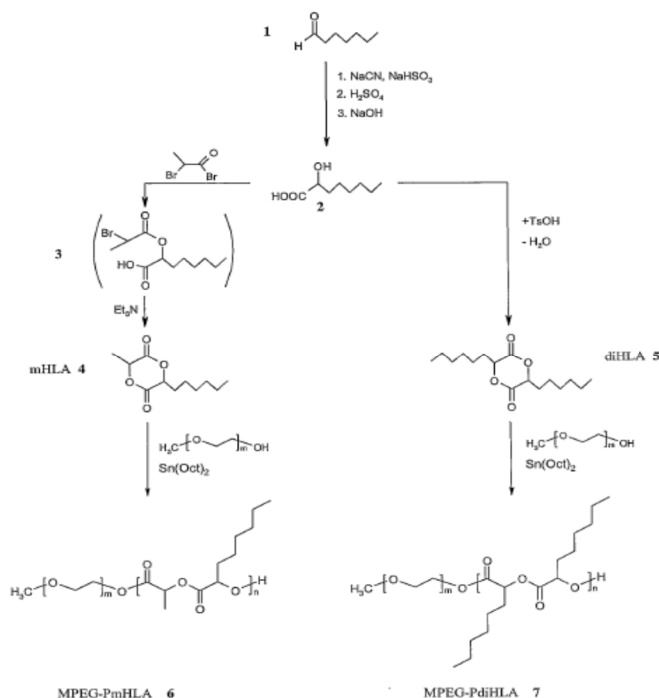
- 40
- 45
- Síntesis y caracterización del PEG-PHLA anfífilico.

En el trabajo previo de los autores de la invención, éstos describieron la síntesis y la polimerización con apertura de anillo de nuevos monómeros de láctido sustituido con alquilo para el diseño de materiales de poliláctido funcionalizados (Trimaille *et al.*, 2004). Los autores de la invención se centraron particularmente en el láctido sustituido con mono y dihexilo (mHLA y diHLA, respectivamente), que dio lugar, después de la polimerización por apertura de anillo, a nuevos polímeros biodegradables con propiedades físicas interesantes en comparación con PLA/PLGA tradicional. En este caso, se presentan estudios sobre el potencial de estos poliláctidos hidrófobos en combinación con PEG como nuevos copolímeros de bloque anfífilicos. La síntesis de mHLA se basa en una reacción "one-pot" de ácido 2-hidroxiocetanoico 2, fácilmente sintetizado a gran escala a partir de heptanal 1, con bromuro de

- 50
- 55

2-bromopropionilo que da lugar a un éster intermedio 3, que experimenta un cierre de anillo después de cambiar a condiciones de reacción básica con trietilamina (Esquema 5). El diHLA 5 se sintetizó mediante la reacción de condensación sencilla del ácido 2-hidroxiocetanoico con ácido p-toluensulfónico en un aparato Dean-Stark. Los copolímeros di-bloque de MPEG-PmHLA 6 y MPEG-PdiHLA 7 se sintetizaron mediante polimerización por apertura de anillo de mHLA y diHLA, respectivamente, en masa a 100°C usando 2.000 g/mol de metoxi-PEG-OH (DP~45, referido como MPEG2) como iniciador y el catalizador Sn(Oct)<sub>2</sub> aprobado por la FDA (relación en moles Sn(Oct)<sub>2</sub>/MPEG = 0,5), como se describe en el Esquema 5. Tanto el iniciador como el catalizador se usaron como disoluciones madre en THF, y el disolvente se eliminó del matraz de reacción al comienzo de la polimerización. El D,L-láctido se polimerizó en las mismas condiciones que una referencia.

10 Esquema 5



Los resultados de la ROP de las diferentes láctidos se presentan en la Tabla 9. En primer lugar, la ROP se realizó con un DP diana de 15 tanto para el mHLA como para el D,L-láctido. El tiempo de polimerización de 1 hora pareció suficiente para alcanzar una conversión casi completa para el D,L-láctido (95%). La conversión obtenida para el mHLA después del mismo tiempo de polimerización fue un poco menor (84%, resultados no mostrados), debido al impedimento estérico provocado por los grupos secundarios hexilo. Por lo tanto, la ROP del mHLA se realizó durante 1,5 horas y la conversión fue casi completa (94%). Un tiempo de polimerización de 1,5 horas fue también suficiente para alcanzar una conversión aceptable del mHLA para un DP diana de 30 (90%). Se requirió un tiempo prolongado de 4 horas para obtener una buena conversión (> 90%) para el diHLA aún más impedido. A continuación, los copolímeros se denominarán MPEG2-PLA3, MPEG2-PHLA3 y MPEG2-PHLA5, respectivamente (MPEGx-P(H)LAy, en donde x e y representan el M<sub>n</sub> de los bloques MPEG y P(H)LA en kg/mol, respectivamente).

Tabla 9: Características de los copolímeros obtenidos por ROP de los diferentes láctidos con 2.000 g/mol de MPEG como iniciador (en masa, 100°C)

Nombre	Monómero	Tiempo (h)	Láctido Diana	Láctido Espe.	DP	Conv. de láctido (%)	PEG/PHLA (% en peso)		M <sub>n</sub> (g/mol)	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
							alim.	esper.		
MPEG2-PLA3	D,L-LA	1	15	15	15	95	48/52	42/58	4.800	1,18
MPEG2-PmHLA3	mHLA	1,5	15	13	13	94	38/62	39/61	5.050	1,18
MPEG2-PmHLA5	mHLA	1,5	30	27	27	90	24/76	28/72	7.100	1,17
MPEG2- PdiHLA3	diHLA	4	20	12	12	>90	26/74	38/62	4.750	1,29

Todos los pesos moleculares de los copolímeros fueron similares a los esperados, con polidispersidades estrechas (M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub>~1,15), lo que indica que las polimerizaciones estaban bien controladas. El cambio en el tiempo de retención

observado por análisis de GPC para MPEG-PmHLA en comparación con MPEG mostró que el "macroalcohol" de MPEG inició bien de polimerización. Como ejemplo para la caracterización del polímero, se determinó el espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el copolímero de MPEG-PHLA después de la purificación por precipitación en hexano. Tanto los picos de protones de MPEG como los de láctido se pudieron identificar claramente, y la composición del copolímero se podría deducir a partir de las integrales de los picos de los protones de  $\text{CH}_2$  del PEG y los protones de metino del láctido de hexilo. También se determinó el espectro de  $^1\text{H-NMR}$  de MPEG2-PmHLA3. Las composiciones se aproximaron a las esperadas (Tabla 9), confirmando que las ROP estaban bien controladas.

#### Análisis de la microestructura del copolímero por DSC

Los experimentos de DSC se realizaron en copolímeros de MPEG-PHLA para elucidar la microestructura del copolímero y los resultados se muestran en la FIG. 9 para el caso de los copolímeros de MPEG-PmHLA. Como referencia, se analizaron ambos homopolímeros, el PmHLA5 y el MPEG2. El PmHLA5 es un polímero amorfo que muestra una baja  $T_g = -16^\circ\text{C}$ , mientras que el MPEG2 es altamente cristalino, mostrando un pico de fusión  $T_m = 56^\circ\text{C}$ . Los espectros DSC de los copolímeros de bloque MPEG-PHLA mostraron características clásicas de ambos homopolímeros, demostrando que el copolímero presenta una microestructura de masa que contiene dominios de MPEG segregados de dominios de PmHLA. Sin embargo, el cambio tanto en la temperatura de fusión como en la de transición vítrea, en comparación con los homopolímeros, muestra que existen interacciones entre ambas cadenas de polímero. Se pueden atribuir a su enlace covalente, lo que limita la movilidad del MPEG así como de las cadenas de PmHLA. Al aumentar la longitud de la cadena del PmHLA en el copolímero de bloque, la temperatura de fusión se desplazó a valores más bajos (de  $56^\circ\text{C}$  a  $36^\circ\text{C}$ ), junto con una disminución en la intensidad pico. Esto demuestra una cristalinidad menos pronunciada en el copolímero de bloque en comparación con el homopolímero de MPEG. La  $T_g$  de los copolímeros ( $-12,5$  y  $-13^\circ\text{C}$ ) se incrementó ligeramente junto con la del homopolímero de PmHLA ( $-16,2^\circ\text{C}$ ), lo que también es probablemente debido a una movilidad reducida de los segmentos de PmHLA cuando se incorporan en el copolímero, como se analizó previamente.

El análisis DSC para el copolímero MPEG2-PdiHLA3 mostró típicamente el mismo perfil que el copolímero MPEG-PmHLA con una  $T_m$  de  $38^\circ\text{C}$  y una  $T_g$  de  $-42^\circ\text{C}$  (la  $T_g$  del homopolímero PdiHLA de  $M_n = 5.600$  g/mol es de  $-47^\circ\text{C}$ , como se describió anteriormente (Trimaille *et al.*, 2004).

#### Preparación y caracterización de micelas

La naturaleza anfílica de los copolímeros dibloque, que consisten en un P(H)LA hidrófobo y un segmento de PEG hidrófilo, proporciona la oportunidad de formar micelas en agua con un núcleo de PLA y una cubierta de PEG. Se usaron copolímeros de MPEG2-PLA3, MPEG2-PLA3, MPEG2-PLA3, con el mismo peso molecular ( $\sim 5000$  g/mol) y composición (PEG/PLA  $\sim 40/60$  en % en peso) para la preparación de micelas. Las micelas poliméricas se prepararon mediante un método de precipitación directa usando acetona (Yoo y Park, 2001). Esta última se retiró a presión reducida después de la preparación de la micela. El tamaño medio de las micelas se determinó mediante mediciones QELS a  $90^\circ\text{C}$  y los resultados se presentan en la Tabla 10 (columna 0 mg/g). Las micelas más pequeñas se observaron en el copolímero de MPEG2-PdiHLA3 con un diámetro medio de 30 nm en comparación con aproximadamente 70 nm de los análogos MPEG2-PLA3 y MPEG2-PmHLA3. Esto se puede explicar por la mayor hidrofobicidad del bloque de poliláctido cuando aumenta el número de grupos hexilo a lo largo de la cadena, favoreciendo una contracción más fuerte tras la adición del agua, como el no disolvente, durante la preparación de la micela. Cabe señalar que el índice de polidispersidad obtenido por QELS fue bastante alto ( $> 0,2$ ). De hecho, un análisis multimodal mostró la presencia de pocos agregados (400-700 nm) que contribuyen al aumento de la polidispersidad. Estos agregados se pueden eliminar fácilmente por filtración.

Tabla 10: Tamaño medio (determinado por mediciones de dispersión cuasi-elástica de luz, por triplicado) de las micelas en blanco y cargadas con GF preparadas a partir de los diferentes copolímeros.

Copolímero	Tamaño medio en nm ( $PI^a$ )			
	0 mg/g <sup>b</sup>	10 mg/g <sup>b</sup>	30 mg/g <sup>b</sup>	40 mg/g <sup>b</sup>
MPEG2-PLA3	63,9±1,2 (0,50)	70,0±0,5 (0,53)	79,2±0,1 (0,50)	19,3±0,1 (0,10)
MPEG2-PmHLA3	77,4±0,6 (0,60)	50,5±0,1 (0,47)	30,4±0,7 (0,30)	43,5±1,1 (0,31)
MPEG- PdiHLA3	29,1±0,2 (0,26)	52,7±0,4 (0,51)	32,5±0,6 (0,33)	39,4±0,4 (0,37)

<sup>a</sup> Polidispersidad ( $\mu_2/\Gamma^2$ ) proporcionada por la dispersión cuasi-elástica de luz.

<sup>b</sup> cantidad introducida de GF en miligramos por gramo de copolímero para la preparación de micelas.

Con el fin de caracterizar aún más las propiedades de las micelas formadas a partir de estos nuevos copolímeros anfílicos basados en PHLA en comparación con los preparados de MPEG-PLA estándar, se llevaron a cabo experimentos de incorporación por sonda de rojo Nilo. La longitud de onda de absorción máxima de este colorante

está fuertemente influenciada por su medio hidrófobo, como ya indicó Davis *et al.*, (1966). La disolución de rojo Nilo en cada disolución micelar (2,1 mg/mL), y las mezclas se agitaron lentamente durante 24 horas. Las disoluciones micelares se volvieron rápidamente rojizas como resultado de la difusión del rojo Nilo en el núcleo de las micelas, mientras que las disoluciones de control con PEG puro y agua pura permanecieron incoloras. Los espectros UV-visibles se registraron para MPEG2-PLA3, MPEG2-PmHLA3 y MPEG2-PdiHLA3. La máxima absorción de longitudes de onda cambia de 545 nm a 540 nm y 535 nm, respectivamente, lo que indica claramente que la polaridad de la micela está disminuyendo como resultado de la densidad creciente de grupos hexilo en la cadena de PLA. Además, la absorbancia de rojo Nilo fue mayor con un número creciente de grupos hexilo en el poliéster, lo que demuestra que se incorporaron mayores cantidades de la molécula hidrófoba de rojo Nilo al núcleo de la micela. La casi ausencia de absorbancia observada para la muestra preparada con PEG puro confirmó que el rojo Nilo no tiene afinidad con el bloque hidrófilo de PEG, y es sólo para observar en combinación con el bloque hidrófobo de P(H)LA, que se concentra en el núcleo de la micela.

Las concentraciones micelares críticas (CMC) se determinaron usando rojo Nilo como una sonda fluorescente. Basándose en el hecho de que esta molécula es casi insoluble en agua y se solubiliza sólo en la región hidrófoba de las micelas, se puede observar una intensa fluorescencia tan pronto como se forman las micelas, como se muestra en la Figura 10B. En este caso la máxima intensidad de fluorescencia se presenta en una función de la concentración de polímero. La CMC se podría determinar con precisión en el punto de inflexión del gráfico de la longitud de onda de emisión máxima en función de la concentración del polímero (Figura 19A), un método desarrollado por Coutinho *et al.*, (2002). Como se esperaba, la CMC determinada para MPEG2-PmHLA3 y MPEG2-PdiHLA3 fue ligeramente menor con 8,5 y 8 mg/mL, respectivamente, en comparación con el MPEG2-PLA3 análogo con 10 mg/L, debido al aumento de la hidrofobicidad del segmento P(m/di)HLA3. Estos bajos valores de CMC permiten prever el uso de estas micelas nuevas como vehículos de fármacos en condiciones muy diluidas.

La naturaleza hidrófoba reforzada del núcleo micelar del PLA sustituido con hexilo en comparación con el PLA estándar puede ser especialmente interesante para cargas de fármacos hidrófobos optimizados. Para este propósito, se investigó la incorporación de griseofulvina (GF) en estas micelas nuevas. El procedimiento para preparar las micelas cargadas con GF fue el mismo que para las muestras en blanco, excepto que la GF se disolvió con el copolímero en acetona antes de la adición en la fase acuosa. Después de eliminar la acetona, el GF no atrapado fue insoluble en agua y se eliminó fácilmente por centrifugación. Cualesquiera que sean las cantidades de GF utilizadas, el tamaño medio siempre estuvo comprendido en el intervalo de 30-80 nm. La cantidad de GF encapsulada en las diferentes micelas se evaluó mediante HPLC después de destruir las micelas por solubilización del copolímero en acetonitrilo. Como se muestra en la Figura 11, los niveles de GF cargada fueron mayores en las micelas con el núcleo más hidrófobo, cualquiera que sea la cantidad introducida de GF. Se observó una diferencia significativa entre las micelas basadas en PLA y las basadas en PmHLA y PdiHLA. Para las dos últimas, los niveles de GF encapsulada fueron relativamente similares.

Este ejemplo proporciona la síntesis y la caracterización de nuevos copolímeros anfífilos di-bloque MPEG-PHLA mediante ROP del láctido sustituido con monohexilo usando un PEG terminado en metoxi como iniciador y en presencia de Sn(Oct)<sub>2</sub> como catalizador. Se lograron pesos moleculares predecibles y distribuciones estrechas. Las propiedades físicas de los copolímeros se determinaron mediante DSC, que muestra la presencia de dominios amorfos y cristalinos que surgen de ambos homopolímeros. Las micelas (~40-90 nm) se prepararon con éxito a partir de estos copolímeros nuevos. Los experimentos de UV-visible con rojo Nilo mostraron una hidrofobicidad reforzada del núcleo de la micela al aumentar la densidad de los grupos hexilo en la cadena de poliéster, con un cambio observado en la longitud de onda de absorción máxima y mayores cantidades de rojo Nilo incorporado. La CMC fue muy inferior (8-8,5 mg/L) para las disoluciones basadas en el poliláctido sustituido con mono y dihexilo que la obtenida para aquellas basadas en el PLA convencional (10 mg/mL), y permiten visualizar el uso de estas micelas como portadores de fármacos en condiciones extremadamente diluidas. Esta hidrofobicidad reforzada del núcleo interno de la micela dio lugar a altas cargas de fármacos hidrófobos, como quedó demostrado para el fármaco modelo Griseofulvina. Finalmente, se debe señalar que la composición del copolímero y el peso molecular se pueden ajustar fácilmente gracias a la flexibilidad de la ROP, dependiendo de las propiedades finales requeridas para el material.

## Ejemplo 5

Síntesis y caracterización de nuevos poli(láctidos sustituidos con hexilo) en forma de estrella acrilados para la obtención de redes biodegradables semisólidas.

Las redes biodegradables basadas en PLA han recibido recientemente gran atención debido a su posible aplicación como materiales en cuestiones clave de ingeniería de tejidos y de administración de fármacos (Baralcat *et al.*, 1996; Kelly *et al.*, 2003). Por el momento, la mayoría de las redes biodegradables se basan en PLA en forma de estrella acrilados con posterior reticulación (Robson *et al.*, 1993; Helminen *et al.*, 2001). Los autores describen en este caso la posibilidad de adaptar las propiedades de dichas redes, basándose en el enfoque de los autores sobre la síntesis y la polimerización por apertura de anillo de nuevos láctidos sustituidos con alquilo, como ya se ha descrito (Trimaille *et al.*, 2004). Particularmente, los autores presentan en este caso la síntesis y caracterización de poli(láctidos sustituidos con monohexilo) en forma de estrella acrilados que da lugar a redes semisólidas de baja temperatura de transición vítrea.



El láctido sustituido con monohexilo (mHLA), cuya síntesis se describe (Trimaille *et al.*, 2005), se polimerizó en presencia de 1,1,1-tris(hidroxi metil)etano (TE) y pentaeritritol (PE) como iniciadores de alcohol multifuncionales para lograr estructuras en forma de estrella de 3 puntas y 4 puntas, respectivamente. El Sn(Oct)<sub>2</sub> aprobado por la FDA se utilizó como catalizador en una relación en moles de catalizador a iniciador de 0,25, y la ROP se realizó en condiciones convenientes en masa a 100°C. Los resultados se presentan en la Tabla 11. Se realizó una primera serie de polimerizaciones de mHLA dirigidas a un DP diana de 30 con TE (entrada 2) y PE (entrada 3). Las conversiones fueron casi completas (95%) después de 3 horas de reacción para ambos iniciadores, y se obtuvieron pesos moleculares predecibles y polidispersidades estrechas (M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub> <1,20). Como referencia, el D,L-láctido estándar se polimerizó en las mismas condiciones (excepto que se usó tolueno como disolvente) con TE y la conversión fue total (entrada 1). La polidispersidad ligeramente superior obtenida (M<sub>w</sub>/M<sub>n</sub> = 1.26) en comparación con la de mHLA (1,16) se puede atribuir al comienzo de las reacciones secundarias de transesterificación en la conversión completa (100%, Tabla 11).

Tabla 11: Características de los poli(láctidos sustituidos con monohexilo) en forma de estrella.

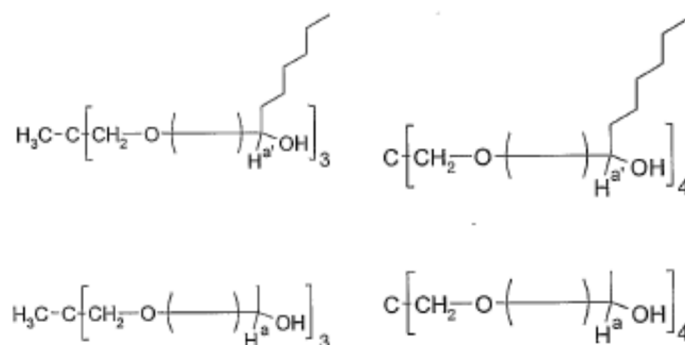
Entrada	Monómero	Iniciador	C/I	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Conv. (%)	DP		M <sub>n</sub> (g/mol)	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
							diana	medido <sup>b</sup>		
1	D,L-lac	TE	0,25	100 <sup>a</sup>	3	~100	30	29	5.090	1,26
2	mHLA	TE	0,25	100	3	95	30	31	5.810	1,16
3	mHLA	PE	0,25	100	3	95	30	n.d. <sup>c</sup>	6.500	1,19
4	mHLA	TE	0,25	100	5	85	60	38	7.700	1,24
5	mHLA	TE	0,25	100	5	60	120	39	6.950	1,31
6	mHLA	PE	0,25	100	5	85	60	n.d. <sup>c</sup>	6.880 <sup>a</sup>	1,49
7	mHLA	PE	0,25	100	5	72	120	n.d. <sup>c</sup>	7.770 <sup>a</sup>	1,35

<sup>a</sup> usando tolueno como disolvente

<sup>b</sup> por <sup>1</sup>H NMR

<sup>c</sup> no determinado debido a la superposición

Se usó <sup>1</sup>H NMR para afinar la estructura en forma de estrella de 3 puntas y 4 puntas de PmHLA (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) de DP 30, como se muestra a continuación.



Los espectros de <sup>1</sup>H NMR del PmHLA de DP diana 30 iniciados con TE y PE se presentan en las Figuras 23A-B, respectivamente. Se identificaron todos los picos, particularmente los grupos terminales CHOH y los singletes de CH<sub>2</sub> de los iniciadores TE y PE, que muestra que los últimos fueron eficaces en iniciar la polimerización y muestran la estructura en forma de estrella del polímero. Sin embargo, para las polimerizaciones iniciadas por PE, la superposición de estos picos no permitió el cálculo del DP (a partir de las integrales de protones CH<sub>2</sub> y metino). Para las polimerizaciones iniciadas por TE, el cálculo fue posible y el DP experimental obtenido estaba realmente muy cerca del esperado (Tabla 11). El singlete CH<sub>3</sub> (a aproximadamente 1 ppm) de este iniciador también se identificó claramente.

El control de la polimerización de mHLA con TE y PE se investigó aún más estableciendo mayores DP diana de 60 y 120 (Tabla 11, entradas 4-7), con un tiempo de polimerización de 5 horas. Se observó una pérdida en el control de la

5 polimerización, como se evidencia por los menores valores de PM y DP que los esperados y las mayores polidispersidades. Investigando con más detalles los cromatogramas GPC de los polímeros iniciados por TE y PE, se observaron picos estrechos y simétricos adecuados para un DP diana de 30, mientras que se observaron picos con un ligero hombro para mayores DP diana, lo que explica una mayor polidispersidad y un menor MW que el esperado. Sin embargo, este fenómeno fue menos marcado para las polimerizaciones iniciadas con TE que para aquellas iniciadas con PE, con un efecto "hombro" observado sólo para el DP diana más elevado 120 (para PE, se observó ambos DP 60 y 120). Esto se puede atribuir al hecho de que el alcohol TE fue adecuadamente soluble en el monómero fundido durante la polimerización mientras que PE fue insoluble en fundidos o disolventes como tolueno y THF. La iniciación con este último alcohol fue por lo tanto menos eficaz, y como resultado, todas las cadenas no se pudieron iniciar y propagar al mismo tiempo, como se requiere para un procedimiento de polimerización "viviente".

10 Con el objetivo de obtener redes biodegradables a partir de PmHLA, los grupos terminales de alcohol del polímero se acilaron luego mediante el uso de cloruro de acrililo, como se describe en el Esquema 6. El PLA en forma de estrella también se sometió a ensayo como una referencia. El rendimiento de acrilación se calculó mediante  $^1\text{H}$  NMR después de la purificación (mediante precipitación en MeOH) comparando las integrales de los picos de protones de vinilo con la del  $\text{CH}_2$  procedente del iniciador. Se obtuvo  $^1\text{H}$  RMN para el PmHLA en forma de estrella purificado antes y después de la acrilación en presencia de una gran cantidad excesiva de cloruro de acrililo (~75 eq., por grupo terminal de alcohol del polímero). El rendimiento de acrilación fue muy bueno (> 95%), y los valores de pesos moleculares y de polidispersidad fueron similares a los obtenidos antes de la acrilación (Tabla 12).

Esquema 6: reacción de acrilación del PmHLA en forma de estrella con 3 puntas

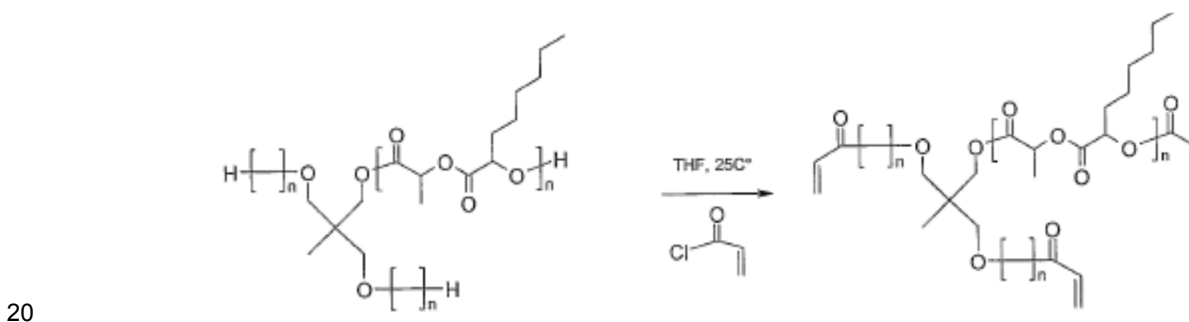


Tabla 12: Características de los polímeros PmHLA y PLA acrilados en forma de estrella (3 puntas)

	Rendimiento de acrilación (%)	$M_n$ (g/mol)	$M_w/M_n$
25 Acril. st-PLA	98	4.810	1,17
Acril. st-PmHLA	95	6.290	1,09

30 A continuación, se realizó la reticulación del polímero obtenido usando el iniciador AIBN convencional (10% en moles por dobles enlaces del polímero). Después de 1 h de reacción en THF a  $70^\circ\text{C}$ , se formó la red, como se ve en la mezcla sólida insoluble en el THF e hinchada por este disolvente. La temperatura de transición vítrea de la red obtenida ( $-20,5^\circ\text{C}$ ) fue significativamente diferente a las de st-PmHLA antes o después de la acrilación ( $-13,7$  y  $-14,2^\circ\text{C}$ ), lo que demuestra las nuevas propiedades de la red obtenida en comparación con el polímero en forma de estrella. Este trabajo muestra la posibilidad de obtener fácilmente redes biodegradables semisólidas.

35 El láctido sustituido con monohexilo se sintetizó como se describió previamente (Triinaille *et al.*, 2005). Se suministró D,L-láctido de Purac Biochem (Países Bajos) al vacío y se transfirió directamente a una caja de guantes para su almacenamiento. El 2-etilhexanoato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), el pentaeritritol (PE) y el 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (TE) se adquirieron de Aldrich (Buchs, Suiza) y el cloruro de acrililo y el  $\alpha,\alpha'$ -azoisobutironitrilo (AIBN) fueron de Fluka (Buchs, Suiza). PE y TE se secaron cuidadosamente al vacío antes de su uso. Los disolventes se secaron mediante métodos convencionales y se destilaron antes de su uso.

40 Síntesis de P(mH)LA en forma de estrella. Las polimerizaciones se realizaron típicamente con 1 g de monómero en masa (láctido sustituido con monohexilo) o en tolueno (D,L-láctido) en presencia de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  como catalizador y PE o TE como iniciador multifuncional (relación en moles  $\text{Sn}(\text{Oct})_2/\text{iniciador} = 0,25$ ). Un matraz de reacción que contenía una barra agitadora se dotó con un septo, se flameó a vacío y se colocó en una caja de guantes, donde se introdujo el monómero. En un procedimiento típico (para un grado de polimerización [DP] diana de 30), se calentaron 1,0 g de láctido sustituido con monohexilo (9,34 mmol) con 27,7 mg de TE hasta fundir, y se añadieron 120  $\mu\text{L}$  de disolución madre de  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  (0,20 g/mL en THF seco) en atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$ . En el tiempo de

reacción deseado, se extrajeron ~100 mg de la mezcla y la reacción se enfrió añadiendo THF no seco, seguido de precipitación en MeOH frío y secado a 40°C bajo vacío.

5 P(mH)LA en forma de estrella acrilado. El resto de la mezcla de reacción se enfrió añadiendo un gran exceso de cloruro de acrililo con respecto a los grupos terminales de alcohol del polímero (3 mL) en THF seco. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se añadió 1 mL de agua para hidrolizar el cloruro de acrililo restante. Los polímeros se precipitaron en metanol.

Reticulación del P(mH)LA en forma de estrella acrilado. El polímero acrilado se disolvió en THF con AIBN (10% en moles por dobles enlaces). La disolución se desgasificó con argón durante 30 minutos y luego se calentó a 70°C. La red se formó después de 1 h-1 h 30 (insolubilidad en THF).

10 Caracterización de los polímeros. Las conversiones de polimerización y el DP se determinaron mediante análisis de  $^1\text{H}$  RMN, y pesos moleculares y polidispersidades mediante cromatografía de permeación en gel (GPC). Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR se registraron en cloroformo deuterado con un espectrómetro Bruker (300 MHz). GPC se llevó a cabo en un cromatógrafo Waters, montado con 1-4 columnas Styragel HR (Waters) y conectado a un refractómetro diferencial Waters 410. El THF fue la fase continua y se usaron los poliestirenos de pesos moleculares conocidos:  
15 500, 2.630, 5.970, 9.100, 37.900, 96.400 g/mol (Tosoh Corporation) como muestras patrón de calibración.

El análisis térmico de los polímeros se realizó con un calorímetro diferencial de barrido (SSC/5200, Seiko Instruments). El calentamiento se realizó a un caudal de 10°C/min en nitrógeno y la temperatura se calibró con una muestra patrón de indio.

20 Todas las composiciones y/o métodos divulgados y reivindicados en la presente invención se pueden realizar y ejecutar sin una experimentación excesiva a la luz de la presente descripción. Aunque las composiciones y los métodos de esta invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden aplicar variaciones a las composiciones y/o métodos y en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en esta invención sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la misma. Más específicamente, será evidente que ciertos agentes que están relacionados tanto química como fisiológicamente  
25 pueden ser sustituidos por los agentes descritos en la presente memoria obteniéndose los mismos resultados o resultados similares.

### Referencias

- Patente de EE.UU. 5.792.451
- Patente de EE.UU. 5.399.363
- 30 Patente de EE.UU. 5.466.468
- Patente de EE.UU. 5.466.468
- Patente de EE.UU. 5.543.158
- Patente de EE.UU. 5.580.579
- Patente de EE.UU. 5.629.001
- 35 Patente de EE.UU. 5.641.515
- Patente de EE.UU. 5.641.515
- Patente de EE.UU. 5.725.871
- Patente de EE.UU. 5.756.353
- Patente de EE.UU. 5.780.045
- 40 Patente de EE.UU. 5.804.212
- Patente de EE.UU. 6.126.919
- Patente de EE.UU. 6.469.133
- Patente de EE.UU. 6.613.308
- Patente de EE.UU. 6.753.514
- 45 Amsden *et al.*, *Biomacromolecules*, 5:637, 2004.

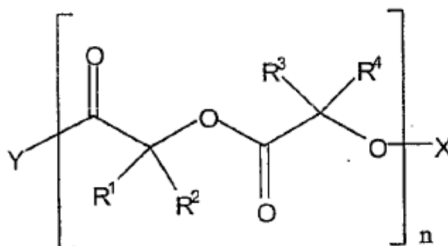
- Barakat *et al.*, *J. Polym. Sci. Part A*, 37:2401-2411, 1996.
- Bolte *et al.*, *Acta Crystall. Sec. C*, C50:1717-1721, 1994.
- Chrisholm y Delbridge, *J. Chem.*, 27:1167-1176, 2003.
- Davis *et al.*, *Biomateriales*, 24(14):2485-2495, 2003.
- 5 Deane y Hammond, *J. Dairy Sci.*, 43:1421-1429, 1960.
- Dechy-Cabaret *et al.*, *Chem., Rev.*, 104:6147-6176, 2004.
- Degee *et al.*, *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.*, 37:2413-2420, 1999.
- Drumright *et al.*, *Advanced Materials*, 12:1941-1846, 2000.
- Food Drug Admin. Food Additives, Ref. Regist., 40(121)C, 1975.
- 10 Fox y Loshaek, *J. Appl. Phys.*, 26:1080, 1955.
- Grizzi *et al.*, *Biomaterials*, 16:305-311, 1995.
- Gurny *et al.*, *Macromolecules*, 32:301-307, 1999.
- Hakkarainen *et al.*, *Polym. Deg. Stab.*, 52:283-291, 1996.
- Hall y Hill, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 37:397-407, 1986.
- 15 Hatefi y Amsden, *J. Control Rel.*, 80:9, 2002.
- Helminen *et al.*, *Polymer*, 42(8):3345-3353, 2001.
- Hwang *et al.*, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 15(3):243-284, 1998.
- Hyon *et al.*, *Biomaterials.*, 18:1503-1508, 1997.
- Jamshidi *et al.*, *Polymer*, 29:2229-2234, 1988.
- 20 Jiang *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57:391-410, 2005.
- Kazunori *et al.*, *Advanced Drug Deliv. Revs.*, 47(1):113-131, 2001.
- Kowalski *et al.*, *Macromol. Rapid Commun.*, 19:567-572, 1998.
- Kricheldorf *et al.*, *Macromolecules*, 33:702-709, 2000.
- Kricheldorf *et al.*, *Polymer*, 36:1253-1259, 1995.
- 25 Lin *et al.*, *Pharm. Res.*, 20:668-673, 2003.
- Liu y Ma, *Ann. Biomed. Eng.*, 32:477-486, 2004.
- Lou *et al.*, *Macromol. Rapid. Commun.*, 24:161-172, 2003.
- Mathiowitz *et al.*, *Nature*, 386(6623):410-414, 1997.
- McGuinness *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 41:3798-3803, 2003.
- 30 Merkli *et al.*, *J. Control Rel.*, 29:105-112, 1994.
- Möller *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 38:2067-2074, 2000.
- Möller *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 39:3529-3538, 2001.
- Mu y Feng, *J. Control. Release*, 86:33-48, 2003.
- Mullen *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 41:1978-1991, 2003.
- 35 Myers *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 40:844-851, 2002.
- Nederberg *et al.*, *Chem. Int. Ed*, 40:2712-2715, 2001.
- Ouchi *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 40:1218-1255, 2002.

- Penning *et al.*, *Polymer*, 34:942-951, 1993.
- Porter y Johnson, *Chem. Rev.*, 66:1, 1966.
- Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15ª Ed., páginas 1035-1038 y 1570-1580, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1980.
- 5 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Mack Printing Company, 1289-1329, 1990.
- Riley *et al.*, *Langmuir*, 17(11):3168-3174, 2001.
- Robson *et al.*, *Polymer*, 34(20):4365-4372, 1993.
- Ryner *et al.*, *Macromolecules*, 34:7281-7287, 2001.
- Schollkopf *et al.*, *Chem.*, 91:329-330, 1979.
- 10 Schwach *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 35:3431-3440, 1997.
- Schwach-Abdellaoui *et al.*, *Proc. Intern Symp. Control Rel. Bioact. Mater*, 28:3065-306, 2001.
- Schwach-Abdellaoui *et al.*, *Biomaterials*, 22:1659-1666, 2001.
- Shiosaki y Rapoport, *J. Org. Chem.*, 50:1229-1239, 1985.
- Shirahaina *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 40:302-316, 2002.
- 15 Simmons y Baker, *Biomacromolecules*, 2:658-663, 2001.
- Stock and Mayer, *Long Ter Eff. Med. Implants*, 11:249-260, 2001.
- Storey y Sherman, *Macromolecules*, 35:1504-1512, 2002.
- Storey *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 41:1296-1305, 2003.
- Takenaga *et al.*, *J. Control Release*, 52(1-2):81-87, 1998.
- 20 Trimaillé *et al.*, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, 42:4379-4391, 2004.
- Trimaillé *et al.*, *Chimia*, 59:348-352, 2005.
- Tsuji *et al.*, *Macromolecules*, 24:2719-2724, 1991.
- Uhrich *et al.*, *Chem. Rev.*, 99:3181-3198, 1999.
- Vert *et al.*, *In: Macromolecular biomaterials*, Hastings *et al.* (Eds.), CRS Press, FI, 119, 1984.
- 25 Vink *et al.*, *Polym. Deg. Stab.*, 80:403-419, 2003.
- Yasugi *et al.*, *J. Controlled Release*, 62(1-2):89-100, 1999.
- Ye *et al.*, *React. Funct. Polym.*, 32:161-168, 1997.
- Yin y Baker, *Macromolecules*, 32:7711-7718, 1999.
- Yoo y Park, *J. Controller Release*, 70(1-2)63-70, 2001.
- 30

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica que comprende una mezcla de un fármaco con un poliláctido sustituido con alquilo; en donde el poliláctido sustituido con alquilo es viscoso y tiene una temperatura de transición vítrea inferior a 36°C cuando se mide con un calorímetro diferencial de barrido, en donde el calentamiento se lleva a cabo a un caudal de 5°C/min y la temperatura se calibra con una muestra patrón de indio; y en donde no se requiere un disolvente para la mezcla;

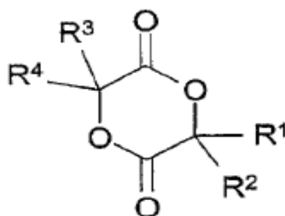
en donde el poliláctido sustituido con alquilo tiene la estructura:



- en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido  $C_{1-20}$ , H, alqueno y alquilarilo no sustituido  $C_{2-20}$  con alquilo  $C_{1-20}$ ; en donde n es de 1 a 100; en donde X es hidrógeno, o un grupo funcional o reticulante; e Y se selecciona del grupo que consiste en -OH, un alcoxi, y benciloxi; y en donde 1, 2, 3 o todos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son sustituyentes que no son hidrógeno o  $-CH_3$ .

2. Una preparación farmacéutica que comprende una mezcla de un fármaco con un poliláctido sustituido con alquilo; en donde el poliláctido sustituido con alquilo es viscoso y tiene una temperatura de transición vítrea inferior a 36°C cuando se mide con un calorímetro diferencial de barrido, en donde el calentamiento se lleva a cabo a un caudal de 5°C/min y la temperatura se calibra con una muestra patrón de indio; y en donde no se requiere un disolvente para la mezcla;

en donde el poliláctido sustituido con alquilo es obtenible mediante el procedimiento de someter un compuesto a reacción química, en donde el compuesto tiene la estructura:



- en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido  $C_{1-20}$ , H, alqueno y alquilarilo no sustituido  $C_{2-20}$  con alquilo  $C_{1-20}$ ; y

en donde 1, 2, 3 o todos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son sustituyentes que no son hidrógeno o  $-CH_3$ .

3. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde  $R^1$  y  $R^3$  son hidrógeno y  $R^2$  y  $R^4$  son alquilo  $C_{1-12}$ , y en donde uno o ambos de  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-CH_3$ .

4. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde  $R^2$  y  $R^4$  son  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en donde m es de 0 a 5, y en donde uno o ambos de  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-CH_3$ .

5. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde  $R^2$  y  $R^4$  son  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en donde m es 0 o 5, y en donde uno o ambos de  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-CH_3$ .

6. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es de 1 a 25.

7. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el poliláctido sustituido con alquilo se sintetiza usando 3-metil-6-hexil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-6-dihexil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-metil-6-isopropil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-metil-6-butil-1,4-dioxano-2,5-diona, 3-bencil-6-metil-1,4-dioxano-2,5-diona.

8. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde no se usó un disolvente para la mezcla.

9. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde se usó un disolvente para la mezcla.

10. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el disolvente es un disolvente orgánico.
11. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la reacción química es una polimerización por apertura de anillo (ROP).
- 5 12. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde un catalizador orgánico o inorgánico, preferiblemente un catalizador orgánico seleccionando de 2-etilhexanoato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), trifluorometanosulfonato de estaño (II) ( $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ) o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), se usa en la ROP.
- 10 13. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde un iniciador de alcohol seleccionado de alcohol bencílico, metoxi-poli(etilenglicol) (MPEG), 1,1,1-tris(hidroximetil)etano (TE) o pentaeritritol (PE), se usa en la ROP.
14. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde metoxi-poli(etilenglicol) (MPEG) se usa como iniciador de alcohol en la ROP
15. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde no se usa un iniciador de alcohol en la ROP.
- 15 16. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el poliláctido es acrilado o funcionalizado con un compuesto reticulante.
- 20 17. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la preparación farmacéutica está formulada para administración por vía parenteral, oral, bucal, rectal, sublingual, tópica, o en mucosa, a un sujeto o en donde la preparación farmacéutica está formulada para administración por vía inhalación, gotas oftálmicas, aerosoles intranasales, inhaladores u otros vehículos de administración de aerosoles a un sujeto.

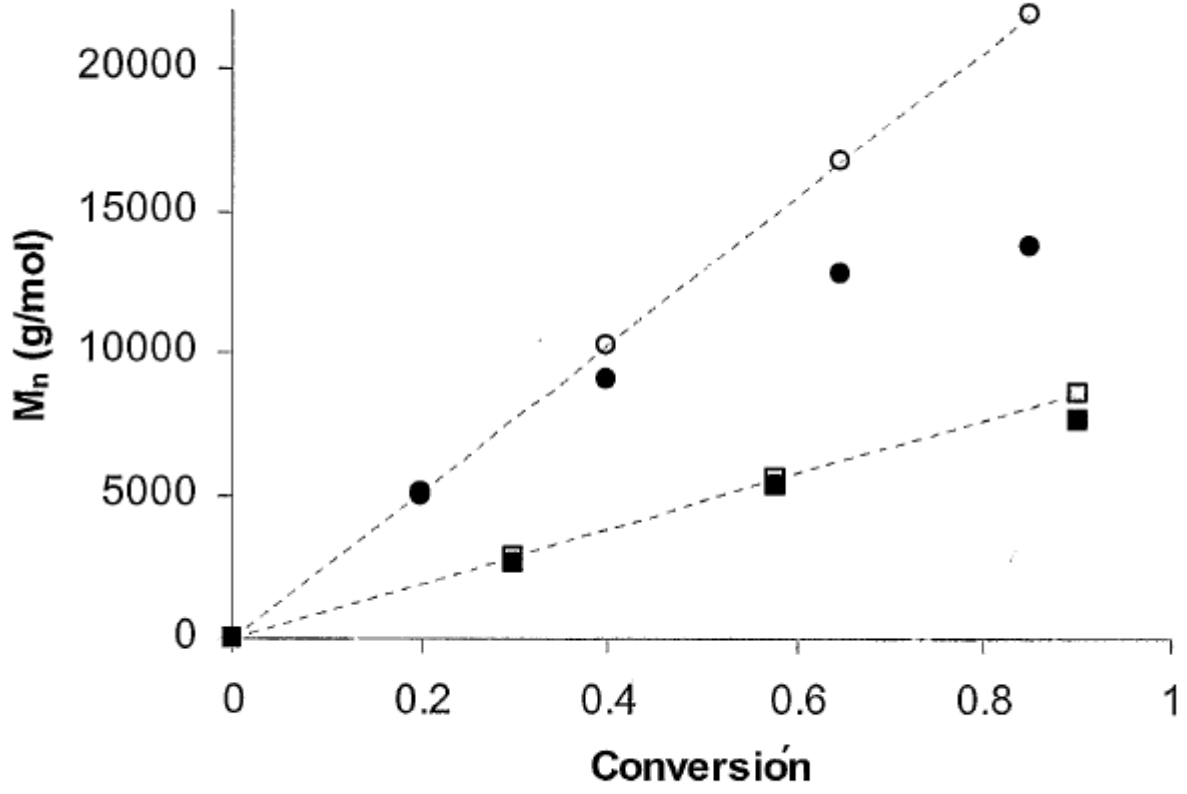


FIG. 1



FIG. 2A

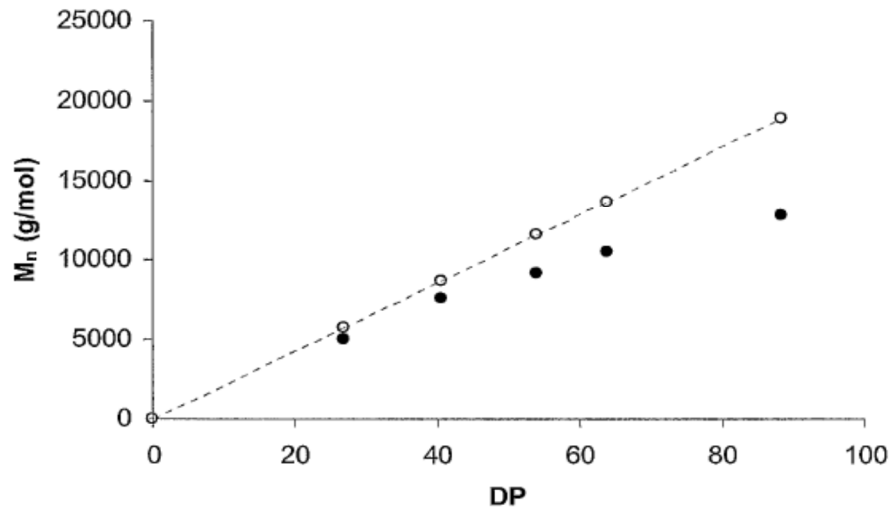
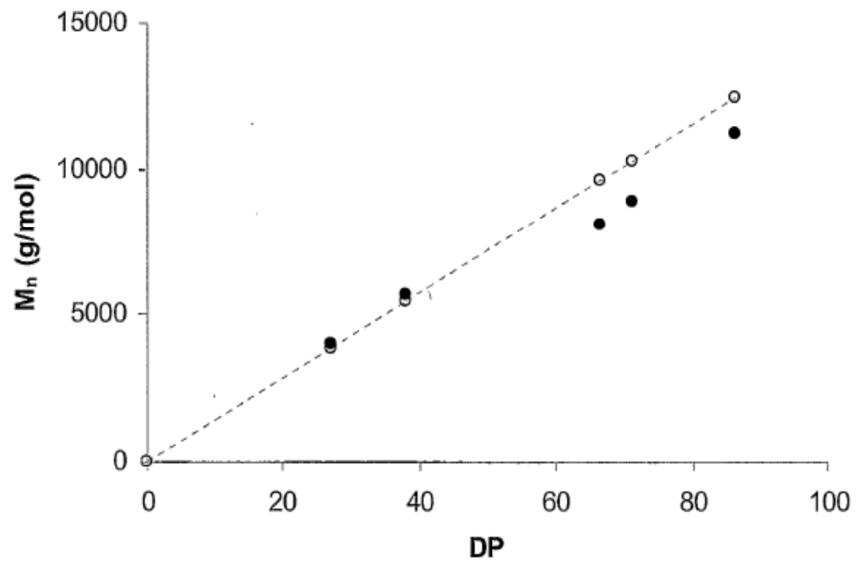
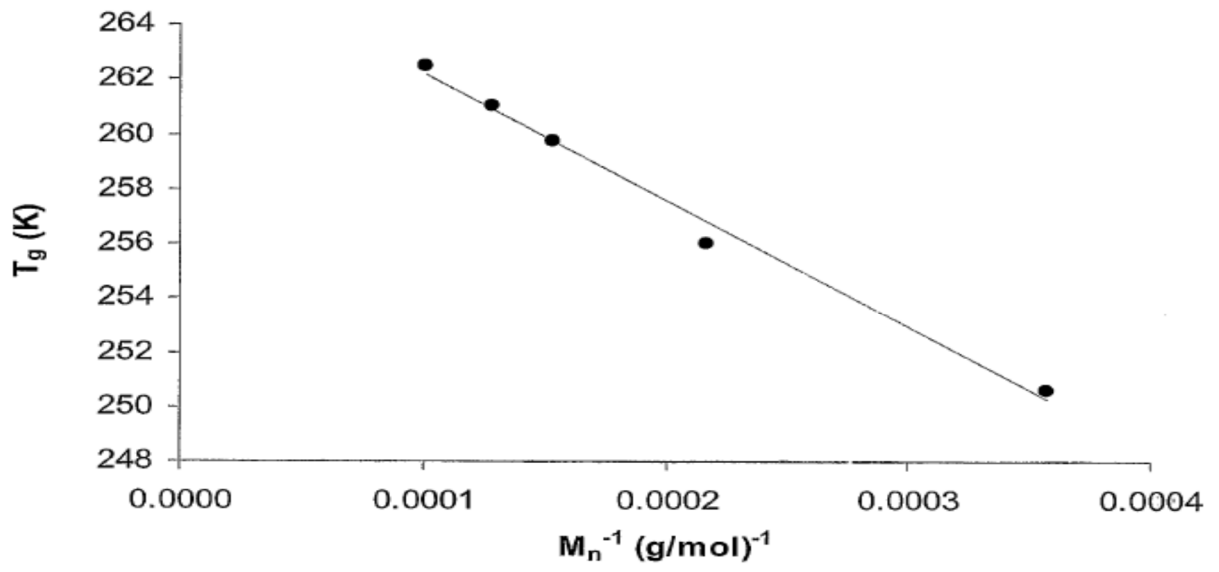


FIG. 2B





**FIG. 3**

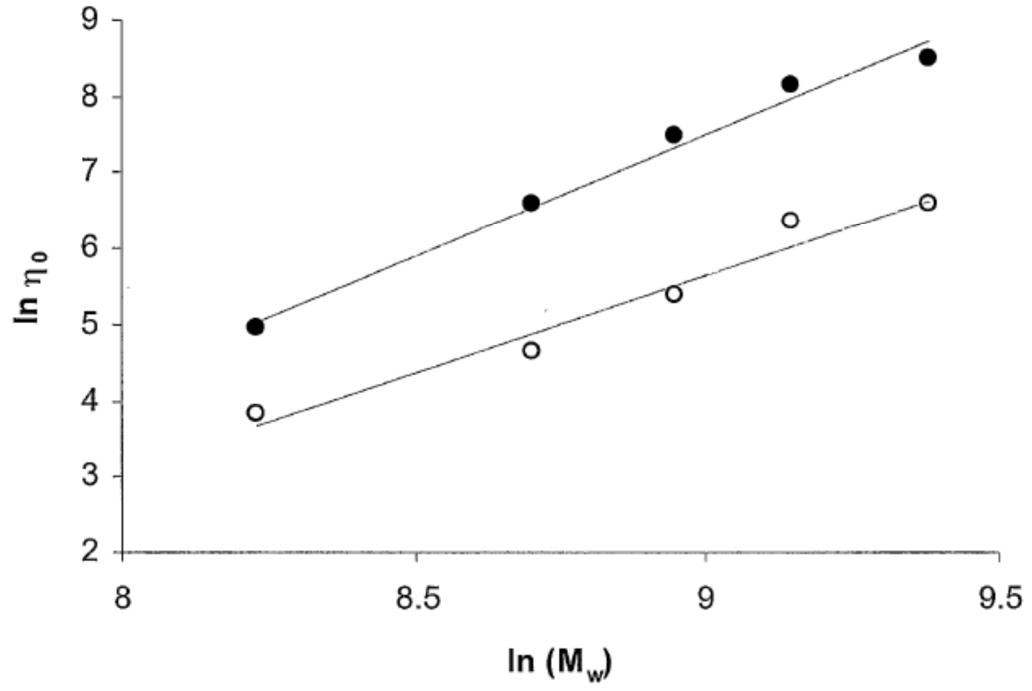


FIG. 4

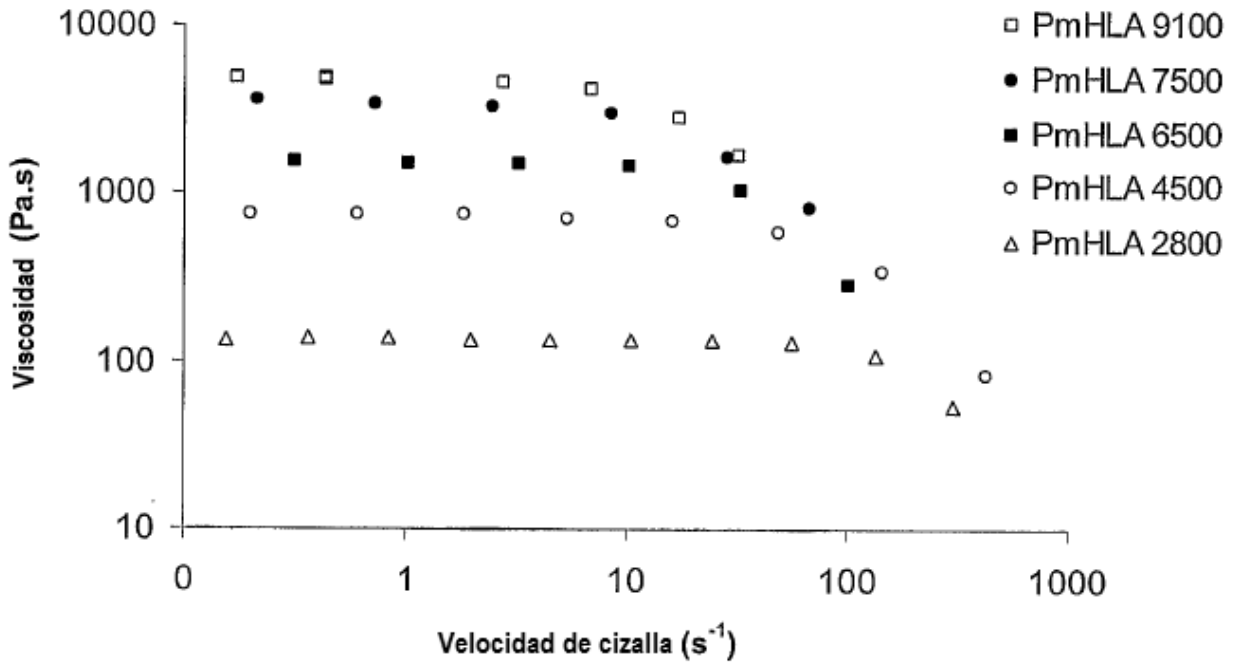


FIG. 5

FIG. 6A

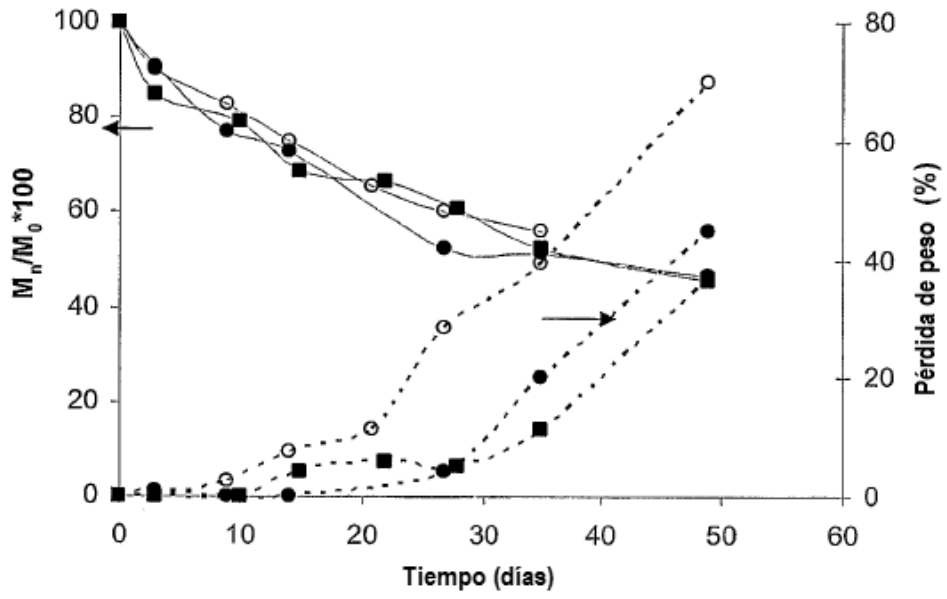


FIG. 6B

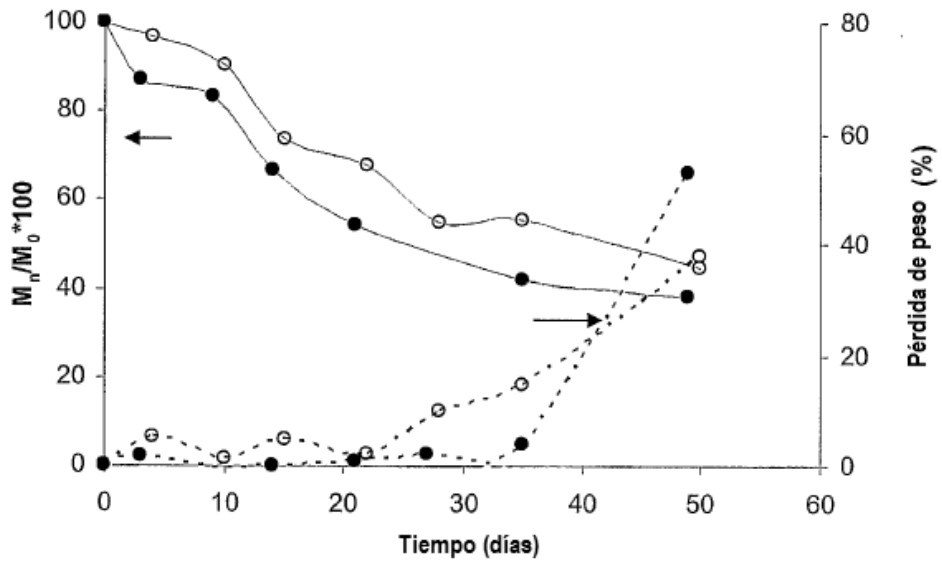


FIG. 6C

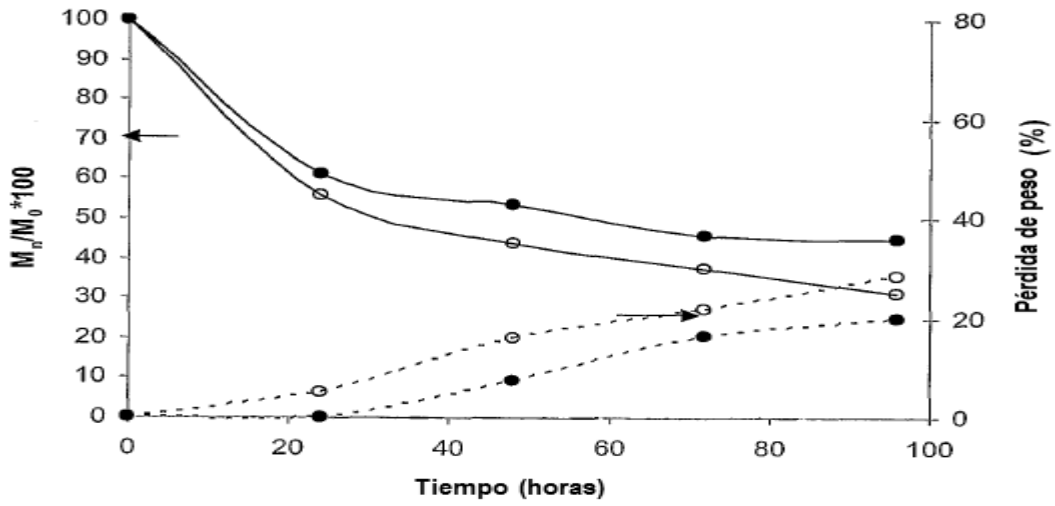
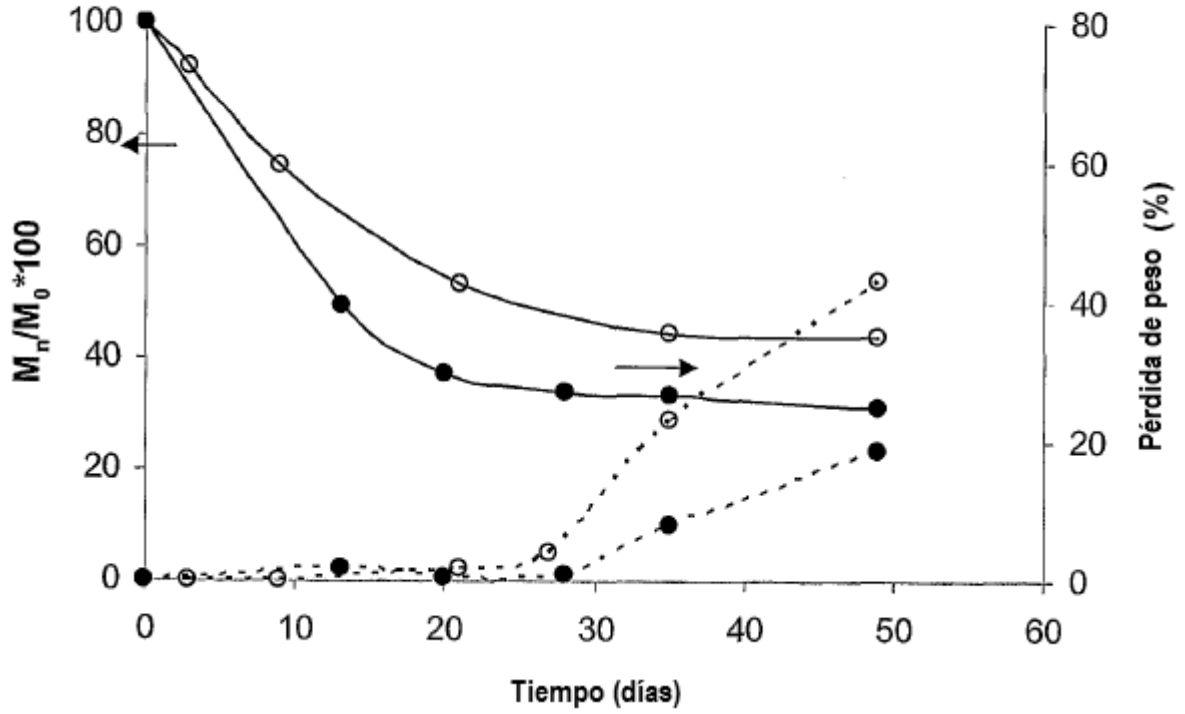


FIG. 7

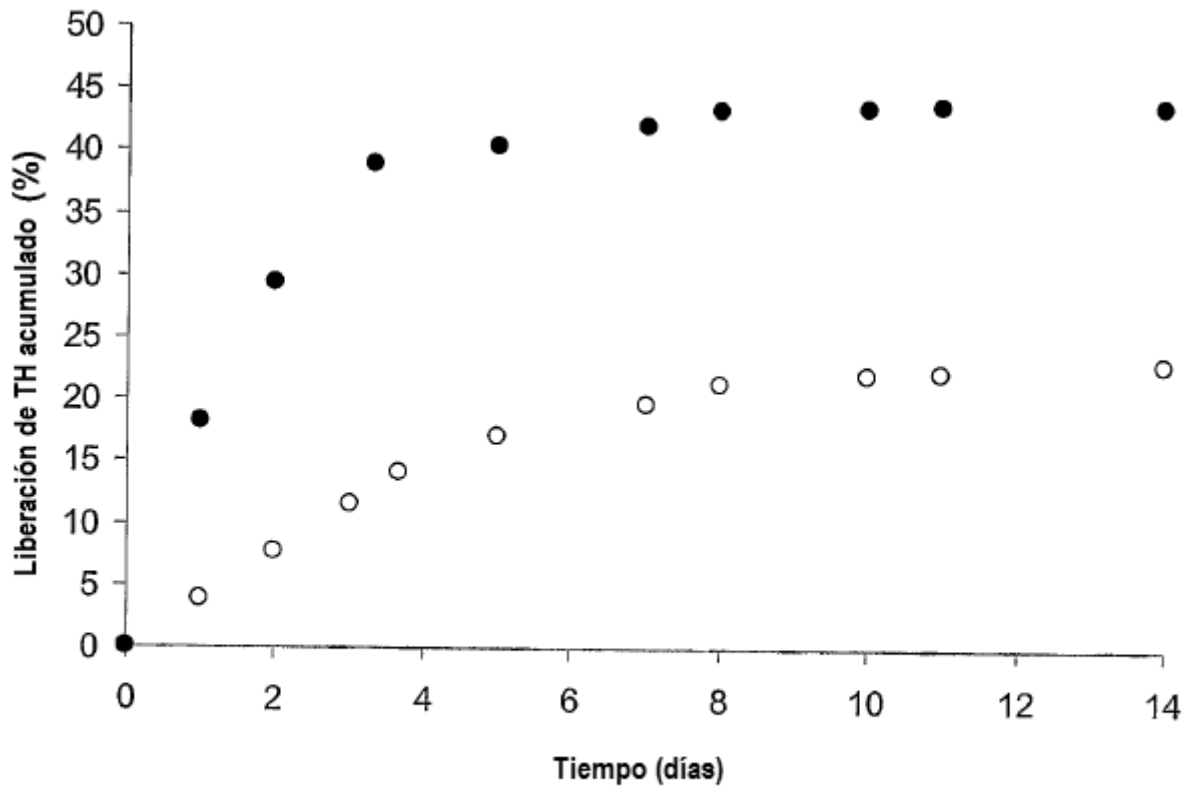


FIG. 8

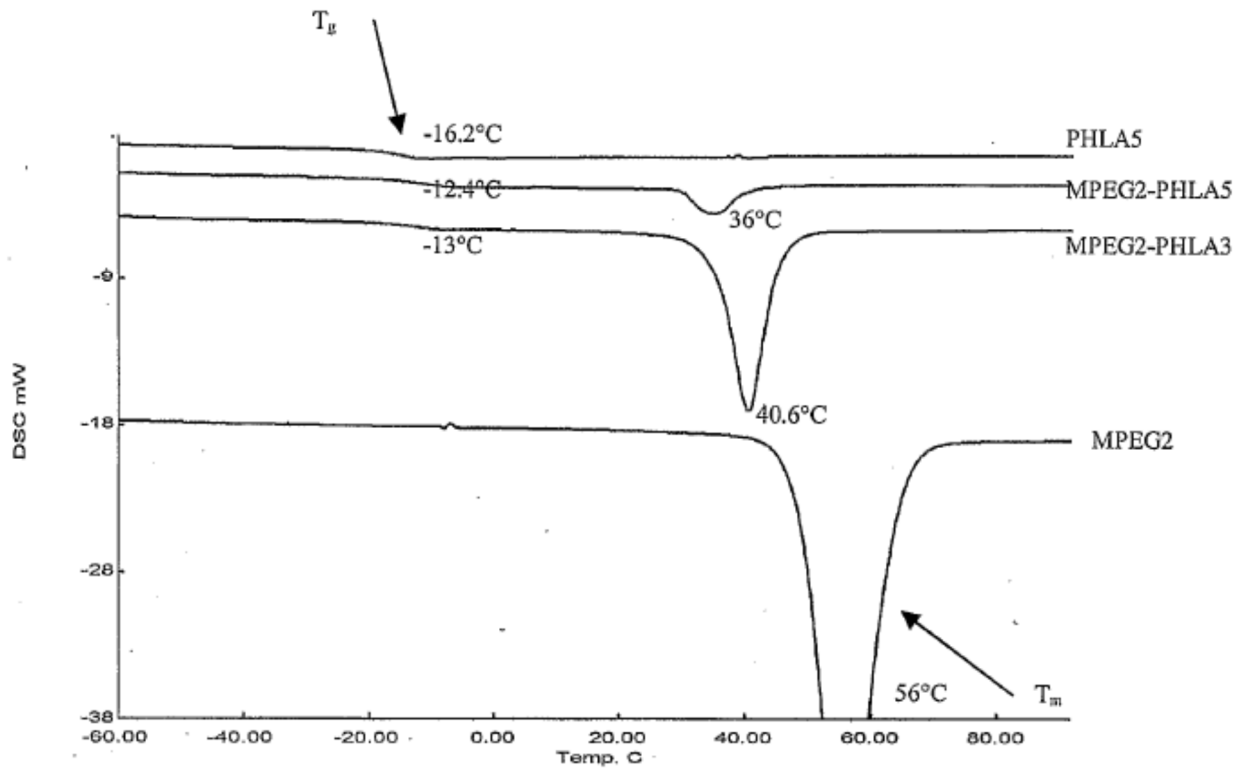


FIG. 9



FIG. 10A

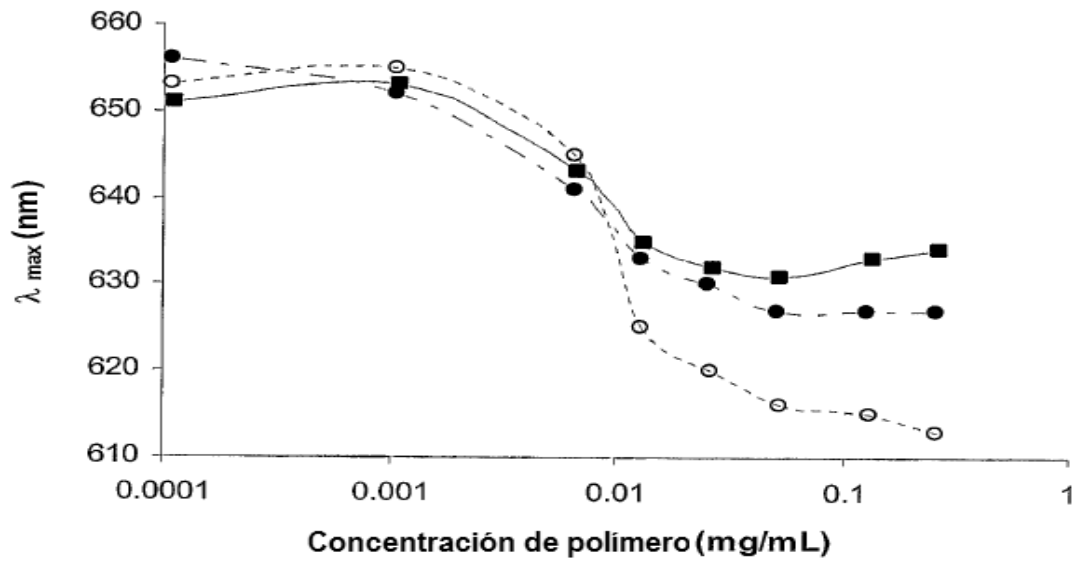
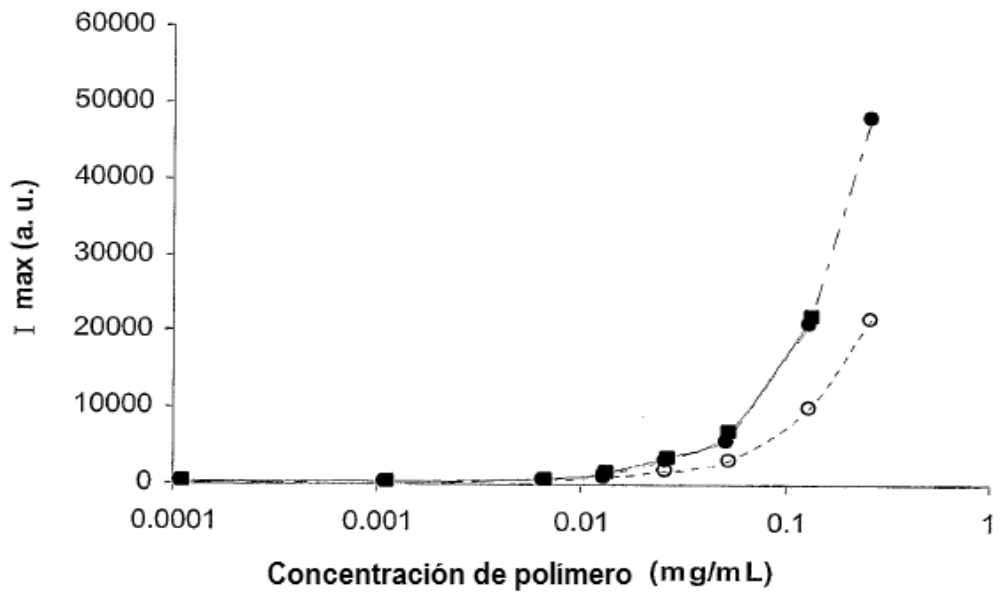


FIG. 10B



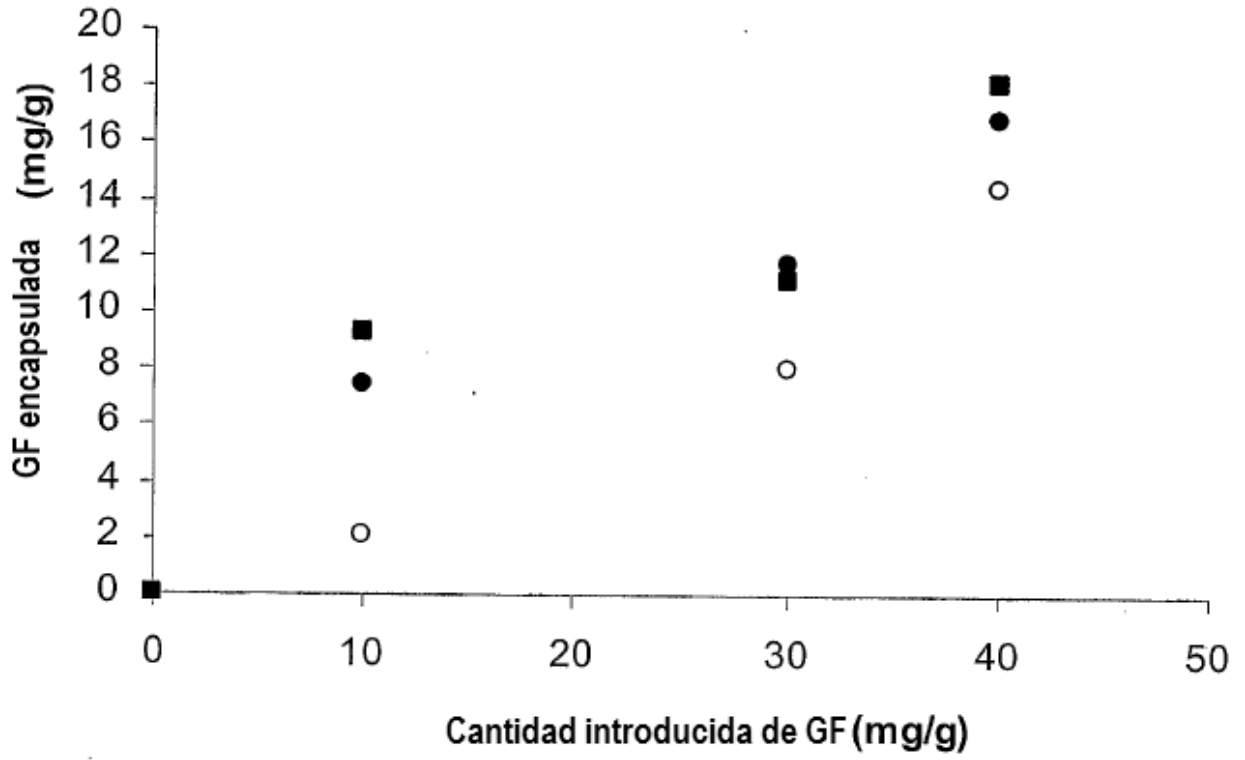


FIG. 11