

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 187**

21 Número de solicitud: 201130651

51 Int. Cl.:  
**C08F 220/06** (2006.01)  
**C08F 226/06** (2006.01)  
**A61K 31/787** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **26.04.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **22.11.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**22.11.2012**

71 Solicitante/s:  
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)**  
**Serrano nº 117**  
**28006 Madrid, ES**

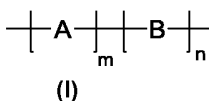
72 Inventor/es:  
**SUÁREZ PÉREZ, Patricia;**  
**GONZÁLEZ GÓMEZ, Álvaro;**  
**ROJO DEL OLMO, Luis;**  
**SAN ROMÁN DEL BARRIO, Julio;**  
**DUOCASTELLA CODINA, Luis y**  
**MOLINA CRISOL, María**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

54 Título: **COMPUESTOS POLIMÉRICOS BIOACTIVOS NANOESTRUCTURADOS DERIVADOS DE FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) E IMIDAZOL.**

57 Resumen:

Compuesto polimérico de Fórmula general I



caracterizado porque: A representa un residuo de uno o varios monómeros hidrófobos de tipo acrílico o vinílico portadores de un derivado de AINE, donde dicho derivado de AINE está unido al resto de la molécula a través de un enlace covalente hidrolizable in vivo; B representa un residuo de uno o varios monómeros hidrófilos capaces de formar complejos con cationes mono- o divalentes; m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el polímero de modo que m + n es siempre 1, y siendo m y n siempre distinto de cero.

Procedimiento de obtención de los compuestos de Fórmula I, micelas que comprenden dichos compuestos poliméricos de Fórmula I y la utilización de estos compuestos poliméricos y sus micelas como sistemas antiinflamatorios de liberación vectorizada,

localizada y/o controlada de un AINE, como sistemas inyectables dirigidos y/o vectorizados para la liberación de un AINE, para formar complejos con cationes mono- o divalentes, como inhibidores de MMP, en recubrimientos bioactivos de dispositivos médicos, en recubrimientos de implantes y estructuras para reparación de fracturas, como polímeros bioactivos reabsorbibles con acción terapéutica controlada, como componente en disoluciones o dispersiones antisépticas, en aplicaciones dentales, lentes de contacto y regeneración de órganos e injertos vasculares, como vector no viral de interés en terapia génica.

## DESCRIPCIÓN

Compuestos poliméricos bioactivos nanoestructurados derivados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e imidazol.

5

## SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se enmarca en el campo de los biomateriales de origen polimérico para el diseño y preparación de formulaciones biocompatibles basadas en sistemas macromoleculares anfífilos autoensamblados derivados de vinilimidazol (VI) y portadores de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, en adelante AINE (fármacos de naturaleza hidrófoba), con cinética de liberación y acción terapéutica moduladas.

10

## ESTADO DE LA TÉCNICA

El tratamiento del dolor asociado a procesos inflamatorios puede ser abordado desde distintas perspectivas. El tratamiento habitual consiste en la administración (generalmente por vía oral) de fármacos AINE cuya acción se basa en la absorción del compuesto biológicamente activo y su posterior distribución sistémica por el torrente sanguíneo. Una estrategia más avanzada consiste en la administración de sustancias inhibitoras de las metaloproteinasas de matriz (MMP) asociadas a procesos inflamatorios. En bibliografía hay múltiples referencias que relacionan MMP y procesos inflamatorios (Murphy, G. et al. *Molecular Aspects of Medicine* 2008, 29, 290-308; Parks, W. et al. *Nature Reviews Immunology* 2004, 4, 617-629; Matrisian, L.M. et al. *Science* 2002, 295, 2387-2392). Sin embargo, a fecha de hoy no se han descrito tratamientos que combinen en una sola formulación las dos estrategias que acabamos de nombrar para tratar procesos inflamatorios.

15

20

Las MMP son una familia de proteasas que degradan prácticamente todos los componentes proteicos de la matriz extracelular y cuya estructura básica consiste en una serie de regiones características entre las que se encuentra un dominio catalítico carboxiterminal que une Zn y Ca por lo que la acción catalítica de las MMP es inhibida por agentes quelantes de dichos metales. Estos agentes quelantes inhibidores de MMP generalmente se componen de moléculas orgánicas que presentan en su estructura heteroátomos con pares de electrones libres, generalmente nitrógeno, con capacidad de formar complejos metálicos con Zn y Ca entre otros, necesarios para la activación de dichas metaloproteinasas. Así, en las patentes españolas nº ES2283540 y ES2172690 se describen inhibidores de MMP derivados de piridina e imidazol respectivamente, para su aplicación en el tratamiento de enfermedades del corazón, esclerosis múltiple o artritis reumatoide entre otras.

25

30

El imidazol es un compuesto de naturaleza hidrófila y capacidad ionizable, cuya estructura forma parte de compuestos de interés biológico como la histidina o biotina. Entre sus propiedades químicas cabe destacar su capacidad amortiguadora del pH y de complejar metales. Así, en la bibliografía (Niu, Y. *Acta Cryst.* 2010, E66, m1518; Wang, ZL. et al. *Acta Cryst.* 2010, C66, m311-m313; Shi, H. et al. *Acta Cryst.* 2010, E66, m943-m944; Xiao, Z. et al. *Acta Cryst.* 2010, E66, m1040-m1041; Wang, Z.L. et al. *Acta Cryst.* 2010, C66, m384-m386; Zheng, J.M. et al. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, 5478-5483) se describen complejos metálicos de Zn, Co, Cd e In con diferentes especies de imidazol.

35

40

El uso de sistemas macromoleculares con capacidad complejante de metales involucrados en la actividad de MMP ha sido descrito en diversos trabajos. Por ejemplo, en la referencia (Santos, M.A. et al. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2004, 98, 209-218) se describen sistemas poliméricos basados en derivados de  $\alpha$ -aminoácidos capaces de reducir la concentración de iones Cu, Ni y Zn y por tanto susceptibles de interferir en la actividad de dichas MMP.

45

Paralelamente, el uso de biomateriales poliméricos para la vectorización de fármacos AINE ha sido extensamente estudiado. Estos sistemas se basan generalmente en el encapsulamiento físico de dichos compuestos para su liberación mediante procesos de difusión. Un grupo de AINE particularmente deseables para su vectorización son los llamados de Clase 2, según el Sistema de Clasificación de Agentes Biofarmacéuticos propuesto por Amidon y col. (Pharm. Res. 1995, 12, 413-420) entre los que se incluyen los recogidos de forma preferente en esta invención, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno y Flurbiprofeno, caracterizados por presentar una permeabilidad gastrointestinal razonablemente buena pero una baja o nula solubilidad acuosa por lo que su absorción queda limitada por su velocidad de disolución.

50

55

En la actualidad existen distintas formulaciones farmacéuticas destinadas a aumentar la biodisponibilidad de dichos AINE mediante administración oral como son los Sistemas de Administración de Fármacos Autoemulsionable (SEDDS) (patente española nº ES2253354) basados en un preconcentrado de emulsión que comprende un derivado de AINE (Naproxeno) y uno o más surfactantes capaces de formar una emulsión *in situ* en contacto con el medio gastrointestinal. Otra estrategia consiste en la encapsulación física de fármacos AINE en matrices y/o vehículos microestructurados de origen polimérico para su uso como sistemas de liberación controlada. Así, por ejemplo las patentes ES2210286 y US20100015237 describen respectivamente sistemas para la liberación

60

controlada de distintos fármacos, entre los que se incluyen AINE como Ketoprofeno, Ibuprofeno, Aspirina, Naproxeno o Flurbiprofeno.

Métodos más avanzados se basan en la incorporación de fármacos y/o moléculas de interés biológico mediante anclaje químico a complejos poliméricos capaces de promover la vectorización y/o liberación controlada del compuesto biológicamente activo mediante procesos de hidrólisis (Duncan, R. et al. *Adv Polym Sci* 2006, 192, 1-8) para la preparación de dispositivos biomédicos avanzados. Un ejemplo de esta estrategia lo constituyen los derivados poliméricos descritos en la patente española ES2154242, con aplicabilidad en el campo de la cirugía vascular y que presentan cinéticas controladas de liberación de fármacos derivados de ácido salicílico.

Finalmente, en los últimos años y con el objetivo de mejorar los sistemas de liberación controlada de fármacos basados en vehículos y matrices de origen polimérico, ha cobrado un especial interés el uso de copolímeros de bloque anfífilicos con capacidad de autoensamblarse formando nanoestructuras micelares en diversos medios disolventes o dispersantes, como son por ejemplo los distintos medios fisiológicos. Un ejemplo es el descrito en la bibliografía por Qiao y colaboradores (Qiao, R. et al. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2009, 74, 284-292), donde se detalla la síntesis de copolímeros de bloque de poli( $\beta$ -bencil-L-aspartato)-*block*-poli(vinilpirrolidona) capaces de formar micelas en medio acuoso portadoras de Prednisona. Las micelas de copolímeros anfífilicos se componen de un núcleo hidrófobo que permite albergar en su interior fármacos con baja solubilidad, y una cubierta hidrófila responsable de su estabilidad en medio fisiológico que permite su circulación y transporte, favoreciendo su dispersión e inhibiendo la interacción y agregación con otros compuestos de naturaleza hidrófoba, considerándose por ello excelentes sistemas para el transporte de este tipo de fármacos.

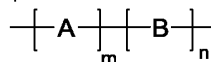
Sin embargo, como se ha comentado, hasta la fecha no se encuentra ninguna invención o desarrollo capaz de combinar en un solo material o formulación ambas estrategias para el tratamiento del dolor asociado a procesos inflamatorios, inhibición de MMP y administración controlada y vectorizada de AINE. Una aproximación a esta vía consiste en utilizar sistemas macromoleculares biocompatibles capaces de presentar ambas funciones. La química macromolecular ofrece enormes posibilidades a la hora de diseñar dichos sistemas permitiendo además desarrollar materiales avanzados con características microestructurales específicas que permitan controlar tanto las propiedades físico-químicas como bioquímicas o farmacológicas del material preparado.

Una aproximación sin precedentes en la literatura es la que se describe en esta invención y consiste preferentemente en la preparación de sistemas poliméricos biocompatibles derivados de imidazol y portadores de AINE, como son Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno y Flurbiprofeno entre otros, en los que el fármaco se encuentra unido a la cadena polimérica a través de enlaces covalentes. La diferente reactividad del monómero portador de AINE descrito en esta invención, con respecto al derivado de imidazol, en particular respecto al 1-vinilimidazol, da lugar a la formación de cadenas poliméricas con secuencias ricas en el monómero más reactivo seguidas de secuencias ricas en el otro monómero. Como consecuencia de esta distribución y de los caracteres hidrófobos e hidrófilos del AINE e imidazol respectivamente, los sistemas poliméricos de la presente invención presentan un carácter anfífilico, el cual es el responsable de la formación en medio acuoso de micelas mediante procesos de autoensamblaje. Estos compuestos poliméricos pueden actuar como vehículos para la liberación del fármaco de una forma vectorizada, modulada y/o localizada mediante la hidrólisis de la cadena polimérica, a la vez de poseer la capacidad de reducir o incluso inhibir la actividad de las MMP mediante complejación de metales como Zn y Ca a través de los grupos imidazol presentes en la cubierta hidrófila de las micelas formadas. Por tanto, los sistemas poliméricos descritos en la presente invención presentan ambas funcionalidades para el tratamiento de procesos inflamatorios; por una parte se consigue el transporte y liberación de AINE de forma vectorizada y/o controlada, y por otra la inhibición de MMP por la formación de complejos metálicos.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

### Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto polimérico de Fórmula general I



(I)

caracterizado porque:

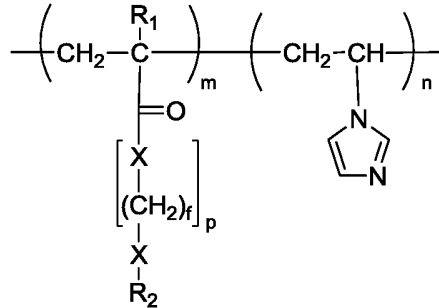
- A representa un residuo de uno o varios monómeros hidrófobos de tipo acrílico o vinílico portadores de un derivado de AINE, donde dicho derivado de AINE está unido al resto de la molécula a través de un enlace covalente hidrolizable *in vivo*;

- B representa un residuo de uno o varios monómeros hidrófilos capaces de formar complejos con cationes mono o divalentes;

- m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el polímero de modo que  $m + n$  es siempre 1, y siendo m y n siempre distinto de cero.

Preferentemente la presente invención se refiere a un compuesto polimérico de Fórmula I donde el monómero B es un derivado de imidazol, siendo aún más preferente que el monómero B sea 1-vinilimidazol.

Según un modo de realización preferente, el compuesto polimérico de la presente invención se define por la Fórmula Ia:



(Ia)

donde:

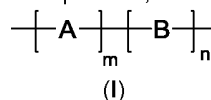
- 10 - R<sub>1</sub> representa hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alquilo;
- R<sub>2</sub> representa el derivado de AINE;
- X representa un heteroátomo, preferiblemente N y/o O;
- f representa un número entero entre 1 y 10;
- p representa un número entero comprendido entre 1 y 100;
- 15 - m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el polímero de modo que m + n es siempre 1, y siendo m y n siempre distinto de cero.

La presente invención también se refiere a nuevos sistemas macromoleculares biocompatibles y autoensamblables de imidazol y monómeros acrílicos o vinílicos portadores de derivados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Tanto los compuestos de Formula I descritos como sus micelas objeto de la presente invención pueden utilizarse como sistemas antiinflamatorios de liberación vectorizada, localizada y/o controlada de fármacos, como sistemas inyectables dirigidos y vectorizados para la liberación de un AINE, para formar complejos con cationes mono- o divalentes, como inhibidores de MMP, en recubrimientos bioactivos de dispositivos médicos, en recubrimientos de implantes y estructuras para reparación de fracturas, como polímeros bioactivos reabsorbibles con acción terapéutica controlada, como componente en disoluciones o dispersiones antisépticas, en aplicaciones dentales, lentes de contacto y regeneración de órganos e injertos vasculares, como vectores no virales de interés en terapia génica.

### Descripción detallada de la invención

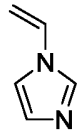
La presente invención describe una nueva familia de compuestos de carácter polimérico resultantes de la polimerización radicalaria de uno o varios monómeros acrílicos o vinílicos portadores de derivados de AINE, en adelante monómero A, y uno o varios monómeros de naturaleza hidrófila, en adelante monómero B, (Fórmula I), así como el procedimiento para la síntesis de dichos compuestos, donde:



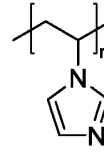
- 40 - A representa un residuo de uno o varios monómeros hidrófobos de tipo acrílico o vinílico portadores de un derivado de AINE, donde dicho derivado de AINE está unido al resto de la molécula a través de un enlace covalente hidrolizable *in vivo*;
- B representa un residuo de uno o varios monómeros hidrófilos capaces de formar complejos con cationes mono o divalentes;
- 45 - m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el polímero de modo que m + n es siempre 1, y siendo m y n siempre distinto de cero.

Como monómero B de naturaleza hidrófila pueden ser usados derivados de imidazol, siendo preferible el uso de 1-vinilimidazol (VI).

A lo largo de la presente invención se entiende por residuo de un monómero polimerizable, ya sea acrílico o vinílico, el residuo resultante de la polimerización del correspondiente monómero. Por ejemplo, si el monómero B es VI, B representa en la Fórmula I el residuo del monómero una vez polimerizado, tal y como se muestra a continuación:



Monómero VI  
polimerizable

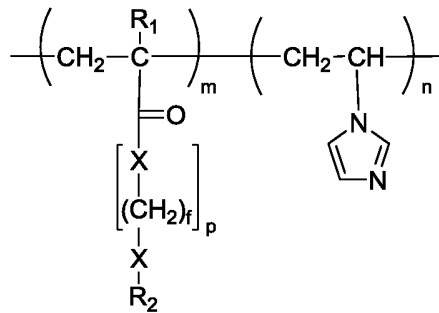


VI polimerizado

5 Excepto que se especifique lo contrario, se utilizará la nomenclatura A y B a lo largo de esta descripción para referirnos indistintamente al monómero o al residuo ya polimerizado.

10 Los monómeros acrílicos o vinílicos portadores de AINE se pueden preparar mediante la formación del enlace covalente entre un derivado reactivo de AINE y el grupo reactivo del compuesto espaciador elegido. El grupo espaciador que une el fármaco al resto de la cadena polimérica deberá contener grupos hidrolizables que permitan la liberación posterior del fármaco en el medio fisiológico. Los grupos funcionales más utilizados por su actividad hidrolítica son anhídridos, carbonatos, ésteres, uretanos y amidas. Un grupo preferido de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos poliméricos de Fórmula I donde el enlace covalente hidrolizable es de tipo éster carboxílico y/o amida.

15 Un objeto particular de la presente invención lo constituye un compuesto polimérico derivado de imidazol perteneciente a la Fórmula general **1a**



(1a)

20 donde:

- R<sub>1</sub> representa hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alquilo;

- R<sub>2</sub> representa un derivado de AINE;

- X representa un heteroátomo, preferiblemente N y/o O;

- f representa un número entero entre 1 y 10;

25 - p representa un número entero comprendido entre 0 y 100;

- m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el polímero de modo que m + n es siempre 1 y siendo m y n siempre distinto de cero. .

30 Así, un objeto de esta invención es el procedimiento de preparación de un compuesto polimérico de Fórmula **1a** que se obtiene por polimerización radicalaria del monómero A (derivado acrílico de AINE) con el monómero VI, en las proporciones molares m y n respectivamente (siendo m+n siempre igual a 1, y m y n siempre mayor de 0), en presencia de un iniciador térmico de radicales en un disolvente adecuado.

35 Aunque la presente invención cubre todos los AINE, un grupo preferido de compuestos de Fórmula **1a** son aquellos donde R<sub>2</sub> representa Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno o Flurbiprofeno.

40 Otro grupo preferido de compuestos son aquellos de Fórmula **1a** donde p representa un número entero entre 0 y 50, preferiblemente 1, y f representa un número entero entre 1 y 10, preferiblemente 2; siendo especialmente preferente aquellos compuestos donde R<sub>2</sub> representa Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno o Flurbiprofeno.

Un grupo preferido de compuestos son aquellos en los que R<sub>1</sub> representa un alquilo (C<sub>1-4</sub>), preferiblemente metilo.

45 Un grupo preferido de compuestos de Fórmula **1a** son aquellos en los que m está comprendido entre 0,01 y 0,35 y n entre 0,65 y 0,99. Otro grupo preferido de compuestos son aquellos en los que m está comprendido entre

0,35 y 0,65 y n entre 0,35 y 0,65. Otro grupo de compuestos son aquellos en los que m está comprendido entre 0,65 y 0,99 y n entre 0,01 y 0,35.

5 Preferentemente, los compuestos poliméricos de Fórmula **1a** de acuerdo con la presente invención se caracterizan por poseer un peso molecular promedio comprendido entre 3.000 y 100.000 Daltons. Preferentemente, los compuestos poliméricos de Fórmula **1a** de la presente invención poseen un peso molecular promedio comprendido entre 10.000 y 60.000 Daltons.

10 Los compuestos poliméricos de Fórmula **I** se pueden preparar a través de métodos conocidos de polimerización radicalaria. Por ejemplo, se pueden preparar por polimerización en disolución de los monómeros deseados en el seno de un disolvente adecuado en presencia de un iniciador radicalico de la polimerización, a una temperatura y durante un tiempo determinado.

15 Como disolventes adecuados se pueden usar dioxano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), isopropanol o cloroformo, siendo preferido el uso de disolventes polares como DMF o DMSO.

20 Como iniciador puede utilizarse cualquiera de los descritos en la literatura para llevar a cabo polimerizaciones radicalicas, por ejemplo, peróxido de benzoilo o 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN), siendo más preferible el uso de éste último. Las cantidades de iniciador preferidas son de 0,001 a 0,1 M.

25 La temperatura de reacción depende del iniciador usado. En general, será preferido un intervalo de temperatura comprendido entre 45 y 75 °C.

En cuanto al tiempo de reacción, será preferentemente de 6 a 48 h, siendo especialmente preferente un tiempo de reacción entre 18 y 30 h.

30 Para el aislamiento de los compuestos poliméricos de Fórmula **I** se usan métodos convencionales, por ejemplo, mediante precipitación en un disolvente adecuado como agua. Otro método de aislamiento y preferido para el caso de estos sistemas, es la diálisis del compuesto polimérico en un disolvente adecuado, preferiblemente agua, usando membranas de diálisis con un tamaño de poro de 3.500 Dalton o superior.

35 La diferente reactividad del monómero A portador de AINE descrito en esta invención con respecto al VI, da lugar a la formación de cadenas poliméricas con secuencias ricas en el monómero más reactivo seguidas de secuencias ricas en el otro monómero. Como consecuencia de esta distribución y de los caracteres hidrófobos e hidrófilos de los monómeros A y VI respectivamente, los sistemas poliméricos de la presente invención presentan un carácter anfífilico, el cual es el responsable de la formación en medio acuoso de micelas mediante procesos de autoensamblaje. Por tanto, un objeto preferente de esta invención es la formación de polímeros portadores de fármacos hidrófobos (según la Fórmula **1a**) con gradiente composicional, y por tanto con carácter anfífilico, obtenidos por técnicas convencionales de polimerización radicalaria.

40 Los compuestos poliméricos de Fórmula **1a** de esta invención en medio acuoso tienden a reorganizarse y autoensamblarse formando estructuras micelares, en las que la parte hidrófila (cadenas ricas en 1-vinilimidazol) está orientada hacia el exterior formando una cubierta que protege el interior hidrófobo (cadenas ricas en AINE). Estas partículas presentan morfología esférica y un tamaño medio de partícula entre 5 y 500 nm (dependiendo de la composición del compuesto polimérico). Por tanto, otro objeto de esta invención es la preparación de nanopartículas formadas a partir de polímeros de Fórmula **1a** por procesos de autoensamblado, así como su utilización en sistemas inyectables para la liberación del fármaco *in situ*.

45 Los polímeros de Fórmula **I** de la presente invención son biocompatibles por lo que pueden ser usados en el recubrimiento de dispositivos biomédicos ya que no presentan citotoxicidad.

50 Como se ha mencionado anteriormente, el mecanismo de liberación controlada del fármaco es a través de la hidrólisis del enlace covalente que lo une a la cadena polimérica. Por tanto, es objeto de esta invención el uso de compuestos poliméricos de Fórmula **I** como sistemas de liberación controlada de AINE, los cuales muestran un gran potencial para la preparación de formulaciones terapéuticas con actividad antiinflamatoria modulada y/o vectorizada en función de las condiciones físico-químicas del medio.

55 Dado que el monómero B, preferentemente un derivado de imidazol, y más preferentemente 1-vinilimidazol, es capaz de formar complejos con diferentes metales, otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos poliméricos de Fórmula **I** para la formación de complejos metálicos, con especial interés en aquellos metales relevantes para la reducción o incluso inhibición de MMP como son Zn y Ca. Adicionalmente, dado que las MMP requieren de metales para llevar a cabo su función, y que el monómero B posee la capacidad de complejar metales, es objeto de la presente invención la aplicación de los compuestos poliméricos de Fórmula **I** para su uso en aplicaciones biomédicas como inhibidores de MMP.

65

Otro objeto de la invención es el empleo de compuestos poliméricos de Fórmula I como vectores no virales de interés en terapia génica.

5 Otro objeto de la invención es el empleo de compuestos poliméricos de Fórmula I como componentes de disoluciones o dispersiones antisépticas.

Otro objeto de la presente invención es el empleo de compuestos poliméricos de Fórmula I como componentes en el recubrimiento de implantes.

10 Otro objeto de la presente invención es el empleo de compuestos poliméricos de Fórmula I como polímeros bioactivos reabsorbibles con acción terapéutica controlada.

15 Un objeto adicional de la presente invención es la utilización de micelas que comprenden un compuesto polimérico de Fórmula Ia como sistemas antiinflamatorios de liberación vectorizada, localizada y/o controlada de un AINE, como sistemas inyectables dirigidos y/o vectorizados para la liberación de un AINE, para formar complejos con cationes mono- o divalentes, como inhibidores de MMP, en recubrimientos bioactivos de dispositivos médicos, en recubrimientos de implantes y estructuras para reparación de fracturas, como polímeros bioactivos reabsorbibles con acción terapéutica controlada, como componente en disoluciones o dispersiones antisépticas, en aplicaciones dentales, lentes de contacto y regeneración de órganos e injertos vasculares, como vector no viral de interés en  
20 terapia génica.

### Breve descripción de las Figuras

25 - Figura 1: esquema de la síntesis de monómeros metacrílicos portadores de Ibuprofeno (Ejemplo 1) y de Ketoprofeno (Ejemplo 2).

- Figura 2: estructura de los copolímeros obtenidos a partir de los monómeros derivados de AINE y el VI descritos en los Ejemplos 4 y 5.

30 - Figura 3: espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del copolímero p(HEI-co-VI) 20:80 del Ejemplo 4.

- Figura 4: espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del copolímero p(HEI-co-VI) 50:50 del Ejemplo 4.

35 - Figura 5: espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del copolímero p(HEI-co-VI) 80:20 del Ejemplo 4.

- Figura 6: espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del copolímero p(HKT-co-VI) 20:80 del Ejemplo 5.

- Figura 7: espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del copolímero p(HKT-co-VI) 50:50 del Ejemplo 5.

40 - Figura 8: espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del copolímero p(HKT-co-VI) 80:20 del Ejemplo 5.

- Figura 9: imagen obtenida por microscopía electrónica de barrido de las nanopartículas del copolímero p(HKT-co-VI) 20:80 obtenidas según el Ejemplo 6.

45 - Figura 10a: perfil de liberación de Ibuprofeno de los copolímeros del Ejemplo 4 (pH 7) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 7.

- Figura 10b: perfil de liberación de Ibuprofeno de los copolímeros del Ejemplo 4 (pH 10) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 7

50 - Figura 11a: perfil de liberación de Ketoprofeno de los copolímeros del Ejemplo 5 (pH 7) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8.

55 - Figura 11b: perfil de liberación de Ketoprofeno de los copolímeros del Ejemplo 5 (pH 10) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8.

- Figura 12: resultados del ensayo MTT de biocompatibilidad *in vitro* de los sistemas p(HEI-co-VI) 20:80, 50:50 y 80:20, según el método descrito en el Ejemplo 9.

### 60 EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se incluyen a título ilustrativo de la preparación y aplicaciones de los compuestos de la presente invención y de ningún modo debe interpretarse como limitantes del campo de aplicación.

**Ejemplo 1.**

*Síntesis del monómero metacrílico derivado de Ibuprofeno (HEI).*

El esquema de síntesis se representa en la Figura 1 donde R es Ibuprofeno. Una disolución de Ibuprofeno (100 mmoles) en cloruro de tionilo (70 ml) se mantuvo a reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo fue eliminado por destilación, obteniéndose así el cloruro de ácido correspondiente. A continuación, se procedió a la esterificación de éste con el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA). Sobre una disolución de HEMA (25 mmoles) y trietilamina (25 mmoles) en éter dietílico (100 ml) se añadió otra del cloruro de ácido anterior (25 mmoles) disuelto en éter dietílico (50 ml) gota a gota a temperatura ambiente y en atmósfera inerte. A las 24 h se filtró el clorhidrato de trietilamina y el filtrado se lavó con una disolución al 5% de bicarbonato sódico (2x100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y por último se eliminó el disolvente a presión reducida. El rendimiento global de la reacción fue 90%.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25 °C): 7,23 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 7,11 (d, 2H, J= 8,1 Hz), 6,07 (s, 1H), 5,56 (t, 1H, J= 1,5 Hz), 4,31-4,36 (m, 4H), 3,75 (c, 1H, J= 7,2 Hz), 2,47 (d, 2H, J= 7,2 Hz), 1,92 (s, 3H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,52 (d, 3H, J= 7,2 Hz), 0,93 (d, 6H, J= 6,6 Hz).

**Ejemplo 2.**

*Síntesis del monómero metacrílico derivado de Ketoprofeno (HKT).*

El esquema de síntesis se representa en la Figura 1 donde R es Ketoprofeno. Una disolución de Ketoprofeno (100 mmoles) en cloruro de tionilo (70 ml) se mantuvo a reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó por destilación, obteniéndose así el cloruro de ácido correspondiente. A continuación, se procedió a la esterificación de éste con el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA). Sobre una disolución de HEMA (25 mmoles) y trietilamina (25 mmoles) en éter dietílico (100 ml) se añadió otra del cloruro de ácido anterior (25 mmoles) disuelto en éter dietílico (50 ml) gota a gota a temperatura ambiente y en atmósfera inerte. A las 24 h se filtró el clorhidrato de trietilamina y el filtrado se lavó con una disolución al 5% de bicarbonato sódico (2x100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y por último se eliminó el disolvente a presión reducida. El rendimiento global de la reacción fue 87%.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25 °C): 7,78-7,84 (m, 3H), 7,44-7,73 (m, 6H), 6,05 (s, 1H), 5,56 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 4,32-4,39 (m, 4H), 3,87 (c, 1H, J= 7,2 Hz), 1,91 (s, 3H), 1,58 (d, 3H, J= 7,2 Hz).

**Ejemplo 3.**

*Estudio de las relaciones de reactividad de parejas monoméricas de VI con derivados acrílicos de AINE (HEI-derivado de Ibuprofeno o HKT-derivado de Ketoprofeno).*

En este ejemplo se describe el cálculo de las relaciones de reactividad mediante  $^1\text{H-RMN}$  *in situ* para determinar la organización microestructural de las cadenas poliméricas. Para el cálculo de dichos valores se empleó el método descrito en la siguiente referencia: *Macromolecules* 2002, 35 (6), 2036-2041.

Las copolimerizaciones de los distintos productos se llevaron a cabo en DMSO-d<sub>6</sub>. Se estudiaron varias concentraciones de comonómeros A:B (con el fin de abarcar todo el intervalo de concentraciones) de 2 parejas de monómeros (HEI:VI y HKT:VI). En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos.

$r_{\text{IBU}} = 5,16$	$r_{\text{VI}} = 0,01$
$r_{\text{HKT}} = 8,06$	$r_{\text{VI}} = 0,04$

Tabla I. Relaciones de reactividad de los pares monoméricos HEI:VI, HKT:VI.

En todos los casos obtenemos que los derivados acrílicos de AINE son mucho más reactivos que el VI. De estos valores se puede deducir la distribución microestructural de las secuencias monoméricas: inicialmente se formarán cadenas ricas en el monómero derivado de AINE (de naturaleza hidrófoba) finalizadas en dominios ricos en VI (de naturaleza hidrófila). Este gradiente composicional a lo largo de la cadena macromolecular otorga a los sistemas descritos el carácter anfifílico responsable de la organización y autoensamblado en medio acuoso para la formación de micelas.

**Ejemplo 4.**

*Síntesis de copolímeros p(HEI-co-VI).*

Se prepararon copolímeros por reacción del monómero HEI obtenido según se describe en el Ejemplo 1 y VI como monómero hidrófilo a partir de composiciones en la alimentación de HEI:VI (%-molar) de 20:80, 50:50 y 80:20. La estructura de estos copolímeros se muestra en la Figura 2 donde R es Ibuprofeno.



La reacción de copolimerización se realizó por disolución de los monómeros (0,25 M) en DMSO y AIBN ( $1,5 \times 10^{-2}$  M). Esta disolución se desoxigenó mediante corriente de nitrógeno durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por diálisis en agua durante 4-5 días. Finalmente el producto se congeló y liofilizó hasta pesada constante.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los copolímeros sintetizados se muestran en las Figuras 3, 4 y 5.

La composición de los copolímeros preparados se calculó a partir de los correspondientes espectros de  $^1\text{H}$ -RMN. La Tabla I muestra los valores de composición obtenidos en los copolímeros.

p(HEI-co-VI)			
Alimentación	20:80	50:50	80:20
Copolímero	25:75	56:44	91:9
Mn (Da)	13.413	17.660	16.580
Mw (Da)	21.811	32.406	32.163
Mw/Mn	1,62	1,83	1,94
T <sub>g</sub> (°C)	48	46	27

**Tabla I.** Composición molar en la alimentación y en el copolímero. Pesos moleculares promedios en número (Mn) y en peso (Mw), polidispersidad Mw/Mn y temperaturas de transición vítrea (T<sub>g</sub>) de los copolímeros preparados.

Mediante cromatografía de exclusión por tamaños (SEC) se determinaron los pesos moleculares promedio en número (M<sub>n</sub>) y promedio en peso (M<sub>w</sub>) de los copolímeros utilizando un cromatógrafo Perkin-Elmer equipado con una bomba isocrática Serie 250 y un detector de índice de refracción Serie 200. Las muestras se eluyeron a través de tres columnas conectadas en serie de poliestireno-divinilbenceno PL-gel de 500, 10<sup>4</sup> y 10<sup>5</sup> nm de tamaño de poro (Polymer Laboratories) a 70 °C. Como fase móvil se utilizó DMF con 0,1 % de LiBr y un flujo de 0,3 ml/min. Para el calibrado se utilizaron patrones de polimetacrilato de metilo de peso molecular entre 10.300 y 480.000 D. Los resultados aparecen resumidos en la Tabla I.

La medida de la temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) de los copolímeros se realizó con un calorímetro diferencial de barrido (Perkin Elmer DSC8500). Para ello, se depositó la muestra seca en una cápsula de aluminio sellada y se calentó a velocidad constante de 10 °C/min con un flujo de N<sub>2</sub> de 20 ml/min. Se realizaron los barridos en el intervalo de temperaturas de -30 a 180 °C. La T<sub>g</sub> se determinó como el punto medio de la transición de la capacidad calorífica observada en el termograma correspondiente al segundo barrido. Los valores de T<sub>g</sub> obtenidos se muestran en la Tabla I.

### Ejemplo 5.

#### Síntesis del copolímeros p(HKT-co-VI).

Se prepararon copolímeros por reacción del monómero HKT obtenido según se describe en el Ejemplo 2 y VI a partir de composiciones en la alimentación de HKT:VI (%-molar) de 20:80, 50:50 y 80:20. La estructura de estos copolímeros se muestra en la Figura 2 donde R es Ketoprofeno.

La síntesis y caracterización de esta familia de copolímeros se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento explicado en el Ejemplo 3, pero empleando como derivado de AINE el derivado metacrílico de Ketoprofeno (HKT).

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los copolímeros sintetizados se muestran en las Figuras 6, 7 y 8.

En la tabla II se muestran los resultados obtenidos de la caracterización de dichos copolímeros p(HKT-co-VI).

p(HKT-co-VI)			
Alimentación	20:80	50:50	80:20
Copolímero	23:77	51:49	97:3
Mn (Da)	44.406	33.382	27.141
Mw (Da)	54.083	56.963	32.290
Mw/Mn	1,21	1,71	1,19
T <sub>g</sub> (°C)	61	59	46

**Tabla II.** Composición molar en la alimentación y en el copolímero. Pesos moleculares promedios en número (Mn) y en peso (Mw), polidispersidad Mw/Mn y temperaturas de transición vítrea (T<sub>g</sub>) de los copolímeros preparados.

**Ejemplo 6.**

*Preparación de nanopartículas a partir de copolímeros de Fórmula I.*

5 Se prepararon nanopartículas a partir de los copolímeros p(HEI-co-VI) y p(HKT-co-VI) sintetizados según los Ejemplos 4 y 5 respectivamente. Para ello se disolvió el copolímero (10 mg/ml) en un disolvente orgánico miscible en agua (acetona, etanol). A continuación se añadió 1 ml de esta disolución, gota a gota y con agitación vigorosa, sobre 25 ml de agua. Se agitó 10 minutos más y se sonicó durante 5 minutos para favorecer la dispersión de las nanopartículas.

10 El tamaño de las partículas poliméricas se determinó mediante medidas de dispersión de luz dinámica y dispersión de luz polarizada. La morfología y el tamaño de las mismas se analizó por microscopía electrónica de barrido (SEM). Los resultados obtenidos para todas las composiciones estudiadas demostraron que las nanopartículas presentan una morfología esférica (Figura 9) y un tamaño medio, dependiendo de las condiciones empleadas, entre 30 y 170 nm.

15

**Ejemplo 7.**

*Ensayo de liberación de Ibuprofeno contenido en copolímeros p(HEI-co-VI).*

20 La liberación del Ibuprofeno contenido en los copolímeros obtenidos según el Ejemplo 4 se evaluó mediante un ensayo *in vitro* a 37 °C y en diferentes soluciones tamponadas (pH 7 y 10). Para ello se sumergieron discos de aproximadamente 100 mg de copolímero (composiciones 20:80, 50:50 y 80:20) en 10 ml de solución tamponada. Periódicamente se tomaron alícuotas para su análisis que se reponía con medio fresco. La cantidad de Ibuprofeno liberado a diferentes tiempos se determinó por espectroscopia UV (Perking Elmer Lambda 16) ( $\lambda = 263$  nm) y está representada en la Figura 10.

25

**Ejemplo 8.**

*Ensayo de liberación de Ketoprofeno contenido en copolímeros p(HKT-co-VI).*

30 La liberación del Ketoprofeno contenido en los copolímeros obtenidos según el Ejemplo 5 se evaluó mediante un ensayo *in vitro* a 37 °C y en diferentes soluciones tamponadas (pH 7 y 10). Para ello se sumergieron discos de aproximadamente 100 mg de copolímero (composiciones 20:80, 50:50 y 80:20) en 10 ml de solución tamponada. Periódicamente se tomaron alícuotas para su análisis que se reponía con medio fresco. La cantidad de Ketoprofeno liberado a diferentes tiempos se determinó por espectroscopia UV (Perking Elmer Lambda 16) ( $\lambda = 255$  nm) y está representada en la Figura 11.

35

**Ejemplo 9.**

*Ensayo de biocompatibilidad in vitro de copolímeros de Fórmula I p(HEI-co-VI).*

40 El ensayo de biocompatibilidad se realizó empleando un cultivo primario de células endoteliales humanas obtenidas a partir de vena umbilical (Human Umbilical Vein Endothelial cells, HUVEC; Pharmakine DPK-HUVEC). Los cultivos se mantuvieron y multiplicado a 37 °C en una atmósfera con un 5 % de CO<sub>2</sub>, utilizando como medio de cultivo M-199 modificado con HEPES (Sigma), suplementado con un 10% de suero fetal bovino (SBF; Gibco), 1% de una disolución de penicilina-estreptomicina (10000 U/ml penicilina y 10 mg/ml estreptomicina; Sigma), 0,1% de factor de crecimiento endotelial (EGF; Sigma) y 0,1% de heparina sódica (Sigma). Se emplearon discos Thermanox<sup>®</sup> como control negativo no citotóxico y una disolución al 1 % de Tritón-X100 (Merck) en medio de cultivo como control positivo.

45

**Citotoxicidad de los lixiviados. Ensayo MTT.**

50 La finalidad del ensayo MTT es la cuantificación de la citotoxicidad de los productos liberados durante un periodo de 7 días por parte de los sistemas p(HEI-co-VI) 20:80, 50:50 y 80:20.

Con el objetivo de obtener los lixiviados necesarios para realizar este ensayo, se mantuvieron en 5 ml de medio de cultivo completo sin suero fetal bovino a 37 °C, 7 días y con agitación continua las muestras del control TMX y del grupo experimental. Transcurridos 1, 2 y 7 días se recogieron los 5 ml del medio, reponiéndolo por otros 5 ml de medio fresco.

55

Tras obtener la totalidad de los lixiviados, se realizó la siembra de células a una concentración de 10<sup>5</sup> células/ml en medio de cultivo completo (100  $\mu$ l de concentrado de células/pocillo), tras la que se procedió a incubar las muestras 24 h a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO<sub>2</sub>. Transcurrido este tiempo se intercambi6 el medio de cultivo por los lixiviados previamente obtenidos (n= 8), manteniéndolos en contacto con las células durante otras 24 h a 37 °C. Completada esta segunda incubación se retiró el contenido de los pocillos, añadiendo en su lugar una disolución del reactivo MTT (0,5 mg/ml). Después de 4 h a 37 °C en una atmósfera con un 5 % de CO<sub>2</sub> se extrajo el contenido de los pocillos para adicionar sobre cada uno de ellos 100  $\mu$ l de DMSO. A continuación se realizó la lectura de densidad óptica a 570 nm.

60

A los valores de absorbancia obtenidos se les restan los valores medidos para el blanco, y se relativizan con respecto a los valores leídos para el control negativo (lixiviados del control TMX) obteniendo la viabilidad celular relativa con respecto al control (%VR), a partir de la siguiente Fórmula:

65

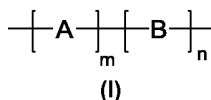
$$\%VR = \frac{DO_S - DO_B}{DO_C - DO_B} \times 100$$

donde,  $DO_S$ ,  $DO_B$  y  $DO_C$  son las medidas de densidad óptica de la muestra, el blanco (disolución del reactivo MTT en medio de cultivo introducido en pocillos sin células) y el control negativo, respectivamente.

5 Como se muestra en la Figura 12, los resultados obtenidos en el ensayo MTT indican que los lixiviados de los productos estudiados no presentan toxicidad alguna, sino una elevada viabilidad celular (similar a la obtenida para el material control TMX), asegurando la biocompatibilidad de los sistemas descritos en esta patente.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto polimérico de Fórmula general I



caracterizado porque:

- A representa un residuo de uno o varios monómeros hidrófobos de tipo acrílico o vinílico portadores de un derivado de AINE, donde dicho derivado de AINE está unido al resto de la molécula a través de un enlace covalente hidrolizable *in vivo*;

- B representa un residuo de uno o varios monómeros hidrófilos capaces de formar complejos con cationes mono o divalentes;

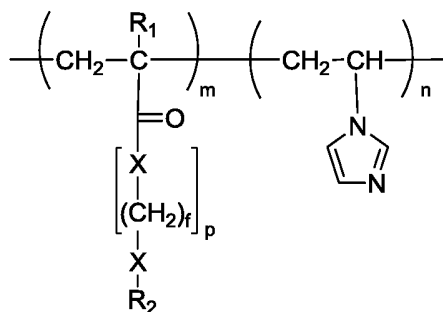
- m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el polímero de modo que m + n es siempre 1, y siendo m y n siempre distinto de cero.

2. Un compuesto polimérico según la reivindicación 1, caracterizado porque el monómero B es un derivado de imidazol.

3. Un compuesto polimérico según la reivindicación 2, caracterizado porque el monómero B es 1-vinilimidazol.

4. Un compuesto polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el enlace covalente hidrolizable *in vivo* es de tipo éster carboxílico o amida.

5. Un compuesto polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto polimérico se define por la Fórmula Ia:



(Ia)

donde:

- R<sub>1</sub> representa hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alquilo;

- R<sub>2</sub> representa el derivado de AINE;

- X representa un heteroátomo, preferiblemente N y/o O;

- f representa un número entero entre 1 y 10;

- p representa un número entero comprendido entre 1 y 100;

- m y n indican las fracciones molares de los monómeros A y B en el polímero de modo que m + n es siempre 1, y siendo m y n siempre distinto de cero.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque p representa un número entero comprendido entre 1 y 50.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque R<sub>1</sub> representa un grupo metilo, X representa oxígeno, f= 2 y p= 1.

8. Un compuesto polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el AINE es Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno o Flurbiprofeno.

9. Un compuesto polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 caracterizado porque m está comprendido entre 0,01 y 0,35 y n entre 0,65 y 0,99.

10. Un compuesto polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 caracterizado porque m está comprendido entre 0,35 y 0,65 y n entre 0,35 y 0,65.

11. Un compuesto polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 caracterizado porque m está comprendido entre 0,65 y 0,99 y n entre 0,01 y 0,35.

12. Un compuesto polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11 caracterizado por poseer un peso molecular promedio comprendido entre 3.000 y 100.000 Daltons.
- 5 13. Un compuesto polimérico según la reivindicación 12, caracterizado por poseer un peso molecular promedio comprendido entre 10.000 y 60.000 Daltons.
14. Una micela que comprende un compuesto polimérico de Fórmula I tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13.
- 10 15. Un procedimiento de preparación de un compuesto polimérico de Fórmula I, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende la polimerización radicalaria de los monómeros A y B en las proporciones molares m y n, respectivamente, en el seno de un disolvente adecuado y en presencia de un iniciador de la reacción de polimerización.
- 15 16. Un procedimiento de preparación de micelas poliméricas nanométricas con tamaño comprendido entre 5 y 500 nm mediante procesos de autoensamblado que comprenden el uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13.
- 20 17. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 como sistema de liberación de AINE de forma vectorizada, localizada y/o controlada.
- 25 18. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 como componente en el recubrimiento bioactivo de dispositivos biomédicos.
- 30 19. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 para la formación de complejos con cationes mono o divalentes.
20. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 para su aplicación como inhibidor de MMP.
- 35 21. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 como componente en el recubrimiento de implantes.
22. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 como componente en la preparación de disoluciones o dispersiones antisépticas.
- 40 23. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 como sistema inyectable dirigido y/o vectorizado para la liberación de AINE.
- 45 24. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 como vector no viral de interés en terapia génica.
- 50 25. Uso de un compuesto polimérico de Fórmula I tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una micela tal como se define en la reivindicación 14 como polímero bioactivo reabsorbible con acción terapéutica controlada.

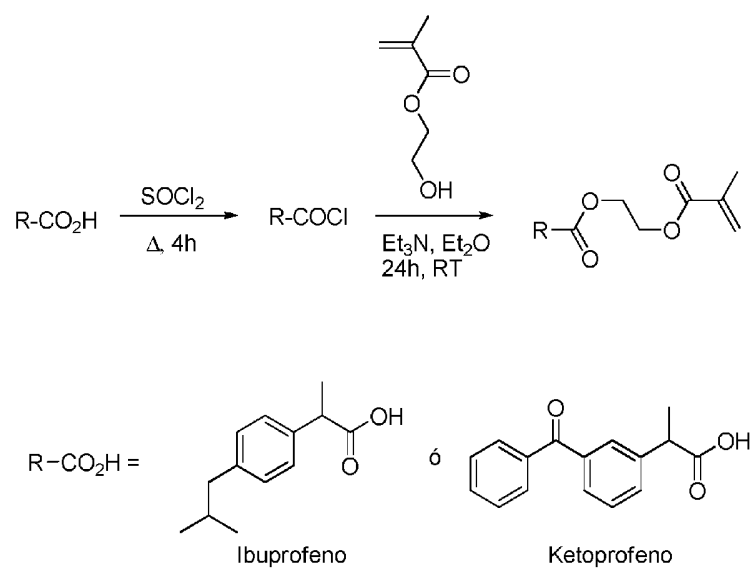


Fig. 1

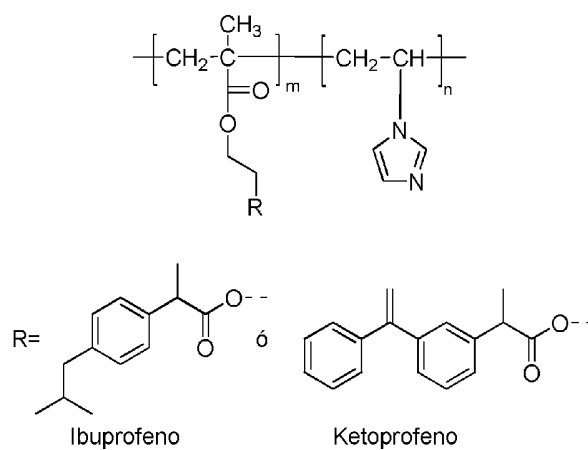


Fig. 2

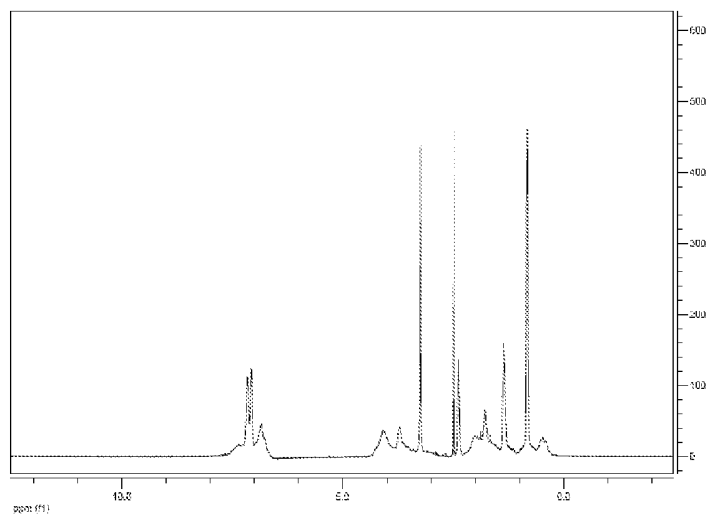


Fig. 3

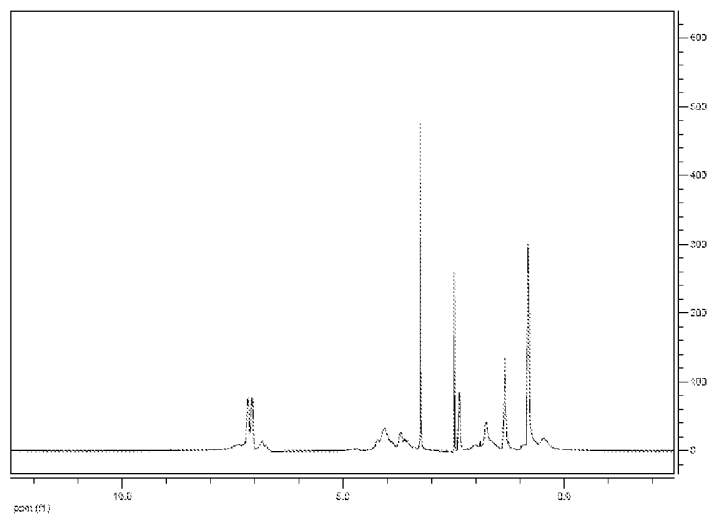


Fig. 4



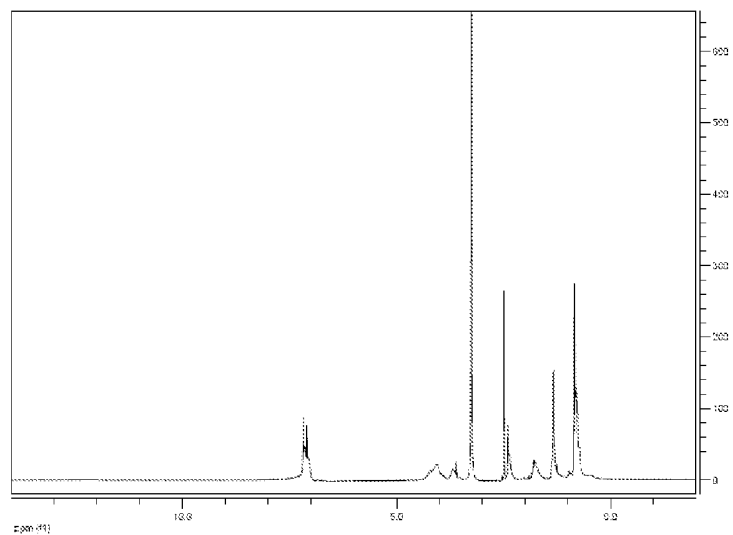


Fig. 5

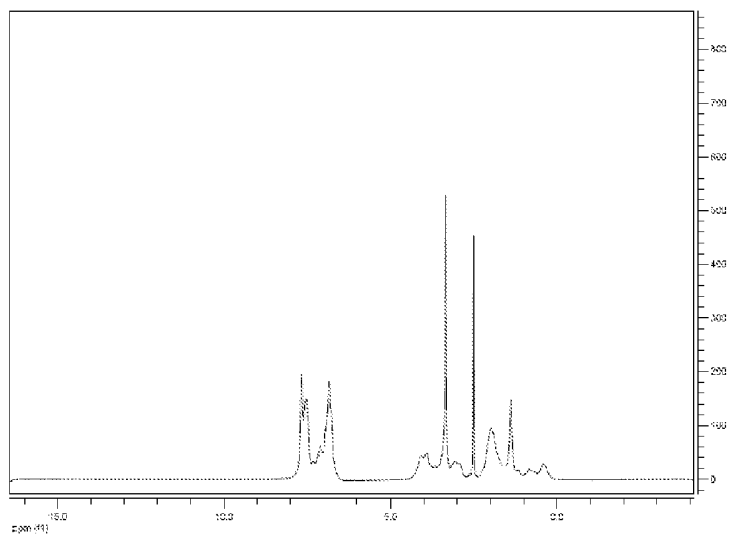


Fig. 6

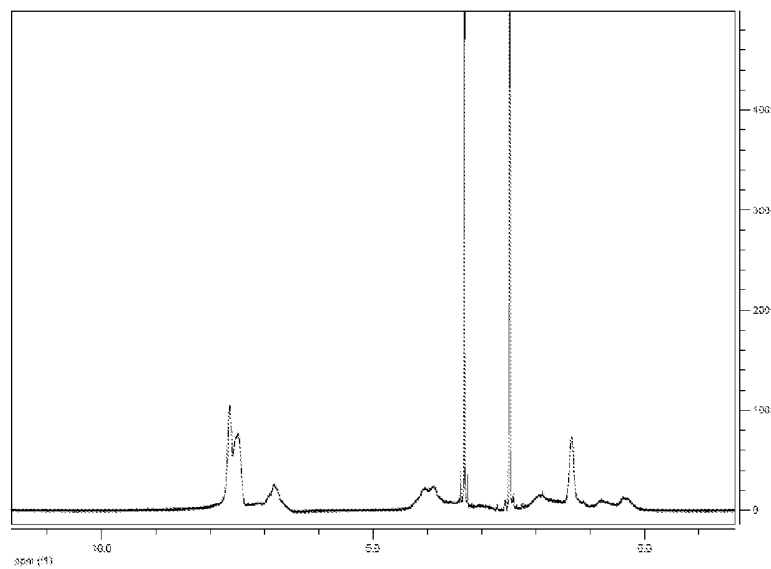


Fig. 7

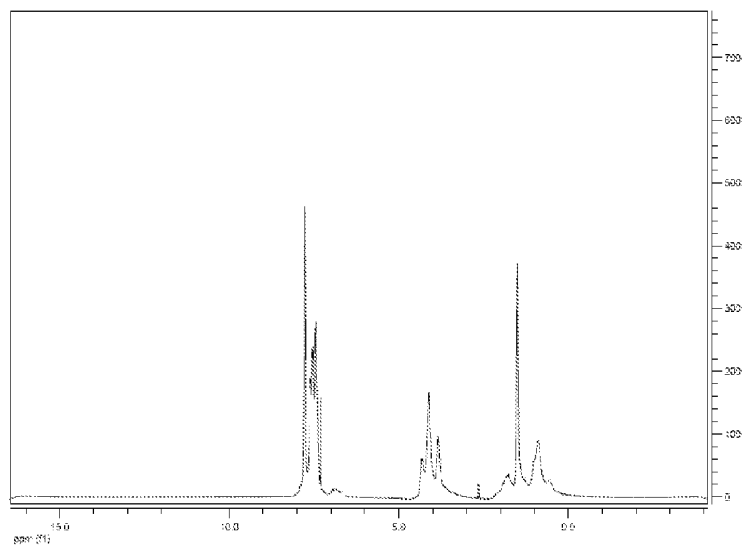


Fig. 8

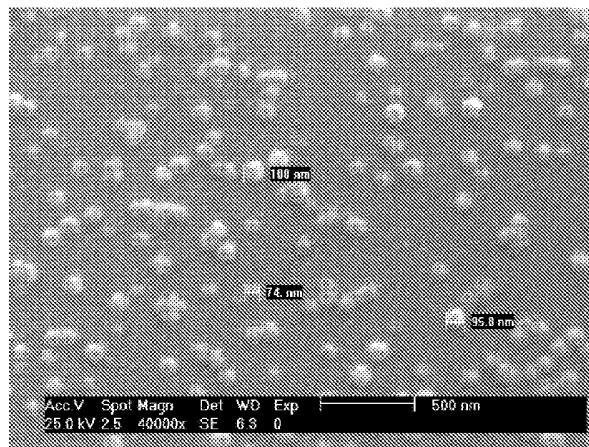


Fig. 9

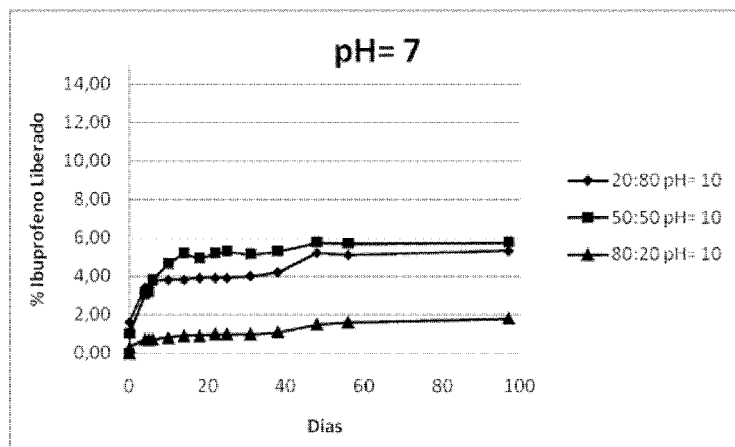


Fig. 10a

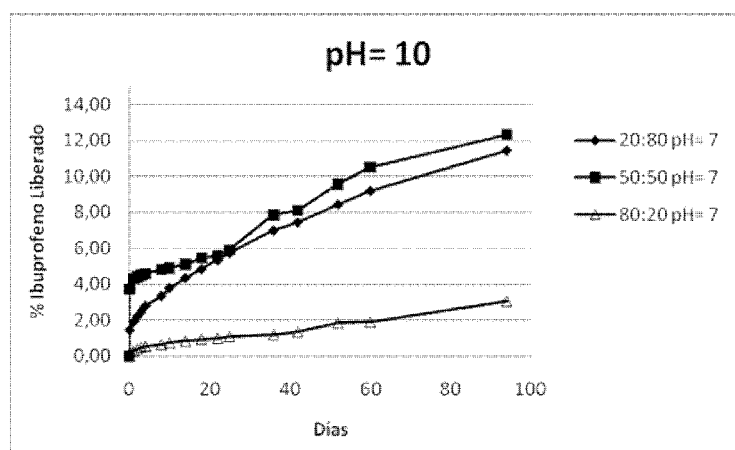


Fig. 10b

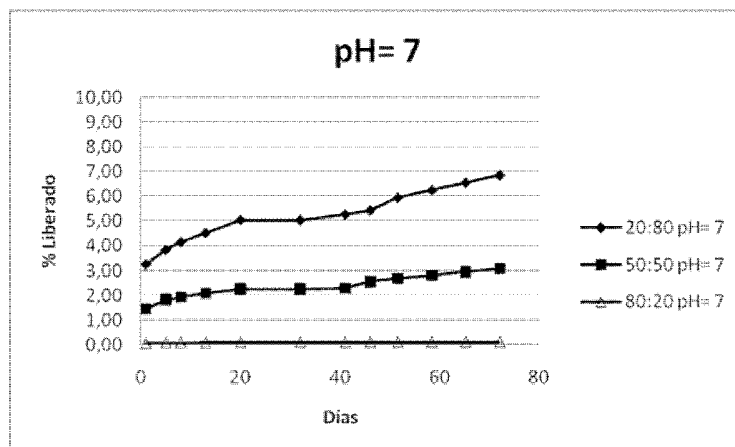


Fig. 11a

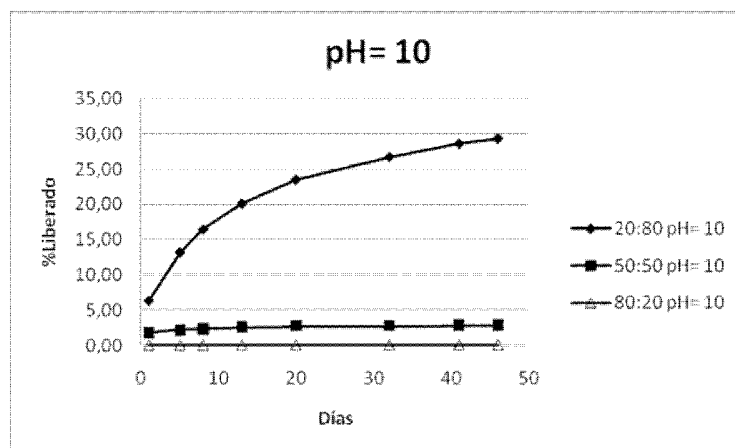


Fig. 11b

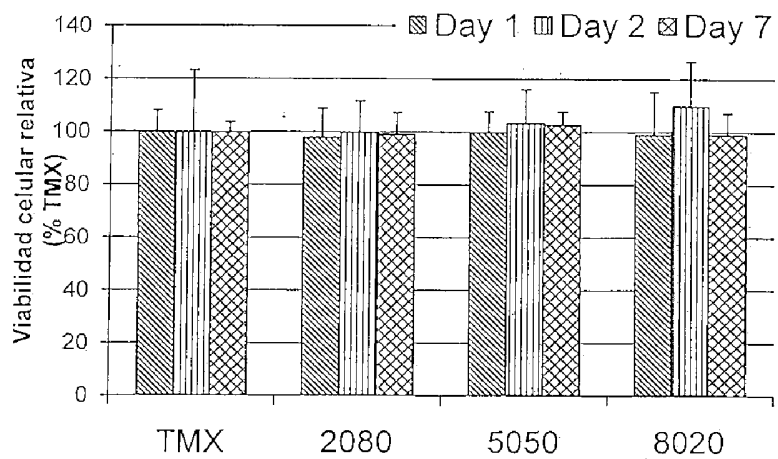
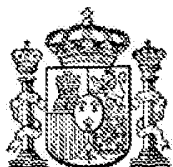


Fig. 12





21 N.º solicitud: 201130651

22 Fecha de presentación de la solicitud: 26.04.2011

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	S. DAVARAN et al., "Hydrophilic copolymers prepared from acrylic type derivatives of Ibuprofen containing hydrolyzable thioester bond", European Polymer Journal, 1998, vol. 34, nº 2, páginas 187-192, ver Esquema 2, Tabla 2, ejemplo 5.	1-13,15,17
A	M. BABAZADEH, "Synthesis and study of controlled release of ibuprofen form the new acrylic type polymers", International Journal of Pharmaceutics, 2006, vol. 316, nº 1-2, páginas 68-73, ver Esquema 2.	1-25
A	C. PAREJO et al., "Controlled release of NSAIDs bound to polyacrylic carrier systems", Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1998, vol. 9, páginas 803-809, ver Esquemas 1 y 2.	1-25
A	A. GALLARDO et al., "NSAIDs bound to methacrylic carriers: Microstructural characterization and in vitro release analysis", Journal of Controlled Release, 2001, vol. 71, nº 1, páginas 127-140, ver Figura 1.	1-25
A	US 20100247654 A1 (G-H. HSIUE et al.) 30.09.2012, figura 6; apartados [0005]-[0026].	1-25

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

19.09.2012

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C08F220/06** (2006.01)

**C08F226/06** (2006.01)

**A61K31/787** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C08F, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, CAPLUS, REGISTRY, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.09.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 14,16,18-25	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-13,15,17	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 14,16,18-25	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-13,15,17	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	S. DAVARAN et al., European Polymer Journal, 1998, vol. 34, nº 2, páginas 187-192	

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere a un compuesto polimérico de fórmula general I  $-[A]_m-[B]_n-$  donde el fragmento A representa uno o varios monómeros hidrófobos de tipo acrílico o vinílico portadores de un derivado de AINE unido al resto de la molécula por un enlace covalente hidrolizable *in vivo*, y el fragmento B representa uno o varios monómeros hidrófilos capaces de formar complejos con cationes mono/divalentes, en particular un derivado de 1-vinilimidazol. La invención también se refiere a la preparación del compuesto I, a las micelas poliméricas nanométricas que comprenden el compuesto I así como su preparación, y al uso del compuesto I o las micelas obtenidas a partir de él para obtener sistemas de liberación controlada de AINEs y en diversas aplicaciones farmacológicas y biomédicas.

El documento D01 divulga unos copolímeros hidrófilos preparados a partir de derivados metacrílicos de ibuprofeno, en concreto el compuesto S-metacrilolioxietil- $\alpha$ -metil-4(2-metilpropil)benceno tioacetato (MOETE), en el cual el fármaco está separado del fragmento metacrílico mediante un espaciador oxietileno y un enlace tioéster hidrolizable. Este monómero se obtiene por reacción de ibuprofeno, activado con 1,1-carbonilimidazol, con 2-mercaptoetanol en THF anhidro en presencia de hidruro sódico, seguido de reacción con cloruro de metacrilóilo en THF anhidro en presencia de piridina (ver página 188, Esquema1). El derivado metacrílico de ibuprofeno MOETE se copolimeriza con monómeros hidrófilos como ácido metacrílico, metacrilamida y vinilimidazol como tercer componente, así como con polietilenglicol metacrilato, en un disolvente adecuado (DMF, MeOH) a 60-70°C y en presencia de AIBN como iniciador de la polimerización (ver páginas 188-189, Esquema 2, Tabla 2, en particular ejemplo 5). Se obtienen compuestos poliméricos con monómeros hidrófilos e hidrófobos portadores de derivados de un compuesto AINE.

Los copolímeros del derivado metacrílico de ibuprofeno MOETE con los monómeros vinílicos del Esquema 2 divulgados en D01 se corresponden exactamente con los compuestos poliméricos de fórmulas I y la de la invención, siendo  $R^1$ =metilo, X=O,S y  $R^2$ =ibuprofeno, así como el procedimiento de obtención de los mismos a partir de la copolimerización radicalaria de monómeros hidrófilos vinílicos MA, MAA<sub>m</sub>, VI<sub>m</sub> y PEGM con el monómero hidrófobo acrílico portador de ibuprofeno en presencia de un iniciador de polimerización. También en D01 está divulgada la utilización de dichos compuestos poliméricos como sistemas para la liberación localizada y controlada del AINE.

En consecuencia, las características de las reivindicaciones 1-13,15,17 ya son conocidas a partir de lo divulgado en el documento D01, por lo que no se consideran nuevas ni con actividad inventiva a la vista del estado de la técnica conocido (artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulgen micelas poliméricas que comprendan los copolímeros de fórmula I, o su preparación a partir del autoensamblado de dichos copolímeros. Tampoco se han encontrado documentos que recojan la utilización de los compuestos poliméricos I o las micelas derivadas de los mismos en recubrimientos de dispositivos biomédicos o de implantes, en sistemas complejantes de cationes mono/divalentes, en sistemas inhibidores de MMP, disoluciones antisépticas, polímeros bioactivos reabsorbibles, sistemas inyectables o vectores no virales para terapia génica. Por lo tanto, las características de las reivindicaciones 14,16,18-25 se consideran nuevas y con actividad inventiva y aplicación industrial según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.