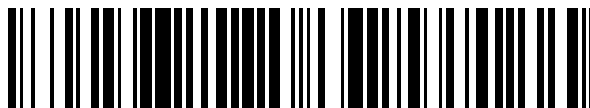


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 352 634**

21 Número de solicitud: 200930587

51 Int. Cl.:

C08G 63/66 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **10.08.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2011**

Fecha de la concesión: **20.12.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **30.12.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
30.12.2011

73 Titular/es:
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS (CSIC) (Titular al 60%)
SERRANO 117
28006 MADRID, ES y
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(Titular al 40%)**

72 Inventor/es:
**PARRA RUIZ, FRANCISCO JESUS;
SAN ROMAN DEL BARRIO, JULIO;
RODRIGUEZ ALONSO, LUCENA;
HERRERO VANRELL, MARIA DEL ROCIO y
VAZQUEZ LASA, BLANCA**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **HIDROGELES BASADOS EN POLOXAMEROS CON ESTRUCTURA DE ESTRELLA PARA
LIBERACION CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS**

57 Resumen:

Hidrogeles basados en poloxámeros con estructura de estrella para liberación controlada de sustancias activas.

La presente invención describe una serie de compuestos basa. La presente invención describe un compuesto basado en poloxámeros y un hidrogel que comprende estos compuestos, así como el uso de estos hidrogeles como vehículos para la administración de sustancias activas o como adyuvantes en composiciones farmacéuticas, especialmente en las que se administran por vía tópica ocular.

ES 2 352 634 B1

DESCRIPCIÓN

Hidrogeles basados en poloxámeros con estructura de estrella para liberación controlada de sustancias activas.

5 La presente invención describe un compuesto basado en poloxámeros y un hidrogel que comprende estos compuestos, así como el uso de estos hidrogeles como vehículos para la administración de sustancias activas o como adyuvantes en composiciones farmacéuticas, especialmente en las que se administran por vía tópica ocular.

Estado de la técnica anterior

10 Los sistemas poliméricos sensibles a estímulos son aquellos que presentan un cambio intenso en sus propiedades como respuesta a un cambio ligero en las condiciones del medio. Entre estos sistemas, los que responden a cambios en la temperatura del medio (también llamados termosensibles) son unos de los más interesantes desde un punto de vista biomédico. Los sistemas lineales y solubles en el medio acuoso responden al cambio de T pasando de un estado monofásico, en el que el polímero es soluble, a un estado bifásico o de precipitación, teniendo lugar la transición denominada sol-gel. Dentro de este grupo se encuentran aquellos sistemas que poseen propiedades anfífilas, siendo los más representativos los sistemas a base de poloxámeros, que son copolímeros de bloque que alternan secuencias hidrófilas e hidrófobas. Los copolímeros de bloque basados en secuencias de polioxido de etileno (también denominado polietilenglicol, (PEG)) y polioxido de propileno (también denominado polipropilenglicol (PPG)) constituyen una familia que se comercializa con los nombres de Pluronic[®] o Poloxamers[®] y Tetronics[®] (BASF), estando algunos de ellos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y la EPA (Environmental Protection Agency) para aplicaciones como sistemas de liberación de fármacos e ingeniería de tejidos. Estos sistemas presentan una transición sol-gel alrededor de los 50°C y son termorreversibles. Se caracterizan por formar disoluciones micelares en agua en un intervalo amplio de temperatura, y al llegar a la temperatura de transición, ciertos cambios en las propiedades micelares provocan la agregación del polímero y la consiguiente precipitación. La temperatura de transición varía fundamentalmente con la composición del copolímero y la concentración. Por ejemplo, el Pluronic F127 forma geles a 37°C a una concentración de 20%-p del polímero. La transición sol-gel de los Pluronic los ha hecho muy atractivos para ser utilizados como vehículos inyectables para la liberación controlada de sustancias activas.

30 El Poloxamer[®] 407, que es un copolímero tribloque de PEG/PPG/PEG, ha sido el más utilizado en este tipo de aplicación, siendo ensayado para la liberación de proteínas y factores de crecimiento y mostrando perfiles de liberación sostenida durante varias horas (Jeong B, Kim SW, Bae YH. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. Adv. Drug Deliv Rev. 2002; 54: 37-51). Otros sistemas termorreversibles incorporan, además, bloques biodegradables. Tal es el caso de los copolímeros tribloque de PEG-PLLA-PEG y dibloque PEG-PLLA que incorporan poli(ácido L-láctico) (PLLA) así como los copolímeros dibloque de PEG-PLGA (poli(ácido láctico-glicólico) y tribloque PEG-PLGA-PEG, que incorporan PLGA, y que presentan transiciones sol-gel en disoluciones acuosas alrededor de 30°C, dando lugar a geles con bastante integridad estructural y resistencia mecánica (Jeong B, Bae YH, Kim SW. *In situ* gelation of PEG-PLGA-PEG triblock copolymer aqueous solutions and degradation thereof. J. Biomed. Mater. Res. 2000; 50; 171-177). Estos sistemas también se han evaluado para liberación de fármacos de carácter hidrófilo e hidrófobo, con períodos de liberación que van desde 2 semanas a 2 meses (Jeong B, Bae YH, Kim SW. Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers. J Control. Release 2000; 63: 155-163). Otros sistemas termosensibles son los basados en copolímeros de injerto biodegradables de PEG-g-PLGA y PLGA-g-PEG y que forman geles a 37°C. Los poloxámeros de última generación conocidos como Tetronics[®], poseen una estructura tipo estrella con un núcleo central de etilén diamina del que parten cuatro ramas formadas por bloques de PPG-PEG (Álvarez-Lorenzo C, González-López J, Fernández-Tarrio M, Sánchez-Macho I, Concheiro A. Tetronic micellization, gelation and drug solubilization: Influence of pH and ionic strength. Eur. J Pharm Biopharm 2007; 66: 244-252).

50 El poloxámero Tetronic[®] T1107 ha sido funcionalizado por reacción de los cuatro grupos hidroxilo terminales para formar acrilatos por un lado y grupos tioles por otro, y mediante reacción posterior entre ambos tipos de derivados se han obtenido hidrogeles entrecruzados, adecuados para ser utilizados en encapsulación celular (Cellesi F, Tirelli N, Hubbell JA. Towards a fully-synthetic substitute of alginate: development of a new process using thermal gelation and Chemicals cross-linking. Biomaterials 2004; 25: 5115-5124). Los Tetronics[®] de última generación, Tetronics[®] R, están formados por cuatro ramas de bloques PEG-PPG, siendo las secuencias terminales las de PPG, lo cuál les confiere unas características específicas en cuanto a la biodegradabilidad se refiere.

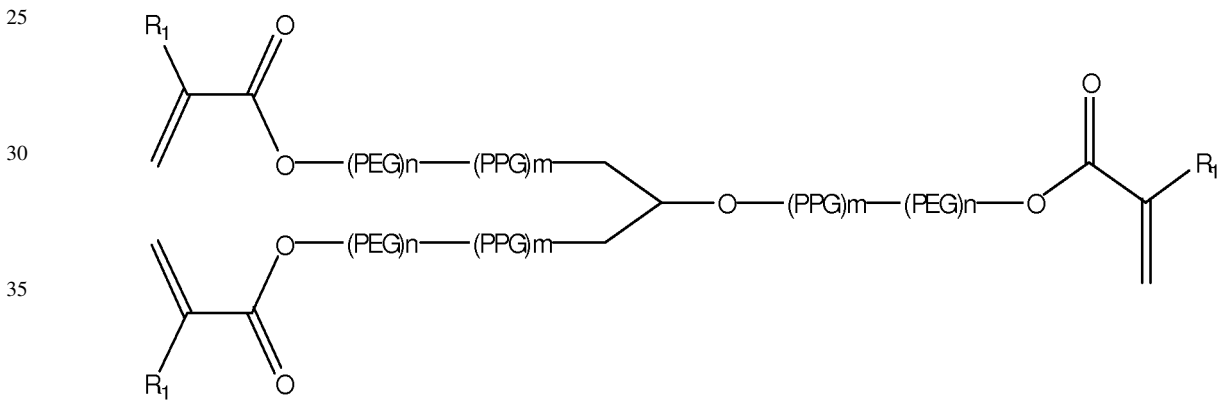
60 Por otra parte, dentro de los polímeros acrílicos lineales sensibles a la temperatura se encuentra la familia de las poli(acrilamidas N-sustituidas), siendo el miembro más representativo la poli(N,N-isopropil acrilamida) (PNIPAAm), con una temperatura crítica de disolución o LCST (del inglés, Lower Critical Solution Temperature) de 32°C en agua (Zhang X, Zhuo R, Yang Y. Using mixed solvent to synthesize temperature sensitive Poly(N-isopropylacrylamide) gel with rapid dynamic properties. Biomaterials 2002; 26: 1313-1318). Por debajo de la LCST, el polímero es soluble en agua debido al predominio de las interacciones hidrófilas por puentes de hidrógeno con el agua, mientras que por encima de la LCST, se produce la separación de fases, también llamada punto nube, como consecuencia de un cambio en las interacciones hidrófilas, y adquiriendo preponderancia las interacciones hidrófobas. A partir de estos polímeros se han preparado hidrogeles por entrecruzamiento de los mismos. En estos sistemas entrecruzados, pequeños cambios en la temperatura próximos a la temperatura crítica provocan que las cadenas del polímero se colapsen o se expandan debido a una nueva organización de las interacciones entre las macromoléculas y el medio acuoso, resultando en cambios en los valores de hinchamiento del sistema. Ciertos valores como el de la temperatura crítica, las velocidades

de hinchamiento y contracción así como las velocidades de liberación de sustancias activas a partir de estos hidrogeles se puede modular mediante introducción de otros monómeros, sean más hidrófilos o más hidrófobos (Kaneko Y, Nakamura S, Sakai K *et al.* Rapid swelling response of Poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels by the formation of water release channels using poly(ethylene oxide) grafts chains. *Macromolecules* 1998; 31: 6099-6105) o mediante la obtención de estructuras moleculares más complejas, por ejemplo estructuras tipo peine (Uchida K, Keneko Y, Sakai K *et al.* Comb-like grafted hydrogels with rapid deswelling response to temperature changes. *Nature* 1995; 374: 240-242). Los polímeros con LCST se han ensayado como sistemas de liberación de sustancias activas dando perfiles de liberación on-off como respuesta a pequeños cambios de temperatura en forma de pulsos. Por ejemplo, los terpolímeros de NIPAAm, acrilamida y metacrilato de butilo, con una LCST muy cercana a la temperatura fisiológica, han resultado adecuados para la liberación de indometacina (Yoshida R, Sakai K, Okano T, Sakurai Y. Modulating the phase transition and the thermosensitivity in N-isopropylacrylamide copolymer gels. *J Biomater Sci Polym Ed* 1994; 75: 55-67).

Descripción de la invención

La presente invención describe compuestos de carácter monomérico derivados de poloxámeros con estructura de estrella de tres ramas, hidrogeles que comprenden estos compuestos, así como uso de estos hidrogeles en forma de micro o nanopartículas como sistemas de liberación controlada de sustancias activas, particularmente adecuados en oftalmología para administración tópica.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

donde:

- PEG representa un grupo polietilenglicol y PPG un grupo polipropilenglicol
- R₁ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
- n tiene un valor entre 2 y 10,
- m tiene un valor entre 5 y 50.

El término poloxámeros en la presente invención se refiere a copolímeros de bloque no iónicos compuestos de tres ramas cada una de ellas formada por un bloque hidrófobo central de polióxido de propileno (o polipropilenglicol) y un bloque hidrófilo exterior de polióxido de etileno (o polietilenglicol).

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Más preferiblemente metilo, etilo, propilo o butilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, ácido carboxílico, amino, amido, éster carboxílico. Cuando el grupo alquilo está sustituido, lo está preferentemente por un o varios grupos amina, amida o éter, que a su vez pueden estar o no sustituidos por grupos alquilo, amida, cicloalquilo o éteres y estos a su vez, pueden estar igualmente sustituidos o no.

En una realización preferida, en el compuesto de fórmula (I):

- R₁ es un grupo metilo,
- n tiene un valor entre 4 y 8,
- m tiene un valor entre 20 y 30.

En una realización más preferida, en el compuesto de fórmula (I):

- n tiene un valor de 5,
- m tiene un valor de 25.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención del compuesto descrito anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

- i) disolver un poloxámero y un exceso de trietilamina en diclorometano,
- ii) adicionar a la disolución de la etapa (i) una disolución de cloruro de acrilóilo en diclorometano

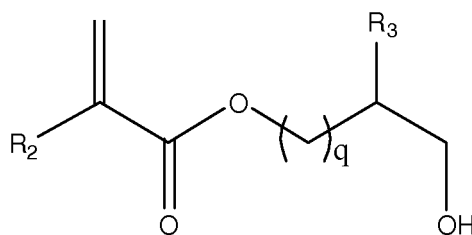
Una forma preferida de realizar este procedimiento es a temperatura ambiente y con agitación. En estas condiciones se dejar reaccionar durante 24-120 horas. La purificación del producto obtenido puede realizarse mediante distintas técnicas conocidas, resultando preferible mediante una cromatografía de columna sobre gel de sílice.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un hidrogel que comprende el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente y un monómero acrílico hidrófilo.

El término hidrogeles en la presente invención se refiere a sustancias en estado coloidal con apariencia sólida. Una de las propiedades de los hidrogeles es la de hincharse y aumentar de volumen por absorción de agua y sustancias en ella disueltas, propiedad común a todos los tejidos de los organismos formados por materias coloidales.

Por monómeros acrílicos de carácter hidrófilo se entiende en la presente invención, monómeros con grupos hidroxilo tales como el metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxipropilo, etc., que tienen afinidad por el agua. En una disolución o coloide, estos monómeros hidrófilos tienden a acercarse y mantener contacto con el agua a través de puentes de hidrógeno.

En una realización preferida, el monómero acrílico hidrófilo que comprende el hidrogel se representa por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

donde:

- R₂ es un alquilo C₁-C₆,
- R₃ se selecciona entre H o -OH,
- q tiene un valor entre 0 y 4.

Más preferiblemente:

- R₂ es un alquilo C₁-C₄,
- R₃ es H
- q tiene un valor entre 0 y 2.

Aun más preferiblemente:

- R₂ es un grupo metilo,
- q tiene un valor de 1.

Los monómeros acrílicos de carácter hidrófilo adecuados para su uso en la preparación del hidrogel de la invención comprenden α -alquil acrilatos de N-hidroxialquilo y cualquiera de sus combinaciones.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención del hidrogel de la invención que comprende una copolimerización de un compuesto de Fórmula (I) descrito en la invención, como primer monómero, con un monómero acrílico hidrófilo cualquiera de los anteriormente descritos, de Fórmula (II), como segundo monómero, en presencia de un iniciador radical.

Este se lleva a cabo disolviendo los correspondientes monómeros en dioxano y utilizando azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador radical, a una temperatura de 50-60°C, dejando reaccionar la mezcla un tiempo de 24-48 h.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del hidrogel descrito anteriormente como vehículo para la liberación controlada de sustancias activas. Preferiblemente dicha sustancia es un fármaco.

Un último aspecto de la presente invención se refiere al uso del hidrogel descrito anteriormente como adyuvante en una composición farmacéutica. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica se administra por vía tópica ocular.

Los hidrogeles obtenidos se caracterizan por tener las siguientes propiedades:

- Son sistemas termosensibles que presentan una temperatura crítica mínima de transición o LCST en el intervalo de 30-35°C, es decir, en el intervalo de temperatura de la córnea.
- Son sistemas que sufren una lenta degradación hidrolítica en el medio fisiológico debido principalmente a la hidrólisis de los grupos éster carboxílicos de la cadena principal.
- Son sistemas que presentan propiedades bioadhesivas, muy interesantes para su administración por vía tópica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Los expertos en la materia valorarán que la presente invención pueda realizarse dentro de un amplio margen de parámetros, concentraciones y condiciones equivalentes sin alejarse del espíritu y del alcance de la invención y sin experimentaciones indebidas. Si bien esta invención se ha descrito en relación con dichos modos de realización, se entiende que puede ser objeto de modificaciones adicionales. Este documento pretende abarcar cualquier variante, uso o adaptación de la invención siguiendo los principios generales de la misma e incluyendo las variantes procedentes de la presente divulgación, tal como lo disponen las prácticas conocidas o consuetudinarias del sector técnico al cual pertenece la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan como guía adicional para el experto medio en la materia y en ningún caso deben considerarse como una limitación de la invención.

Ejemplo 1

Síntesis del derivado metacrílico del poloxámero Bayfit®10WF15

5 El poloxámero utilizado ha sido un producto comercial de nombre Bayfit®10WF15 suministrado por Bayer. Este producto se ha caracterizado por resonancia magnética nuclear (RMN) mediante análisis de los espectros de protón (¹H-RMN) y carbono (¹³C-RMN), así como experimentos bidimensionales de correlación protón-protón (COSY, NOESY) y de correlación protón-carbono (HSQC, HMBC). Los experimentos de RMN han sido realizados en equipos de 400 MHz (Varian Mercury-400 y Varian Inova-400) y de 500 MHz (Varian-500), utilizando TMS como referencia
10 interna. Los experimentos de ¹³C han sido realizados a 100 ó 125 MHz. El análisis ha puesto de manifiesto que el poloxámero Bayfit®10WF15 por su naturaleza macromolecular contiene una mezcla de macromoléculas derivadas de la glicerina que contienen tres ramas, en su mayoría formadas por bloques de PPG₂₅-PEG₅ y, en una cierta proporción, por bloques de PPG₂₅.

15 (¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃) δ_H: 3.64 (m, HO-CH₂-(PEG)), 3.64-3.54 (m, -CH₂-(PEG)), 3.38-3.54 (m, -CH-(PPG)), 3.38-3.54 (m, -CH₂a-(PPG)), 3.20-3.33 (m, -CH₂b-(PPG)), 1.10 (2xd, J=5,7 Hz, CH₃-(PPG)).

20 (¹³C-RMN, 125 MHz, CDCl₃) δ_C: 78.8, 76.9, 76.2, 76.1, 76.0, 75.9, 75.6, 75.5, 75.3, 75.2, 75.15, 75.0, 74.8, 74.7, 74.6, 74.5, 74.2, 74.0, 73.9, 73.8, 73.5, 73.3, 73.14, 73.09, 73.05, 73.01, 72.7, 72.3, 71.6, 71.0, 70.9, 70.8, 70.7, 70.5, 68.8, 68.7, 61.8, 17.6, 17.5.

25 Para la preparación del metacrilato de Bayfit®10WF15, se introdujo el poloxámero Bayfit®10WF15 en un matraz de tres bocas y se disolvió en diclorometano a temperatura ambiente. Seguidamente, se adicionó trietilamina en exceso (150%) y se mantuvo agitación constante durante 30 min. Pasado este tiempo, se adicionó gota a gota y muy lentamente una cantidad equimolar, con relación a la base, de cloruro de metacrilato disuelto en diclorometano durante un tiempo de 6 horas en atmósfera de nitrógeno. Finalizada la adición, se mantuvo la agitación y se dejó reaccionar la mezcla durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró para separar el clorhidrato de amina formado y la disolución orgánica se lavó con disoluciones de NaOH, NaHCO₃ y NaCl al 5%. Finalmente, el bruto de reacción se aisló por evaporación del disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía de columna
30 sobre gel de sílice utilizando hexano/cloroformo 3/7 como fase móvil para separar el Bayfit®10WF15 sin reaccionar, y cloroformo/metanol 1/1 como fase móvil para aislar el macromonomero. El rendimiento de la reacción fue del 83%. El producto resultante se caracterizó por resonancia magnética nuclear (RMN) utilizando cloroformo deuterado (Cl₃DC) (5% p/v) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El análisis de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, así como de los experimentos bidimensionales de correlación carbono-protón HSQC y HMBC, confirmaron la incorporación de tres unidades metacrílicas a los finales de cadena.

40 (¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃) δ_H: 6.08 (sa, -C=CH₂a), 5.52 (sa, -C=CH₂b), 4.24 (m, -CH₂-OC(O)-), 3.68 (m, -CH₂-CH₂-OC(O)-), 3.61-3.58 (m, -CH₂-(PEG)), 3.56-3.40 (m, -CH-(PPG), -CH₂a-(PPG)), 3.40-3.29 (m, -CH₂b-(PPG)), 1.89 (s, =C(CH₃)), 1.08 (s, CH₃-(PPG)).

(¹³C-RMN), 125 MHz, CDCl₃) δ_C: 167.2, 136.0, 125.6, 75.4, 75.2, 75.1, 73.3, 73.2, 72.8, 72.7, 70.4, 63.2, 18.2, 17.3, 17.2.

45 Los pesos moleculares promedios en número (M_n) y en peso (M_w) del poloxámero Bayfit®10WF15 y del derivado metacrílico se determinaron por espectrometría de masas MALDI-TOF. Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con ionización por láser asistida por matriz (MALDI-TOF) modelo Voyager-DE PRO (Applied Biosystems), ácido 2,5-dihidroxibenzoico (DHB) como matriz, con una concentración de 10 mg/ml en agua miliQ y un láser de N₂ pulsado (λ = 217 nm, una anchura de pulso de 3 nm y una frecuencia de 3 Hz). Los valores obtenidos para el Bayfit®10WF15 fueron M_n = 4997, M_w = 5151, con un índice de polidispersidad (M_w/M_n) de 1.03. Los valores obtenidos para el macromonomero fueron M_n = 5221, M_w = 5391 y M_w/M_n = 1.03, que indican una ganancia en peso correspondiente a tres grupos metacrilatos con relación al peso molecular del poloxámero (M_n = 4997, M_w = 5151, M_w/M_n = 1.03). Así, el producto obtenido se correspondió con un macromonomero trimetacrílico, en adelante Mm, susceptible de polimerizar y participar en reacciones de copolimerización.

Ejemplo 2

Preparación de copolímeros a partir del macromonomero metacrilato de Bayfit®10WF15 y metacrilato de 2-hidroxietilo

60 Se prepararon copolímeros por reacción del macromonomero trimetacrílico del Bayfit®10WF15 (Mm) obtenido según se describe en el Ejemplo 1, y metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) como monómero hidrófilo a partir de composiciones en la alimentación (%-p) HEMA:Mm de 99:1, 95:5 y 90:10.

65 La reacción de copolimerización se realizó en disolución de los monómeros en dioxano (1 M) y se utilizó azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador radical en una concentración de 1.5 10⁻² M. La disolución de los monómeros se desoxigenó mediante corriente de nitrógeno durante 15 min, aplicando agitación magnética y a temperatura ambiente. Seguidamente, se adicionó el iniciador y se mantuvo la agitación durante 30 min. Pasado este tiempo, la mezcla

de reacción se introdujo en una estufa termostata a 60°C y se dejó reaccionar durante 24 h sin agitación. Pasado este tiempo, se obtuvo un precipitado que se aisló por filtración y se lavó sucesivamente con mezclas dioxano-agua. Finalmente, el precipitado se congeló y liofilizó hasta pesada constante. Los copolímeros obtenidos a partir de alimentaciones HEMA:Mm (%-p) de 99:1 y 95:5 fueron polvos blancos solubles en disolventes orgánicos apróticos y próticos, mientras que el copolímero obtenido de una alimentación 90:10 fue sólo soluble en el disolvente prótico metanol. La solubilidad de los copolímeros se muestra en la Tabla I.

TABLA I

Composición de la alimentación y solubilidad de los copolímeros preparados

F(HEMA)	F(Mm)	Solubilidad
99	1	DMSO:H ₂ O 1:1, DMF, etanol, metanol y dioxano
95	5	DMSO:H ₂ O 1:1, DMF, etanol, metanol y dioxano
90	10	Metanol

La estructura de los copolímeros se determinó por resonancia magnética nuclear (RMN). Para un copolímero obtenido a partir de una alimentación HEMA:Mm (%-p) de 95:5:

(¹H-RMN 400 MHz, CD₃OD) δ_H : 4.58 (s, -CH₂-CH₂-OH (HEMA)), 4.05 (sa, -CH₂-CH₂-OH (HEMA)), 3.79 (sa, -CH₂-CH₂-OH (HEMA)), 3.66- 3.59 (m, -CH₂- (PEG)), 3.53-3.47 (m, -CH-(PPG), -CH₂a-(PPG)), 3.46-3.44 (m, -CH₂b-(PPG)), 2.22-1.96 (m, -CH₂ ^{β} -(HEMA)), 1.13 (m, CH₃-(PPG)), 1.13-0.95 (m, -CH₃ ^{α} (HEMA)).

(¹³C-RMN 125 MHz, CD₃OD) δ_C : 179.7, 179.5, 178.6 (-C(O)O-(HEMA)), 76.8, 76.7, 76.5 (-CH-(PPG)), 74.4, 74.1 (-CH₂-(PPG)), 71.6 (-CH₂-(PEG)), 68.1, 67.7 (-CH₂-CH₂-OH (HEMA)), 60.6, 60.7 (-CH₂-CH₂-OH (HEMA)), 55.6, 55.3, 55.1, 53.3, 53.2 (-CH₂ ^{β} -(HEMA)), 46.4, 46.1 (C ^{α} (HEMA)), 19.7 (-CH₃ ^{α} (HEMA)), 17.7, 17.5 (CH₃-(PPG), -CH₃ ^{α} (HEMA)).

La composición de los diferentes copolímeros se calculó a partir de sus correspondientes espectros de ¹H RMN, en los cuales se realizó la integración de la señal multiplete de los protones CH₂a del bloque de PPG (δ_H , 3.53-3.47 ppm), correspondiente al macromonómero del poloxámero, y de la señal singlete de los protones oxietilénicos, -CH₂-CH₂-OH (δ_H , 4.05), correspondiente a la unidad de HEMA. La Tabla II muestra los valores de composición obtenidos junto con los valores del rendimiento de cada reacción.

TABLA II

Valores de las fracciones en peso de los monómeros en la alimentación y en los copolímeros del sistema metacrilato de 2-hidroxietilo-macromonómero metacrilico del Bayfi® 10WF15, y valores de los rendimientos de las reacciones

F(HEMA), %-p	F(Mm)	f(HEMA)	f(Mm)	Rendimiento
Alimentación	Alimentación	Copolímero	Copolímero	(%)
99	1	98.5	1.5	78
95	5	94.8	5.2	69
90	10	89.8	10.2	46

Mediante cromatografía de exclusión por tamaños (SEC) se determinaron los pesos moleculares promedio en número (M_n) y promedio en peso (M_w) de los copolímeros utilizando un aparato 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, 10⁴ y 10⁵ nm de tamaño de poro (Polymer Laboratories) a 25°C. Las muestras se prepararon disolviendo 13 mg de copolímero en 5 ml de dimetil formamida (DMF) conteniendo 0.1% de LiBr, y se eluyeron con un flujo de 1 ml/min. Para la calibración se utilizaron patrones de poliestireno de peso molecular entre 1300 y 950000 Da.

La medida de la temperatura de transición vítrea (T_g) de los copolímeros se realizó en un calorímetro diferencial de barrido (Perkin Elmer DSC7 conectado a un analizador TAC 7/DX). Para ello, se depositaron 20 mg de la muestra

seca en el interior de una cápsula de aluminio sellada y se calentó a velocidad constante de 20°C/min con un flujo de N₂ de 50 ml/min. Se realizaron barridos en el intervalo de temperaturas de -10 a 200°C. El calibrado del aparato se llevó a cabo con patrones de indio y zinc. La temperatura de transición vítrea (T_g) se determinó como el punto medio de la transición de la capacidad calorífica observada en el termograma correspondiente al segundo barrido. Se analizaron al menos dos muestras de cada composición.

La Tabla III muestra los valores de los pesos moleculares y de la temperatura de transición vítrea de cada copolímero sintetizado.

TABLA III

Valores de los pesos moleculares promedios, polidispersidad y temperaturas de transición vítrea de los copolímeros preparados

F(HEMA) Alimentación	F(Mm) Alimentación	M _n (Da)	M _w (Da)	M _w /M _n	T _g (°C)
99	1	100 × 10 ³	148 × 10 ³	1.7	103
95	5	60 × 10 ³	80 × 10 ³	1.8	107
90	10	-	-	-	110

El grado de hidratación de estos copolímeros se determinó sumergiendo las muestras en una disolución de tampón fosfato (PBS) de pH = 7.4 y a 37°C para simular las condiciones fisiológicas. Se extrajo la correspondiente muestra a distintos tiempos, se secó su superficie cuidadosamente con papel de filtro y se pesó para obtener el peso de la muestra hinchada a tiempo t. A continuación, la muestra se deshidrató en una estufa de vacío, donde se mantuvo hasta pesada constante, con el fin de obtener el peso seco de la muestra a tiempo t. Los grados de hidratación (H) y de pérdida de peso (PP) se calcularon mediante las ecuaciones siguientes:

$$H = (P_H - P_S) / P_O$$

$$PP = (P_O - P_S) / P_O$$

Donde, P_H es el peso de la muestra hinchada a tiempo t, P_S es el peso de la muestra seca a tiempo t y P_O el peso inicial de la muestra.

Los valores del grado de hidratación después de un mes de inmersión son 0.92 para el copolímero preparado con 10%-p del Mm y de 1.11 y 1.22 para los copolímeros preparados con 1 y 5%-p de Mm, respectivamente. De los resultados obtenidos cabe destacar que la incorporación de contenidos relativamente bajos del derivado metacrílico del poloxámero (entre 1 y 5%-p) aproximadamente triplicó el grado de hidratación del polímero PHEMA, que oscila en torno al 0.4. También cabe destacar que al aumentar el contenido de poloxámero funcionalizado al 10%-p el aumento del grado de hidratación se redujo, obteniéndose valores que duplican aquel del PHEMA.

En cuanto a la pérdida de peso, no se encontraron diferencias significativas con la composición del copolímero, obteniéndose pérdidas de peso alrededor del 10% a un tiempo de 1 mes, en los tres casos. Estos resultados ponen de manifiesto la degradabilidad de estos sistemas, que provendrá principalmente de la hidrólisis de los grupos éster que se encuentran en los extremos de cadena del poloxámero funcionalizado. Con el fin de asemejarse a las características de los fluidos fisiológicos, se realizó el estudio de degradación de los tres sistemas incorporando a la disolución de PBS carboxilesterasa de porcino (20 unidades/ml). Para mantener la enzima activa en todo momento, se procedió al cambio del medio cada 12 h. La pérdida de peso se determinó aplicando la ecuación descrita anteriormente. De estos ensayos, se obtuvieron valores del porcentaje de PP alrededor del 10% en un tiempo de 3 días, lo que indica que la hidrólisis enzimática de los grupos ésteres acelera la degradación de estos sistemas, lo que hay que tener en cuenta cuando se lleve a cabo la biodegradación en condiciones fisiológicas.

Ejemplo 3

Termosensibilidad del poloxámero Bayfit®10WF15 y de los hidrogeles de HEMA y de metacrilato de Bayfit®10WF15

La termosensibilidad del poloxámero Bayfit®10WF15 se estudió partiendo de concentraciones acuosas del 0.5, 1,5, 10, 15 y 20%-p del poloxámero, en un intervalo de temperaturas de 0 a 90°C. A temperatura ambiente, el poloxámero se encontraba precipitado en todas las concentraciones. Las dispersiones se fueron enfriando cubriendo el intervalo de

temperatura señalado. En estas condiciones, se observó visualmente un cambio brusco del estado de agregación del sistema para la concentración de 0.5%-p a 13°C, temperatura en la que el poloxámero se hacía totalmente soluble en agua. Para el resto de las concentraciones no se observó tal transición sino un aumento de la solubilidad al disminuir la temperatura en el intervalo estudiado. A continuación, la temperatura de transición o LCST de una disolución acuosa del 0.5% del poloxámero se midió siguiendo el método de punto de nube. Para ello, se midió la absorbancia a 400 nm de la disolución en un espectrofotómetro Cary 300 (VARIAN) siguiendo una velocidad de enfriamiento o calentamiento de 1°C/min. Se cubrió un intervalo de temperatura entre 10 y 40°C. Se determinó la temperatura LCST, como aquella a la cual la disolución acuosa tiene una absorbancia diferente de cero y es la lectura de temperatura más próxima a la de absorbancia cero. Las medidas se realizaron por triplicado. Se obtuvo una LCST de la disolución 0.5% del poloxámero alrededor de 13-14°C en régimen de enfriamiento y una LCST alrededor de 17-18°C en régimen de calentamiento. Para obtener el valor preciso de la temperatura de transición, se realizó un experimento por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) utilizando un calorímetro Perkin-Elmer y utilizando cápsulas selladas que contenían una disolución acuosa de Bayfit®10WF15 al 0.5%-p. Se aplicó una velocidad de calentamiento de 10°C/min, y se realizó un barrido de temperatura de -30 a 60°C. En el primer barrido se observó un pico endotérmico correspondiente a la transición a una temperatura de 13.7°C. Estos experimentos confirman la termosensibilidad del Bayfit®10WF15.

La termosensibilidad de los copolímeros HEMA-Mm se estudió por DSC utilizando el calorímetro descrito anteriormente, utilizando cápsulas selladas que contenían el correspondiente hidrogel con grados de hidratación entre 0.02 y 0.09, y aplicando un flujo de calentamiento de 10°C/min en el intervalo de temperatura de -10 a 60°C. La temperatura crítica de disolución inferior (LCST) se determinó a partir del máximo de la endoterma de la transición, el cual se corresponde con un cambio en las interacciones del polímero. A partir de dicho máximo predominan las interacciones hidrófobas en el polímero teniendo lugar el colapso del hidrogel (Diez-Peña E, Quijada-Garrido I, Frutos P, Barrales-Riande JM. Thermal properties of cross-linked poly(N-isopropylacrylamide) [P(N-iPAAM)], poly(methacrylic acid) [P(MAA)], their random copolymers [P(N-iPAAM-co-MAA)] and sequential interpenetrating polymer networks (IPNs). *Macromolecules* 2002; 35; 2667-2675). Todos los termogramas mostraron las correspondientes endotermas de la transición, y de los valores de los máximos se determinaron las temperaturas de transición (LCST), de 29, 31 y 35°C para los hidrogeles preparados con 1, 5 y 10%-p del Mm, respectivamente. Estos experimentos confirmaron la termosensibilidad de los hidrogeles. Es interesante resaltar que la introducción de porcentajes relativamente bajos del poloxámero en los copolímeros del macromonomero y HEMA da lugar a la obtención de sistemas termosensibles, si tenemos en cuenta que los hidrogeles de PHEMA no presentan esta sensibilidad. Además la temperatura de transición del poloxámero de partida se altera notablemente en los hidrogeles copoliméricos, colocándose en éstos en un intervalo de temperatura muy cercano al fisiológico. En este sentido, estos hidrogeles tienen un gran potencial para aplicación en oftalmología, especialmente para administración tópica, si se tiene en cuenta que la temperatura de la córnea es de 32°C.

Ejemplo 4

Biocompatibilidad del Bayfit®10WF15 y de los hidrogeles de HEMA y de metacrilato de Bayfit®10WF15

Para estos ensayos se utilizaron células de cultivo primario de fibroblastos de piel humana de adulto (DPK-SKDF-HS Dominon Pharmakine) cultivadas a 37°C. El medio de cultivo fue Minimal Essential Medium Eagle (MEM) modificado con HEPES y enriquecido con 10% de suero fetal bovino (FBS), 200 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina. El medio de cultivo se cambió a intervalos de tiempo seleccionados. Como control negativo se utilizó Thermanox® (TMX).

En primer lugar, se estudió la citotoxicidad del Bayfit®10WF15. Para ello, el compuesto (2.5 mg/ml) se dispersó en una disolución al 1%-p de poli(alcohol vinílico) (PVA) en MEM suplementado pero libre de suero. Esta disolución se diluyó sucesivamente con medio libre de suero. Los fibroblastos humanos se sembraron a una densidad de 8×10^4 cel/ml en medio completo en una placa de cultivo de 96 pocillos y se incubaron hasta confluencia. Después de 24 h de incubación, el medio se reemplazó con la correspondiente dilución y se incubó a 37°C en atmósfera de aire humidificada con 5% CO₂ durante 24 h. Se preparó una disolución de bromuro de 3-(4,5 dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazolio (MTT) en una disolución de tampón fosfato (PBS) templada (5 mg/ml) y ésta a su vez, se diluyó al 10% en medio fresco, se sustituyó la dilución de las placas por esta dilución de MTT y las placas se incubaron a 37°C durante 4 h. Se extrajo el exceso de medio y MTT, y se adicionaron 100 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) a cada pocillo con el fin de disolver el MTT tomado por las células. Esto se mezcló durante 10 min y se midió la absorbancia con un detector Biotek Synergy HT usando una longitud de onda del ensayo 570 nm y una longitud de onda de referencia de 630 nm. La viabilidad celular se calculó a partir de la ecuación:

$$\text{Viabilidad celular relativa} = 100 \times (\text{DO}_M - \text{DO}_B) / \text{DO}_C$$

Donde, DO_M, DO_B, y DO_C son las densidades ópticas de producción de formazán para la muestra, el blanco (MEM sin células) y el control (disolución al 1%-p de PVA en MEM suplementado y libre de suero). Se representó la curva dosis-viabilidad celular relativa con el fin de determinar la concentración de compuesto que produce una depresión de la formación de MTT-formazán del 50%, valor que se denomina IC₅₀, que resultó de 0.16 mg/ml; 32 µM. Se observó también que a partir de la concentración IC₅₀ una tolerancia del compuesto en el resto de las concentraciones estudiadas, máxima de 1.4 mg/ml.

La citotoxicidad proveniente de cualquier extracto de los hidrogeles de HEMA-metacrilato de Bayfit®10WF15 preparados con 1 y 10%-p del macromonómero en la alimentación, se analizó mediante el ensayo MTT. Para este ensayo se utilizaron discos (14 mm de diámetro y 1 mm de espesor) recubiertos de los correspondientes hidrogeles. Los discos y el control negativo TMX se sumergieron en 5 ml de MEM a 37°C, se extrajo el medio a diferentes tiempos (1, 2 y 7 días) y se reemplazó con otros 5 ml de medio fresco. Todos los extractos se obtuvieron bajo condiciones estériles. Los fibroblastos se sembraron a una densidad de 8×10^4 cel/ml en medio completo en una placa de cultivos estéril de 96 pocillos y se incubaron 24 h. Entonces, el medio se reemplazó con el correspondiente extracto eluído y se incubó a 37°C en atmósfera de aire humidificada con 5% CO₂ durante 24 horas. Se preparó una disolución de MTT como la mencionada anteriormente. Se adicionaron 100 µl de MTT a cada uno de los pocillos y las placas se incubaron a 37°C durante 4 horas. Se extrajo el exceso de medio y MTT y se adicionaron 100 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) a cada uno de los pocillos con el fin de disolver el MTT tomado por las células. Esto se mezcló en agitación y se midió la absorbancia con un lector de placas Biotek Synergy HT usando una longitud de onda del ensayo 570 nm y una longitud de onda de referencia de 630 nm. Los resultados se normalizaron con respecto al control negativo (TMX = 100%) y se realizó el estudio estadístico t-test para medias de dos muestras emparejadas. Se observó un aumento significativo de la viabilidad celular en presencia de cualquiera de los extractos del hidrogel con el 1%-p de poloxámero (excepto a 7 días), y una disminución de la viabilidad celular en presencia de los extractos de los días 2 y 7 del hidrogel que contiene 10%-p del macromonómero. Sin embargo, la viabilidad en todos los casos se mantuvo superior al 80% con respecto del control TMX, lo que indica ausencia de citotoxicidad.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

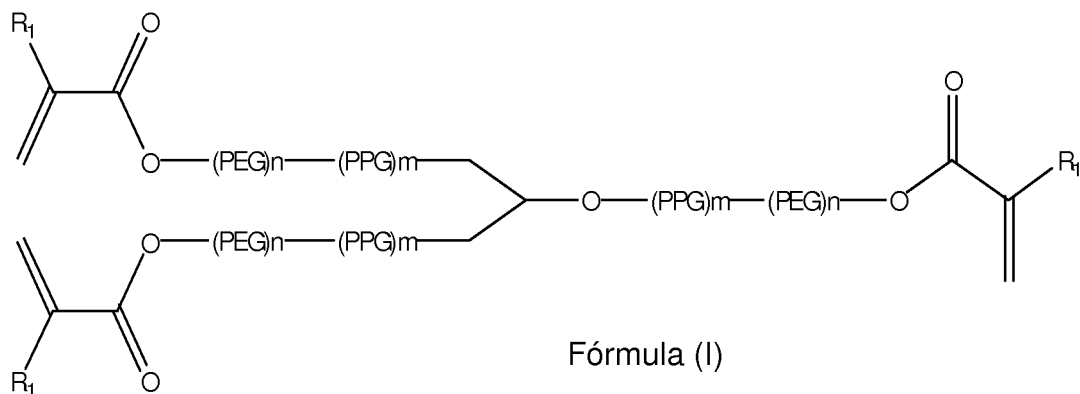
1. Compuesto de fórmula (I):

5

10

15

20



25 donde:

- PEG representa un grupo polietilenglicol y PPG un grupo polipropilenglicol
- R_1 se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ,
- n tiene un valor entre 2 y 10,
- m tiene un valor entre 5 y 50.

35

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

- R_1 es un grupo metilo,
- n tiene un valor entre 4 y 8,
- m tiene un valor entre 20 y 30.

40

45

3. Compuesto según la reivindicación 2, donde:

- n tiene un valor de 5,
- m tiene un valor de 25.

50

4. Procedimiento de obtención del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las siguientes etapas:

55

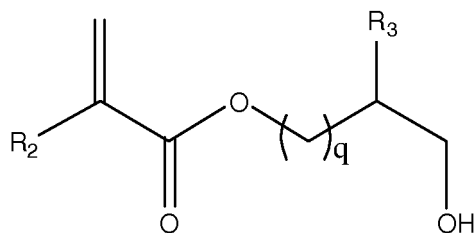
- i) disolver un poloxámero y un exceso de trietilamina en diclorometano,
- ii) adicionar a la disolución de la etapa (i) una disolución de cloruro de acrilófilo en diclorometano.

60

5. Hidrogel que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un monómero acrílico hidrófilo.

65

6. Hidrogel según la reivindicación 5, donde el monómero acrílico hidrófilo se representa por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

donde:

- R_2 es un alquilo C_1-C_6 ,
- R_3 se selecciona entre H o -OH,
- q tiene un valor entre 0 y 4.

7. Hidrogel según la reivindicación 6, donde:

- R_2 es un alquilo C_1-C_4
- R_3 es H,
- q tiene un valor entre 0 y 2.

8. Hidrogel según la reivindicación 7, donde:

- R_2 es un grupo metilo,
- q tiene un valor de 1.

9. Procedimiento de obtención del hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, que comprende una copolimerización de un compuesto de fórmula (I) con un monómero acrílico de fórmula (II) en presencia de un iniciador radical.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, donde la copolimerización del compuesto de fórmula (I) y el monómero acrílico de fórmula (II) se lleva a cabo en una disolución de dioxano.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10 donde el iniciador radical es azobisisobutironitrilo (AIBN).

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 donde la copolimerización se lleva a cabo a una temperatura de entre 50-60°C.

13. Uso del hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 como vehículo para la liberación controlada de sustancias activas.

14. Uso según la reivindicación 13 donde la sustancia activa es un fármaco.

15. Uso del hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 como coadyuvante en una composición farmacéutica.

16. Uso según la reivindicación 15 donde la composición farmacéutica se administra por vía tópica ocular.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud:200930587

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.08.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2005/0165208 A1 (POPP, A.A. et al.) 28/07/2005. Ver página 1, párrafo 2; reivindicaciones 1,7,16 y 18.	1-16
A	US 6316011 B1 (RON, E.S. et al.) 13/11/2001. Ver columnas 1 y 2, párrafos 2 y 3; columnas 26 y 27, ejemplo 1.	1-16
A	BADI, N & LUTZ, J. "PEG-based thermogels: Applicability in physiological media". Journal of Controlled Release, 2009, Volumen 140, páginas 224-229. Ver página 224, Resumen; página 228, Conclusiones.	1-16

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
26.11.2010

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C08G63/66(2006.01)

A61K47/10(2006.01)

A61K47/34(2006.01)

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

C08G, 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, NPL, XPESP, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.11.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO

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	US 2005/0165208 A1 (POPP, A.A. et al.)	28/07/2005
D02	US 6316011 B1 (RON, E.S. et al.)	13/11/2001
D03	BADI, N & LUTZ, J. "PEG-based thermogels: Applicability in physiological media". Journal of Controlled Release, 2009, Volumen 140, páginas 224-229.	2009

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 solicitud se refiere a ésteres acrílicos de poloxámeros con estructura de estrella de tres ramas de fórmula general I, a un procedimiento de obtención de dichos compuestos, a un hidrogel que comprende dichos compuestos, a un procedimiento de obtención de dicho hidrogel y al uso del hidrogel como vehículo para la liberación controlada de sustancias activas.

El documento D01 divulga ésteres acrílicos de poloxámeros con estructura de tres ramas en los que el número total de unidades de etilenglicol y propilenglicol está comprendido entre 3 y 5 (página 21, reivindicación 1). Dicho compuesto se prepara mediante reacción de glicerol alcoxilado con ácido metacrílico en presencia de un catalizador de esterificación y de un inhibidor de polimerización (páginas 21 y 22, reivindicación 7). Dicho documento divulga igualmente hidrogeles que comprenden dichos compuestos. El hidrogel se obtiene polimerizando los distintos ésteres acrílicos de poloxámeros con ácido metacrílico (páginas 22 y 23, reivindicaciones 16 y 18). Los hidrogeles pueden ser usados como vehículos de medicamentos (página 1, párrafo 2).

El documento D02 divulga un éster acrílico derivado de Pluronic (poloxámero con estructura lineal). Dicho compuesto se prepara mediante reacción de Pluronic F127 con cloruro de acrililo en presencia de trietilamina. Posteriormente dicho derivado de Pluronic se funcionaliza en sus extremos con ácido poliacrílico mediante polimerización radicalaria, obteniéndose un gel que puede ser utilizado como vehículo para la liberación controlada de fármacos (columna 1, párrafos 2 y 3; columnas 26 y 27; ejemplo 1).

El documento D03 divulga un polímero biocompatible de polietilenglicol con estructura de estrella de 4 ramas. A partir de dicho polímero se preparan hidrogeles copolimerizando dicho polímero con metacrilatos de un oligómero del etilenglicol y 2-(2-metoxietoxi)etil metacrilato. Los hidrogeles pueden ser utilizados en distintos campos, entre los que se encuentran distintas aplicaciones biológicas (página 224, Resumen; página 228, Conclusiones).

Ninguno de los documentos anteriores (considerados los más cercanos en el estado de la técnica) divulgan ni dirigen al experto en la materia hacia ésteres acrílicos de poloxámeros con estructura de tres ramas en los que el número total de unidades de etilenglicol y propilenglicol en cada rama del poloxámero se encuentra comprendido entre 7 y 60.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-16 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP11/1986).