

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 544**

21 Número de solicitud: 201231147

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/40 (2006.01)

C08B 37/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

19.07.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.02.2014

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
(75.0%)**

**Centro de Transferencia Tecnología - UPCT -
Camino de Vera, s/nº
46022 Valencia ES y**

**FUNDACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE FELIPE
(25.0%)**

72 Inventor/es:

**RODRÍGUEZ PÉREZ, Eduard;
GARCÍA CRUZ, Dunia Mercedes;
ESCOBAR IVIRICO, Jorge Luis y
MONLEÓN PRADAS, Manuel**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **Material compuesto de ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico para aplicaciones biomédicas**

57 Resumen:

Material compuesto de ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico para aplicaciones biomédicas. Material compuesto que comprende ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico, caracterizado porque este material comprende una estructura porosa de ácido hialurónico al menos parcialmente recubierta por al menos un polímero acrilato. Preferiblemente el polímero acrílico es poliacrilato de etilo. Así como su procedimiento de obtención y un producto seleccionado del grupo que consiste en un implante biomédico, un soporte para cultivo de células y una composición farmacéutica.

ES 2 443 544 A1

DESCRIPCIÓN

MATERIAL COMPUESTO DE ÁCIDO HIALURÓNICO Y AL MENOS UN POLÍMERO ACRÍLICO PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS

Sector de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a un material compuesto formado por una estructura de ácido hialurónico reforzado tridimensionalmente mediante una red de al menos un polímero acrílico. Este material compuesto tiene aplicación en el sector biomédico, por ejemplo, para el cultivo celular y el desarrollo de implantes, preferentemente regenerativos, o en composiciones farmacéuticas.

Estado de la técnica

- 10 Actualmente se conocen trabajos científicos enfocados hacia el desarrollo de biomateriales estructurados por redes interpenetradas, donde sus componentes están interpenetrados a nivel molecular, con aplicación en la fabricación de implantes biomédicos, o como soporte para la liberación de sustancias. En particular, la solicitud de patente US 5.644.049 (Paolo Giusti et al., 1997) divulga una red polimérica interpenetrada que puede obtenerse en forma de esponja, cuyos componentes pueden ser ácido hialurónico y un polímero químico
15 sintético tal como un acrilato.

- Por otro lado, la solicitud de patente internacional WO 2006/059984 (Peter X. Ma et al., 2006) divulga materiales porosos modificados que presentan complejas superficies tridimensionales interconectadas formadas por materiales biodegradables tal como ácido poliláctico o ácido poliglicólico. La modificación se consigue mediante
20 entrecruzamiento de las superficies tridimensionales y/o recubrimiento con una capa de un material que puede ser ácido hialurónico, y polimerización in situ de monómeros entre los que incluyen acrilatos. Con esta modificación se obtiene una mayor estabilidad de los poros del material en un medio determinado.

- Otros documentos que divulgan materiales formados por hialurónico son US2007197754A1 Compositions of semi-interpenetrating polymer networks. Barry James White, Gillian Isabella Rodden. Development of hyaluronic acid-based scaffolds for brain tissue engineering Tzu-Wei Wang, Myron Spector. *Acta Biomaterialia* 5 (2009)
25 2371–2384. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and Repair Paul W. Noble. *Matrix Biology* 21(2002) 25-29.

Descripción de la invención

- En un primer aspecto, la presente invención proporciona un material compuesto que comprende ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico, caracterizado porque este material comprende una estructura porosa
30 de ácido hialurónico al menos parcialmente recubierta por al menos un polímero acrilato.

- La combinación de estos dos componentes permite reforzar el ácido hialurónico aumentando las propiedades mecánicas del material resultante con la fase del polímero acrílico y por otro lado mantener las ventajas del ácido hialurónico. La fase de ácido hialurónico entre otras ventajas mimetiza al material compuesto frente a los cultivos celulares y/o tejidos en el caso de un implante, debido a que es el mayor componente de la matriz extracelular de
35 la mayoría de los tipos celulares.

- En una realización preferida, el material compuesto de la presente invención puede comprender al menos un polímero acrílico seleccionado del grupo que consiste en acrilato de etilo, acrilato de metilo, estireno, acrilonitrilo, butadieno y un poliéster modificado químicamente con grupos funcionales acrílicos. Adicionalmente el polímero acrílico de la presente invención puede ser un copolímero de uno de los monómeros anteriormente descritos con
40 una cantidad predeterminada de al menos un monómero hidrófilo, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida y sus derivados, n-vinilpirrolidona y acrilato-2-hidroxietilo.

Preferiblemente, el material compuesto de la presente invención puede comprender un polímero acrílico y éste es poliacrilato de etilo.

- En otra realización preferida, la presente invención se refiere al material compuesto que comprende ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico tal como se describe en esta solicitud de patente, donde el tamaño de los poros en el material compuesto puede tener un valor dependiente del tamaño del porógeno utilizado. Preferiblemente, los poros de la estructura porosa del material compuesto de la presente invención tienen un
45

tamaño entre 150 y 200 micras, este material se puede obtener utilizando como porógeno bolas de polimetacrilato de etilo con una distribución de tamaño de partícula promedio de 200 micras.

5 En otra realización preferida, el material compuesto que comprende ácido hialurónico y al menos un polímero acrilato tal como se describe en esta solicitud de patente, se obtiene por el procedimiento que se describe a continuación.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de obtención del material compuesto tal como se describe en el primer aspecto, caracterizado porque comprende:

- 10 a) obtener la estructura porosa de ácido hialurónico en presencia de un agente porógeno y un agente de entrecruzamiento, y
b) polimerizar el polímero acrílico dentro de la estructura obtenida en la etapa a).

La polimerización de la etapa b) tiene lugar en el interior de los poros de la estructura porosa de ácido hialurónico, formando un recubrimiento al menos parcial de la superficie de dichos poros.

15 El procedimiento de obtención del material compuesto de la presente invención puede comprender varias etapas b) de polimerización donde diferentes polímeros, que pueden ser copolímeros, polimericen de forma separada dentro de la estructura obtenida en la etapa a).

En el caso de que la etapa b) comprenda la polimerización de varios monómeros, el procedimiento de la presente invención puede comprender adicionar la mezcla correspondiente de los mismos en una proporción previamente determinada de forma que el copolímero polimerice dentro de la estructura obtenida en la etapa a).

20 En una realización preferida, el agente de entrecruzamiento utilizado en la etapa a) del procedimiento de obtención del material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente, puede seleccionarse del grupo que consiste en divinilsulfona, éteres tal como 1,6-hexanediol diglicidil éter o polipropileno glicol diglicidil éter, diepóxidos tal como 1,2,7,8-diepoxioctano o 1,3-butadieno diepóxido, y carbodiimidas solubles en agua. Preferiblemente, el agente de entrecruzamiento es divinilsulfona.

25 En otra realización preferida, el agente porógeno utilizado en la etapa a) del procedimiento de obtención del material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente, puede seleccionarse del grupo que consiste en polimetacrilato de metilo, polimetacrilato de etilo y otros polímeros acrílicos. Preferiblemente, el agente porógeno es polimetacrilato de etilo con una distribución del diámetro de partícula entre 150 y 200 μm , preferiblemente obtenida por un tamizado de las esferas del porógeno.

30 En una realización especialmente preferible, la etapa a) del procedimiento de obtención del material compuesto que comprende ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico, puede comprender:
a-i) preparar solución básica en medio acuoso del ácido hialurónico a una concentración determinada,
a-ii) añadir una concentración determinada del agente de entrecruzamiento a la solución de ácido hialurónico,
a-iii) introducir a vacío la solución de ácido hialurónico más agente de entrecruzamiento en la plantilla de porógeno,
35 a-iv) dejar reposar el tiempo necesario para que se forme un gel, preferiblemente 2 horas,
a-vii) congelar a -20°C durante 4 horas,
a-viii) sumergir en nitrógeno líquido y liofilizar.

40 En otra realización preferida, la etapa b) del procedimiento de obtención del material compuesto puede comprender mezclar la estructura porosa de ácido hialurónico obtenida en la etapa a), con una solución de polimerización que comprende al menos un monómero acrílico, un agente de entrecruzamiento, un iniciador de polimerización y, preferiblemente, un disolvente.

45 En una realización aún más preferida, la solución de polimerización puede comprender uno o más monómeros acrílicos seleccionados del grupo que consiste en acrilato de etilo, acrilato de metilo, estireno, acrilonitrilo, butadieno y un poliéster modificado químicamente con grupos funcionales acrílicos. Adicionalmente el polímero acrílico puede ser un copolímero de uno de los monómeros anteriormente descritos con una cantidad predeterminada de al menos un monómero hidrófilo, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida y sus derivados, n-vinilpirrolidona y acrilato-2-hidroxietilo.

Preferiblemente, la solución de polimerización comprende un único monómero acrílico seleccionado de los incluidos en el párrafo anterior. Más preferiblemente, el monómero acrílico es acrilato de etilo.

- 5 En otra realización aún más preferida, la solución de polimerización puede comprender un agente de entrecruzamiento seleccionado del grupo que consiste en todos los derivados multifuncionales de monómeros acrílicos, ya sean aquellos derivados del metacrilato de etilenglicol, por ejemplo etilenglicol dimetil-acrilato, y derivados de la N,N-metilenbisacrilamida, entre otros. Preferiblemente, el agente de entrecruzamiento es etilenglicol dimetil-acrilato.
- 10 En otra realización aún más preferida, la solución de polimerización puede comprender un iniciador de polimerización seleccionado del grupo que consiste en iniciadores térmicos, fotoiniciadores e iniciadores redox. Como iniciadores térmicos se prefiere el persulfato de potasio o el 2,2'-Azobisisobutironitrilo; como fotoiniciador se prefiere la Benzoína o el Irgacure 2959; y como iniciadores redox, compuestos basados en reacciones químicas de par redox que liberan radicales libres, se prefiere el par redox de peróxido de benzoilo y dimetilparatoloidina. Preferiblemente, el agente de entrecruzamiento es benzoína.
- 15 En otra realización aún más preferida, la solución de polimerización puede comprender cualquier solvente capaz de disolver la mezcla de polimerización que comprende al menos un monómero acrílico, un iniciador de polimerización y un agente de entrecruzamiento. Preferiblemente, el solvente es etanol.
- 15 En una realización especialmente preferida, la solución de polimerización puede comprender acrilato de etilo, etilenglicol dimetil-acrilato, benzoína y etanol.
- En otra realización preferida, la etapa b) de polimerización puede comprender exponer la mezcla que comprende la estructura porosa de ácido hialurónico obtenida en la etapa a) del procedimiento y la solución de polimerización, a luz ultravioleta.
- 20 En otra realización preferida, el procedimiento de obtención del material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente puede comprender una etapa adicional c) que comprende purificar el material compuesto obtenido.
- 25 Preferiblemente, la purificación puede comprender lavar con un solvente adecuado para disolver el porógeno utilizado, en una o múltiples etapas de lavado a ebullición. Más preferiblemente, esta etapa de purificación se realiza al menos 3 veces con acetona en ebullición.
- En otra realización preferida, el procedimiento de obtención del material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente, tanto si incluye la etapa adicional c) de purificación como si no, puede comprender una etapa liofilización.
- 30 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un producto que comprende el material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente. Preferiblemente el material compuesto comprende poliacrilato de etilo y con una morfología de poros interconectados de tamaño de entre 150 y 200 micrómetros.
- En una realización más preferida, el producto que comprende el material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente puede seleccionarse del grupo que consiste en un implante biomédico, un soporte para cultivo de células y una composición farmacéutica.
- 35 En una realización aún más preferida, el implante biomédico puede ser un implante regenerativo de un tejido seleccionado del grupo que consiste en cartílago, hueso, miocardio y sistema nervioso. El material compuesto de la presente invención permite una buena regeneración del tejido, mientras promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos, es decir, una buena vascularización y una reducción de la respuesta inflamatoria.
- 40 En otra realización aún más preferida, la composición farmacéutica puede ser una composición de liberación controlada. En estas composiciones el material compuesto de la presente invención puede servir de soporte para la liberación de uno o más principios activos, que pueden pertenecer al grupo de los citostáticos para tratamiento de cáncer tal como el tamoxifeno, la doxorubicina o el 5-fluoruracilo; o antibióticos tal como antibióticos de última generación como las ciclosporinas, entre otros.
- 45 Permite, además, servir de soporte para la liberación controlada de principios activos ya sean fármacos, factores de crecimiento y diferenciación entre otros.
- En un cuarto aspecto, la presente invención también se refiere al uso del material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente para fabricar un producto seleccionado del grupo que consiste en implante biomédico, un soporte para cultivo de células y una composición farmacéutica.

Adicionalmente, la presente invención también se refiere al uso del material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente para fabricar un implante biomédico, que pueda ayudar en la vascularización del tejido mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos, y reducir la respuesta inflamatoria.

5 La presente invención también se refiere al material compuesto que comprende ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico que comprende una estructura porosa de ácido hialurónico al menos parcialmente recubierta por al menos un polímero acrílico tal como se describe en esta solicitud de patente, para su uso en medicina.

10 En una realización aún más preferida, la presente invención también se refiere al material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente, que ayude al proceso de vascularización y reduzca la respuesta inflamatoria. Así como al implante que comprende dicho material compuesto para vascularizar y reducir la respuesta inflamatoria.

Adicionalmente, la presente invención también se refiere a un método para ayudar al proceso de vascularización y reduzca la respuesta inflamatoria que comprende, aplicar el material compuesto tal como se describe en esta solicitud de patente, preferiblemente comprendido este material a su vez en un implante.

EJEMPLO:

15 Para obtener el material compuesto con poros interconectados se preparó una solución de ácido hialurónico al 3% en presencia de NaOH 0,2M y divinilsulfona en exceso (10µl por ml de solución inicial de HA) como agente de entrecruzamiento, y dicha solución se introdujo mediante vacío en una matriz sinterizada de esferas de polimetacrilato de etilo (PEMA) con un diámetro entre 150 y 200µm. Después de de dos horas de reacción de entrecruzamiento a temperatura ambiente, se congeló lentamente desde temperatura ambiente hasta -20°C
20 durante un mínimo de 4 horas Posteriormente, se sumergió en N₂ líquido y se liofilizó.

25 El material resultante se sumergió en una solución de polimerización formada por acrilato de etilo con un 2% de etilenglicol dimetil-acrilato como entrecruzante y un 1% de benzoína como iniciador de la reacción. Tras el proceso de fotopolimerización mediante exposición de las espumas embebidas en la mezcla de polimerización a luz ultravioleta durante 12 horas, se eliminó el porógeno y restos de polimerización, polímeros de bajo peso molecular, entrecruzante, entre otros, mediante 3 lavados de 8 horas en acetona a ebullición. Posteriormente se estabilizó en una mezcla intermedia de acetona en agua al 50% (m/m) y a continuación en agua, antes de sumergir en nitrógeno líquido y liofilizar para obtener el producto final completamente seco, consistente en un material compuesto formado por una estructura porosa de ácido hialurónico y un recubrimiento de poliacrilato de etilo.

30 En una variante del procedimiento descrito anteriormente, la solución de polimerización de diluyo al 60 % en etanol antes del proceso de fotopolimerización.

REIVINDICACIONES

- 1.- Material compuesto que comprende ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico, caracterizado porque este material comprende una estructura porosa de ácido hialurónico al menos parcialmente recubierta por al menos un polímero acrilato.
- 5 2. Material compuesto según la reivindicación 1, que únicamente comprende un polímero acrílico y éste es poliacrilato de etilo.
3. Material compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el tamaño de los poros en el material compuesto tiene un valor entre 150 y 200 micras.
- 10 4. Procedimiento de obtención del material compuesto tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende:
a) obtener la estructura porosa de ácido hialurónico en presencia de un agente porógeno y un agente de entrecruzamiento, y
b) polimerizar el polímero acrílico dentro de la estructura obtenida en la etapa a).
- 15 5. Procedimiento de obtención del material compuesto según la reivindicación 4, donde el agente de entrecruzamiento es divinilsulfona.
6. Procedimiento de obtención del material compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, donde el agente porógeno es polimetacrilato de etilo con diámetro de partícula entre 150 y 200 µm.
- 20 7. Procedimiento de obtención del material compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde la etapa b) comprende mezclar la estructura porosa de ácido hialurónico obtenida en la etapa a), con una solución de polimerización que comprende al menos un monómero de acrilato, un agente de entrecruzamiento y un iniciador de polimerización.
8. Procedimiento de obtención del material compuesto según la reivindicación 7, donde la solución de polimerización comprende acrilato de etilo, etilenglicol dimetil-acrilato, benzoína y etanol.
- 25 9. Procedimiento de obtención del material compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, donde la etapa b) de polimerización comprende exponer la mezcla que comprende la estructura porosa de ácido hialurónico y la solución de polimerización, a luz ultravioleta.
10. Material compuesto tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho material se obtiene por el procedimiento tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9.
- 30 11. Producto que comprende el material compuesto tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 10.
12. Producto según la reivindicación 11, donde el producto se selecciona del grupo que consiste en un implante biomédico, un soporte para cultivo de células y una composición farmacéutica.
13. Producto según la reivindicación 12, donde el implante biomédico es un implante regenerativo de un tejido seleccionado del grupo que consiste en cartílago, hueso, miocardio y sistema nervioso.
- 35 14. Producto según la reivindicación 12, donde la composición farmacéutica es una composición de liberación controlada.



- ②¹ N.º solicitud: 201231147
②² Fecha de presentación de la solicitud: 19.07.2012
③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2005147642 A1 (LAREDO WALTER R et al.) 07.07.2005, párrafos [0008],[0015],[0039],[0050],[0051].	1-14
A	US 5644049 A (GIUSTI, P. et al.) 01.07.1997, columna 2, líneas 15-26,44-50; ejemplos 13,15.	1-14
A	WO 2007129828 A1 (SEOUL NAT UNIV IND FOUNDATION et al.) 15.11.2007, párrafos [0023]-[0026],[0050],[0054].	1-14
A	KO, YOUNG-GWANG et al.; Preparation of open porous hyaluronic acid scaffolds for tissue engineering using the ice particulate template method; Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2011, VSP BV; Netherlands, volumen 22, número 1-3, páginas 123-138.	1-14

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
15.10.2013

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61L27/20 (2006.01)

A61L27/56 (2006.01)

A61L27/40 (2006.01)

C08B37/00 (2006.01)

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

A61L, C08B

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

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.10.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-14	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 2005147642 A1 (LAREDO WALTER R et al.)	07.07.2005
D02	US 5644049 A (GIUSTI, P. et al.)	01.07.1997

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 material compuesto que comprende ácido hialurónico y al menos un polímero acrílico, caracterizado por que este material comprende una estructura porosa de ácido hialurónico al menos parcialmente recubierta por al menos un polímero acrilato. Se refiere asimismo al procedimiento de obtención del material compuesto y al producto que comprende dicho material y que consiste en un implante biomédico, un soporte para cultivo de células y una composición farmacéutica.

El documento D01 divulga un scaffold que incluye un soporte poroso que comprende un polímero hidrófobo biodegradable y un complejo de ácido hialurónico incorporado. Para la preparación del scaffold se parte de una solución de ácido hialurónico que se mezcla con una solución del polímero hidrófobo, o bien se vierte sobre el soporte hidrófobo, y posteriormente se liofiliza. De esta forma, el complejo de ácido hialurónico se dispone en la superficie del soporte y/o a lo largo del mismo (párrafos [0008], [0015]).

El documento D02 divulga un biomaterial que comprende una red polimérica interpenetrada. En los ejemplos 13 y 15 se preparan materiales poliméricos de red interpenetrada con estructura porosa, a partir de ácido hialurónico y ácido poliacrílico o poliacrilamida.

Ninguno de los documentos citados divulga un material compuesto que comprenda una estructura porosa de ácido hialurónico que se encuentre al menos parcialmente recubierta por un polímero acrilato.

Así, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-14 de la solicitud cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).