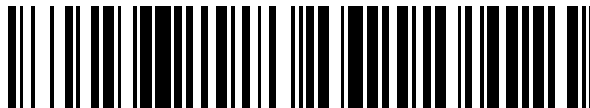


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 426**

51 Int. Cl.:

C08F 290/06 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2010 E 10750132 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2475695**

54 Título: **Polímero biorreabsorbible implantable**

30 Prioridad:

10.09.2009 EP 09305830

10.09.2009 US 241183 P

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

01.07.2014

73 Titular/es:

OCCLUGEL (20.0%)

12 Rue Charles de Gaulle

78350 Jouy en Josas , FR;

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS (20.0%);

UNIVERSITE PARIS-SUD 11 (20.0%);

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7 (20.0%)

y

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (20.0%)

72 Inventor/es:

MOINE, LAURENCE;

BEDOUET, LAURENT;

LAURENT, ALEXANDRE;

LABARRE, DENIS;

WASSEF, MICHEL y

NGUYEN, VAN NGA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 472 426 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polímero biorreabsorbible implantable.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a polímeros reticulados hinchables y biorreabsorbibles, aptos para ser implantados en un individuo y, opcionalmente, para suministrar fármacos a dicho individuo.

10 Antecedentes de la técnica

En el sector de la implantación de biomateriales, existe la necesidad de disponer de partículas reabsorbibles e hinchables. Sin embargo, hasta el momento sólo se han propuesto soluciones parciales.

15 Así, las esponjas de gelatina son biodegradables tras su implantación en los tejidos o su inyección en cavidades, conductos o vasos. Se pueden impregnar con solución salina fisiológica y/o medios de contraste.

20 Sin embargo, cuando se hidratan pierden su forma y su resistencia. Además, existe una gran variabilidad en la velocidad de resorción, que se ve afectada por muchos factores, tales como su naturaleza, homogeneidad, tamaño, potencial enzimático y respuesta inflamatoria local. Además, dado que la masa de gelatina reabsorbible puede variar en grandes proporciones, el tiempo de resorción de la misma también es variable.

25 Otra estrategia consiste en microesferas de almidón de dextrano (Spherex®, de Pharmacia; Embocept®, de Pharmaceut), diseñadas con el fin de proporcionar implantes reabsorbibles. En efecto, dichas microesferas de almidón de dextrano, que no son tóxicas, se degradan fácilmente y se utilizan particularmente para proporcionar una oclusión vascular temporal, principalmente para el tratamiento de tumores, coadministrándose con fármacos quimioterapéuticos.

30 Sin embargo, las microesferas de almidón de dextrano tienen diversas limitaciones. En primer lugar, sólo están disponibles en tamaños pequeños, con un diámetro inferior a 100 µm. Un diámetro tan pequeño no permite la embolización selectiva, sobre todo para una oclusión proximal. Además, la resorción es rápida, con una vida media habitualmente inferior a 1 hora, y no se puede predecir con precisión, ya que depende de la capacidad enzimática para reabsorber un determinado volumen de microesferas.

35 También se han propuesto microesferas secas absorbentes de agua a base de copolímeros acrílicos y de PVA como implantes hinchables (Osuga y otros (2002), J. Vasc. Interv. Radiol. 13:929-34). En su presentación comercial (QuadraSphere®, Biosphere Medical), estas microesferas se encuentran en forma seca. Para su utilización, se mezclan con solución salina fisiológica y/o medios de contraste yodados. En comparación con su tamaño inicial, el tamaño final tras la absorción de agua varía en función de la carga iónica del medio (x2 o x4 en solución salina y medio de contraste, respectivamente).

40 Sin embargo, el tamaño final varía demasiado para permitir un volumen final controlado tras la implantación, lo que constituye una grave limitación para su uso. Además, estas microesferas no son reabsorbibles.

45 En el documento Saeed y otros (2009) se describen diversas micelas de copolímeros biodegradables y biocompatibles capaces de encapsular fármacos modelo. Sin embargo, en Saeed y otros es imposible controlar la velocidad de degradación de los polímeros y su hinchamiento.

50 Por consiguiente, un objetivo de la presente invención consiste en resolver los problemas anteriores.

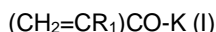
Características de la invención

55 La presente invención surge del inesperado descubrimiento, por parte de los presentes inventores, de que la presencia de (met)acrilatos neutros en un polímero reticulado por copolímeros de bloque a base de PLGA, PEG y/o PLA puede variar la velocidad de degradación de un polímero de este tipo a la vez que permite controlar su hinchamiento. Además, si el polímero se presenta en forma de partícula esférica, la esfericidad se puede mantener incluso tras su hinchamiento.

60 Además, se constató en experimentos con animales realizados en la articulación del hombro de ovejas que, a diferencia de las microesferas según la técnica anterior, el polímero de las microesferas basadas en la presente invención se incorporó rápidamente al tejido sinovial y su tiempo de residencia en la membrana sinovial fue, como mínimo, de varias semanas (1 mes), lo que hace que las microesferas según la presente invención sean adecuadas para administrar fármacos al tejido sinovial para varias semanas o meses.

65 Así, la presente invención se refiere a un polímero obtenido mediante la polimerización de:

(i) como mínimo, un monómero de fórmula (I)



5 en el que:

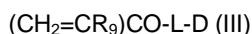
- K representa O-Z o NH-Z, donde Z representa $(\text{CR}_2\text{R}_3)_m\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_m\text{-H}$, $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_m\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_4\text{R}_5$, donde m representa un número entero comprendido entre 1 y 30;

10 - R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan, independientemente, H o un alquilo C1-C6; y

(ii) como mínimo, un agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, en el que dicho agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible es lineal y presenta grupos $(\text{CH}_2=\text{CR}_6)$ en sus dos extremos, donde R_6 representa independientemente H o un alquilo C1-C6, y en el que el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible se selecciona dentro de los grupos que consisten en polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y ácido poliláctico-glicólico (PLGA).

15 En una forma de realización de la presente invención, el polímero definido anteriormente se obtiene mediante la polimerización del, como mínimo uno, monómero, el, como mínimo uno, agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, y como mínimo otro monómero seleccionado de la lista que comprende:

(i) un monómero portador de fármaco con la siguiente fórmula (III):



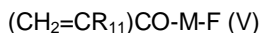
25 en el que:

- R_9 representa H o un alquilo C1-C6;

30 - L representa un resto conector con entre 1 y 20 átomos de carbono, que comprende una función hidrolizable unida al grupo D;

- el grupo D representa un fármaco o un profármaco; y

35 (ii) un monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo, con la siguiente fórmula (V):



40 en el que:

- R_{11} representa H o un alquilo C1-C6;

- M representa un enlace sencillo o un resto conector con entre 1 y 20 átomos de carbono;

45 - F representa un grupo cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo, con 100 átomos como máximo.

50 En otra forma de realización de la presente invención, el polímero definido anteriormente se obtiene mediante la polimerización del, como mínimo uno, monómero, el, como mínimo uno, agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, y el monómero portador del fármaco.

En otra forma de realización de la presente invención, el polímero definido anteriormente se obtiene mediante la polimerización del, como mínimo uno, monómero, el, como mínimo uno, agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, y el, como mínimo uno, monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo.

55 Estas formas de realización son ventajosas porque, estando polimerizado el polímero según la presente invención a partir de un monómero portador de fármaco, tal como se ha definido anteriormente, el polímero se puede utilizar como sistema de administración de fármacos. Además, si el polímero según la presente invención se polimeriza a partir de un monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo, tal como se ha definido anteriormente, el mismo puede presentar diferentes características de superficie físico-químicas que permiten administrar los fármacos cargados, es decir no covalentemente absorbidos.

60 Por consiguiente, en otra forma de realización de la presente invención, el polímero definido anteriormente se carga con un fármaco o un profármaco.

65 En otra forma de realización de la presente invención, el polímero definido anteriormente se obtiene mediante la polimerización del, como mínimo uno, monómero, el, como mínimo uno, agente de reticulación de copolímero de

bloque biorreabsorbible, el, como mínimo uno, monómero portador de fármaco, opcionalmente el, como mínimo uno, monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo, y como mínimo un monómero hidrófilo con la siguiente fórmula (IV):



en el que:

- 10
- R_{10} representa H o un alquilo C1-C6;
 - Q representa un alquilo C1-C100 opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado dentro del grupo que comprende una función hidroxilo, una función oxo o una función amino.

15 La incorporación en el polímero según la presente invención del monómero hidrófilo definido anteriormente resulta ventajosa porque permite la modulación de la liberación del fármaco por parte del polímero según la presente invención.

20 La presente invención también se refiere, como mínimo, a un polímero tal como se ha definido anteriormente para su utilización como medicamento.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como mínimo, un polímero tal como se ha definido anteriormente en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

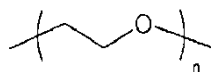
25 Copolímero de bloque biorreabsorbible

30 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "biorreabsorbible" significa que el copolímero de bloque se degrada o se escinde cuando se administra a un organismo vivo, preferentemente un mamífero, particularmente un ser humano. Tal como se utiliza en el presente documento, "biorreabsorbible" indica que el copolímero de bloque puede ser hidrolizado.

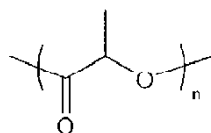
35 El agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible según la presente invención es lineal y presenta grupos $(CH_2=(CR_6))$ en sus dos extremos, donde R_6 representa independientemente H o un alquilo C1-C6, y en el que el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible se selecciona dentro de los grupos que consisten en polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también llamado polilactida) (PLA), ácido poliglicólico (también llamado poliglicolida) (PGA) y ácido poliláctico-glicólico (PLGA). También preferentemente, el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible es un copolímero de dos bloques o de tres bloques.

40 Como es bien conocido por el experto en la materia, el PEG, el PLA y el PGA se pueden representar del siguiente modo, representando n su grado de polimerización:

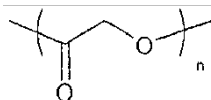
- PEG:



- PLA:



- PGA:



Para el PLGA que comprende unidades de lactida y de glicolida, el grado de polimerización es la suma del número de unidades de lactida y de glicolida.

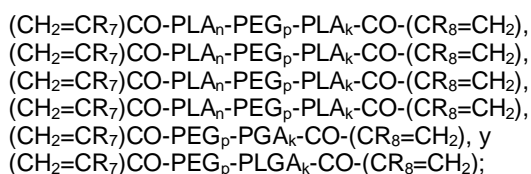
55 Más preferentemente, el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, tal como se ha definido anteriormente, presenta la siguiente fórmula (II):



en el que:

- R₇ y R₈ representan independientemente H o un grupo alquilo C1-C6;
- X e Y representan, independientemente, PLA, PGA o PLGA;
- n, p y k representan, respectivamente, el grado de polimerización de X, PEG e Y, n y k son independientemente números enteros comprendidos entre 1 y 150, y p es un número entero comprendido entre 1 y 100;
- j representa 0 o 1.

De la forma más preferente, el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, tal como se ha definido anteriormente, presenta una fórmula seleccionada dentro del grupo que comprende:



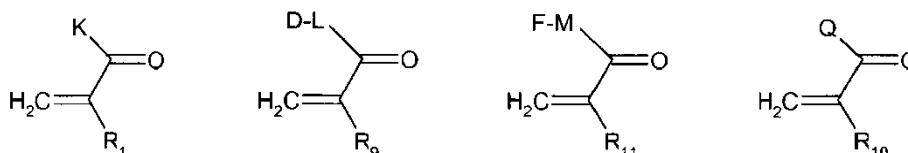
donde R₇, R₈, n, p y k son tal como se han definido anteriormente;

Polímero

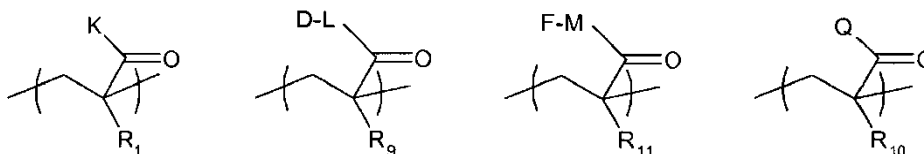
Tal como será evidente para el experto en la materia, el polímero según la presente invención es un polímero reticulado biorreabsorbible (es decir, hidrolizable). En particular, el polímero según la presente invención está constituido, como mínimo, por una cadena de monómeros polimerizados, tal como se ha definido anteriormente, en el que, como mínimo, una cadena está reticulada por agentes de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbibles, tal como se ha definido anteriormente.

Ventajosamente, el polímero según la presente invención es hinchable, es decir, tiene la capacidad de absorber líquidos, particularmente agua.

Como también será evidente para el experto en la materia, y a modo de ejemplo, los monómeros según la presente invención también se pueden representar del siguiente modo:



Tras la polimerización, los monómeros según la presente invención se pueden representar del siguiente modo:



Preferentemente, el monómero de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, se selecciona dentro del grupo que comprende acrilato de sec-butilo, acrilato de n-butilo, acrilato de t-butilo, metacrilato de metilo, aminoetil(metil)acrilato de N-dimetilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminopropilo, (metil)acrilato de t-butilaminoetilo, N,N-dietilaminoacrilato, poli(óxido de etileno) terminado en acrilato, poli(óxido de etileno) terminado en metacrilato, metoxi poli(óxido de etileno)metacrilato, butoxi poli(óxido de etileno)metacrilato, poli(etilenglicol) terminado en acrilato, poli(etilenglicol) terminado en metacrilato, metoxi poli(etilenglicol)metacrilato, butoxi poli(etilenglicol)metacrilato.

De la forma más preferente, el monómero de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, es poli(etilenglicol) metil éter metacrilato.

También preferentemente, el monómero hidrófilo, tal como se ha definido anteriormente, se selecciona dentro del

grupo que comprende (met)acrilamida, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, (met)acrilato de butilo, ácido acrílico, anhídrido acrílico, N-tris-hidroximetil metacrilamida, mono(met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxipropilo, (met)acrilato de 4-hidroxibutilo.

5 Además, preferentemente, F se selecciona dentro del grupo constituido por COOH, COO⁻, SO₃H, SO₃⁻, PO₄H₂, PO₄H⁻, PO₄²⁻, NR₁₁R₁₂, NR₁₁R₁₂R₁₃⁺, representando R₁₁, R₁₂ y R₁₃ independientemente H o un alquilo C1-C6, un grupo alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 20 átomos de carbono, un grupo arilo con entre 5 y 20 átomos de carbono, un éter de corona y una ciclodextrina.

10 También preferentemente, L y M presentan la siguiente fórmula:



15 donde T y T', idénticos o diferentes, representan una cadena de alquilo C1-C6, opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo, oxo o amino, U representa una función hidrolizable, tal como una función éster, amida, disulfuro, amino-oxi o anhídrido, y q representa un número entero comprendido entre 0 y 2 para M, y entre 1 y 2 para L.

20 El polímero según la presente invención se puede sintetizar fácilmente por numerosos métodos bien conocidos por el experto en la materia. A modo de ejemplo, los polímeros según la presente invención se pueden obtener por polimerización en suspensión por un proceso directo o inverso, tal como se describe a continuación y en los ejemplos.

25 Una suspensión directa se puede llevar a cabo del siguiente modo: (a) remover o agitar una mezcla que comprende (i) como mínimo, un monómero tal como se ha definido anteriormente, y como mínimo un agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible; (ii) un iniciador de polimerización presente en una cantidad comprendida entre 0,1 partes y aproximadamente 2 partes en peso por 100 partes en peso de monómeros; (iii) un tensioactivo en una cantidad no mayor de aproximadamente 5 partes en peso por 100 partes en peso de monómeros, preferentemente no mayor de aproximadamente 3 partes en peso, y de la forma más preferente de entre 0,5 y 1,5 partes en peso; y (iv) agua para formar una suspensión de aceite en agua; y (b) polimerizar el monómero o monómeros y el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible.

35 Una suspensión inversa se puede llevar a cabo del siguiente modo: (a) remover o agitar una mezcla que comprende: (i) como mínimo, un monómero tal como se ha definido anteriormente, y como mínimo un agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible; (ii) un iniciador de polimerización presente en una cantidad comprendida entre 0,1 y aproximadamente 2 partes en peso por 100 partes en peso de monómeros; (iii) un tensioactivo en una cantidad no mayor de aproximadamente 5 partes en peso por 100 partes en peso de monómeros, preferentemente no mayor de aproximadamente 3 partes en peso, y de la forma más preferente de entre 0,5 y 1,5 partes en peso; y (iv) agua para formar una suspensión de aceite en agua; y (b) polimerizar los monómeros y el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible.

Fármaco

45 El presente documento, el fármaco o profármaco, tal como se han definido anteriormente, pueden ser de cualquier tipo destinado a la prevención o el tratamiento de cualquier enfermedad o deterioro.

50 Preferentemente, cuando se pretende obtener una interacción covalente con el polímero según la presente invención, el fármaco debe ser tal que sea portador de una función reactiva, tal como un grupo carboxilo, hidroxilo, tiol o amino. Por ejemplo, el fármaco puede comprender una funcionalidad ácida (ácido propiónico, grupo carboxílico o un grupo carboxílico de ácido acético) con una cola lipófila, compuesta por derivados arílicos.

55 Tal como se ha indicado anteriormente, en particular cuando el polímero según la presente invención se obtiene mediante la polimerización, como mínimo, de un monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo, el fármaco también se puede cargar en el polímero, es decir, ser adsorbido en el polímero por interacciones no covalentes. En este caso, no se impone ningún requisito especial sobre el fármaco o profármaco que se ha de cargar.

60 La carga se puede llevar a cabo por numerosos métodos bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, el polímero en forma seca se deja hinchar en una solución que contiene una cantidad predeterminada del fármaco o profármaco durante entre 1 h y 24 h, dependiendo del fármaco; a continuación, el polímero cargado se lava dos veces con una solución de cloruro sódico al 0,9% (p/v).

Además, preferentemente, el fármaco, tal como se ha definido anteriormente, es un fármaco anticanceroso o un AINE.

65 Entre los ejemplos de AINE adecuados según la presente invención se incluyen el ibuprofeno, el ketoprofeno, el diclofenaco, la indometacina o el naproxeno.

Entre los ejemplos de fármacos anticancerosos adecuados según la presente invención se incluyen la mitomicina, el melfalán, el metotrexato, el raltitrexed, la gemcitabina, la doxorubicina o el irinotecán.

5 *Forma del polímero*

Preferentemente, el polímero según la presente invención se encuentra en forma de película, espuma, partícula, grumo, hilo o esponja, y de la forma más preferente se presenta en forma de partícula esférica. Preferentemente, dicha partícula esférica es una microesfera, es decir, tiene un diámetro tras el hinchamiento (es decir, tras la hidratación) comprendido entre 1 μm y 5000 μm , más preferentemente entre 100 μm y 600 μm .

Para hincharse, el polímero según la presente invención puede absorber, preferentemente de manera controlada, líquidos tales como agua, particularmente a partir de soluciones de uso habitual en procedimientos de embolización, tales como solución salina fisiológica, solución de glucosa, plasma, medios de contraste iónicos o no iónicos yodados, medios de contraste a base de óxido de hierro para imágenes de resonancia magnética, soluciones de fármacos o cualquier líquido estéril apirógeno que sea inyectable en el cuerpo humano o animal. El polímero según la presente invención absorbe una cantidad de agua definida y limitada, lo que permite, si el polímero es una partícula esférica, prever el diámetro tras el hinchamiento.

20 *Uso farmacéutico y terapéutico del polímero*

Ventajosamente, la amplia gama que se puede obtener para el polímero según la presente invención en forma de partículas esféricas lo hace particularmente adecuado para bloquear las arteriolas detectables por angiografía y accesibles por navegación con catéteres y microcatéteres. Además, la capacidad del polímero según la presente invención para absorber medios de contraste, tales como sulfato de bario, tungsteno o tántalo, lo hace particularmente útil como microesfera radioopaca.

También ventajosamente, la resorción del polímero según la presente invención depende de la hidrólisis y no de ningún mecanismo enzimático. De este modo, la velocidad de resorción se puede controlar fácilmente modulando el tipo y la cantidad de agente de reticulación biorreabsorbible y de monómero, tal como se ha definido anteriormente.

De forma igualmente ventajosa, la resorción del polímero según la presente invención puede variar de unas horas a varias semanas, en función del tipo y la cantidad de agente de reticulación biorreabsorbible y de monómero, tal como se ha definido anteriormente. Además, el polímero según la presente invención desarrolla una respuesta inflamatoria local limitada tras su implantación, ya que los productos de degradación del polímero no son tóxicos y se eliminan rápidamente.

Por consiguiente, la composición farmacéutica, tal como se ha definido anteriormente, se utiliza preferentemente como implante, particularmente para su implantación en tejidos, espacios anatómicos internos, tales como el peritoneo y los espacios meníngeos, cavidades corporales, conductos y vasos.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica, tal como se ha definido anteriormente, se presenta preferentemente en forma inyectable.

45 También preferentemente, la composición farmacéutica comprende el polímero según la presente invención en forma seca, tal como en forma liofilizada.

La composición farmacéutica según la presente invención se utiliza preferentemente en el marco de la embolización, particularmente para la embolización de la arteria uterina (EAU), o para la hemostasia. En la embolización, el polímero según la presente invención no necesita comprender fármacos ni cargarse con fármacos.

La composición farmacéutica según la presente invención también se utiliza preferentemente para tratar el cáncer. En este caso, el tratamiento puede tener lugar mediante embolización, particularmente mediante embolización por repetición, y/o mediante la administración de fármacos o profármacos anticancerosos comprendidos en el polímero según la presente invención o cargados en el polímero según la presente invención.

Además, la composición farmacéutica según la presente invención se puede utilizar preferentemente para prevenir o tratar la inflamación. En este caso, el polímero según la presente invención comprende preferentemente AINE o está cargado con AINE. En particular, la composición farmacéutica según la presente invención es particularmente adecuada para prevenir o tratar la inflamación asociada con:

- articulaciones, cavidades, tendones, cartílagos y defectos óseos;
- cavidades operativas tras intervención quirúrgica del cerebro, en el hueso maxilar tras extracción de dientes, en el hueso tras una resección, en el hígado o el riñón tras resección quirúrgica de un tumor;

- músculos, particularmente en casos de miositis o ruptura;
 - cavidades de líquido cefalorraquídeo del sistema nervioso central;
- 5 - intervención quirúrgica de articulaciones, artroscopia, lavado intraarticular, menisectomía, osteotomía.

Ejemplos

Ejemplo 1

10

1. Síntesis del agente de reticulación biorreabsorbible por el método de HEMA/PEGMA:

1.1 PLA

15 - Primera etapa:

En un matraz Schlenk seco que contenía una barra de agitación magnética, se disolvieron lactida (2,2232 g; 0,0154 mol) y metacrilato de hidroxietilo (0,75 ml; 0,0062 mol) en 5 ml de tolueno en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inició mediante la introducción de una solución en tolueno de Sn(Oct)₂ (8 mg) en el sistema anterior. Tras 20 h a 90°C, se añadieron 5 ml de cloroformo para diluir la mezcla de reacción y el polímero formado se purificó por precipitación en un gran volumen de éter de petróleo. Rendimiento: 94%.

20

Caracterización por RMN de ¹H en CD₃COCD₃: 1,53 (m, CH₃, PLA), 1,91 (s, CH₃, metacrilato), 4,38 (m, CH₂, HEMA), 5,17 (m, CH, PLA), 5,65-6,10 (m, CH₂=C)

25

- Segunda etapa:

El polímero formado en el primer paso se modificó adicionalmente a través del grupo hidroxilo situado en el extremo de la cadena de PLA por reacción con cloruro de metacrilato. El polímero preformado (1,07 mmol de grupo OH, 1 eq) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2,5 ml) en un matraz de tres bocas equipado con agitador magnético y embudo de goteo. El contenido del matraz se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (1,5 eq; 0,0016 mol). La solución se agitó y a continuación se añadió cloruro de metacrilato (1,5 eq; 0,0016 mol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) gota a gota a la solución. La agitación se prosiguió durante 1 h a 0°C y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La sal de trietilamina se separó por filtración y el polímero se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo. Rendimiento: 95%.

30

35

Caracterización por RMN de ¹H en CD₃COCD₃: 1,53 (m, CH₃, PLA), 1,91 (s, CH₃, metacrilato), 4,39 (m, CH₂, HEMA), 5,17 (m, CH, PLA), 5,65-6,16 (m, CH₂=C)

40

1.2 PGA

- Primera etapa:

En un matraz Schlenk seco que contenía una barra de agitación magnética, se disolvieron glicolida (0,6 g; 0,005 mol) y metacrilato de hidroxietilo (21 mg; 0,0016 mol) en 2 ml de tolueno en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inició mediante la introducción de una solución en tolueno de Sn(Oct)₂ (5 mg) en el sistema anterior. Tras 20 h a 90°C, se añadieron 5 ml de cloroformo para diluir la mezcla de reacción y el polímero formado se purificó por precipitación en un gran volumen de éter de petróleo. Rendimiento: 96%.

45

Caracterización por RMN de ¹H en CD₃COCD₃: 1,91 (m, CH₃, PLA), 4,38 (s, CH₂, HEMA), 4,80 (m, CH₂, PGA), 5,65-6,09 (m, CH₂=C)

50

- Segunda etapa:

El polímero formado en el primer paso se modificó adicionalmente a través del grupo hidroxilo situado en el extremo de la cadena de PGA por reacción con cloruro de metacrilato. El polímero preformado (1 mmol de grupo OH, 1 eq) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) en un matraz de tres bocas equipado con agitador magnético y embudo de goteo. El contenido del matraz se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (1,5 eq; 0,0015 mol). La solución se agitó y a continuación se añadió cloruro de metacrilato (1,5 eq; 0,0015 mol) en CH₂Cl₂ (2 ml) gota a gota a la solución. La agitación se prosiguió durante 1 h a 0°C y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La sal de trietilamina se separó por filtración y el polímero se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo. Rendimiento: 50%.

55

60

Caracterización por RMN de ¹H en CD₃COCD₃: 1,90 (m, CH₃, metacrilatos), 4,40 (s, CH₂, HEMA), 4,81 (m, CH₂, PGA), 5,65-6,16 (m, CH₂=C)

65

1.3 PLGA.

- Primera etapa:

5 En un matraz Schlenk seco que contenía una barra de agitación magnética, se disolvieron lactida (1,18 g; 8,23 mmol), glicolida (0,95 g; 8,23 mmol) y metacrilato de hidroxietilo (0,53 g; 4,1 mmol) en 5 ml de tolueno en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inició mediante la introducción de una solución en tolueno de Sn(Oct)₂ (8 mg) en el sistema anterior. Tras 20 h a 90°C, se añadieron 5 ml de cloroformo para diluir la mezcla de reacción y el polímero formado se purificó por precipitación en un gran volumen de éter de petróleo.

10 Caracterización por RMN de ¹H en CD₃COCD₃: 1,49 (m, CH₃, PLA), 1,92 (s, CH₃, metacrilato), 4,44 (m, CH₂, HEMA), 4,83 (m, CH₂, PGA), 5,25 (m, CH, PLA), 5,65-6,10 (s, CH₂=C)

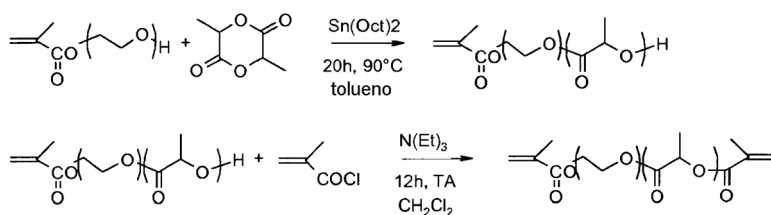
- Segunda etapa:

15 El polímero formado en el primer paso se modificó adicionalmente a través del grupo hidroxilo situado en el extremo de la cadena de PLGA por reacción con cloruro de metacrililo. En una reacción típica, el polímero preformado (8,23 mmol de grupo OH, 1 eq) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml) en un matraz de tres bocas equipado con agitador magnético y embudo de goteo. El contenido del matraz se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (1,5 eq; 12,34 mmol). La solución se agitó y a continuación se añadió cloruro de metacrililo (1,5 eq; 12,34 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) gota a gota a la solución. La agitación se prosiguió durante 1 h a 0°C y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La sal de trietilamina se separó por filtración y el polímero se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo.

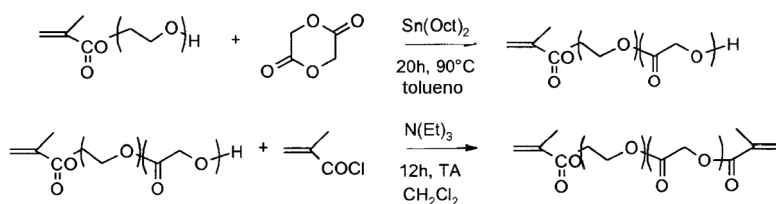
25 Caracterización por RMN de ¹H en CD₃COCD₃: 1,51 (m, CH₃, PLA), 1,92 (s, CH₃, metacrilato), 4,44 (m, CH₂, HEMA), 4,83 (m, CH₂, PGA), 5,25 (m, CH, PLA), 5,65-6,16 (s, CH₂=C)

Las reacciones de síntesis se resumen en el siguiente esquema:

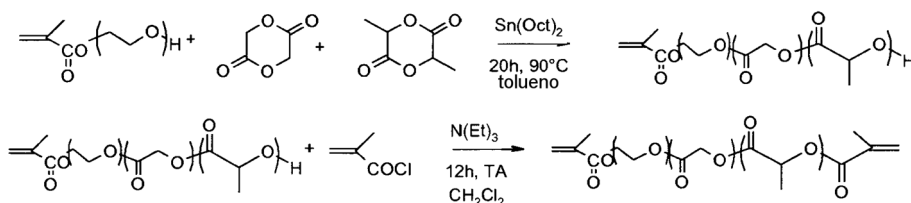
Lactida



Glicolida



50/50 lactida/glicolida



30

2. Síntesis del agente de reticulación biorreabsorbible por el método de PEG:

2.1. PLA con TEG (PEG n = 4)

35

- Primera etapa:

5 En un matraz Schlenk seco que contenía una barra de agitación magnética, se hizo reaccionar tetraetilenglicol (0,139 g; 0,0007 mol) con d,l-lactida (1,032 g; 0,0072 mol) durante 20 h a 115°C utilizando octoato de estaño (II) como catalizador (5 mg) en atmósfera de nitrógeno. A continuación, el polímero se disolvió en cloroformo y se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo.

Caracterización por RMN de ^1H en CD_3COCD_3 : 1,54 (m, CH_3 , PLA), 3,64 (s, CH_2 , PEG), 4,26 (m, CH_2 , PEG), 5,16 (m, CH, PLA)

10 - Segunda etapa:

15 El polímero formado en el primer paso se modificó adicionalmente a través de los grupos hidroxilo situados en el extremo de la cadena de PLA por reacción con cloruro de metacrilato. En una reacción típica, el polímero preformado se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) en un matraz de tres bocas equipado con agitador magnético y embudo de goteo. El contenido del matraz se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (1,5 eq; 0,0018 mol). La solución se agitó y a continuación se añadió cloruro de metacrilato (1,5 eq; 0,0018 mol) en CH_2Cl_2 (5 ml) gota a gota a la solución. La agitación se prosiguió durante 1 h a 0°C y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La sal de trietilamina se separó por filtración y el polímero se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo.

20 Caracterización por RMN de ^1H en CD_3COCD_3 : 1,56 (m, CH_3 , PLA), 1,97 (s, CH_3 , metacrilato), 3,65 (m, CH_2 , PEG), 4,29 (m, CH_2 , PEG), 5,17 (m, CH, PLA), 5,64-6,20 (m, $\text{CH}_2=\text{C}$)

2.2. PLGA con PEG 1500 (n = 34)

25 - Primera etapa:

30 En un matraz Schlenk seco que contenía una barra de agitación magnética, se hizo reaccionar PEG1500 (2,25 g; 0,0015 mol) con d,l-lactida (0,865 g; 0,006 mol) glicolida (0,697 g; 0,006 mol) durante 20 h a 115°C utilizando octoato de estaño (II) como catalizador (10 mg) en atmósfera de nitrógeno. A continuación, el polímero se disolvió en cloroformo y se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo.

Caracterización por RMN de ^1H en CD_3COCD_3 : 1,55 (m, CH_3 , PLA), 3,64 (m, CH_2 , PEG), 4,25 (m, CH_2 , PEG), 4,84 (m, CH_2 , PGA), 5,20 (m, CH, PLA)

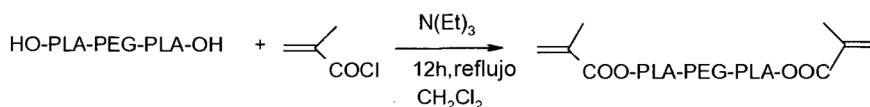
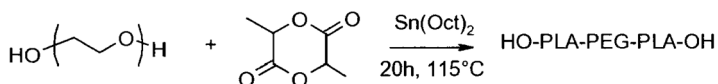
35 - Segunda etapa:

40 El polímero formado en el primer paso se modificó adicionalmente a través de los grupos hidroxilo situados en el extremo de la cadena de PLA por reacción con cloruro de metacrilato. En una reacción típica, el polímero preformado se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) en un matraz de tres bocas equipado con agitador magnético y embudo de goteo. El contenido del matraz se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (1,5 eq; 0,0045 mol). La solución se agitó y a continuación se añadió cloruro de metacrilato (1,5 eq; 0,0045 mol) gota a gota a la solución. La agitación se prosiguió durante 1 h a 0°C y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La sal de trietilamina se separó por filtración y el polímero se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo/dietiléter.

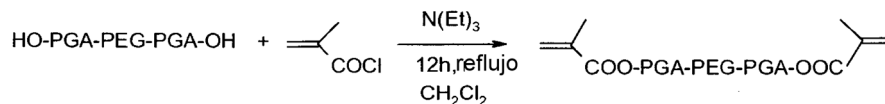
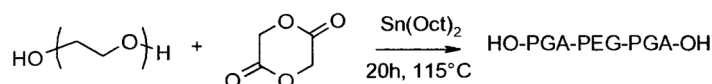
45 Caracterización por RMN de ^1H en CD_3COCD_3 : 1,56 (m, CH_3 , PLA), 1,94 (m, CH_3 , metacrilato), 3,63 (m, CH_2 , PEG), 4,29 (m, CH_2 , PEG), 4,86 (m, CH_2 , PGA), 5,23 (m, CH, PLA), 5,64-6,15 (m, $\text{CH}_2=\text{C}$)

Las reacciones de síntesis se resumen en el siguiente esquema:

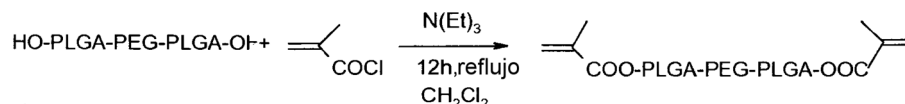
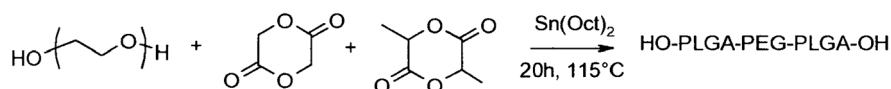
Lactida



Glicolida



50/50 lactida/glicolida



3. Síntesis de las microesferas mediante polimerización en suspensión:

5 3.1. Con el agente de reticulación de PLA procedente del método HEMA/PEGMA

Se introdujo una solución acuosa al 0,5% de alcohol polivinílico hidrolizado al 88% (90 ml) en un reactor de 100 ml y se dejó reposar en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero, que contenía poli(etilenglicol) metil éter metacrilato (2,77 g), agente de reticulación de PLA (0,7 g) y un 1% en peso de AIBN diluido en 4,3 ml de xileno, se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase acuosa a 50°C y se agitó mediante un agitador de tipo hélice a una velocidad apropiada para obtener gotitas de monómero del diámetro deseado. La temperatura se aumentó a 80°C y se agitó durante 5 h. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con agua y acetona. A continuación, se liofilizaron los gránulos. Tamaño: 390 ± 100 µm.

15 3.2. Con el agente de reticulación de PLGA procedente del método de HEMA/PEGMA

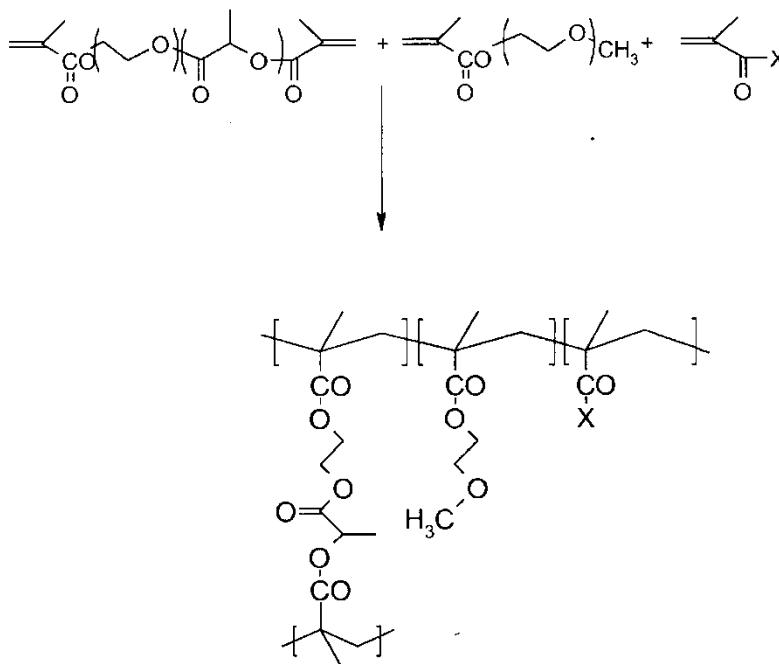
Se introdujo una solución acuosa al 0,75% de alcohol polivinílico hidrolizado al 88% (220 ml) en un reactor de 1000 ml y se dejó reposar en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero que contenía poli(etilenglicol) metil éter metacrilato (5,9 g; 19,6 mmol), agente de reticulación de PLGA (1 g; 1,7 mmol) y un 1% en peso de AIBN diluido en 10 ml de tolueno, se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase acuosa a 50°C y se agitó mediante un agitador de tipo hélice a una velocidad apropiada para obtener gotitas de monómero del diámetro deseado. La temperatura se aumentó a 80°C y se agitó durante 5 h. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con agua y acetona. A continuación, se liofilizaron los gránulos. Tamaño = 246 ± 150 µm.

25 3.3. Con el agente de reticulación de PLA procedente del método PEG

Se introdujo una solución acuosa al 0,5% de alcohol polivinílico hidrolizado al 88% (90 ml) en un reactor de 100 ml y

5 se dejó reposar en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero, que contenía poli(etilenglicol) metil éter metacrilato (3,252 g), agente de reticulación de PLA (0,36 g) y un 1% en peso de AIBN diluido en 4,3 ml de xileno, se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase acuosa a 50°C y se agitó mediante un agitador de tipo hélice a una velocidad apropiada para obtener gotitas de monómero del diámetro deseado. La temperatura se aumentó a 80°C y se agitó durante 5 h. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con agua y acetona. A continuación, se liofilizaron los gránulos. Tamaño: $450 \pm 100 \mu\text{m}$.

Las reacciones de síntesis se resumen en el siguiente esquema:



10

4. Análisis de degradación:

15 Se pesaron 50 mg de microesferas secas y se sumergieron en 10 ml de solución de PBS en viales individuales que se mantienen a 37°C o 70°C. Se tomaron muestras en intervalos predeterminados y se congelaron inmediatamente para detener el proceso de degradación. Se tomaron 6 muestras en cada punto temporal a fin de calibrar la variabilidad en las muestras en degradación. Se midió el pH de cada solución de muestra y las propiedades mecánicas de las microesferas se determinaron utilizando un método de compresión con un equipo TAX-T2. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

20

Microesferas	Agente de reticulación	Tamaño (μm)	Tiempo de degradación (días)
P1	HEMA-PGA (4%)	100-300	8
P2	HEMA-PLGA (4%)	300-500	35
P3	HEMA-PLGA (4%)	100-300	14
P4	HEMA-PLGA (6%)	100-300	28

5. Propiedades mecánicas

25 La rigidez y la elasticidad son parámetros dominantes para la inyectabilidad y el reparto de las microesferas de embolización en una determinada red vascular.

30 Tal como se ilustra en la siguiente tabla, las microesferas según la presente invención, al hincharse en un medio apropiado, tal como solución salina, solución de glucosa, medios de contraste y mezclas de los mismos, presentan propiedades mecánicas de rigidez y elasticidad que se adaptan a las condiciones técnicas de la embolización y que, comparadas con las microesferas comercializadas actualmente, son rígidas para resistir la compresión durante la inyección en jeringas y catéteres (microcatéteres con un diámetro interno de 0,7 mm) y elásticas para recuperar su forma rápidamente tras una deformación.

	Embosphere®	Embozene®	Hepasphere®	Microesferas según la presente invención (P2)
Módulo de Young (MPa)	$3,79 \pm 0,6$	$1,93 \pm 0,8$	2,6	$3,64 \pm 0,87$
Límite elástico (MPa)	$1,28 \pm 0,4$	$0,1 \pm 0,06$	$0,22 \pm 0,13$	$0,33 \pm 0,18$

6. In vivo

Las microesferas preparadas tal como se ha indicado anteriormente (P1, agente de reticulación de HEMA-PGA, 200 μm , 2 g esterilizados, tamaño de 100-300 μm) se esterilizaron a 120°C durante 20 min y se suspendieron en una mezcla de solución salina y medio de contraste yodado (250 mg en 4 ml), y se inyectaron lentamente mediante una jeringa de 1 ml en el flujo renal con un microcatéter cuya punta se posicionó previamente en el ostium de las arterias renales de un cerdo. No se produjo ningún bloqueo del microcatéter ni ninguna resistencia durante la inyección manual de la suspensión de microesferas. Al final de la embolización, en el control angiográfico, se observó una oclusión de las arterias en el segmento embolizado. El animal se sacrificó a las 48 h y se reservaron los riñones. En un examen microscópico patológico se pudieron visualizar las microesferas en los riñones. Ocluían completamente los lúmenes de los vasos de varias arterias interlobulares. Se veían como esferas transparentes. En las microesferas había algunas células inflamatorias. Se observó claramente una resorción parcial (~50%) (presencia de vacuolas).

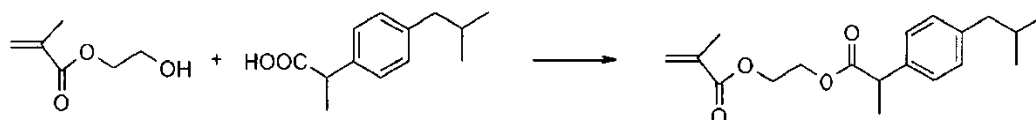
15 **Ejemplo 2**

1. Síntesis de monómeros de ibuprofeno:

1.1. HEMA-iBu:

20

Se llevó a cabo la siguiente reacción:



En un matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación magnética, se diluyeron ibuprofeno (0,34 g; 1,65 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,01 g; 0,09 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron secuencialmente a 0°C metacrilato de hidroxietilo (0,21 g; 1,65 mmol) y una mezcla de dicitohexilcarbodiimida (0,34 g; 1,65 mmol) disuelta en 2 ml de CH_2Cl_2 seco. Tras dejar reaccionar durante 24 horas a 0°C, la mezcla se filtró y el producto bruto se purificó en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 2/1).

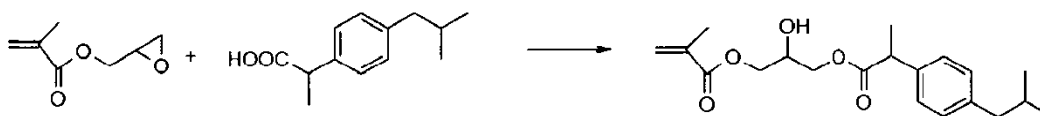
30

Caracterización por RMN ^1H en CD_3COCD_3 : 0,88 (d, CH_3 , isopropilo), 1,43 (d, $\text{CH}_3\text{-CH}$, ibuprofeno), 1,85 (m, CH_3 , metacrilato + CH-iPr , ibuprofeno), 2,44 (d, $\text{CH}_2\text{-fenilo}$, ibuprofeno), 3,75 (q, fenil-CH-COO- , ibuprofeno), 4,31 (m, CH_2 , HEMA), 5,59-5,98 (m, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7,16 (dd, C_6H_4)

35

1.2. GMA-iBu

Se llevó a cabo la siguiente reacción:



40

Metacrilato de glicidilo (1,348 g; 9,5 mmol), ibuprofeno (1,955 g; 9,5 mmol), hidroquinona (0,2 g) y piridina (2 ml) se disolvieron en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó al vacío a 40°C durante 6 h. A continuación, la mezcla se enfrió y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml). La fase orgánica se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo/ciclohexano: 1/5). Rendimiento: 40%.

45

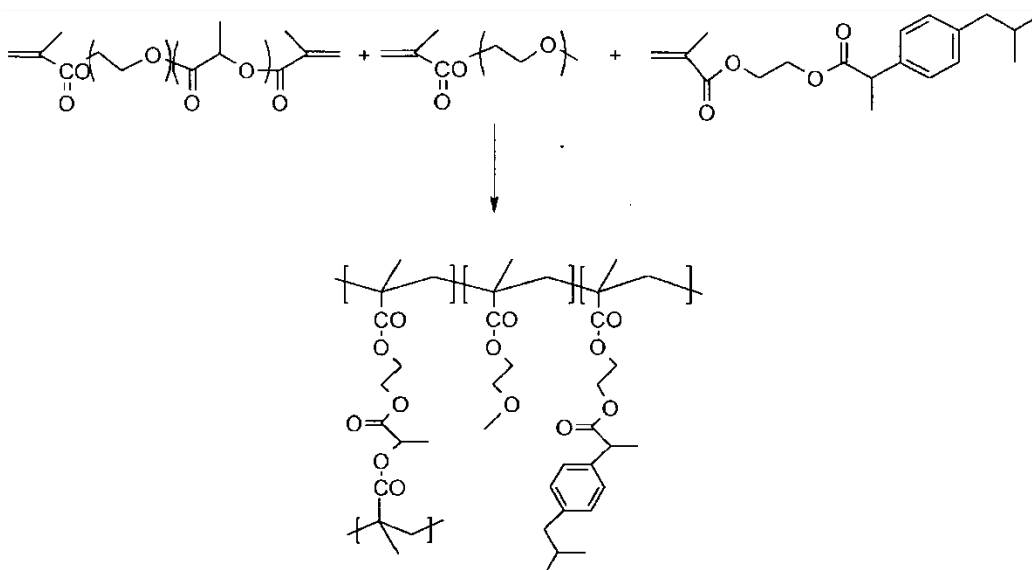
Caracterización por RMN de ^1H en CDCl_3 : 0,89 (d, CH_3 , isopropilo), 1,51 (d, $\text{CH}_3\text{-CH}$, ibuprofeno), 1,85 (m, CH-iPr , ibuprofeno), 1,94 (s, CH_3 , metacrilato), 2,45 (d, $\text{CH}_2\text{-fenilo}$, ibuprofeno), 3,75 (q, fenil-CH-COO- , ibuprofeno), 4,8-4,19 (m, $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2$), 5,60-6,12 (m, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7,16 (dd, C_6H_4)

50

2. Síntesis de microesferas mediante polimerización en suspensión:

Se llevó a cabo la siguiente reacción:

55



Se introdujo una solución acuosa al 0,75% de alcohol polivinílico hidrolizado al 88% (220 ml) en un reactor de 1000 ml y se dejó reposar en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero, que contenía HEMA-iBu (1,6 g; 5 mmol), poli(etilenglicol) metil éter metacrilato (5,9 g; 19,6 mmol), agente de reticulación de PLGA (1 g; 1,7 mmol) y un 1% en peso de AIBN diluido en 10 ml de tolueno, se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase acuosa a 50°C y se agitó mediante un agitador de tipo hélice a una velocidad apropiada para obtener gotitas de monómero del diámetro deseado. La temperatura se aumentó a 80°C y se agitó durante 5 h. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con agua y acetona. A continuación, se liofilizaron los gránulos.

Las características de las microesferas preparadas se resumen en la siguiente tabla:

Microesferas	Agente de reticulación	iBu	Tamaño
P5	HEMA-PLGA (8%)	20	40-100
P6	TEG-PLGA (5%)	20	40-100
P7	TEG-PLGA (3%)	43	40-100

3. Liberación in vitro de ibuprofeno:

Se suspendieron 220 mg de microesferas cargadas de ibuprofeno (P6) en un vial que contenía 30 ml de PBS (pH 7,4). El vial se incubó a 37°C con agitación constante. Cada cierto intervalo de tiempo, el vial se centrifugó durante 10 s y se extrajo una muestra (100 ml) del medio de liberación para el análisis por UV y HPLC. El volumen extraído se reemplazó con tampón fresco, seguido de resuspensión antes de continuar la incubación.

Microesferas	% de iBu liberado		
	Día 30	Día 60	Día 90
P6 TEG-PLGA (5%) -20% iBu	6	8	14
P7 TEG-PLGA (3%) 43% iBu	1	1,5	2

4. In vivo: inyección intraarticular de microesferas (P8 + P9) en la articulación del hombro de ovejas

Se llevó a cabo un estudio de implantación de las microesferas en la articulación del hombro de ovejas (articulación glenohumeral). Se inyectaron dos especies de microesferas (40 - 100 μm): microesferas reabsorbibles (P8-TEG-PLGA 6% con PEGMMA 300) y microesferas no reabsorbibles (P9-PEG-diacrilato (M = 575) 6% con PEGMMA 300), que son inflamatorias. Una semana y un mes después de la inyección intraarticular, la reacción inflamatoria sinovial inducida por las microesferas reabsorbibles se comparó con la inflamación provocada con microesferas no reabsorbibles.

En condiciones estériles, se suspendieron microesferas despirogenizadas y esterilizadas en suero fisiológico. A continuación, se cargaron jeringas estériles de 1 ml con un volumen de gránulos microesféricos correspondiente a 50 mg de microesferas secas. Se llevó a cabo una punción de líquido sinovial con anestesia general en el hombro derecho de 6 ovejas adultas (3-4 años), y a continuación se colocó la jeringa que contenía microesferas en la aguja situada en la cavidad articular. Se inyectaron lentamente las microesferas en el espacio articular.

Tras una y cuatro semanas, se sacrificaron los animales (3 por grupo) y se recuperó el líquido sinovial del hombro.

Se extrajeron las articulaciones de hombro enteras y se fijaron en formalina al 10%. A continuación, los tejidos sinoviales se cortaron y se tiñeron con hematoxilina/eosina para su observación al microscopio.

5 En la articulación, las microesferas inyectadas se localizaron en el líquido sinovial o en el revestimiento sinovial de las articulaciones. La migración de las microesferas al revestimiento sinovial de la cápsula no indujo proliferación celular. La respuesta inflamatoria del tejido sinovial a las microesferas reabsorbibles se comparó con la inflamación inducida por las microesferas no reabsorbibles. Se contaron las células que rodeaban las microesferas incorporadas en el revestimiento sinovial (campo de 0,1 mm²). Al cabo de una semana, se observaron 253 +/- 57 células alrededor de las microesferas no reabsorbibles, mientras que sólo se observaron 83 +/- 15 células alrededor de las
10 microesferas reabsorbibles ($p < 0,0001$). Un mes después de la inyección, 172 +/- 34 células rodeaban las microesferas no reabsorbibles, en comparación con 98 +/- 36 células en el caso de las microesferas reabsorbibles ($p = 0,0005$). La ausencia de células gigantes alrededor de las microesferas reabsorbibles confirmó el bajo nivel de inflamación inducido en la articulación con estas partículas reabsorbibles, al contrario de lo que se observó con las microesferas no reabsorbibles.

15 En el líquido sinovial, un mes después de la inyección, las microesferas biodegradables habían desaparecido en beneficio de fragmentos planos, lo que indicaba que se había producido la reabsorción de las microesferas. En cuanto a las microesferas situadas dentro de la membrana sinovial, estaban muy deformadas y vacuolizadas.

20 El análisis histológico puso de manifiesto que las microesferas reabsorbibles migran al revestimiento sinovial y que estas microesferas inmovilizadas son bien toleradas por los tejidos sinoviales de la articulación del hombro, sin ninguna proliferación celular significativa. Además, la resorción de las microesferas no indujo respuesta inflamatoria.

25 Ejemplo 3

25 1. Microesferas con un agente de reticulación de HEMA-PLGA y una función hidroxilo:

30 Se introdujo una solución acuosa al 0,5% de alcohol polivinílico hidrolizado al 88% (300 ml) en un reactor de 500 ml y se dejó reposar en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero, que contenía poli(etilenglicol)metacrilato (9,45 g; 17,97 mmol), poli(etilenglicol) metil éter metacrilato (5,47 g; 18,23 mmol), agente de reticulación de PLGA (0,9 g; 1,52 mmol) y un 1% en peso de AIBN diluido en 14 ml de tolueno, se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase acuosa a 50°C y se agitó mediante un agitador de tipo hélice a una velocidad apropiada para obtener gotitas de monómero del diámetro deseado. La temperatura se aumentó a 80°C y se agitó durante 5 h. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con agua y acetona. A continuación, se liofilizaron los gránulos.

35 2. Microesferas con un agente de reticulación de HEMA-PLGA y una función ácido:

40 Se introdujo una solución acuosa al 0,5% de alcohol polivinílico hidrolizado al 88% (300 ml) en un reactor de 500 ml y se dejó reposar en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero, que contenía ácido metacrílico (2,33 g; 27,07 mmol), metacrilato de polietilenglicol (8,05 g; 26,83 mmol), agente de reticulación de PLGA (1,32 g; 2,24 mmol) y un 1% en peso de AIBN diluido en 14 ml de tolueno, se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase acuosa a 50°C y se agitó mediante un agitador de tipo hélice a una velocidad apropiada para obtener gotitas de monómero del diámetro deseado. La temperatura se aumentó a 80°C y se agitó durante 5 h. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con agua y acetona. A continuación, se liofilizaron los gránulos.

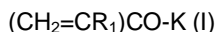
45 3. Microesferas con un agente de reticulación de PEG1500-PLGA y una función ácido:

50 Se introdujo una solución de Span80® (1%) disuelto en 200 ml de ciclohexano en un reactor de 2000 ml y se dejó reposar en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero, que contenía ácido acrílico (2,4 g; 33,3 mmol), N,N-dimetilacrilamida (4 g; 40,35 mmol), agente de reticulación de PEG-PLGA (3 g) y un 1% en peso de disulfato de peróxido de amonio diluido en 28 ml de agua se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase orgánica a temperatura ambiente y se agitó
55 mediante un agitador de tipo hélice a una velocidad apropiada para obtener gotitas de monómero del diámetro deseado. La temperatura se aumentó a 70°C y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con agua y acetona. A continuación, se liofilizaron los gránulos.

REIVINDICACIONES

1. Polímero obtenido a partir de la polimerización de:

5 (i) por lo menos un monómero de fórmula (I)



en el que:

10 - K representa O-Z o NH-Z, representando Z $(CR_2R_3)_m-CH_3$, $(CH_2-CH_2-O)_m-H$, $(CH_2-CH_2-O)_m-CH_3$, $(CH_2)_m-NR_4R_5$, con m representando un número entero de 1 a 30;

15 - R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan independientemente H o un alquilo C1-C6;

y

20 (ii) por lo menos un agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, en el que el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible es lineal y presenta grupos $(CH_2=(CR_6))$ en sus dos extremos, en el que R_6 representa independientemente H o un alquilo C1-C6, y en el que el bloque del agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible se selecciona de entre los grupos que consisten en polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y ácido poliláctico-glicólico (PLGA).

25 2. Polímero según la reivindicación 1, en el que el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible presenta la fórmula (II) siguiente:



30 en el que:

- R_7 y R_8 representan independientemente H o un alquilo C1-C6;

35 - X e Y representan independientemente PLA, PGA o PLGA;

- n, p y k representan respectivamente el grado de polimerización de X, PEG e Y, siendo n y k independientemente números enteros de 1 a 150, y siendo p un número entero de 1 a 100;

40 - j representa 0 o 1.

3. Polímero según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible presenta una fórmula seleccionada de entre el grupo que consiste en:

45 $(CH_2=CR_7)CO-PLA_n-PEG_p-PLA_k-CO-(CR_8=CH_2)$,
 $(CH_2=CR_7)CO-PGA_n-PEG_p-PGA_k-CO-(CR_8=CH_2)$,
 $(CH_2=CR_7)CO-PLGA_n-PEG_p-PLGA_k-CO-(CR_8=CH_2)$,
 $(CH_2=CR_7)CO-PEG_p-PLA_k-CO-(CR_8=CH_2)$,
 $(CH_2=CR_7)CO-PEG_p-PGA_k-CO-(CR_8=CH_2)$, y
 $(CH_2=CR_7)CO-PEG_p-PLGA_k-CO-(CR_8=CH_2)$;

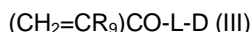
50 en el que R_7 , R_8 , n, p y k son tal como se definen en la reivindicación 2.

4. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el monómero de fórmula (I) se selecciona de entre el grupo que consiste en acrilato de sec-butilo, acrilato de n-butilo, acrilato de t-butilo, metacrilato de t-butilo, metacrilato de metilo, aminoetil(metil)acrilato de N-dimetilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminopropilo, (metil)acrilato de t-butilaminoetilo, N,N-dietilaminoacrilato, poli(óxido de etileno) terminado en acrilato, poli(óxido de etileno) terminado en metacrilato, metoxi poli(óxido de etileno)metacrilato, butoxi poli(óxido de etileno)metacrilato, poli(etilenglicol) terminado en acrilato, poli(etilenglicol) terminado en metacrilato, metoxi poli(etilenglicol)metacrilato, butoxi poli(etilenglicol)metacrilato.

5. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el monómero de fórmula (I) es poli(etilenglicol) metil éter metacrilato.

6. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, obtenido a partir de la polimerización de dicho por lo menos un monómero, dicho por lo menos un agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, y por lo menos otro monómero seleccionado de entre la lista que comprende:

(i) un monómero portador de fármaco de la fórmula (III) siguiente:



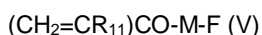
5

en la que:

- R_9 representa H o un alquilo C1-C6;
- L representa un resto conector que presenta de 1 a 20 átomos de carbono, que comprende una función hidrolizable unida al grupo D;
- el grupo D representa un fármaco o un profármaco; y

10

15 (ii) un monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo, con la fórmula (V) siguiente:



en la que:

20

- R_{11} representa H o un alquilo C1-C6;
- M representa un enlace sencillo o un resto conector que presenta de 1 a 20 átomos de carbono;
- F representa un grupo cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo que presenta 100 átomos como máximo.

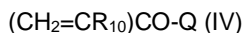
25

7. Polímero según la reivindicación 6, obtenido a partir de la polimerización de dicho por lo menos un monómero, dicho por lo menos un agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, y el monómero portador de fármaco.

30

8. Polímero según la reivindicación 6 o 7, obtenido a partir de la polimerización de dicho por lo menos un monómero, dicho por lo menos un agente de reticulación de copolímero de bloque biorreabsorbible, dicho por lo menos un monómero portador de fármaco, opcionalmente dicho por lo menos un monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo, y por lo menos un monómero hidrófilo de la fórmula (IV) siguiente:

35



en la que:

- R_{10} representa H o un alquilo C1-C6;
- Q representa un alquilo C1-C100 opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en una función hidroxilo, oxo o amino.

40

45 9. Polímero según la reivindicación 8, en el que el monómero hidrófilo se selecciona de entre el grupo que consiste en (met)acrilamida, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, (met)acrilato de butilo, ácido acrílico, anhídrido acrílico, N-tris-hidroximetil metacrilamida, mono(met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxipropilo, (met)acrilato de 4-hidroxibutilo.

50 10. Polímero según la reivindicación 6, obtenido a partir de la polimerización de dicho por lo menos un monómero, dicho por lo menos un agente de reticulación de copolímero de bloque, y dicho por lo menos un monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo.

55 11. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 6, y 8 a 10, en el que F se selecciona de entre el grupo constituido por COOH , COO^- , SO_3H , SO_3^- , PO_4H_2 , PO_4H^- , PO_4^{2-} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}\text{R}_{13}^+$, representando R_{11} , R_{12} y R_{13} independientemente H o un alquilo C1-C6, un grupo alquilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo arilo que presenta de 5 a 20 átomos de carbono, un éter de corona y una ciclodextrina.

60 12. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 6, y 8 a 10, cargado con un fármaco o un profármaco, tal como un fármaco anticanceroso o un AINE.

13. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que se encuentra en forma de película, espuma, partícula, particularmente una partícula esférica, grumo, hilo o esponja.

65 14. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, para su utilización como implante, ventajosamente para su implantación en tejidos, espacios anatómicos internos, cavidades corporales, conductos y vasos.
- 5 16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, para su utilización en el tratamiento de la inflamación o el cáncer.