

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 005**

51 Int. Cl.:

C08G 73/02 (2006.01)

C08G 65/337 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2011 PCT/NL2011/050440**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11159161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2011 E 11728712 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2582741**

54 Título: **Polímeros boronados**

30 Prioridad:

18.06.2010 US 356229 P
18.06.2010 EP 10166466

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.02.2017

73 Titular/es:

UNIVERSITEIT TWENTE (100.0%)
Drienerlolaan 5
7522 NB Enschede, NL

72 Inventor/es:

ENGBERSEN, JOHANNES, FRANCISCUS,
JOSEPH y
PIEST, MARTIN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 600 005 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

Polímeros boronados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a polímeros boronados y a procedimientos para preparar dichos polímeros boronados. Los polímeros boronados son útiles en diversas aplicaciones para la administración de fármacos. Los polímeros boronados se pueden incorporar en nanopartículas y pueden formar hidrogeles fuertes.

Antecedentes de la invención

Se ha comprobado que los sistemas de administración de fármaco basados en polímeros son muy útiles para la administración controlada de fármacos.

10 El documento US 2005/0244504, incorporado por referencia, divulga poli(amino ésteres) preparados a partir de bisacilaminas y aminas primarias funcionalizadas. Estos poli(amino ésteres) se usan como agentes de activadores de pH en las micro-partículas poliméricas que tienen un diámetro de 10 nm a 10 µm, usándose dichas micro-partículas poliméricas para la administración de un fármaco, por ejemplo, una molécula o fragmento de ADN. Tras exposición a un entorno ácido, por ejemplo, el endosoma o fagosoma de una célula, las micro-partículas se disuelven o se alteran debido a la solubilidad mejorada del poli(amino éster) que se provoca mediante hidrólisis de los enlaces éster de la cadena principal polimérica. En su forma catiónica, los poli(amino ésteres) forman complejos con las moléculas de ADN o sus fragmentos.

15 El documento US 2008/0242626, incorporado por referencia, divulga poli(amino ésteres) basados en bisacrilaminas y aminas primarias funcionalizadas, en los que los poli(amino ésteres) se someten a una modificación terminal. Cuando el poli(amino éster) presenta terminación amino, éste se hace reaccionar con un electrófilo. Cuando el poli(amino éster) tiene terminación de acrilato, el poli(amino éster) se hace reaccionar con un nucleófilo. Estos poli(amino ésteres) modificados terminalmente se usan en los sistemas de administración de fármacos.

25 Se sabe además en la técnica que ácido bórico y los ácidos borónicos así como los polímeros que comprenden grupos de ácido borónico interaccionan con los sistemas de poliol, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), para formar hidrogeles que, por ejemplo, se usan como sistemas de administración de fármacos.

30 El documento US 5.478.575, incorporado por referencia, divulga complejos poliméricos con respuesta frente a azúcar que comprenden polímeros reticulados que comprenden un monómero que comprende grupos de ácido borónico. Los monómeros que se divulgan son ácido acrililaminobenceno borónico, ácido metacrililamino borónico y ácido 4-vinilbenceno borónico. Estos complejos poliméricos con respuesta frente a azúcar se usan como sistemas de administración de fármacos, por ejemplo, para insulina. Dichos sistemas también se divulgan en los documentos JP 9301982 y JP 11322761, incorporados por referencia.

El documento US 6.350.527, incorporado por referencia, divulga polímeros solubles en agua que comprenden grupos de ácido borónico que en forma reticulada se usan, por ejemplo, en revestimientos que evitan la adhesión a tejidos.

35 El documento US 7.041.280, incorporado por referencia, divulga polímeros que comprenden éster de boronato, boroamida o grupos de tioéster de boronato. Los polímeros se preparan por medio de polimerización de monómeros etilénicamente insaturados que tienen una cadena lateral que comprende un éster de boronato, los grupos boroamida o tioéster de boronato. Estos polímeros se usan en procedimientos para evitar o tratar la obesidad.

40 El documento US 7.405.183, incorporado por referencia, divulga fluidos de tratamiento viscosos que comprenden agentes de formación de gel reticulados que se forman por medio de reticulación de un fluido de tratamiento con agentes de reticulación que contienen ácido borónico.

El documento WO 2006/102762, incorporado por referencia, divulga microgeles funcionalizados formados por polímeros acrílicos reticulados que comprenden grupos de ácido borónico. Los microgeles se usan en los sistemas de administración de insulina.

45 El documento WO 2008/0099172, incorporado por referencia, divulga polímeros acrílicos que comprenden grupos de ácido borónico que se usan en procedimientos de fabricación de papel.

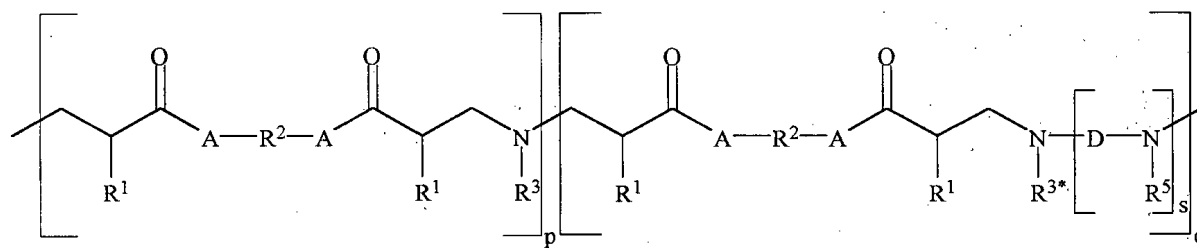
El documento US 2007/0116740, incorporado por referencia, divulga polímeros que incluyen monómeros etilénicamente insaturados que comprenden grupos de ácido borónico, por ejemplo ácido 4-fenil borónico y ácido N-metacrilil-3-aminofenil borónico y su aplicación en la fabricación de lentes de contacto.

50 El documento US 2002/0061288 divulga geles y estructuras superficiales de multicapa a partir de polímeros que contienen ácido borónico.

Los sistemas de administración de fármacos basados en polímeros que comprenden grupos de ácido borónico que se conocen a partir de la técnica anterior se puede emplear únicamente a pH básico, es decir, un pH por encima de 7. No obstante, sería muy ventajoso que se pudieran proporcionar sistemas de administración de fármacos reversibles de manera que la administración de fármaco pudiera ser a pH ácido, es decir un pH por debajo de 7, ya que dichas condiciones prevalecen en los puntos que se encuentran involucrados en los procedimientos de transporte de sustancias al interior de la célula, por ejemplo, fagosomas y endosomas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un polímero boronado de acuerdo con la Fórmula (1):



(1)

10 en la que:

A está seleccionado independientemente entre un enlace directo y sencillo carbono-carbono (es decir, una estructura en la que A está ausente, es decir, -C(O)-R²-C(O)-, O, N y S;

R¹ está seleccionado independientemente entre H y CH₃;

R² está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en:

15 (a) alquileno C₁-C₂₀, en el que el grupo alquileno está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente entre O, N y S, y/o en el que el grupo alquileno está interrumpido por uno o más grupos -S-S;

20 (b) cicloalquileno C₃-C₂₀, en el que el grupo cicloalquileno está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente comprende uno o más heteroátomos en el anillo, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente entre O, N y S, y/o en el que el grupo cicloalquileno está interrumpido por uno o más

- grupos S-S fuera del anillo;

25 (c) arileno C₆-C₂₀, en el que el grupo arileno está opcionalmente sustituido;

(d) heteroarileno C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarileno comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarileno está opcionalmente sustituido;

30 (e) alquilarileno C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilarileno está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarileno está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarileno está interrumpido por uno o más grupo S-S; y

35 (f) alquilheteroarileno C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarileno comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarileno está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarileno está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarileno está interrumpida por uno o más grupos -S-S; y

(g) un grupo en el que los grupos (hetero)arileno y/o alquil(hetero)arileno están conectados unos con otros por medio de un grupo -S-S;

40 D está seleccionado entre el grupo que consiste en -(CR⁴)₂- y los grupos (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g) definidos por R²;

R⁴ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en:

(a) H;

45 (b) alquilo C₁-C₂₀, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los

heteroátomos están seleccionados independientemente entre O, N y S;

(c) cicloalquilo C₃-C₂₀, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o es opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente comprende uno o más heteroátomos en el anillo, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;

(e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;

(f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y

(g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

R⁵ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂₀, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

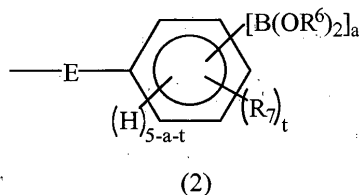
p = de 1 a 100;

q = de 0 a 100;

r = de 2 a 6;

s = de 0 a 5;

R³ tiene la fórmula (2):



en la que

a es 1 o 2;

R⁶ está independientemente seleccionado entre

(a) H;

(b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;

(e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;

(f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y

(g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

R⁷ está independientemente seleccionado entre

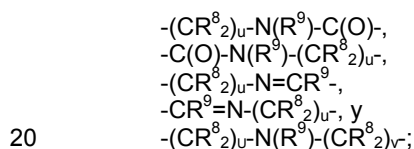
(a) halógeno;

(b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente

- (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;
- 5 (e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;
- (f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y
- 10 (g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

15 E está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en;



t = 0-4;

u = 1-10;

v = 1-4;

R⁸ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂₀;

25 R⁹ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂₀; y cuando s = 0, entonces R^{3*} está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en

- (a) H;
- 30 (b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- 35 (d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;
- (e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;
- 40 (f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y
- 45 (g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

cuando s = 1-5, entonces R^{3*} está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en

- (a) H;
- (b) alquilo C₁-C₆, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido;
- 50 (c) cicloalquilo C₃-C₆, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido;
- (d) arilo C₆-C₁₂, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;
- (e) heteroarilo C₆-C₁₂, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;
- (f) alquilarilo C₇-C₁₂ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente; y
- 55 (g) alquilheteroarilo C₇-C₁₂, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación del polímero boronado. La presente invención se refiere además a un agregado y una nanopartícula que comprenden el polímero boronado y a un hidrogel que comprende el polímero boronado.

Breve descripción de la invención

El verbo “comprender” tal y como se usa en la descripción y en las reivindicaciones y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitante para hacer referencia a que los términos que siguen a la palabra están incluidos, pero los términos que no se mencionan específicamente no están excluidos. Además, la referencia a un elemento por medio de los artículos indefinidos “un”, “uno” o “una” no excluye la posibilidad de que esté presente más de un elemento, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. Los artículos indefinidos “un”, “uno” o “una” normalmente, de este modo, indican “al menos uno/una”.

El polímero boronado

Los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención tienen diversas propiedades ventajosas y beneficiosas. Por ejemplo, los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención tienen una toxicidad más baja que sus contrapartes que carecen de un resto boronado. Adicionalmente, los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención tienen eficacia de transfección elevada, en particular debido a que los polímeros boronados son capaces de unirse a glicoproteínas presentes en las membranas celulares. Además, los polímeros boronados forman poliplejos con ADNp que muestran una respuesta mejorada en el intervalo de pH endosómico (pH 7,4-5,0), lo que contribuye favorablemente a la escapada endosómica. Además, los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención permiten la fabricación de sistemas de administración de fármaco en los que la administración del fármaco se acciona de forma reversible o se induce por ejemplo por medio de pH, temperatura o hidrato de carbono. Dichos sistemas de administración de fármaco incluyen agregados, nanopartículas e hidrogeles:

De acuerdo con la presente invención, es preferible que el polímero boronado de acuerdo con la Fórmula (1) tenga un peso molecular medio expresado en número PM_n dentro del intervalo de 1.000 a aproximadamente 100.000 g/mol, más preferentemente dentro del intervalo de 3.000 a aproximadamente 20.000.

De acuerdo con la presente invención, el peso molecular medio expresado en peso PM_p del polímero boronado es preferentemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 200.000, más preferentemente de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 150.000, incluso más preferentemente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 100.000 y en particular de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 75.000.

Para determinados polímeros boronados de la presente invención, un PM_p de aproximadamente 3.000 corresponde a un valor de p de aproximadamente 10 y un PM_p de aproximadamente 75.000 corresponde a un valor de p de aproximadamente 100.

De acuerdo con la presente invención, es más preferible que R^1 sea H.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, R^2 está preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en los grupos (a)-(g) como se ha definido anteriormente, siendo el grupo alquileo preferentemente un grupo alquileo C_1-C_{10} , siendo el grupo cicloalquileo preferentemente un grupo cicloalquileo C_1-C_{10} , siendo el grupo arileno preferentemente un grupo arileno C_6-C_{12} , siendo el grupo heteroarileno preferentemente un grupo heteroarileno C_6-C_{12} , siendo el grupo alquilarileno preferentemente un grupo alquilarileno C_7-C_{13} y siendo el grupo alquilheteroarileno preferentemente un grupo alquilheteroarileno C_7-C_{13} .

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, R^2 está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en alquileo C_1-C_{20} , en el que el grupo alquileo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquileo está interrumpido por uno o más grupos -S-S-, y cicloalquileo C_3-C_{20} , en el que el grupo cicloalquileo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente comprende uno o más heteroátomos en el anillo, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N, y S, y/o en el que el grupo cicloalquileo está interrumpido por uno o más grupos -S-S- fuera del anillo. Incluso más preferentemente, R^2 es un alquileo C_1-C_{20} como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, R^3 es H.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, cuando E está seleccionado entre los grupos (a)-(g) definidos anteriormente para R^2 , es preferible que el grupo alquileo sea un grupo alquileo C_1-C_{10} , el grupo cicloalquileo sea un grupo cicloalquileo C_1-C_{10} , el grupo arileno sea un grupo arileno C_6-C_{12} , el grupo heteroarileno sea un grupo heteroarileno C_6-C_{12} , el grupo alquilarileno sea un grupo alquilarileno C_7-C_{13} y el grupo alquilheteroarileno sea un grupo alquilheteroarileno C_7-C_{13} . De acuerdo con otra realización preferida, es preferible que E represente un grupo alquileo C_1-C_{20} , en el que el grupo alquileo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S, y/o en el que el grupo alquileo está interrumpido por uno o más grupos -S-S-, y cicloalquileo C_3-C_{20} , en el que el grupo cicloalquileo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente comprende uno o más heteroátomos en el anillo, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo cicloalquileo está interrumpido por uno o más grupos -S-S- fuera del anillo. Incluso más

preferentemente, E es un alquilo C₁-C₂₀ como se ha definido con anterioridad.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, R⁴ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁-C₂₀, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y cicloalquilo C₃-C₂₀, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente comprende uno o más heteroátomos en el anillo, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S. El grupo alquilo es incluso más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₁₂. El grupo cicloalquilo es incluso más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, R⁶ está, de forma preferida, independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H; alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S. El grupo alquilo es incluso más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₁₂. El grupo cicloalquilo es incluso más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, R⁷ está, de forma preferida, independientemente seleccionado entre halógeno; alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S. El grupo alquilo es, incluso más preferentemente, un grupo alquilo C₁-C₁₂. El grupo cicloalquilo es incluso más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, t = 0-2.

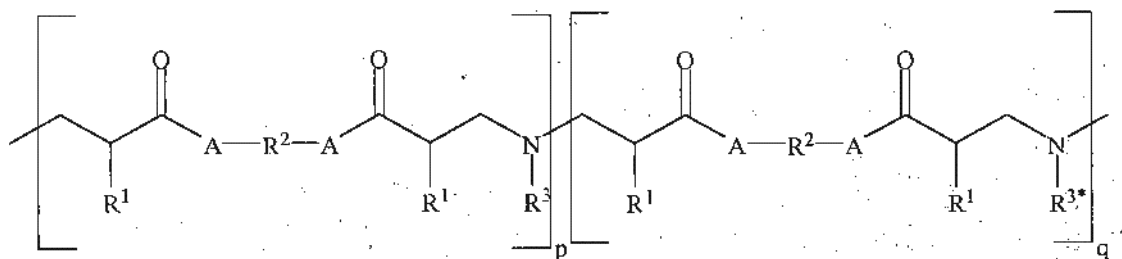
De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, u = 1-6, más preferentemente 2-6, y del modo más preferido 2-4.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, v = 1-6, más preferentemente 1-4 y del modo más preferido 1-2.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, R⁸ es H.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, R⁹ es H.

Un grupo preferido de los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que n = 0. Este grupo de polímeros boronados viene entonces representado por la Fórmula (3):

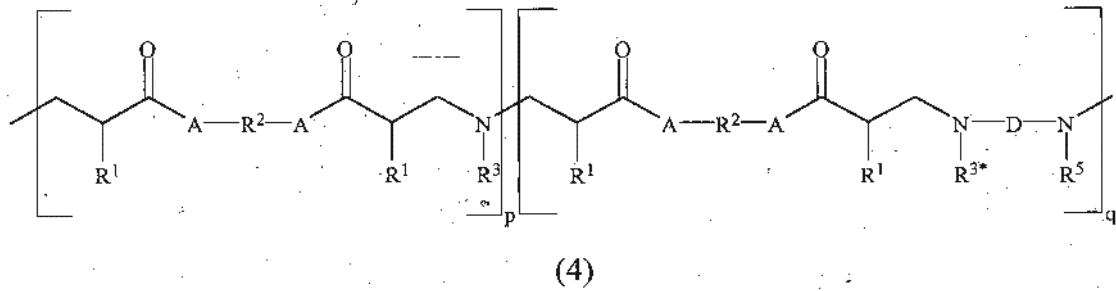


(3)

35

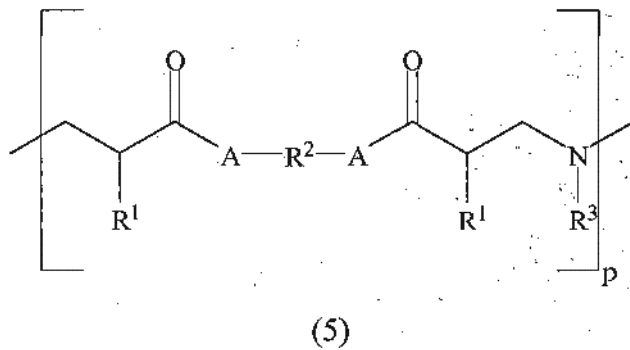
en el que R¹, R², R³, R^{3*}, A, p y q son como se ha definido con anterioridad.

Otro grupo preferido de los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que s = 1. Estos polímeros boronados vienen representados por medio de la Fórmula (4):



De acuerdo con esta realización, es preferible que D esté seleccionado entre el grupo (a) definido para R². Más en particular, D es un grupo -N(R¹⁰)-(CR⁴)₂-N(R¹⁰)-, en el que R¹⁰ está seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆, preferentemente H y metilo, y en el que R⁴ es como se ha definido anteriormente, preferentemente H.

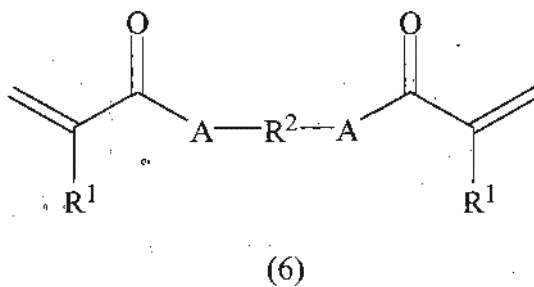
- 5 Otro grupo preferido de polímeros boronados de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que q = 0. Este grupo de polímeros boronados viene después representado por la Fórmula (5):



en la que R¹, R², R³, A y p son como se ha definido anteriormente.

Procedimiento para preparar el polímero boronado

- 10 De acuerdo con una realización de la presente invención, los polímeros boronados se pueden preparar por medio de un procedimiento en el que un monómero de acuerdo con la Fórmula (6):



se polimeriza con un monómero de acuerdo con la Fórmula (7):

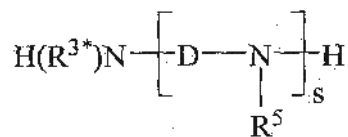


- 15 y:

opcionalmente en presencia de un monómero de acuerdo con la Fórmula (8):



u opcionalmente en presencia de un monómero de acuerdo con la Fórmula (9):



(9)

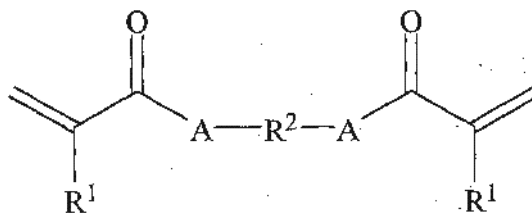
5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{3*} , R^4 , R^5 , A , r , D y s son como se ha definido con anterioridad. Por consiguiente, de acuerdo con este procedimiento, los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención pueden prepararse, de este modo, por medio de polimerización de un monómero de acuerdo con la Fórmula (6) con un monómero de acuerdo con la Fórmula (7). Dicho procedimiento proporciona polímeros boronados de acuerdo con la Fórmula (5).

Los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención también se pueden preparar por medio de polimerización de un monómero de acuerdo con la Fórmula (6) con un monómero de acuerdo con la Fórmula (7) y con un monómero de acuerdo con la Fórmula (8). Dicho procedimiento proporciona polímeros boronados de acuerdo con la Fórmula (3).

10 Los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención también se pueden preparar por medio de polimerización de un monómero de acuerdo con la Fórmula (6) con un monómero de acuerdo con la Fórmula (7) y con un monómero de acuerdo con la Fórmula (9). Dicho procedimiento proporciona polímeros boronados de acuerdo con la Fórmula (1).

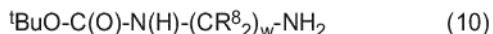
15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, los polímeros boronados se pueden preparar por medio de un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

(a) polimerizar un monómero de acuerdo con la Fórmula (6):

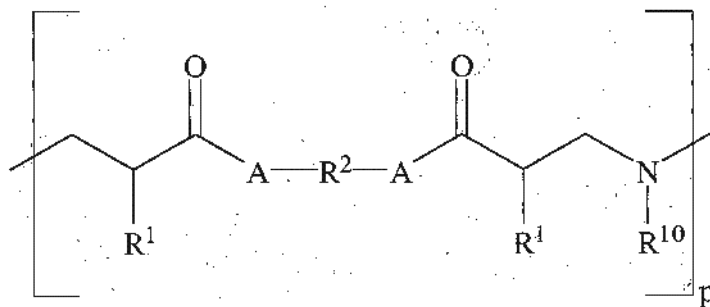


(6)

con un monómero de acuerdo con la Fórmula (10):



20 en la que $w = 2-20$ y R^8 está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_{20} , para obtener un polímero de acuerdo con la Fórmula (11):

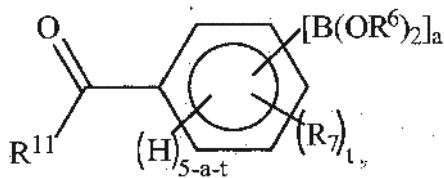


(11)

en la que R^{10} es ${}^t\text{BuO}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-(\text{CR}^8_2)_w$;

25 (b) hacer reaccionar el polímero de acuerdo con la Fórmula (11) con un ácido para obtener un polímero de acuerdo con la Fórmula (11) en la que R^{10} es $\text{H}_2\text{N}-(\text{CR}^8_2)_w$; y

(c) hacer reaccionar el polímero tal y como se ha obtenido en la etapa (b) con un compuesto de Formula (12):



(12)

en la que:

R⁶ está independientemente seleccionado entre

- 5 (a) H;
- (b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- 10 (c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;
- (e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;
- 15 (f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y
- (g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

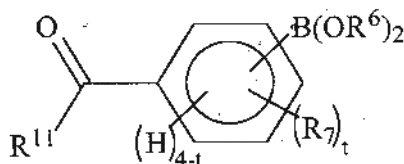
R⁷ está independientemente seleccionado entre

- 25 (a) halógeno;
- (b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- 30 (c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;
- (e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;
- 35 (f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y
- (g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

- 45 R¹¹ es H o un grupo saliente;
- t = 0-4; y
- R¹, R² y A son como se ha definido con anterioridad.

Preferentemente, R¹¹ está seleccionado entre el grupo de H, OH y Cl.

También es preferible que $a = 1$, lo que implica que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (12) tenga la Fórmula (13):



5 El agregado y la nanopartícula

La presente invención también se refiere a un agregado y una nanopartícula que comprenden el polímero boronado de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, el agregado es una nanopartícula.

Preferentemente, el agregado o la nanopartícula además comprenden un componente biológicamente activo seleccionado entre el grupo de fármacos, polímeros aniónicos, moléculas de ADN o sus derivados, moléculas de ARN o sus derivados), péptidos y sus derivados, y proteínas y sus derivados. Es preferible que la relación en peso del polímero boronado y el componente biológicamente activo sea de aproximadamente 20-50 a 1.

De acuerdo con la presente invención, las nanopartículas de acuerdo con la presente invención tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 nm, más preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 nm. Las nanopartículas tienen una estabilidad elevada y muestran baja tendencia a la agregación, como aparece a partir del valor del potencial- ξ de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mV, preferentemente de aproximadamente 35 a aproximadamente 50 mV.

Los agregados y las nanopartículas de acuerdo con la presente invención son muy apropiados para administración de un componente biológicamente activo a un mamífero. Esto queda establecido en los experimentos de transfección (un procedimiento para introducir derivados de ácido nucleico en una célula) que mostraron eficacias de transfección comparables a las obtenidas con poli(etileno imina) lineal (PEI; ExGen®). PEI es conocido por ser un polímero que tiene elevada densidad de carga catiónica, lo cual condensa eficazmente ADN para una administración genética altamente eficaz. Además, se sabe que los complejos de PEI/ADN interactúan con los proteoglicanos de la superficie celular (sindecanos) dando como resultado la internalización por parte de los endosomas. PEI es capaz de actuar como tampón de esponja de protones eficaz dentro del endosoma, protegiendo de este modo al ADN internalizado frente a la degradación liposómica. Se conocen PEI y los polímeros similares usados para este fin a partir, por ejemplo, del documento US 2010/041739, incorporado por referencia.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere al uso del polímero boronado de acuerdo con la presente invención como agente de transfección.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para administrar un componente biológicamente activo a un mamífero, en el que la composición farmacéutica que comprende un agregado o una nanopartícula que comprende un polímero boronado de acuerdo con la presente invención y un componente biológicamente activo se administran a dicho mamífero. Este procedimiento en particular se refiere a la administración del componente biológicamente activo a una célula, preferentemente una célula eucariota.

Las nanopartículas de acuerdo con la presente invención están revestidas preferentemente con un poliol. Los polioles preferidos incluyen dioles vecinales o componentes que comprenden un resto de diol vecinal. Los polioles preferidos incluyen también hidratos de carbono, en particular monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los monosacáridos preferidos incluyen sorbitol, manosa y galactosa. Los polisacáridos preferidos tienen un peso molecular medio expresado en peso de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 20.000 kDa. Los polisacáridos pueden ser ramificados o no ramificados y están preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en glicosaminoglicanos, glucanos y galactomananos. El glicosaminoglicano es preferentemente un glicosaminoglicano aniónico, más preferentemente un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado. El glicosaminoglicano tiene preferentemente un peso molecular de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 20.000 kDa. Del modo más preferido, el glicosaminoglicano es ácido hialurónico (también conocido como hialuronano). El glucano es preferentemente un α -glucano, más preferentemente un α -1,6-glucano. El glucano tiene preferentemente un peso molecular de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 150 kDa. Del modo más preferido, el glucano es dextrano. Los galactomananos son polisacáridos que tienen una cadena principal de D-manosa y grupos laterales de D-galactosa. El galactomanano tiene preferentemente una relación de manosa con respecto a galactosa de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, más preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. El galactomanano tiene preferentemente un peso molecular de aproximadamente 100

kDa a aproximadamente 300 kDa. Del modo más preferido, el galactomanano es goma guar o uno de sus derivados, por ejemplo, goma hidroxipropil guar y goma carboximetil guar.

5 Los polioles preferidos además incluyen poli(alcoholes vinílicos), polietilen glicoles y sus derivados, que preferentemente tienen un peso molecular medio expresado en peso de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 kDa. Un poliol particularmente preferido es también poli(alcohol vinílico).

10 Las nanopartículas revestidas muestran eficacias de transfección más elevadas que las nanopartículas no revestidas. Estas nanopartículas revestidas se preparan por medio de tratamiento de las composiciones acuosas de las nanopartículas no revestidas con una composición acuosa del polisacárido o el glicol. Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención, el poliol está preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en dioles vecinales, componentes que comprenden un resto de diol vecinal, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, poli(alcoholes vinílicos), polietien glicoles y derivados de estos polioles.

Las nanopartículas de acuerdo con la presente invención también pueden incorporar un poliol como se ha descrito con anterioridad. Preferentemente, el poliol es un fármaco tal como dopamina.

15 Las nanopartículas de acuerdo con la presente invención también pueden incorporar un componente que permita el control de la administración del componente biológicamente activo, por ejemplo, un colorante fluorescente.

Las nanopartículas de acuerdo con la presente invención presentan respuestas frente al pH, en particular dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a menos de aproximadamente 8. Las nanopartículas tienen, por tanto, excelentes propiedades endosomolíticas.

Además, es preferible que el polímero boronado R^2 se escoja independientemente entre el grupo que consiste en:

20 (a) alquileo C_1-C_{20} , en el que el grupo alquileo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S, y/o en el que el grupo alquileo está interrumpido por uno o más grupos -S-S-; y

25 (b) cicloalquileo C_3-C_{20} , en el que el grupo cicloalquileo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente comprende uno o más heteroátomos en el anillo, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S, y/o en el que el grupo cicloalquileo está interrumpido por uno o más grupos -S-S- fuera del anillo.

El hidrogel

30 La presente invención también se refiere a un hidrogel que comprende el polímero boronado de acuerdo con la presente invención. Estos hidrogeles son sensibles a pH, termoreversibles, responden a grupos 1,2- y 1,3-dihidroxi y diamino, incluyendo hidratos de carbono y tienen propiedades de auto-curación. Los hidrogeles se pueden usar convenientemente para administración controlada de fármaco a pH fisiológico o menor.

35 Preferentemente, el hidrogel además comprende un poliol macromolecular, en el que el poliol macromolecular está preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en poli(alcoholes vinílicos) y polisacáridos. Los poli(alcoholes vinílicos) tienen preferentemente un peso molecular medio expresado en peso PM_p de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 kDa. Los polisacáridos pueden ser ramificados y tienen preferentemente un peso molecular de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 20.000 kDa. Más preferentemente, los polisacáridos están seleccionados entre el grupo que consiste en glicosaminoglicanos, glucanos y galactomananos.

40 El glicosaminoglicano es preferentemente un glicosaminoglicano aniónico, más preferentemente un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado. El glicosaminoglicano tiene preferentemente un peso molecular de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 20.000 kDa. Del modo más preferido, el glicosaminoglicano es ácido hialurónico (también conocido como hialuronano).

45 El glucano es preferentemente un α -glucano, más preferentemente un α -1,6-glucano. El glucano tiene preferentemente un peso molecular de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 150 kDa. Del modo más preferido, el glucano es dextrano.

50 Los galactomananos son polisacáridos que tienen una cadena principal de D-manosa y grupos laterales de D-galactosa. El galactomanano tiene preferentemente una relación de manosa a galactosa de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, más preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. El galactomanano tiene preferentemente un peso molecular de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 300 kDa. Del modo más preferido, el galactomanano es goma guar o uno de sus derivados, por ejemplo, goma hidroxipropil guar y goma carboximetil guar.

Preferentemente, el hidrogel además comprende un hidrato de carbono.

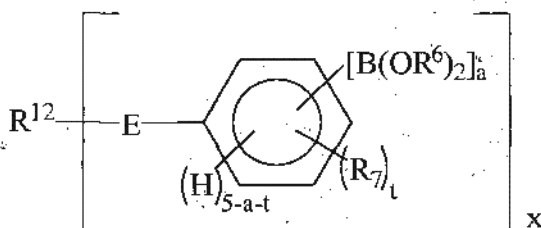
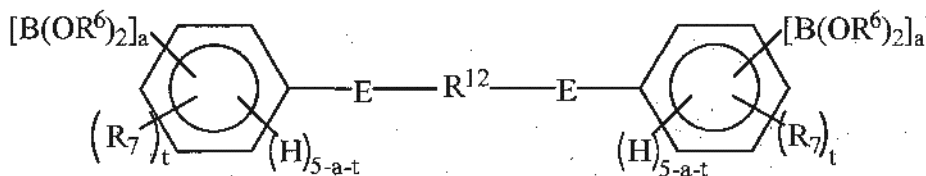
También es preferible que el hidrogel de acuerdo con la presente invención comprenda un agente de reticulación.

Además es preferible que en el polímero boronado R^2 se escoja independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) alquileo C_1-C_{20} , en el que el grupo alquileo está opcionalmente sustituido y está interrumpido por uno o más grupos -S-S-; y
- (b) cicloalquileo C_3-C_{20} , en el que el grupo cicloalquileo está opcionalmente sustituido y está interrumpido por uno o más grupos -S-S- fuera del anillo.

Ivanov et al. Chem. Eur. J., 12, 7204-7214, 2006, incorporado por referencia en la presente memoria, divulga que los polímeros que contienen ácido borónico presentan diversas ventajas con respecto a bórax como agente de reticulación, tal como una mayor estabilidad de forma y aptitud de uso a pH bajo. No obstante, los polímeros divulgados por Ivanov et al no son biodegradables y pueden únicamente formar hidrogeles a pH relativamente elevado, es decir, por encima de pH fisiológico. Los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención, no obstante, ofrecen la posibilidad de introducir propiedades específicas al hidrogel, incluyendo capacidad de respuesta frente a pH, carga y liberación de fármaco, y liberación activada por biomoléculas tales como glucosa. Los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención tienen estructuras que se parecen a péptidos y son biocompatibles, biodegradables y cuando se incorporan restos disulfuro en la cadena principal polimérica son aptos para bio-reducción en el entorno intracelular.

La presente invención también se refiere a un hidrogel que comprende agentes de reticulación de poli(ácido borónico) para acelerar la formación de gel reversible de los polioles macromoleculares, en particular poli(alcohol vinílico), dando como resultado compuestos poli(borónicos) de acuerdo con la Fórmula (14) y la Fórmula (15);



en la que:

- $x = 3-8$;
- $a = 1$ o 2 ;
- R^6 está independientemente seleccionado entre

- (a) H;
- (b) alquilo C_1-C_{12} , en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (c) cicloalquilo C_3-C_{12} , en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; arilo C_6-C_{20} , en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;
- (d) heteroarilo C_6-C_{20} , en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;
- (e) alquilarilo C_7-C_{20} en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por

uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y

- 5 (f) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

R⁷ está independientemente seleccionado entre

- 10 (a) halógeno;
 (b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
 (c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
 15 (d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;
 (e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;
 20 (f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y
 25 (g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

E esta independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 30 $-(CR^8_2)_u-N(R^9)-C(O)-$,
 $-C(O)-N(R^9)-(CR^8_2)_u-$,
 $-(CR^8_2)_u-N=CR^9-$,
 $-CR^9=N-(CR^8_2)_u-$, y
 $-(CR^8_2)_u-N(R^9)-(CR^8_2)_v-$;

- 35 R⁸ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂₀;
 R⁹ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂₀;
 t = 0-4;
 u = 1-10;
 v = 1-4;

en la Fórmula (14), R¹² está independientemente seleccionado entre

- 40 (a) alquileno C₁-C₁₂, en el que el grupo alquileno está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente entre O, N y S;
 (b) cicloalquileno C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquileno está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente entre O, N y S;
 45 (c) arileno C₆-C₂₀, en el que el grupo arileno está opcionalmente sustituido;
 (d) heteroarileno C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarileno comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarileno está opcionalmente sustituido;
 (e) alquilarileno C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilarileno está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarileno está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y
 50 (f) alquilheteroarileno C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarileno está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarileno está opcionalmente (parcialmente) sustituida y/o está
 55 opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
 (g) polialquileno que tiene un peso molecular medio expresado en peso PM_p de aproximadamente 150 a aproximadamente 10,000, en el que el grupo polialquileno puede ser lineal o ramificado y está interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- 60

en la Fórmula (15), R¹² es:

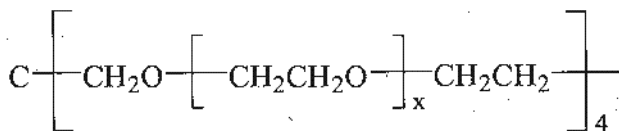
(h) polialquileno que tiene un peso molecular medio expresado en peso PM_p de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 5.000, en el que el polioxialquileno tiene una estructura dendrímica, de multi-brazo y/o (hiper)ramificada y está interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; o

La expresión "agentes de reticulación de poli(ácido borónico)" comprende agentes de reticulación que tienen más de un grupo terminal de ácido borónico, por ejemplo, tres, cuatro, cinco o seis grupos terminales de ácido borónico, en el que R¹² es un grupo (h).

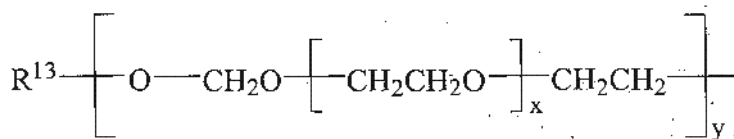
Los agentes de reticulación de poli(ácido borónico) preferentemente tienen una naturaleza hidrófila suficiente y comprenden grupos amina, preferentemente grupos de amina primaria, como grupos terminales, en los que estos grupos amina constituyen una parte de los grupos definidos por el grupo E (en las fórmulas siguientes los grupos amina en ocasiones se omiten). Los agentes de reticulación de poli(ácido borónico) pueden tener diferentes separadores que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, preferentemente O y N. Los agentes de reticulación de poli(ácido borónico) de los compuestos de fórmula (15) preferentemente tienen una estructura (hiper)ramificada, de estrella, de multi-brazos o dendrítica. También es preferible para determinadas realizaciones que los agentes de reticulación de poli(ácido borónico) comprendan restos que proporcionen naturaleza hidrófila (adicional), por ejemplo, restos de PEG. Las estructuras de base apropiadas para los agentes de reticulación de poli(ácido borónico) son polímeros Boltom® (Perstorp), Astramer® (DSM), JEFFAMINE® (Huntsman), PANAM, PAMAM, PPI, PEAN y PEAC. Los términos "PANAM" y "PAMAM" se refieren a polímeros de poli(amido amina). El término "PPI" significa polímeros de polipropileno imina. El término "PEAN" se refiere a polímeros de poli(éster amina). El término "PEAC" se refiere a polímeros de poli(éster amina).

Los polialquilenos preferidos de acuerdo con el grupo (g) vienen representados por polímeros JEFFAMINE® D, ED y EDR. Estos polímeros se encuentran comercialmente disponibles con un peso molecular medio expresado en peso PM_p de aproximadamente 150 a aproximadamente 4.000. Como se ha descrito anteriormente, resulta evidente para los expertos en la técnica que los grupos amina terminales de estos polímeros son parte del grupo E definido con anterioridad.

Los polialquilenos preferidos de acuerdo con el grupo (h) son polímeros representados por medio de las Fórmulas (16) y (17), en las que x e y están seleccionados de manera que el peso molecular medio expresado en peso PM_p sea de aproximadamente 17.000 a aproximadamente 50.000:



(16)



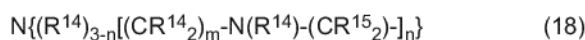
(17)

en la que R¹³ es una estructura nuclear procedente del grupo que consiste en trimetilolpropano, pentaeritritol, dimetilolpropano, diglicerol, dimetilol-etano, trimetilolpropano (hexaglicerol), tripentaeritritol y sus mezclas.

En las fórmulas (16) y (17), es preferible que y = 3-8, más preferentemente 4 o 8; en la que x es tal que el compuesto de acuerdo con las Fórmulas (16) y (17) tiene un peso molecular medio expresado en peso PM_p de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 50.000. Dichos polialquilenos tienen hasta ocho brazos y se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, en JenKem Technology and Creative PEGWorks con un peso molecular medio expresado en peso PM_p dentro del intervalo de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 4.000.

Otro grupo preferido de polialquilenos de acuerdo con el grupo (h) son los polímeros de la serie JEFFAMINE® T que se encuentran comercialmente disponibles con un peso molecular medio expresado en peso PM_p dentro del intervalo de 440 a aproximadamente 5.000.

Otro grupo preferido de polialquilenos preferidos de acuerdo con el grupo (h) son los polímeros representados por medio de la Fórmula (18):



en la que

- 5 n = 2 o 3;
 m = 2 - 12;
 cada R¹⁴ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₆;
 10 R¹⁵ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₂₀ y grupos de fórmula (CR¹⁶₂)_oN(R¹⁴)(CR¹⁷₂), en la que o = 1 - 11; cada R¹⁶ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₆; y R¹⁷ está seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₂₀ y grupos de la fórmula - (CR¹⁸₂)_pN(R¹⁷)(CR¹⁹₂), en la que p = 1 - 11, cada R¹⁸ es como se ha definido anteriormente para R¹⁶ y R¹⁹ está seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₂₀ y grupos de la fórmula - (CR²⁰₂)_qN(R¹⁷)(CR²¹₂), en la que q = 1 - 11, cada R²⁰ es como se ha definido anteriormente para R¹⁶ y cada R²¹ es como se ha definido anteriormente para R¹⁶, en la que los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden comprender uno o más átomos de oxígeno.

Ejemplos

Ejemplos que se refieren a nanopartículas

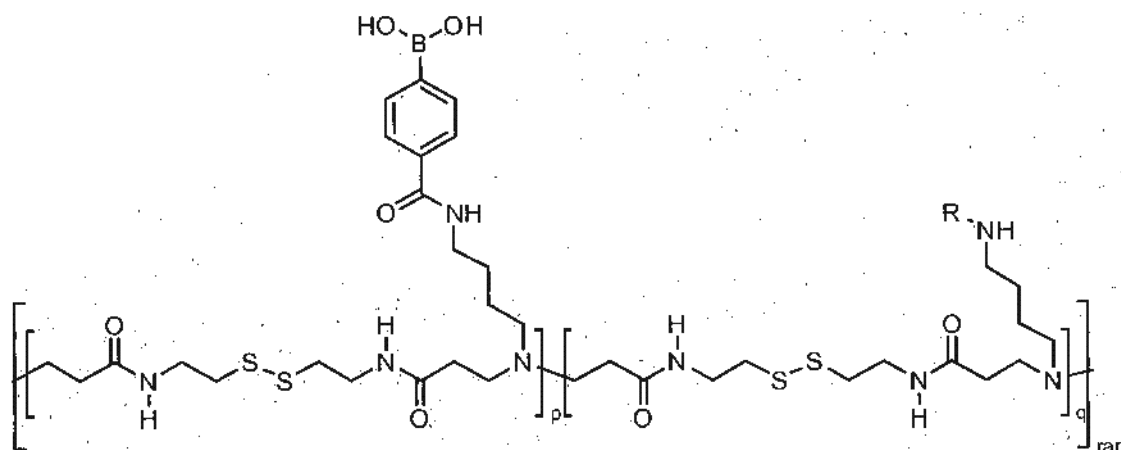
20 *Materiales usados*

Se destilaron de inicio tolueno seco y THF seco a partir de Na/benzofenona. Bisacrilamida de cistamina (CBA, Polysciences, EE.UU.), N-Boc-1,4-diaminobutano (Aldrich), cloruro de benzoilo (Aldrich) y ácido p-carboxi fenilborónico (4-CP-BA, Aldrich) fueron de calidad comercial y se usaron sin purificación adicional. Todos los reactivos y los disolventes fueron de calidad de reactivo y se usaron sin purificación adicional.

- 25 Se registraron los espectros de RMN en una Unidad Varian 300 (RMN ¹H 300 MHz) usando el pico de disolvente residual como patrón interno. Se registraron los espectros FAB-MS en un espectrómetro Finningan MAT 90 con alcohol m-nitrobenzílico (NBA) como matriz.

Ejemplo 1

Se prepararon polímeros P1-P4 de acuerdo con la Fórmula (18):

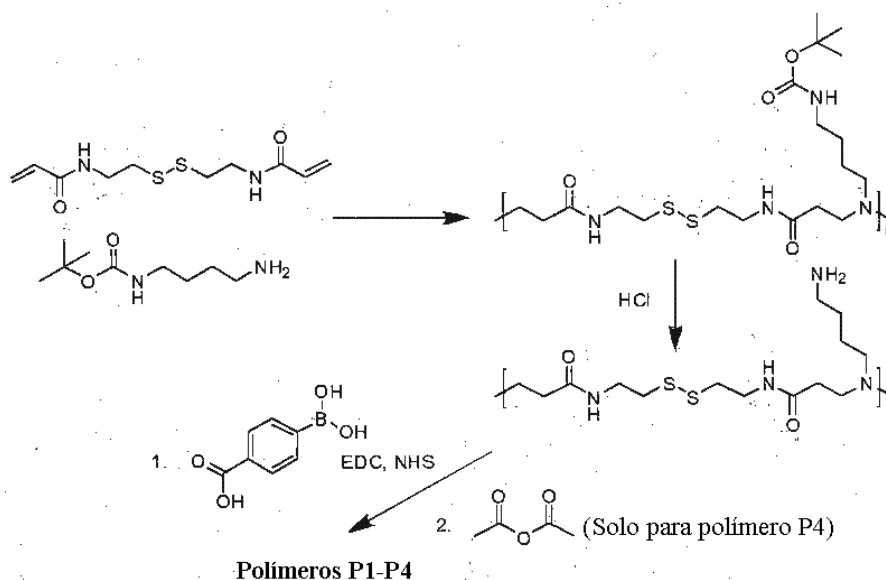


30

- P1: R=H, p/q=20/80
 P2: R=H, p/q=25/75
 P3: R=H, p/q=35/70
 P4: R=Ac, p/q=70/30

según un procedimiento mostrado en el Esquema 1:

Esquema 1



La primera etapa fue una polimerización-adición de Michael de N-Boc-1,4-diaminobutano con cantidades equimolares de bisacrilamida de cistamina. Normalmente, se añadieron 0,5-1,0 g de N-Boc-1,4-diaminobutano y bisacrilamida de cistamina con 2 equivalentes de trietilamina en un matraz de reacción marrón con metanol:agua de 4:1 como disolvente hasta una concentración final de 2 M. La polimerización se llevó a cabo en la oscuridad a 45 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se volvió homogénea en menos de 1 hora y se permitió que la reacción transcurriera durante 6-10 días, dando como resultado una solución viscosa. Posteriormente, se añadieron 10 % en moles de exceso de N-Boc-1,4-diaminobutano para consumir cualesquiera grupos de acrilamida que no hubieran reaccionado y la agitación continuó durante 2 días a 45 °C. La solución resultante se diluyó con agua hasta aproximadamente 30 ml, se acidificó con HCl 4 M hasta pH ~ 4, y después se purificó usando una membrana de ultrafiltración (MWCO 3000 g/mol). Tras el secado por congelación, se recogió poli(amido amina) con protección de BOC (BOC es N-terc-butoxicarbonilo) como sal de HCl. La composición de poli(amido amina) con protección de BOC se estableció por medio de RMN ¹H (D₂O, 300 MHz). A continuación, se disolvió poli(amido amina) con protección de BOC en aproximadamente 30 ml de etanol y se sometió a desprotección completa por medio de borboteo de gas de HCl seco a través de la solución durante 20 minutos. Se retiró el metanol en un evaporador rotatorio y se redisolvió el polímero en aproximadamente 30 ml de agua, se ajustó el pH hasta ~ 4 usando NaOH 4 M (ac.). Después se purificó el polímero de nuevo usando una membrana de ultrafiltración (MWCO 3000 g/mol) Tras el secado por congelación, se recogió la poli(amido amina) como sal de HCl. La retirada completa de grupos BOC se confirmó por medio de RMN ¹H (D₂O, 300 MHz).

En la siguiente etapa, se disolvió ácido p-carboxifenilborónico (4-CPBA) (0,124 g, 0,746 mmol) en 5 ml de metanol por medio de aumento ligero de la temperatura hasta 50 °C. Se añadieron aproximadamente 2 equivalentes de hidrócloruro de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC) (0,221 g, 1,15 mmol) disuelta en 5 ml de H₂O milipore a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras un período de aproximadamente 10 minutos, se añadieron aproximadamente 1,8 equivalentes de N-hidroxi sulfosuccinimida (NHS) (0,126 g, 1,05 mmol) disueltos en 5 ml de H₂O milipore. La mezcla se volvió un poco turbia y el pH disminuyó hasta 5. Se disolvió la poli(amido amina) desprotegida (0,232 g, 0,604 mmol NH₂) en 25 ml de H₂O milipore y se añadieron a la mezcla de reacción después de otros 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción transcurrió durante 6 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno en ausencia de luz. La solución polimérica se purificó después de nuevo usando una membrana de ultrafiltración (MWCO 3000 g/mol). Tras el secado por congelación, se recogió la poli(amido amina) como sal de HCl. El rendimiento fue de un 78 % (0,206 g) y se determinó el grado de sustitución por medio de RMN ¹H (D₂O, 300 MHz).

RMN ¹H (Polímero **P1**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

δ 7,6-7,8 (1H, dd, ArH), δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,6H, t, CH₂-CH₂-NH₃⁺), δ = 3,30 (0,4H, t, CH₂-CH₂-NHCO-Ar), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂=SS-CH₂), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH).

RMN ¹H (Polímero **P2**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

δ 7,6-7,8 (1H, dd, ArH), δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,5H, t, CH₂-CH₂-NH₃⁺), δ = 3,30 (0,5H, t, CH₂-CH₂-NHCO-Ar), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂=SS-CH₂), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH)

RMN ¹H (Polímero **P3**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

δ 7,6-7,8 (1,4H, dd, ArH), δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,3H, t, CH₂-CH₂-NH₃⁺), δ = 3,30 (0,7H, t, CH₂-CH₂-NHCO-Ar), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂-SS-CH₂), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH)

En la siguiente etapa, se llevó a cabo la acetilación de los grupos amino primarios no funcionalizados, en los que se disolvió la poli(amido amina) en 40 ml de etanol, y se añadieron anhídrido acético en exceso (cuatro equivalentes) y trietilamina (tres equivalentes) y se agitó la mezcla durante la noche a 60 °C. Se evaporó el metanol y se purificó el polímero de nuevo usando una membrana de ultrafiltración (MWCO 3000 g/mol). Tras el secado por congelación, RMN mostró la acetilación completa de los grupos amino primarios.

RMN ¹H (Polímero **P4**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

δ 7,6-7,8 (1,2H, dd, ArH), δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NH-CO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,4H, t, CH₂-CH₂-NHCO-CH₃), δ = 3,30 (0,6H, t, CH₂-CH₂-NHCO-Ar), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂-SS-CH₂), δ = 2,05 (2,1H, t, NHCO-CH₃), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH)

De acuerdo con este procedimiento, se prepararon los siguientes polímeros, en los que se varió la cantidad de grupos de ácido borónico.

Tabla 1

Polímero	p= (% moles 4-CPBA)	q= (% moles NHR)	R=	PM _p (10 ³ g/mol)
P1	20	80	H	3,4
P2	25	75	H	3,2
P3	35	65	H	4,9
P4	30	70	Acetilo	4,0

Se determinaron los pesos moleculares usando un Viscotek GPC System Model TDA-302 (operado con una columna) equipado con una configuración de detector triple TDA-302 que consistía en un detector de índice de refracción (RI), un detector de dispersión de luz (7° y 90°) y un detector de viscosidad, junto con un soporte lógico OmniSec 4.1 proporcionado por Viscotek (Oss, Países Bajos). En primer lugar, se secaron las muestras durante la noche sobre sicapent, y posteriormente se agitó para disolver durante 24 horas a una concentración de 5 mg/ml en una mezcla de agua/metanol 1/4 (v/v). A continuación, se inyectaron 20 μl de la muestra y se calculó dn/dc basado en la respuesta RI usando el procedimiento FIPA.

Ejemplo 2

Este ejemplo muestra que el ácido borónico reduce la toxicidad de las partículas formadas con ADN. Se usaron los polímeros del Ejemplo 1 para formar nanopartículas con ADN. Se encontró que los polímeros boronados del Ejemplo 1 formaron todos poliplejos de tamaño nanométrico con carga superficial positiva. La influencia del injertado sobre la viabilidad celular en células COS7 se estudió sistemáticamente, véase la Tabla 2. Se encontró que los polímeros de ácido borónico con bajo grado de funcionalización muestran viabilidades celulares significativamente mejoradas.

Tabla 2

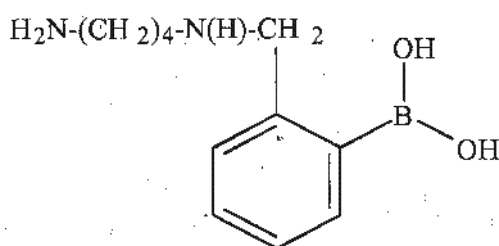
Polímero	Funcionalización (%)	Tamaño de partícula ^a (nm)	Potencial-ξ ^a (mV)	Viabilidad celular ^b (%)
P1	20	87,3 ± 0,9	42,6 ± 1,2	28 ± 12

Polímero	Funcionalización (%)	(continuación) Tamaño de partícula ^a (nm)	Potencial- ξ^a (mV)	Viabilidad celular ^b (%)
P2	25	97,4 ± 0,3	28,9 ± 3,8	51 ± 11
P3	35	246,2 ± 4,27	22,4 ± 2,5	75 ± 10
P4	30	70,7 ± 0,6	30,0 ± 1,4	105 ± 17

^a determinado a una relación en peso de polímero/ADN de 24/1
^b determinado a una relación en peso de polímero/ADN de 24/1 en ausencia de suero

Ejemplo 3

Síntesis de ácido 2-((4-aminobutilamino)metil)fenil borónico (monómero **M1**)



5

Se disolvió ácido 2-formilfenilborónico (5,10 g, 0,0340 mol) en 45 ml de metanol, junto con N-BOC 1,4-diaminobutano (6,69 g, 0,0347 mol) y 3 equivalentes de trietilamina (10,08 g, 0,0996 mol) y se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se volvió amarilla y se confirmó por medio de RMN ¹H la formación de la base de Schiff. A continuación, se añadieron 3 equivalentes de NaBH₄ (3,91 g, 0,103 mol) a la mezcla de reacción para reducir la base de Schiff y la mezcla se volvió incolora. El producto se extrajo tres veces a partir de agua/cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto fue un sólido blanquecino (8,78 g, rendimiento de 75 %). El producto protegido con BOC (3,74 g, 0,0116 mol) se disolvió en 30 ml de metanol y se sometió a desprotección por medio de borboteo de gas de HCl a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y RMN-¹H mostró la desprotección completa. Se usó el monómero sin purificación adicional, pero se calculó la valoración como un 50 % usando ácido p-toluen sulfónico y RMN-¹H. Las impurezas fueron debidas a agua ligada al ácido borónico y contraiones.

10

15

RMN ¹H (monómero **M1**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

δ - 7,1-7,4 (4H, m, ArH), δ = 3,950 (2H, s, ArH-CH₂-NH); δ = 2,905 (2H, t, 3J(H-H) = 7,2 Hz, NH-CH₂-CH₂), δ = 2,825 (2H, t, 3J(H-H) = 7,5 Hz, CH₂-CH₂-NH₂), δ = 1,673 (2H, q, 5J(H-H) = 7,7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂), δ = 1,601 (2H, q, 5J(H-H) = 8,4 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂).

20

MS (ESP-TOF): m/z = 293,3 (100) ([M+H+H⁺], calculado para [C₁₁H₁₉BN₂O₂.OH]: 239,15).

Ejemplo 4

Este ejemplo muestra que los polímeros boronados de acuerdo con la presente invención tienen una condensación de ADN mejorada, y propiedades de escape endosómico que tienen como resultado eficacias de transfección. Se compararon cuatro estructuras diferentes. Se sintetizaron las tres primeras por medio de polimerización de bisacrilamida de cistamina y diaminobutano protegido con N-BOC seguido de desprotección de las aminas colgantes, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Se agruparon los diferentes lotes del polímero resultante pCBA/DAB con PM_p que variaba entre 4-6 kDa. A partir de este lote parental se sintetizaron tres polímeros funcionalizados con un 30 % de grupos acetilo (Ac) (**P5**); grupos benzoilo (Bz) (**P6**) o con ácido 4-carbamoilfenilborónico (4-CPBA) (**P7**) de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 1. En un procedimiento similar, se copolimerizó bisacrilamida de cistamina con un 30 % de monómero **M1** (consultese Ejemplo 3) y un 70 % de diaminobutano protegido con N-BOC seguido de desprotección con HCl (g), dando como resultado **P8**, con un 30 % de ácido 2-((amino)metil)fenilborónico (30 % de 2AMPBA).

25

30

RMN ¹H (Polímero **P5**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,4H, t, CH₂-CH₂-NH₃⁺), δ = 3,30 (0,6H, t, CH₂-CH₂-NHCO-CH₃), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂=SS-CH₂), δ = 2,05 (0,9H, t, NHCO-CH₃), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)

35

RMN ¹H (Polímero **P6**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

δ 7,6-7,8 (1,5H, m, ArH), δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,4H, t, CH₂-CH₂-NH₃⁺), δ = 3,30 (0,6H, t, CH₂-CH₂-NHCO-Ar), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂-SS-CH₂), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)

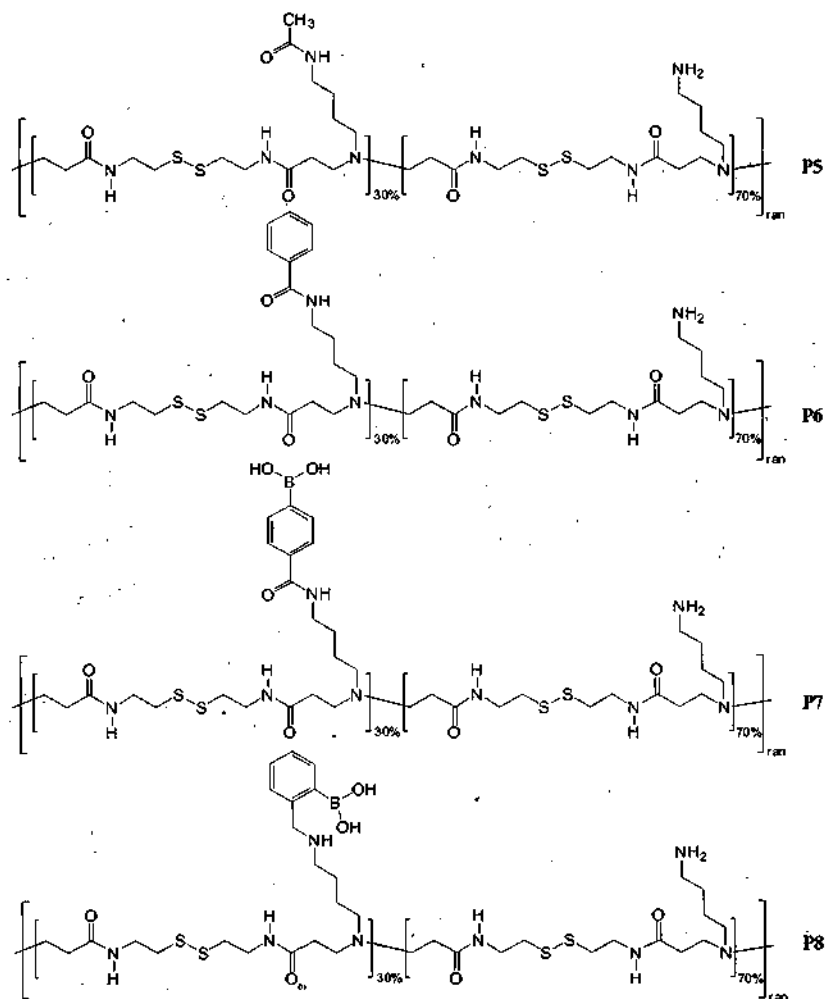
RMN ¹H (Polímero **P7**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

δ 7,6-7,8 (1,2H, dd, ArH), δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,4H, t, CH₂-CH₂-NH₃⁺), δ = 3,30 (0,6H, t, CH₂-CH₂-NHCO-Ar), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂-SS-CH₂), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)

RMN ¹H (Polímero **P8**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz):

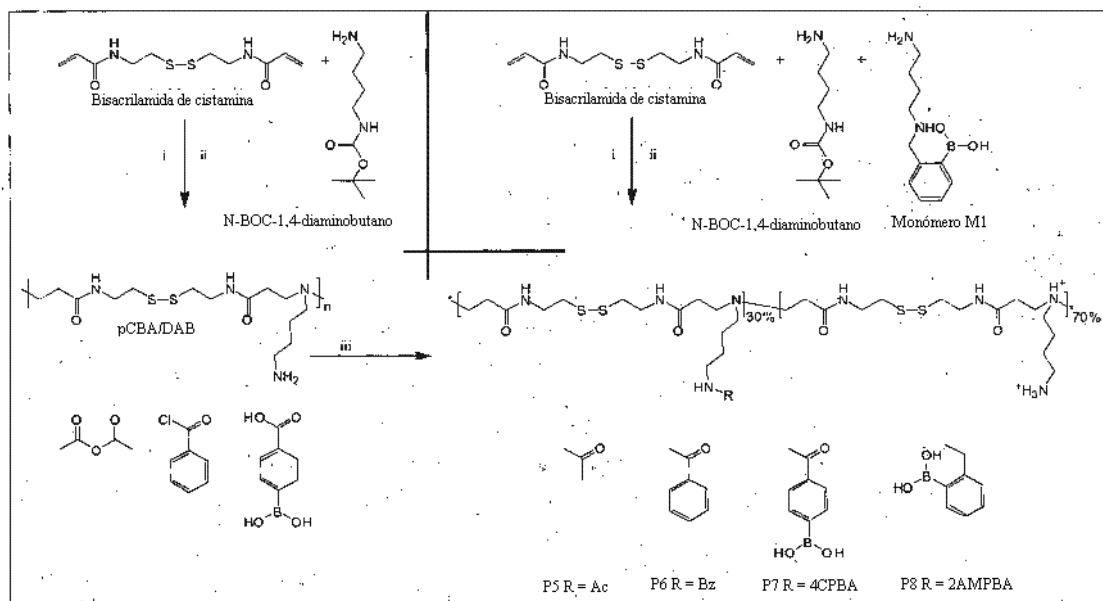
δ 7,7-7,8 (0,3H, m, ArH), δ = 7,4-7,5 (0,9H, m, ArH), δ = 4,2-4,4 (0,6H, m, ArH-CH₂-NH), δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,4H, t, CH₂-CH₂-NH₃⁺), δ = 3,30 (0,6H, t, CH₂-CH₂-NHCO-Ar), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂-SS-CH₂), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂),

Polímeros P1 - P4 de acuerdo con la Fórmula (20):



La síntesis de estos polímeros fue de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2



Se prepararon los polipejos con polímero **P5-P8** y se determinaron el tamaño de polipejo y el potencial- ξ por medio de dispersión de luz, véase Tabla 3. Se observó previamente que la funcionalización de aminas primarias por medio de acetilación tiene como resultado partículas bastantes grandes con potenciales- ξ bajos. En los polímeros **P5-P8** las aminas primarias estaban solo parcialmente funcionalizadas. Los polímeros benzoilados forman partículas grandes al aumentar la concentración de polímero (a relaciones de peso elevadas). Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, esto puede deberse a una mayor hidrofobicidad que surge de los grupos benzoílicos. Esto no aplica a ninguno de los polímeros de ácido borónico, ya que son capaces de formar nanopartículas estables y más pequeñas de 100 nm.

Las eficacias de transfección de estos polipejos se investigaron en células COS7 en presencia y ausencia de suero. Los resultados de transfección fueron generalmente comparables a PEI, que es el patrón convencional para transfección de ADNp. La eficacia de transfección del polímero boronado **P7** (30 % de 4-CPBA) fue ligeramente mayor que **P5** (30 % de Ac) o **P6** (30 % de Bz) en presencia de suero, véase Tabla 3. El polímero boronado **P7** es un vector de administración genética muy prometedor (30 % de 4-CPBA), ya que muestra eficacias de transfección tanto en ausencia como en presencia de suero. **P8** (30 % de 2-AMPBA) tiene como resultado partículas estables y muy pequeñas.

Tabla 3

Polímero	Estructura	Tamaño de partícula ^a (nm)	Potencial- ξ^a (mV)	Eficacia de transfección ^b (%)	Viabilidad celular ^c (%)
P5	30 % Ac	83,3 (\pm 0,2)	38,9 (\pm 1,0)	22 (\pm 1)	94 (\pm 5)
P6	30 % Bz	256 (\pm 9,2)	46,5 (\pm 1,6)	55 (\pm 4)	89 (\pm 6)
P7	30 % 4-CPBA	67,7 (\pm 1,0)	37,8 (\pm 1,0)	66 (\pm 7)	74 (\pm 12)
P8	30 % 2-AMPBA	77,9 (\pm 0,4)	32,9 (\pm 0,9)	6 (\pm 2)	35 (\pm 5)

^a Determinado a una relación de polímero/ADN de 24/1

^b Determinado a una relación de polímero/ADN de 24/1 en presencia de suero, con respecto a PEI

^c Determinado a una relación de polímero/ADN de 24/1 en presencia de suero, con respecto a un control no tratado

Ejemplo 5

Este ejemplo muestra que el destino intracelular de los polímeros boronados se altera y se mejora la escapada endosómica debido al resto de ácido borónico. Las células COS7 sometidas a transfección con polipejos de **P6** (30 % de Bz) y **P7** (30 % de 4-CPBA), véase Ejemplo 4, experimentaron tripsinación tras 2 días y estas células se analizaron por medio de FACS. Se observó que, al parecer, un número significativo de células tratadas con polipejos **P6** con una relación en peso de 48/1 de polímero/ADN tenían una morfología apoptótica. A partir de las células de la población sana, se determinó el porcentaje de células GFP positivo como se muestra en la Tabla 4.

Ambos polímeros **P6** y **P7** fueron capaces de provocar la transfección hasta un 94 % de las células sanas. A partir de esto, parece que tanto **P6** como **P7** son vectores de administración muy eficaces.

Tabla 4

Polímero	Estructura	Relación 6/1	Relación 12/1	Relación 24/1	Relación 48/1
P6	30 % Bz	18,7 %	49,8 %	94,4 %	n.d.
P7	30 % 4-CPBA	13,4 %	12,3 %	29,3 %	89,3 %

5 Se investigó de forma adicional la diferencia en la eficacia de transfección entre **P6** y **P7**. Se sometieron a valoración los poliplejos desde pH 7,4 a 5,1 con el fin de simular el procedimiento de acidificación endosómico. En este experimento, se prepararon 10 ml de poliplejos a una relación en peso de polímero/ADN de 48/1 y se sometieron a valoración con NaOH 0,25 M (ac) desde pH 5,1 hasta 7,4 y después de nuevo con HCl 0,25 M (ac) usando un MPT-2 Autotitrator de Zetasizer Nano (Malvern, Reino Unido).

10 Los resultados se muestran en la Tabla 5. Tanto **P6** como **P7** forman partículas estables que son estables durante varios días a 37 °C. Los poliplejos de **P6** no cambiaron de tamaño dentro del intervalo de pH de 7,4 a 5,1. **P7** mostró una transición reversible de tamaño a pH 6,8 tras valoración desde pH 7,4 a 5,1 y vuelta. Las propiedades de respuesta de pH de los poliplejos **P7** pueden contribuir favorablemente a mejores propiedades endosomolíticas de estos poliplejos.

15

Tabla 5

Polímero	Estructura	Tamaño a pH 7,4 (nm)	Tamaño a pH 5,1 (nm)
P6	30 % Bz	110	130
P7	30 % 4-CPBA	150	80

Ejemplo 6

20 Este Ejemplo muestra que los polímeros boronados pueden unirse a las glicoproteínas de la membrana celular dando como resultado una adhesión celular mejorada. El Polímero **P7** (30 % de CPBA) del Ejemplo 4 se usó para preparar poliplejos a una relación en peso de polímero/ADN de 24/1 a 48/1. A continuación, se añadió 1 % peso/volumen de sorbitol a la solución de poliplejo para bloquear la funcionalidad de ácido borónico. Por medio del bloqueo del ácido borónico con el sorbitol de unión fuerte, se redujo significativamente la expresión genética (señal de fluorescencia provocada por el GFP expresado). Especialmente para los poliplejos formados a una relación en peso de polímero/ADN de 24/1, la transfección se redujo de forma casi completa, véase la Tabla 6.

25

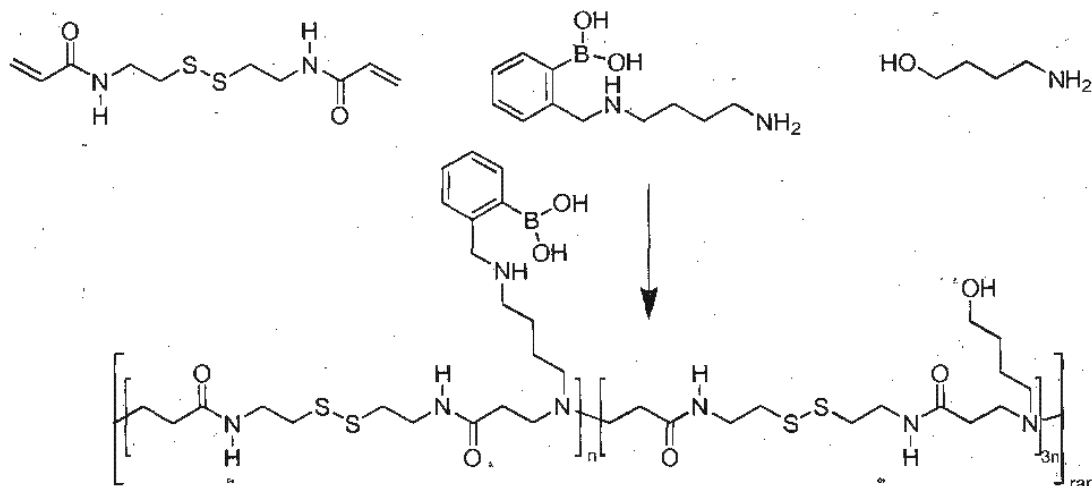
Tabla 6

Polímero P7	Intensidad fluorescente de expresión GFP (a.u.)	
	Sin azúcar añadido	1 % (w/v) Sorbitol añadido
24/1	1630 (±520)	2 (±4)
48/1	1410 (±450)	810 (±120)

Ejemplo 7

Se polimerizaron bisacrilamida de cistamina (consúltese Ejemplo 1), N-aminobutanol y monómero **M1** de acuerdo con el Ejemplo 3 hasta el polímero **P9** (consúltese. Esquema 3).

Esquema 3

Polímero **P9**

Se sintetizó el polímero por medio de adición de Michael de CBA (1,18 g, 4,38 mol), un 75 % de N-aminobutanol (0,31 g, 3,37 mmol) y un 25 % de monómero B2 (0,23 g, 1,0547 mmol). Se disolvieron los reaccionantes en una mezcla de metanol (1,6 ml), agua (0,4 ml) y trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmol). Transcurridos 8 días reaccionando a 45 °C bajo nitrógeno en ausencia de luz, se terminó la reacción por medio de adición de monómero B2 en exceso (0,33 g, 1,47 mmol) disuelto en metanol (0,9 ml), agua (0,6 ml) y trietilamina (0,23 ml). Se dejó que la reacción de terminación transcurriera durante otros 5 días y se aisló el polímero usando una membrana de ultrafiltración (MWCO 3000 g/mol) dando como resultado 1,14 g de un sólido blanquecino (un 66,5 % de rendimiento). La composición del polímero se estableció por medio de RMN ¹H (D₂O, 300 MHz) y el contenido de grupos laterales de ácido borónico fue de un 23 % con respecto a la cantidad total de grupos laterales.

RMN ¹H (Polímero **P9**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz): δ 7,7-7,8 (0,23H, m, ArH), δ = 7,4-7,5 (0,69H, m, ArH), δ = 4,2-4,4 (0,46H, m, ArH-CH₂-NH), δ = 3,65 (4H, t, (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,55 (4H, t, SS-CH₂-CH₂-N), δ = 3,30 (1,64H, t, CH₂-CH₂-OH), δ = 3,30 (0,46H, t, CH₂-CH₂-NH-CH₂-Ar), δ = 3,15 (2H, t, R₂-N-CH₂-CH₂), δ = 2,90 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 2,75 (4H, t, CH₂-SS-CH₂), δ = 1,75 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), δ = 1,55 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

El peso molecular fue de 4.100 g/mol de acuerdo con SLS con el procedimiento FIPA (consúltese, Ejemplo 1). La capacidad de tampón de un 42 % se determinó de acuerdo con la valoración potenciométrica (consúltese, Ejemplo 1).

Este polímero fue capaz de formar agregados estables por sí mismo, con ADN de plásmido y con ARNsi. Las propiedades de estas nanopartículas se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Conc. P9 mg/ml	Polímero solo			Poliplejos con ADNp		Poliplejos con ARNsi	
	Tamaño (nm)	Potencial- ξ (mV)	Relación (w/w)	Tamaño (nm)	Potencial- ξ (mV)	Tamaño (nm)	Potencial- ξ (mV)
0,09	116 (\pm 1,1)	35,9 (\pm 2,43)	6/1	624 (\pm 7,8)	12,0 (\pm 0,4)	695 (\pm 46,7)	12,3 (\pm 0,1)
0,18	95,3 (\pm 1,4)	35,6 (\pm 3,03)	12/1	147 (\pm 0,7)	21,5 (\pm 1,0)	243 (\pm 3,83)	20,7 (\pm 0,8)
0,36	94,1 (\pm 0,8)	38,2 (\pm 1,53)	24/1	142 (\pm 1,4)	25,2 (\pm 0,9)	115 (\pm 1,1)	36,6 (\pm 1,9)
0,72	98,3 (\pm 2,06)	46,2 (\pm 1,1)	48/1	110 (\pm 0,5)	30,3 (\pm 2,2)	96,5 (\pm 0,3)	42,7 (\pm 1,4)

Ejemplo 8

Este Ejemplo muestra que el polímero **P9** tiene buenas propiedades de transfección usando ADN de plásmido así como también buen comportamiento de ruptura genética con ARNsi. Los experimentos de transfección se llevaron a cabo con poliplejos de ADN de **P9** (consúltese el Ejemplo 7). Se llevó a cabo un ensayo de ONGP para determinar la eficacia de transfección de las partículas con ADN de plásmido que codificada el gen LACz. Se observó que **P9** proporcionaba una eficacia de transfección similar al PEI de control positivo (Exgen®). Además **P9** no mostró citotoxicidad significativa en estas circunstancias.

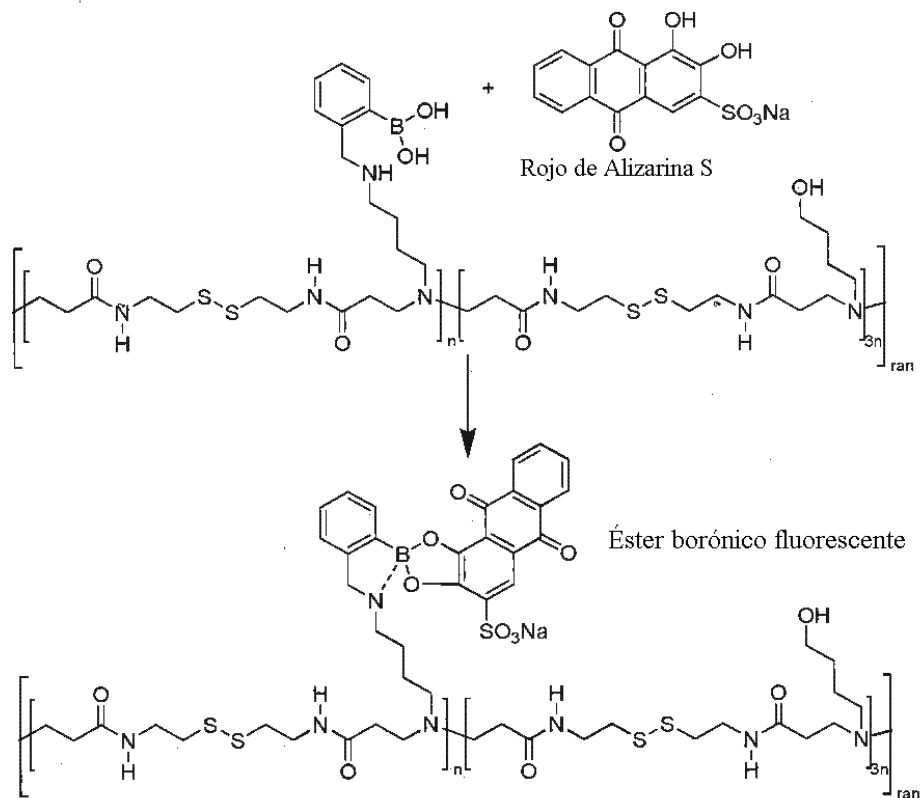
Tabla 8

Relación Polímero/ADN	Con ADNp		Con ARNsi	
	Transfección con respecto a PEI (%)	Viabilidad celular (%)	Ruptura (%)	Viabilidad celular (%)
12/1	20 (± 26)	69 (± 8)	49,2 (± 11,7)	833 (± 23)
24/1	93 (± 29)	80 (± 13)	51,4 (± 7,2)	87 (± 19)
48/1	31 (± 29)	51 (± 17)	65,8 (± 12,2)	132 (± 40)

Ejemplo 9

Se puede usar la funcionalidad de ácido borónico para la administración controlada de fármacos capaces de formar grupos de éster borónico. En este ejemplo, se toma Rojo de Alizarina como compuesto modelo. El esquema siguiente muestra la formación de éster borónico de P9 (véase Ejemplo 7) con Rojo de Alizarina S (ARS).

Esquema 4



Se midió una constante de enlace de $K_{ass} = 2400 (\pm 270)$ para el complejo polímero-ARS que fue significativamente más elevada que $K_{ass} = 1600 (\pm 170)$ determinada para el monómero **M1** (consúltese el Ejemplo 3). Los experimentos de control han mostrado que las cantidades relevantes de ARS no alteraron las propiedades de poliplejos incluyendo tamaño, carga, transfección o viabilidad celular.

5 El complejo boro-ARS es fluorescente y se usó para los estudios de internalización para demostrar las capacidades de administración de fármaco del polímero. ARS se añadió a las nanopartículas poliméricas (así como también a poliplejos de tamaño nanométrico formados con ADNp). La presencia de nanopartículas fluorescentes (con y sin ADNp) en las células se observó usando microscopia confocal. El porcentaje de células ARS positivo también se determinó con Clasificación Celular Asistida por Fluorescencia, véase la Tabla 9. La adhesión celular y la
10 internalización de las nanopartículas tuvo lugar en una hora para aproximadamente un 80 % de las células.

Tabla 9

Tiempo de incubación (h) (%) ARS positivo

0,5	68,4
1,0	83,3
2,0	76,0
4,0	78,1

Ejemplo 10

15 Este Ejemplo muestra que los polímeros con interacción B-N proporcionan una unión a diol a pH bajo. La interacción que dona el par de electrones de una base de amina adyacente con un grupo de ácido borónico (interacción B-N) mejora la acidez de Lewis del centro de boro y facilita la formación de ésteres borónicos con dioles a pH bajo (fisiológico). El polímero **P9** (consúltese, Ejemplo 7) se usó para formar poliplejos que presentaron una respuesta de pH más fuerte que las partículas formadas con el polímero **P7** (consúltese el Ejemplo 4).

20 Los poliplejos-ADN preparados con polímero **P9** respondieron más fuertemente cuando se añadieron azúcares diferentes a las soluciones de poliplejo (hasta una concentración final de un 1 % peso/volumen). La unión de los azúcares fue evidente a partir de una disminución del potencial- ξ de los poliplejos, véase la Tabla 10. Este efecto no se apreció para los poliplejos con polímero **P7**, que careció de la interacción B-N dativa.

Tabla 10

	Sin azúcar	Glucosa	Galactosa	Manosa	Sorbitol	Dextrano
Potencial- ξ (mV)	32,4	28,2	25,3	22,8	25,5	25,5
^a relación en peso polímero/ADN 48/1						

25 Ejemplo 11

Este Ejemplo muestra que la pos-modificación de las partículas con azúcares permite la captación mediada por receptor de partículas boronadas. Usando las nanopartículas boronadas se permite la pos-modificación relativamente sencilla con azúcares con fines de establecimiento de objetivos, sin procedimientos sintéticos adicionales complicados.

30 Los poliplejos formados con polímero **P9** y ADN de plásmido a una relación en peso de polímero/ADN 48/1 (consúltese Ejemplo 8) se usaron en los estudios de transfección en células COS7, que es una estirpe celular de riñón procedente de monos Africanos verdes. La Tabla 11 muestra que la adición de azúcares generalmente tiene como resultado una mejora de la transfección (en particular para galactosa) al tiempo que se mantiene la viabilidad celular.

35

Tabla 11

	Sin azúcar	Glucosa	Galactosa	Manosa	Sorbitol	Dextrano
Transfección rel. hasta PEI (%)	35 (\pm 3)	41 (\pm 23)	34 (\pm 10)	147 (\pm 43)	67 (\pm 19)	89 (\pm 4)
Viabilidad celular (%)	113 (\pm 2)	90 (\pm 8)	95 (\pm 6)	104 (\pm 9)	106 (\pm 7)	112 (\pm 1)

Ejemplo 12

5 Este Ejemplo divulga nanopartículas revestidas con dextrano con polímeros boronados. El efecto del revestimiento de partícula con dextrano se estudió con microscopia de fuerza atómica (AFM) y microscopia electrónica de barrido (SEM). Se añadió dextrano a poliplejos de polímero **P9** y ADNp a una relación en peso de polímero/ADN de 48/1 y 24/1 hasta una concentración final de un 1 % en peso/volumen. Los poliplejos sin dextrano y los poliplejos con dextrano, junto con el control de dextrano únicamente, se pusieron sobre un sustrato de oro y se lavaron con agua y después se secaron al aire. En presencia de dextrano, se observaron las nanopartículas uniformes sobre la superficie del oro con tamaños similares a los encontrados en los experimentos de DLS. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, esto es un fuerte indicativo de que dextrano forma un revestimiento estabilizador alrededor de las nanopartículas, evitando de este modo la interacción de los enlaces disulfuro con la superficie del oro. En un experimento de control se mostró que dextrano solo no forma partícula de tamaño nanométrico por sí mismo.

15 El revestimiento de la partícula de dextrano se confirmó en un estudio de transfección usando una estirpe celular de neuroblastoma (SH-SY5Y). La viabilidad de estas células es muy vulnerable frente a vectores catiónicos. Se prepararon las partículas con polímero **P9** con ADNp que codificada para GFP a una relación en peso de polímero/ADN de 24/1, tanto en presencia como en ausencia de un 1 % de dextrano (peso/volumen). Se midió la expresión genética de GFP usando un lector de placa fluorescente o un microscopio confocal automatizado observando la co-localización de GFP y una tinción de DAPI del núcleo (% absoluto de células sometidas a transfección). Para las partículas revestidas con dextrano, se observó un doblaje de la eficacia de transfección, al tiempo que las células mantuvieron su morfología sana. Véase la Tabla 12.

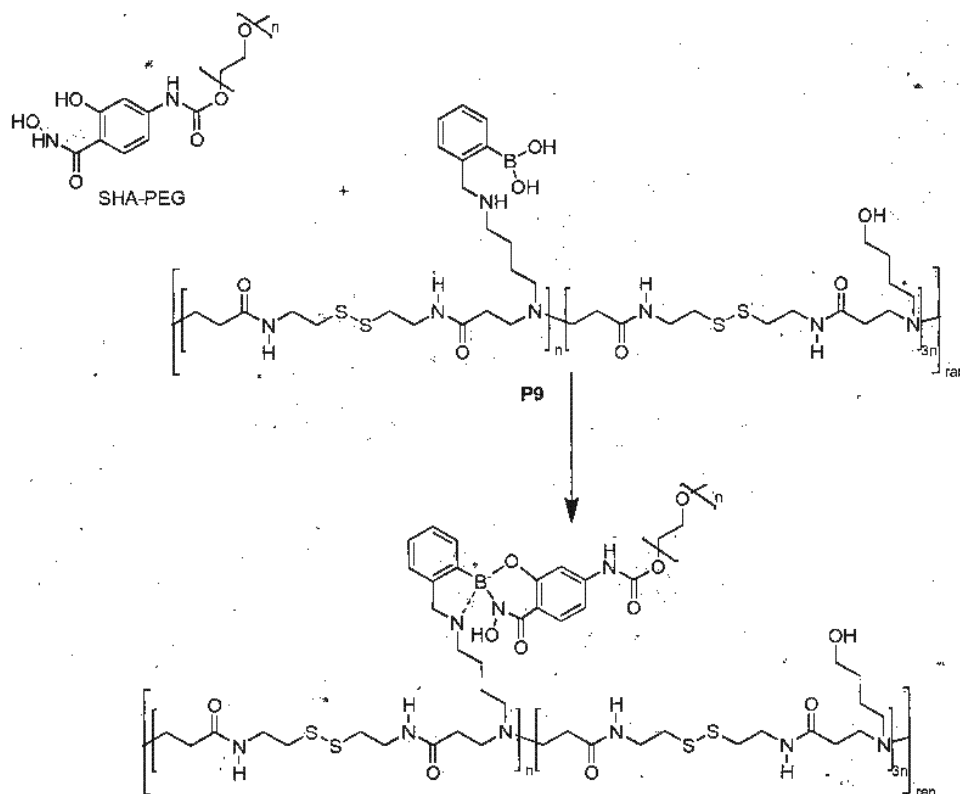
Tabla 12

Pretratamiento de poliplejo	Expresión de GFP (a.u.)	Transfección absoluta (%)
Sin adición	48 (\pm 8)	20,1
Dextrano (1 % p/v)	210 (\pm 59)	40,6

Ejemplo 13

25 El documento WO 95/20591 divulga que los ácidos borónicos pueden formar ésteres relativamente fuertes con ácidos salicilhidroxámicos (SHA). Esto permite una ruta hasta la unión reversible y sensible a pH de compuestos funcionalizados con el grupo SHA hasta la poli(amido amina)s boronadas. Este Ejemplo muestra la pos-PEGilación con SHA-PEG de nanopartículas boronadas basadas en el Polímero 9 (consúltase el Esquema 5).

Esquema 5



Se añadió SHA-PEG gota a gota a una solución de polipejo del polímero **P9** a una relación en peso de polímero/ADN de 48/1 (véase el Ejemplo 7 para detalles experimentales). Se observó un descenso gradual del potencial- ξ , indicando una mejor protección de la carga superficial por medio de ligado de PEG a los polipejos (Tabla 13).

5

Tabla 13

SHA-PEG (mg/ml)	Tamaño (nm)	Potencial- ξ (mV)
0,00	113 (\pm 1,7)	45,2 (\pm 1,8)
0,35	116 (\pm 1,6)	41,7 (\pm 1,1)
0,70	124 (\pm 0,3)	37,3 (\pm 1,0)
1,05	121 (\pm 5,3)	34,4 (\pm 1,5)
2,10	161 (\pm 4,5)	32,9 (\pm 1,1)

Ejemplo 14

Este Ejemplo muestra que las nanopartículas boronadas se pueden pos-modificar con poli(alcohol vinílico) (PVA). Los Ejemplos 12 y 13 muestran una unión covalente dinámica entre dextrano y las nanopartículas revestidas con PEG. Este ejemplo muestra además la unión covalente dinámica entre el polímero **P9** y poli(alcohol vinílico). El polímero **P9** forma nanopartículas espontáneamente en solución de tampón de Hepes (pH = 7,4) y se añadieron diferentes cantidades de poli(alcohol vinílico) (PVA) a esta solución, que contenía 0,9 mg/ml de nanopartículas de **P9**, lo que condujo a concentraciones de PVA dentro del intervalo de un 0,1-3,3 % peso/volumen. Se midió un incremento moderado del tamaño de las nanopartículas (tras corrección para el incremento de la viscosidad de la solución debido a adición de PVA). Además, se observó una reducción significativa del potencial- ξ que no se observó para las nanopartículas de los polímeros sin funcionalidades de ácido borónico. Véase Tabla 14. Sin

10

15

5 pretender quedar ligado a teoría alguna, esto indica que PVA forma un revestimiento de protección de carga alrededor de la nanopartícula. A concentraciones de PVA de un 3,33 % en peso/volumen y más elevadas se observó el comienzo de la formación de gel. Estos efectos también se observaron para los otros polímeros boronados, incluyendo **P7**, pero no para los polímeros sin restos de ácido borónico. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, este es un fuerte indicativo de que las poli(amido aminos) boronadas también se pueden aplicar para la preparación de hidrogeles funcionalizados.

Tabla 14

Polímero P9 (0,9 mg/ml)		
PVA (w/v %)	Tamaño (nm)	Potencial- ξ (mV)
0,00	67,7 (\pm 1,0)	44,1 (\pm 1,1)
0,10	71,1 (\pm 0,9)	39,6 (\pm 1,5)
0,91	79,4 (\pm 2,2)	15,4 (\pm 0,8)
3,33	85,6 (\pm 0,8)	1,58 (\pm 0,43)

10 Además de las nanopartículas no cargadas formadas por auto ensamblaje del polímero **P9**, como se ha comentado anteriormente, también se investigaron los poliplejos de **P9/ADN** (48/1 en peso/peso). Los efectos de la adición de PVA sobre la transfección y la viabilidad celular son bajos, hasta concentraciones de PVA de un 0,9 %. No obstante, a concentraciones más elevadas de un 3,3 % de PVA, el potencial- ξ disminuye hasta casi neutro, indicando la protección de la carga superficial de los poliplejos por medio de la formación de una corona de PVA (véase Tabla 15). Como cabía esperar, la corona de PVA de tipo gel alrededor de estos poliplejos evitó la captación celular y por
15 consiguiente no se observó transfección alguna o citotoxicidad para estas partículas.

Tabla 15

PVA (% p/v)	Tamaño poliplejo (nm)	Potencial- ξ (mV)	Transfección rel. a PEI (%)	Viabilidad celular (%)
0,00	116,0 (\pm 1,1)	41,0 (\pm 0,8)	340 (\pm 150)	45 (\pm 5)
0,10	125,6 (\pm 0,8)	35,4 (\pm 1,6)	390 (\pm 140)	68 (\pm 5)
0,91	139,0 (\pm 0,3)	14,6 (\pm 0,4)	310 (\pm 40)	64 (\pm 6)
3,33	130,0 (\pm 1,4)	2,43 (\pm 0,25)	10 (\pm 10)	110 (\pm 5)

20 Este Ejemplo demuestra que tras el revestimiento de las nanopartículas boronadas con poli(alcohol vinílico) (PVA), la formación de gel comienza a concentraciones de PVA elevadas. PVA es un poliol polimérico usado comúnmente que puede interactuar fuertemente con los ácidos borónicos.

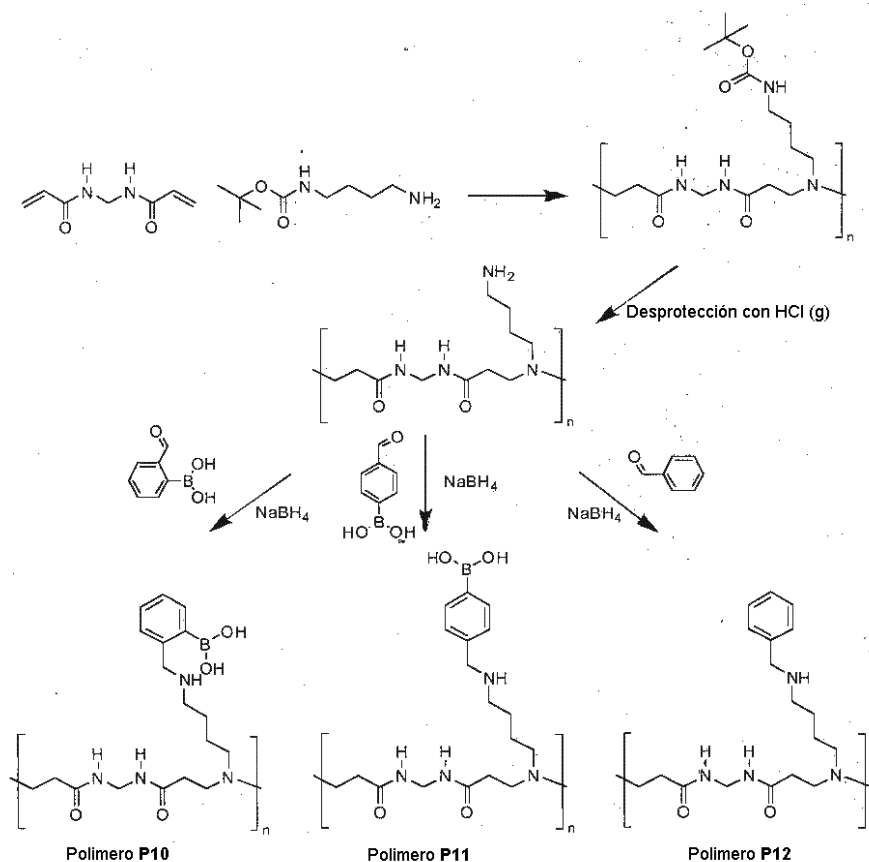
Ejemplos que se refieren a hidrogeles

25 Los siguientes ejemplos se refieren a polímeros boronados basados en bisacrilamida de metileno (MBA). En primer lugar, algunos ejemplos de la reticulación covalente, reversible y dinámica de hidrogeles basados en poli(alcohol vinílico) se proporcionan usando las poli(amido aminos) boronadas nuevas. Además, se sintetizaron los agentes de reticulación de ácido borónico dimérico altamente soluble en agua (ya sea basado en JEFFaminas o un engarce de xilen dipiridinio) con el fin de producir hidrogeles brutos con PVA solo o para servir como agentes de reticulación adicionales para reforzar los hidrogeles de PAA-PVA.

Ejemplo 15

30 Se polimerizaron bisacrilamida de metileno (MBA), N-Boc-1,4-diaminobutano hasta pMBA/DAB y se funcionalizó con ácido 2-formil fenil borónico (2FPBA), ácido 4-formil fenil borónico (4FPBA) o benzaldehído a través de aminación reductiva para dar lugar al polímero **P10**, **P11** y **P12**, respectivamente (consúltese Esquema 6).

Esquema 6



Se prepararon los polímeros **P10**, **P11** y **P12** de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añadieron MBA (3,5 g, 22,5 mmol) y N-Boc-1,4-diaminobutano (4,37 g, 22,5 mmol) en un matraz de reacción marrón con metanol/agua desionizada (11,6 ml, 171, v/v) como mezcla de disolventes. El sistema de reacción se agitó a 45 °C en la oscuridad, bajo atmósfera de nitrógeno. Transcurridos 10 minutos, la mezcla de reacción fue homogénea y se dejó que la polimerización transcurriera durante siete días, hasta que la solución se volvió viscosa. Posteriormente, se añadieron un 12 % en moles de exceso (0,52 g, 2,68 mmol) de N-Boc-1,4-diaminobutano en 3,6 ml de metanol/agua desionizada (1/1, v/v) para terminar la reacción durante tres días. Se añadió agua a la mezcla de polimerización. Se fijó el pH de la suspensión resultante en aproximadamente 5 con HCl acuoso (1 M) hasta que la solución se volvió transparente de nuevo y después se purificó por medio de ultrafiltración a través de una membrana (valor límite de PM_p 3000 Dalton) con agua desionizada (pH ~ 5). Tras el secado por congelación, se recogió el polímero de base pMBA/N-Boc-1,4-diaminobutano en forma de un material de tipo espuma.

RMN 1H (D_2O , 300 MHz): $\delta = 4,4$ (2H, s, CONH- CH_2 -NHCO),; $\delta = 3,3$ (4H, t, (2H, t, CONH- CH_2 - CH_2 -N), $\delta = 3,1$ (2H, t, CONH- CH_2 - CH_2) $_2$ -N- CH_2), $\delta = 2,9$ (2H, t, ArH- CH_2 -NH- CH_2), $\delta = 2,6$ (4H, t, N- CH_2 - CH_2 -CONH), $\delta = 1,6$ (2H, t, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -NH), $\delta = 1,4$ (2H, t, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -NHCO), $\delta = 1,2$ (9H, s, NHCO-O-C(CH_3) $_3$).

Para la desprotección del polímero parental, se disolvieron 3,65 g en metanol (100 ml) y se borboteó gas de HCl a través de la solución durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se secó el residuo a vacío durante 2 días. La sal de HCl del polímero de base desprotegido se obtuvo en forma de polvo blanco y se almacenó en el congelador tras el secado. Los polímeros **P10** y **P11** se sintetizaron por medio de pos-modificación del polímero parental con ácido 2-formil fenilborónico (2-FPBA) y ácido 4-formil fenilborónico (4-FPBA), respectivamente, a partir de un lote parental individual. Para todas las síntesis se disolvieron 0,85 g (3,5 mmol de unidad de repetición) de sal de HCl del polímero parental desprotegido en metanol (20 ml) y se añadió un exceso de trietilamina para desprotonar las aminas (primarias) del polímero. Se añadieron un exceso de 2-FPBA (1,26 g, 8,14 mmol) y 4-FPBA (1,24 g, 7,90 mmol) a las soluciones poliméricas, respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se permitió que la reacción transcurriera durante dos días, en los cuales se observó un oscurecimiento de las soluciones con 2- y 4-FPBA que indicó la formación de una base de Schiff. La reducción de la base de Schiff tuvo lugar a través de la adición de exceso de $NaBH_4$ (0,38 g, 10 mmol) a la solución por partes para controlar la generación de calor y el desprendimiento de gas de hidrógeno. Se observó otro cambio de color en los matraces de reacción con 2- y 4-FPBA (más claro). Se retiró el disolvente por medio de evaporación rotatoria a

presión reducida. Se añadió agua desionizada a las mezclas de polimerización, dando como resultado suspensiones. Se ajustó el pH hasta aproximadamente 5 con HCl acuoso (4 M) hasta que las suspensiones turbias se volvieron soluciones transparentes y se retiró cierto material insoluble por medio de filtración a vacío. Después se purificaron los filtrados por medio de ultrafiltración con una membrana de valor límite de 1000 Dalton con agua desionizada (pH = 5). La solución con **P10** permaneció ligeramente turbia. Tras el secado por congelación, los polímeros funcionalizados se recogieron en forma de un material de tipo espuma blanco/amarillento (**P10**) y en forma de un material de tipo espuma blanco (**P11**).

Se preparó el polímero **P12** de acuerdo con el mismo procedimiento con benzaldehído (0,88 g, 8,25 mmol) que el compuesto de aldehído de la etapa de pos-modificación. La mezcla de reacción se volvió turbia y se volvió de nuevo transparente durante la reducción. Se aisló **P12** en forma de material sólido blanco. El rendimiento de los polímeros fue de aproximadamente un 50 % tras la ultrafiltración.

RMN ¹H (Polímero **P10**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz): δ 7,7-7,8 (1H, m, ArH), δ = 7,4-7,5 (3H, m, ArH), δ = 4,55 (2H, s, CONH-CH₂-NHCO), δ = 4,2-4,4 (2H, m, ArH-CH₂-NH), δ = 3,45 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,25 (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂)₂-N-CH₂), δ = 3,10 (2H, t, ArH-CH₂-NH-CH₂), δ = 2,75 (4H, t, N-CH₂-CH₂-CONH), δ = 1,75 (4H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH)

RMN ¹H (Polímero **P11**, sal de HCl, D₂O, 300 MHz): δ = 7,4-7,7 (4H, dd, ArH), δ = 4,45 (2H, s, CONH-CH₂-NHCO), δ = 4,18 (2H, s, ArH-CH₂-NH); δ = 3,35 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ = 3,08 (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂)₂-N-CH₂), δ = 3,08 (2H, t, ArH-CH₂-NH-CH₂), δ = 2,65 (4H, t, N-CH₂-CH₂-CONH), δ = 1,75 (4H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH)

RMN ¹H (Polímero **P12**, sal de HCl, D₂O 300 MHz): δ = 7,4-7,8 (5H, m, ArH), δ = 4,55 (2H, s, CONH-CH₂-NHCO), δ = 4,2 (2H, s, ArH-CH₂-NH); δ = 3,4 (4H, t, NHCO-CH₂-CH₂-N), δ 3,15 (2H, t, NHCO-CH₂-CH₂)₂-N-CH₂), δ = 3,08 (2H, t, ArH-CH₂-NH-CH₂), δ = 2,75 (4H, t, N-CH₂-CH₂-CONH), δ = 1,75 (4H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-NH).

Ejemplo 16

Este Ejemplo muestra que las poli(amido amina)s boronadas forman hidrogeles que responden a pH con poli(alcohol vinílico) que pueden variar en cuanto a resistencia mecánica de débil a ultra-rígida. Los hidrogeles de polímeros boronados con poli(alcoholes vinílicos) se prepararon como se muestra a continuación. Se prepararon soluciones con diferentes concentraciones de poli(alcohol vinílico) (PM_p = 16, 27, 47, 72, 125, y 195 kDa) disolviendo el PVA en agua desionizada a 80 °C para obtener soluciones de reserva de un 10 % peso/volumen que se diluyeron (10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 % en peso/volumen). Las soluciones de reserva de los polímeros **P10-P12** (10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 % peso/volumen) también se prepararon disolviendo el polímero en agua desionizada seguido de dilución.

Se midió el pH de las soluciones de reserva de **P10-P12** y en los casos apropiados se ajustó con HCl acuoso (1 M) o NaOH (1 M). Para investigar la formación de gel, se mezclaron las soluciones y se sometieron a agitación vorticial durante 5 segundos en viales cerrados. **P10** y **P11** formaron hidrogeles casi inmediatamente tras la mezcla con soluciones de poli(alcohol vinílico), y en todos los casos se observó la formación de gel en 5 segundos de agitación vorticial. Se permitió el equilibrio de los geles resultantes durante al menos 48 horas a temperatura ambiente antes de llevar a cabo cualesquiera mediciones de reología. No obstante, **P12** (consúltese, Ejemplo 17), carente de los restos de ácido borónico, no formó hidrogeles con poli(alcohol vinílico) bajo ninguna de las circunstancias estudiadas.

Los resultados de **P10** se recogen en la Tabla 16. A partir de esta, se muestra que los geles tienen un respuesta intensa frente a pH, dependiente de la concentración y pH, se pueden preparar geles reversibles que pueden variar en cuanto a resistencia mecánica de un material débil a uno ultra-rígido (duro).

Tabla 16

pH	Polímero P10 (concentración % p/v)	PVA (PM _p , conc. % p/v)	Resistencia de gel relativa ^a
<i>Efecto de PM_p de PVA</i>			
4,84	5	16 kDa, 5	++
4,84	5	47 kDa, 5	++
4,84	5	72 kDa, 5	+++
4,84	5	125 kDa, 5	+++
4,84	5	195 kDa, 5	+++
<i>Efecto de pH</i>			
4,02	5	47 kDa, 5	+++

(continuación)

pH	Polímero P10 (concentración % p/v)	PVA (PM _p , conc. % p/v)	Resistencia de gel relativa ^a
5,01	5	47 kDa, 5	++
6,00	5	47 kDa, 5	+
7,08	5	47 kDa, 5	-
<i>Efecto de la concentración de PVA</i>			
4,96	7,5	47 kDa, 2,5	-
4,96	7,5	125 kDa, 2,5	+
4,96	7,5	125 kDa, 5,0	+++
4,96	7,5	125 kDa, 7,5	++++
4,96	7,5	125 kDa, 10,0	+++++
^a +++++ = ultra rígido; ++++ = muy rígido; +++ = rígido; ++ = blando; + = muy blando; - = sin gel			

Ejemplo 17

Reología dinámica de los hidrogeles

- 5 Se llevaron a cabo los experimentos de reología en un Reómetro US 200 (Anton Paar). Se apretaron placas paralelas de 25 mm de diámetro, entre las cuales se usaron los geles y una separación de 1 mm (espesor de gel) en todos los experimentos. Se sometieron los geles a deformaciones rotacionales oscilantes con frecuencias angulares (ω) de 0,1 a 500 s⁻¹ (desviaciones de frecuencia) a una tensión (γ) de un 2 %. Para cada gel se tomó posteriormente una desviación de tensión de un 0,01 a un 100 % a una frecuencia angular de 10 s⁻¹, para determinar la región viscoelástica, ya que la desviación de frecuencia debería operar en este intervalo. Para comprobar la reproducibilidad, se prepararon las muestras por duplicado y cada muestra se midió 2-4 veces. Las mediciones se llevaron a cabo a 25 °C, y para un número de muestras también a 37 °C tras el equilibrio de temperatura, con el fin de evaluar los efectos de la temperatura. Antes de cada nueva desviación de frecuencia, se llevaron a cabo las desviaciones de tiempo oscilatorio a una tensión de un 2 % y condiciones de frecuencia angular baja (1 s⁻¹) hasta que se estabilizó el gel (valor constante de almacenamiento y módulo de pérdida en el tiempo). Para evitar la evaporación de agua a partir del gel, se aplicó una capa fina de aceite de silicio en la parte superior. A partir de la desviación de frecuencia se determinó una frecuencia de entrecruzamiento (ω_c) a la frecuencia angular en la que $G' = G''$. A partir de esta frecuencia de entrecruzamiento, se pudo calcular el tiempo de relajación característico (τ), con la fórmula: $\tau = 2\pi/\omega_c$. Otro valor característico que se obtuvo a partir de la desviación de frecuencia es el valor de meseta del módulo de almacenamiento ($G'_{\text{máx}}$) a frecuencias elevadas.

Los datos obtenidos para los hidrogeles formados a partir de **P10** y **P11** (5 % de peso/volumen) (consúltese el Ejemplo 18) y PVA 47 kDa (5 % de peso/volumen) a pH ~ 5 a 25 °C se proporcionan en la Tabla 17.

Tabla 17

	Polímero P10	Polímero P11
Módulo de almacenamiento (G'')	1880	2410
Tiempo de relajación (s)	1,48	8,58

- 25 Ambos polímeros **P10** y **P11** formaron hidrogeles con resistencia de gel de meseta idénticas (meseta G') de aproximadamente 2 kPa a pH 5. El hidrogel preparado con polímero **P10** fue más dinámico, ya que el tiempo de relajación (1,48 s) fue significativamente más bajo que el hidrogel más estable de forma con **P11** (8,58 s). Además, las propiedades dinámicas (auto-curación) de los hidrogeles se pueden ajustar por medio del tipo de ácido borónico presente en los polímeros.
- 30 El hidrogel formado a partir de **P10** se sometió a ensayo a diversas temperaturas y diversos valores de pH también (Tabla 18). Los datos mostrados en esta tabla demuestran que la disminución de pH tiene como resultado un aumento significativo de la resistencia del hidrogel para el polímero **P10**.

Tabla 18

T (°C)	pH	G'máx (Pa)	Tiempo de relajación (s)
25	6	160	0,47
25	5	800	0,94
25	4	2040	1,95
37	6	*	*
37	5	790	0,52
37	4	1730	1,17
*Sin formación de gel			

Ejemplo 18

5 Este Ejemplo muestra la influencia de la concentración de PVA sobre la resistencia de gel (meseta G') de hidrogeles PAA/PVA. Los hidrogeles se prepararon a partir de **P10** (7,5 % en peso/volumen) y PVA (125 kDa) a diferentes concentraciones a pH ~ 5 y 25 °C de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 18 (consúltese Tabla 19). Por medio de la variación de la concentración de PVA desde 2,5 hasta 10 % en peso/volumen, se pudo variar la resistencia de gel de débil a fuerte, mientras que el carácter auto-curativo permaneció intacto. Lo último se observó por medio del tiempo de relajación, que no se vio influenciado significativamente por la concentración de PVA.

10

Tabla 19

Concentración de PVA (125 kDa) (% w/v)	G'máx (Pa)	Tiempo de relajación (s)
2,5	570	2,6
5,0	5500	3,8
7,5	13800	4,1
10	19400	3,8

Ejemplo 19

15 Este Ejemplo muestra la influencia del peso molecular de PVA sobre la resistencia de gel (meseta G') de hidrogeles PAA/PVA. Los hidrogeles se prepararon a partir de **P10** (5 % en peso/volumen) y PVA (5 % en peso/volumen) a diferentes peso moleculares a pH ~ 5 y 25 °C de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 18 (consúltese Tabla 20). Se observó que por medio de la variación de PM_p del PVA de 27 kDa hasta 195 kDa, se puede variar la resistencia del gel de débil a fuerte. Además, el carácter auto curativo se puede ajustar variando el PM_p de PVA. La mayor estabilidad de forma viene indicada por el tiempo de relajación, que es significativamente más elevada (diez veces) para el PVA de 195 kDa en comparación con el PVA de 27 kDa.

20

Tabla 20

PVA (PM _p , kD)	G'máx (Pa)	Tiempo de relajación (s)
27	630	0,54
47	1100	0,95
72	4050	2,73
125	4200	3,34
195	4760	5,63

Ejemplo 20

Este Ejemplo muestra que los hidrogeles de PAA/PVA tienen un comportamiento termoreversible. La naturaleza termoreversible de un hidrogel formado a partir de **P10** (5 % en peso/volumen) y PVA (47 kDa, 5 % en peso/volumen) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 16 se sometió a ensayo llevando a cabo múltiples desviaciones de frecuencia a temperaturas alternantes (25 °C y 37 °C). G'máx y el tiempo de relajación se determinaron para cada medición. Los datos se presentan en la Tabla 21. La muestra alcanzó el valor de meseta original (G'máx) tras el segundo enfriamiento y calentamiento, lo que demuestra el comportamiento termoreversible del gel.

Tabla 21

Ensayo de temperatura:	calentamiento		enfriamiento	
	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C
G'máx (Pa)	1200	1040	1180	1030
Tiempo de relajación (s)	0,80	0,44	0,81	0,45

10

Ejemplo 21

Este Ejemplo muestra que el hinchamiento y la degradación de los hidrogeles de PAA/PVA se ven influenciados por la adición de glucosa. Para los ensayos de hinchamiento y degradación, se prepararon geles de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 18 a partir de **P10** (5 % en peso/volumen) y PVA (195 kDa, 7,5 % en peso/volumen) a pH ~ 5. Se transfirió el gel al interior de viales vacíos de peso conocido y se determinó el peso inicial de los geles ($t = 0$). Se pusieron soluciones de glucosa acuosas (10 ml) de cinco concentraciones diferentes (10 %, 5 %, 2,5 %, 1 % y 0 % en peso/volumen) sobre la parte superiores de los geles. Los geles se almacenaron a temperatura ambiente, y después de la decantación del sobrenadante se pesaron los geles restantes. Este procedimiento se repitió a intervalos de tiempo regulares en los cuales se añadieron soluciones nuevas a los geles después de cada pesada. Se define la relación de hinchamiento como el peso del gel hinchado (Wt) con el tiempo t (1 hora, 4 horas y 7 horas, respectivamente) dividido entre el peso inicial del gel a $t = 0$ (W_0). La disminución de la relación de hinchamiento con el tiempo de 1 h a 4-7 h es un indicativo de la velocidad de degradación de gel en las condiciones dadas. A partir de la Tabla 22, se puede observar que el aumento de la concentración de glucosa de 0-10 % (peso/volumen) tiene como resultado una degradación más rápida de los geles. Esto queda demostrado por la relación de hinchamiento trascurridas 4 horas, en las que los geles con un 0 % y un 1 % (peso/volumen) de glucosa todavía se encuentran intactos y los geles con un 5 % y un 10 % (peso/volumen) de glucosa son los que más se degradan.

Tabla 22

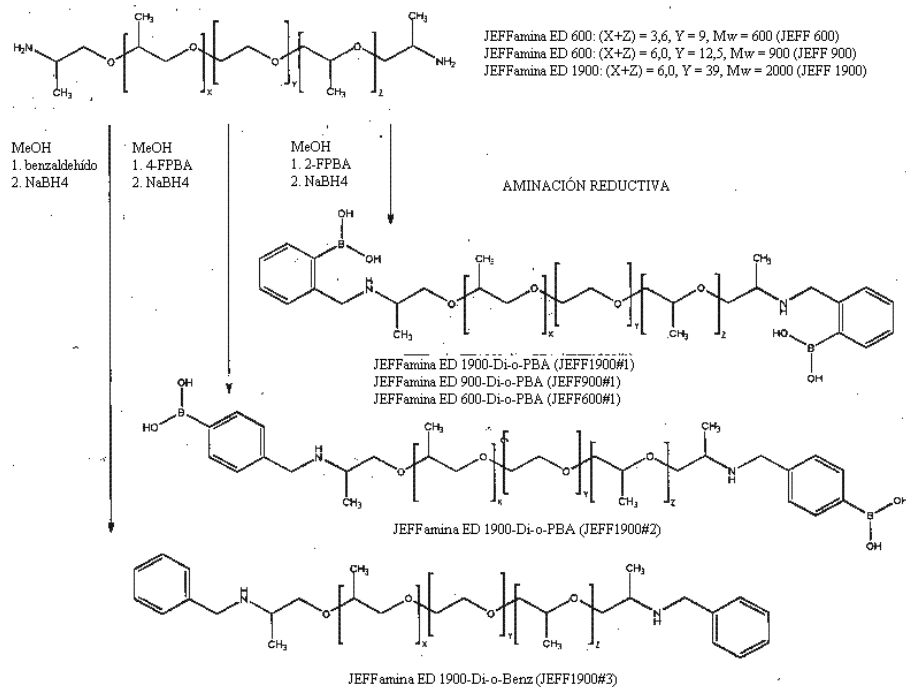
[Glucosa] (% p/v)	Relación de hinchamiento tras 1 hora (%)	Relación de hinchamiento tras 4 horas (%)	Relación de hinchamiento tras 7 horas (%)
0	121 ± 16	90 ± 1	19 ± 2
1	121 ± 6	99 ± 6	15 ± 4
2,5	108 ± 4	69 ± 12	16 ± 2
5	72 ± 16	37 ± 2	11 ± 1
10	44 ± 2	29 ± 1	13 ± 1

^a 5 % (p/v) de **P10** y 7,5 % (p/v) de PVA

Ejemplo 22

Este Ejemplo divulga la síntesis de agentes de reticulación bifuncionales basados en óxido de oligoetileno/óxido de oligopropileno (JEFFamina) sustituido con α,ω -di(ácido borónico). JEFFaminas ED6000, ED9000 y ED1900 (Esquema 7) se sometieron a funcionalización a través de un procedimiento de aminación reductiva descrito en el Ejemplo 15.

Esquema 7



Se sintetizaron todos los engarces por medio de aminación reductiva del correspondiente aldehído con la Jeffamina apropiada. Las variaciones obtenidas en el engarce permiten la evaluación de la longitud del espaciador y la naturaleza de los grupos de ácido α,ω -borónico (orto vs para-sustituido con respecto al grupo amina), es decir, ácido fenilborónico con interacción intramolecular B-N (JEFF1900#1) vs ácido fenilborónico sin interacción B-N intramolecular (JEFF1900#2) vs sistema aromático sin funcionalidad de ácido borónico (JEFF1900#3).

Ejemplo 23

Este Ejemplo proporciona propiedades de gel de PVA con JEFFamína ED1900 funcionalizada con ácido α,ω -di(borónico). Se usó JEFFamína ED1900 funcionalizada con bis(ácido o-borónico) (20 % peso/volumen de JEFFamína 1900#1, consúltese Ejemplo 21) para formar geles con PVA de 195 kDa (5 % v/v) a pH 5 (consúltese Ejemplo 16) y se midió el comportamiento de hinchamiento (consúltese Ejemplo 21).

Tabla 23^a

[Glucosa] (% p/v)	Relación de hinchamiento tras 1 h (%)	Relación de hinchamiento tras 4 h (%)	Relación de hinchamiento tras 8 h (%)
0	1,30 (± 2)	1,18 (± 1)	82 (± 11)
1	1,22 (± 2)	1,11 (± 2)	57 (± 6)
2,5	1,21 (± 3)	1,20 (± 2)	70 (± 18)
5	1,12 (± 1)	1,11 (± 7)	69 (± 15)
10	0,94 (± 9)	0,91 (± 17)	38 (± 1)

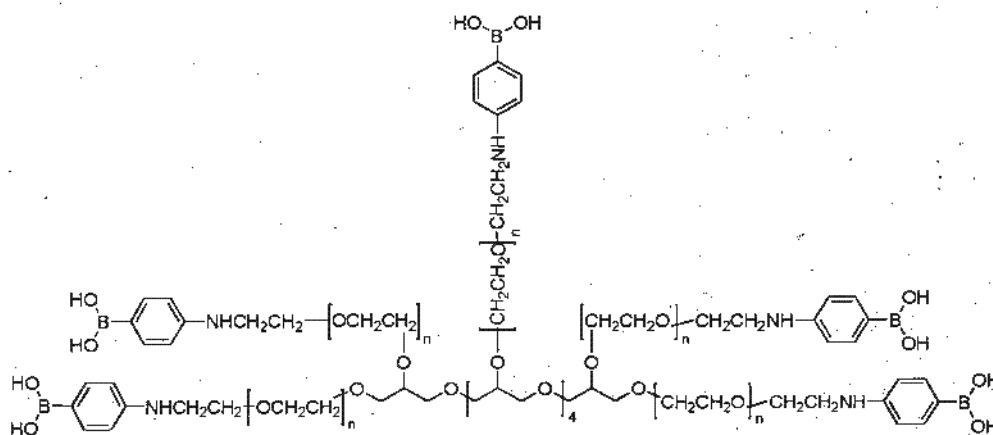
^a 20 % (p/v) JEFF1900#1 y 5 % (p/v). PVA(195 kDa).

Los datos de la Tabla 23 muestran que el aumento de la concentración de glucosa de 0-10 % p/v tiene como resultado una degradación más rápida de los geles. Esto queda demostrado por la relación de hinchamiento trascurridas 8 horas, en la que los geles con 0-5 % p/v de glucosa están en su mayoría intactos y el gel con 10 % de p/v de glucosa está en su mayoría degradado.

Ejemplo 24

Este Ejemplo muestra que la aminación reductiva de PEG-amina de 8 brazos (25 kDa, 8 NH₂) con 4FPBA tiene como resultado PEG-(ácido 4-aminometil fenil borónico)₈.

Esquema 7



Compuesto 13

- 5 Se sintetizó el material de partida PEG-amina de 8 brazos 25 kDa a partir de PEG hidroxilo 25 kDa de 8 brazos (consúltese, D. L. Elbert, J.A. Hubbell, Conjugate addition reactions combined with free-radical cross-linking for the design of materials for tissue engineering, Biomacromolecules 2 (2001) 430-441). Se mezcló la PEG amina de ocho brazos funcionalizada por completo (1,003 g; 0,04 mmol) con ácido 4-formilfenilborónico (58 mg; 0,39 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en 5 ml de metanol. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante cuatro días bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió NaBH₄ (36 mg; 0,96 mmol) por partes a la solución amarilla, seguido de un cambio de color observado de amarillo a amarillo claro. Se permitió que la reducción transcurriera hasta completarse durante dos horas; indicado por el cese de la formación de gas de hidrógeno. El metanol restante se evaporó después a presión reducida, y la mezcla de producto se disolvió en agua mili-Q y se purificó por medio de diálisis usando una membrana de ultrafiltración 10000 MWCO. La fracción retenida resultante PEG-(4AMPBA)₈ de 25 kDa se secó después por congelación y se obtuvo en forma de material esponjoso. Rendimiento: 85 %.

RMN ¹H- (CD₃OD): 7,4 ppm (*d*, 16H, Ar), 7,1 ppm (*d*, 16H, Ar), 3,9 ppm (*s*, 16H, Ar-CH₂-NH-), 3,05-3,8 ppm (*m*, 1830H, -O-CH₂-CH₂-O-), 2,96 ppm (*t*, 16H, -NH-CH₂-CH₂-O-).

Ejemplo 25

- 20 Este Ejemplo muestra que el compuesto 13 puede formar hidrogeles rígidos con PVA en condiciones fisiológicas. El compuesto 13 (consúltese Ejemplo 26) se disolvió y se añadió a una solución de PVA de 195 kD de 10 % (peso/volumen) hasta una concentración final de 10 % (peso/volumen) de agente de reticulación en PBS (10 mM, 75 mM de NaCl, pH 7,4). Se observó un gel muy fuerte tanto a 25 °C como a 37 °C (G'_{máx} > 13.800 y > 11.100 Pa, respectivamente) con propiedades de auto curación (tiempo de relajación de 1,1 s a 25 °C y 0,6 s a 37 °C). Se demostró el comportamiento termoreversible, manteniendo repetidamente el gel durante 1 h a 25 y 37 °C (consúltese, Tabla 24).

Tabla 24

Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temp (°C)	25	37	25	37	25	37	25	37	25	37	25	37
G' _{máx} (kPa)	13,8	11,1	14,1	11,3	14,2	1,1	14,3	11,5	14,3	11,5	14,4	11,5
G'' _{máx} (kPa)	1,37	1,83	1,39	1,86	1,41	1,87	1,41	1,88	1,41	1,88	1,41	1,89

Ejemplo 26

Este Ejemplo muestra las diferencias en las propiedades de gel como función del pH de los geles de PVA con Jeffaminas de ácido orto- y para-aminometil fenilborónico, Jeff1900#1 y Jeff1900#2, respectivamente, permitiendo la modulación de (mezclas de) los geles en función del pH.

- 5 Se determinaron dos módulos dependientes de la frecuencia medidos por reología oscilatoria dentro de la región viscoelástica lineal para caracterizar la viscoelasticidad de la red dinámica de estos geles: el módulo elástico G' (módulo de almacenamiento) y el módulo viscoso G'' (módulo de pérdida). Los hidrogeles exhiben un comportamiento viscoso en una escala de tiempo largo (a baja frecuencia angular), en la cual la red de hidrogel tiene tiempo suficiente para reorganizarse y puede fluir de forma consiguiente ($G' < G''$). Por el contrario, estos geles exhiben un comportamiento elástico en una escala de tiempo corta (a elevada frecuencia angular), en la cual las reticulaciones de la red no se pueden disociar por completo y la red es más rígida ($G' > G''$). Además, a frecuencias elevadas, el módulo elástico G' se vuelve dependiente de la frecuencia y alcanza una meseta. En estos geles de Jeffamina-PVA el pH afecta de forma drástica al comportamiento viscoelástico, ya que el equilibrio de la formación de borónico/éster de boronato y la densidad de reticulación resultante de la red dependen en gran medida del pH.
- 10 Dos parámetros principales, como función de la frecuencia angular, cuantifican el comportamiento reológico de los hidrogeles viscoelásticos: el tiempo de relajación (τ) que refleja la vida de la reticulación y el valor de meseta del módulo de almacenamiento G' obtenido a frecuencias angulares elevadas ($G'_{m\acute{a}x}$) que refleja la resistencia máxima que se puede lograr. Se determinó el tiempo de relajación τ por medio de $\tau = 2\pi/\omega_c$, en la que, ω_c es la frecuencia angular de entrecruzamiento a la cual G' se iguala con G'' , y τ se podría ver como la vida media de las reticulaciones. Los geles con tiempos de relajación largos muestran más comportamiento elástico y tienen estabilidad de forma elevada.
- 15
- 20

Se observó que la formación de gel ocurre inmediatamente tras la mezcla de agentes de reticulación de Jeffamina funcionalizados con ácido difenilborónico con PVA y los hidrogeles resultantes fueron transparentes. La mezcla de agentes de reticulación Jeff1900#1 y Jeff1900#2 con PVA dio lugar a hidrogeles fuertes, dependiendo del pH y el peso molecular del PVA usado, véase Figura 1 que muestra el valor de meseta de un módulo de almacenamiento $G'_{m\acute{a}x}$ (a, c) y el tiempo de relajación τ (b, d) para hidrogeles preparados por medio de mezcla de 10 % peso/volumen de agentes de reticulación Jeff1900#2 (a, b) y Jeff1900#1 (c, d) y 10 % en peso/volumen de PVA con diferente PM_p (71, 125 y 195 kDa) a pH que varía de 3-9 a 25 °C.

25

A partir de los valores de $G'_{m\acute{a}x}$ de la Figura 1, resulta evidente que en todas las condiciones se forman geles más fuertes con PVA de peso molecular elevado, lo que se puede explicar por medio de un aumento del entrecruzamiento del polímero, mejorando de este modo la resistencia del gel. Al aumentar PM_p de PVA se observó un aumento de la viscosidad lo que ralentiza el procedimiento de relajación y, de este modo, explica los tiempos de relajación más prolongados observados en la Figura 1.

30

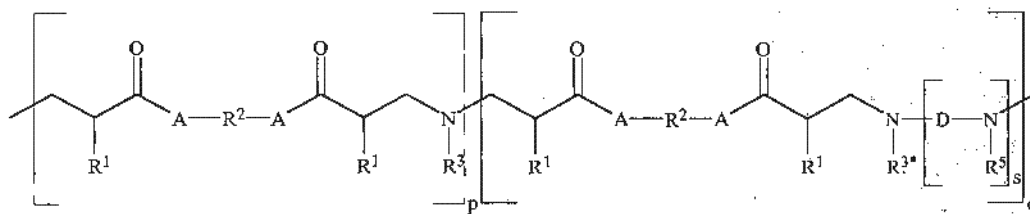
Se observó un comportamiento marcadamente diferente para la dependencia de pH de los dos tipos de hidrogeles basados en Jeffamina. Para Jeff1900#2 se formaron los geles más fuertes en medio básico (Figura 1, a y b), mientras que para Jeff1900#1 los hidrogeles mostraron una resistencia de gel creciente en medio ácido (Figura 1, c y d). Por ejemplo, para los hidrogeles de Jeff1900#2 con PVA de 195 kDa, la resistencia de gel $G'_{m\acute{a}x}$ aumenta de 3000 (± 230) Pa a pH 3 hasta 11100 (± 180) Pa a pH 9, con un aumento concomitante de la duración de la reticulación τ de 0,93 ($\pm 0,06$) s hasta 4,38 ($\pm 0,07$) s. Se observó un mínimo de resistencia de gel a pH 5, en la que la meseta G' fue únicamente de 1600 ± 20 Pa y τ fue de 0,65 $\pm 0,04$ s. Para los hidrogeles preparados con Jeff1900#1, se formaron los geles más fuertes a pH ácido. Por ejemplo, la mezcla de PVA 195 kDa con Jeff#19001 a pH 3 proporcionó inmediatamente un hidrogel fuerte con $G'_{m\acute{a}x} = 4000$ (± 130) Pa y $\tau = 0,87$ ($\pm 0,02$) s, que es más fuerte que el gel observado para Jeff1900#2 en las mismas condiciones.

35

40

REIVINDICACIONES

1. Un polímero boronado de acuerdo con la Fórmula (1):



(1)

en la que

5

A está seleccionado independientemente entre un enlace directo y sencillo carbono-carbono, O, N y S;

R¹ está seleccionado independientemente entre H y CH₃;

R² está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en:

10

(a) alquileno C₁-C₂₀, en el que el grupo alquileno está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente entre O, N y S, y/o en el que el grupo alquileno está interrumpido por uno o más grupos -S-S-;

15

(b) cicloalquileno C₃-C₂₀, en el que el grupo cicloalquileno está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente comprende uno o más heteroátomos en el anillo, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente entre O, N y S, y/o en el que el grupo cicloalquileno está interrumpido por uno o más grupos -S-S- fuera del anillo;

20

(c) arileno C₆-C₂₀, en el que el grupo arileno está opcionalmente sustituido;

(d) heteroarileno C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarileno comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarileno está opcionalmente sustituido;

25

(e) alquilarileno C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilarileno está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarileno está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarileno está interrumpida por uno o más grupo -S-S-; y

30

(f) alquilheteroarileno C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarileno comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarileno está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarileno está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarileno está interrumpida por uno o más grupos -S-S-; y

(g) un grupo en el que dos grupos (hetero)arileno y/o alquil(hetero)arileno están conectados unos con otros por medio de un grupo -S-S-;

35

D está seleccionado entre el grupo que consiste en -(CR⁴)₂- y los grupos (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g) definidos por R²;

R⁴ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en:

(a) H;

40

(b) alquilo C₁-C₂₀, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están seleccionados independientemente entre O, N y S;

(c) cicloalquilo C₃-C₂₀, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/u opcionalmente comprende uno o más heteroátomos en el anillo, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

45

(d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;

(e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;

(f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y

S; y

(g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

R⁵ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂₀, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

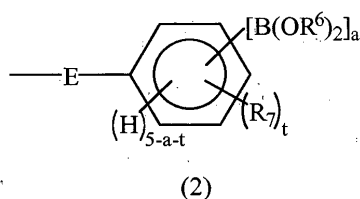
p = de 1 a 100;

q = de 0 a 100;

r = de 2 a 6;

s = de 0 a 5;

R³ tiene la Fórmula (2):



en la que

R⁶ está independientemente seleccionado entre

(a) H;

(b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;

(e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;

(f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y

(g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

R⁷ está independientemente seleccionado entre

(a) halógeno;

(b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;

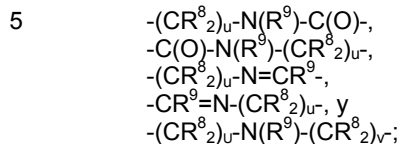
(e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;

(f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y

(g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente

sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

E está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en;



10 t = de 0 a 4;
u = de 1 a 10;
v = de 1 a 4;

R⁸ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂₀;

R⁹ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₂₀; y

15 cuando s = 0, entonces R^{3*} está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en

(a) H;

(b) alquilo C₁-C₁₂, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

20 (c) cicloalquilo C₃-C₁₂, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

(d) arilo C₆-C₂₀, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;

25 (e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;

(f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y

30 (g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

35 cuando s = 1-5, entonces R^{3*} está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en

(a) H;

(b) alquilo C₁-C₆, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido;

(c) cicloalquilo C₃-C₆, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido; arilo C₆-C₁₂, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;

40 (d) heteroarilo C₆-C₁₂, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;

(e) alquilarilo C₇-C₁₂ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente; y

(f) alquilheteroarilo C₇-C₁₂, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido.

45 sustituido.

2. El polímero boronado de acuerdo con la Fórmula (1), en el que el polímero boronado tiene un peso molecular medio expresado en número PM_n dentro del intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 100.000.

50 3. El polímero boronado de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que s = 0.

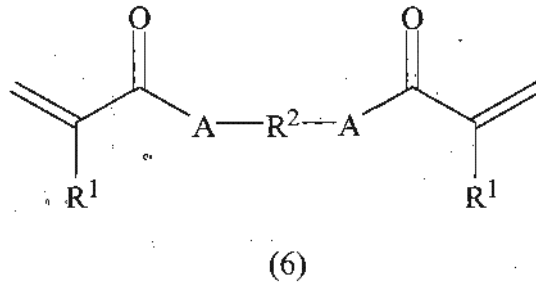
4. El polímero boronado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que q = 0.

5. El polímero boronado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que v es 1 o 2.

55 6. El polímero boronado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que a es 1.

7. El polímero boronado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que t es de 0 a 2.

60 8. Un procedimiento para preparar un polímero boronado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho procedimiento polimerizar un monómero de acuerdo con la Fórmula (6):



con un monómero de acuerdo con la Fórmula (7):

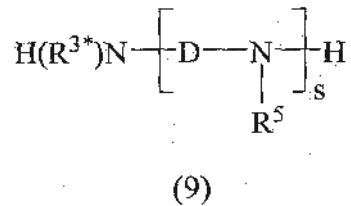


5 y:

opcionalmente en presencia de un monómero de acuerdo con la Fórmula (8):



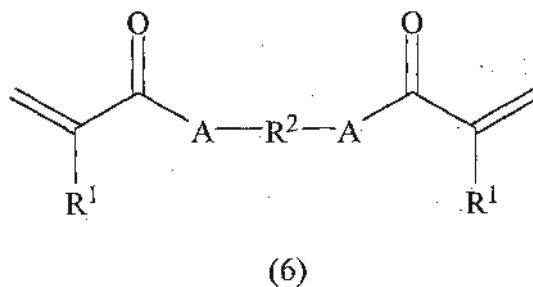
u opcionalmente en presencia de un monómero de acuerdo con la Fórmula (9):



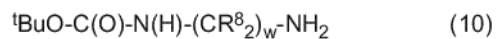
10 en la que R^1 , R^2 , A , R^3 , R^{3*} , R^4 , R^5 , r y s tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1.

9. Un procedimiento para preparar un polímero boronado de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho procedimiento:

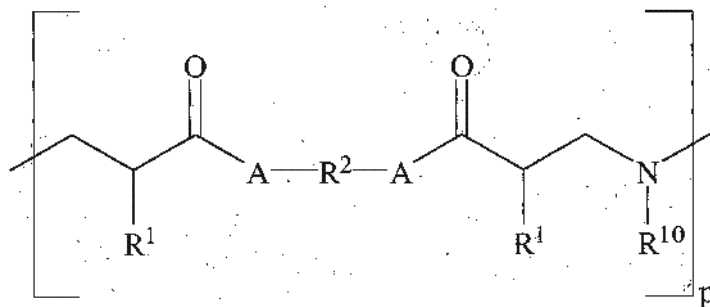
(a) polimerizar un monómero de acuerdo con la Fórmula (6):



15 con un monómero de acuerdo con la Fórmula (10):



en la que $w =$ de 2 a 20 y R^8 está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, para obtener un polímero de acuerdo con la Fórmula (11):

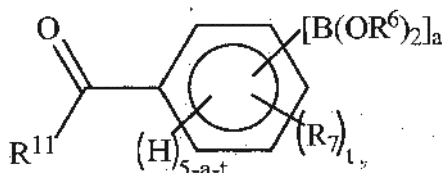


(11)

en la que R^{10} es $t\text{BuO-C(O)-N(H)-(CR}^8_2\text{)-NH-}$;

(b) hacer reaccionar el polímero de acuerdo con la Fórmula (11) con un ácido para obtener un polímero de acuerdo con la Fórmula (11) en la que R^{10} es $\text{H}_2\text{N-(CR}^8_2\text{)-NH-}$; y

5 (c) hacer reaccionar el polímero tal y como se ha obtenido en la etapa (b) con un compuesto de Fórmula (12):



(12)

en la que:

R^6 está independientemente seleccionado entre

- (a) H;
- 10 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los
- 15 heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (d) arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;
- (e) heteroarilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido;
- 20 (f) alquilarilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y
- (g) alquilheteroarilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente
- 25 sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;

R^7 está independientemente seleccionado entre

- (a) halógeno;
- 30 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido y/o está opcionalmente (parcialmente) insaturado y/o está opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos, en el que los
- 35 heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- (d) arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido;

- (e) heteroarilo C₆-C₂₀, en el que el grupo heteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo heteroarileno está opcionalmente sustituido;
- (f) alquilarilo C₇-C₂₀ en el que el grupo alquilarilo está opcionalmente sustituido y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S; y
- (g) alquilheteroarilo C₇-C₂₀, en el que el grupo alquilheteroarilo comprende 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S y/o en el que el grupo alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido, y/o en el que una parte alquilo del grupo alquilheteroarilo está opcionalmente (parcialmente) insaturada y/o está opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, en el que los heteroátomos están independientemente seleccionados entre O, N y S;
- R¹¹ es H o un grupo saliente;
 t = de 0 a 4; y
 y en la que R¹, R² y A son como se ha definido en la reivindicación 1.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que cualesquiera grupos amino colgantes están sometidos a acilación.
11. Un polímero boronado que se puede obtener por medio del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o que se puede obtener por medio del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10.
12. Un sistema de administración de fármaco que comprende el polímero boronado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o la reivindicación 11.
13. Un agregado o una nanopartícula que comprende el polímero boronado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o la reivindicación 11.
14. El agregado o la nanopartícula de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la nanopartícula comprende un componente biológicamente activo seleccionado entre el grupo de fármacos, polímeros aniónicos, moléculas de ADN o sus derivados, moléculas de ARN o sus derivados, péptidos y sus derivados y proteínas y sus derivados.
15. La nanopartícula de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en la que R² está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en:
- (a) alquileno C₁-C₂₀, en el que el grupo alquileno está opcionalmente sustituido y está interrumpido por uno o más grupos -S-S-; y
- (b) cicloalquileno C₃-C₂₀, en el que el grupo cicloalquileno está opcionalmente sustituido y está interrumpido por uno o más grupos -S-S- fuera del anillo.
16. Un hidrogel que comprende el polímero boronado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o la reivindicación 11.
17. El hidrogel de acuerdo con la reivindicación 16, que además comprende un poli(alcohol vinílico).
18. El hidrogel de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, que además comprende un hidrato de carbono.
19. El hidrogel de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-18, que además comprende un agente de reticulación.
20. El hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, en el que R² está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en:
- (a) alquileno C₁-C₂₀, en el que el grupo alquileno está opcionalmente sustituido y está interrumpido por uno o más grupos -S-S-; y
- (b) cicloalquileno C₃-C₂₀, en el que el grupo cicloalquileno está opcionalmente sustituido y está interrumpido por uno o más grupos -S-S- fuera del anillo.

Fig 1a

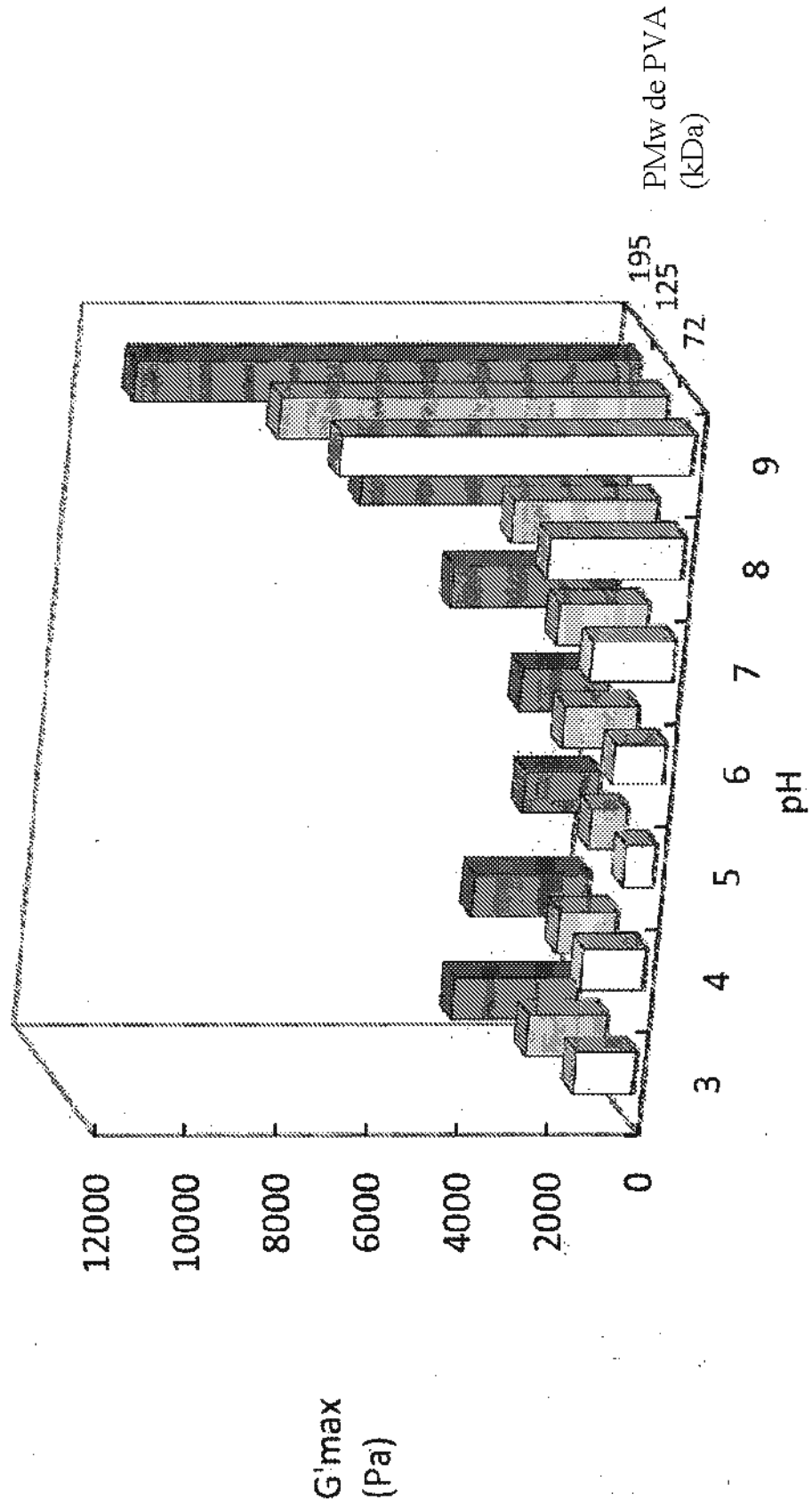


Fig 1b

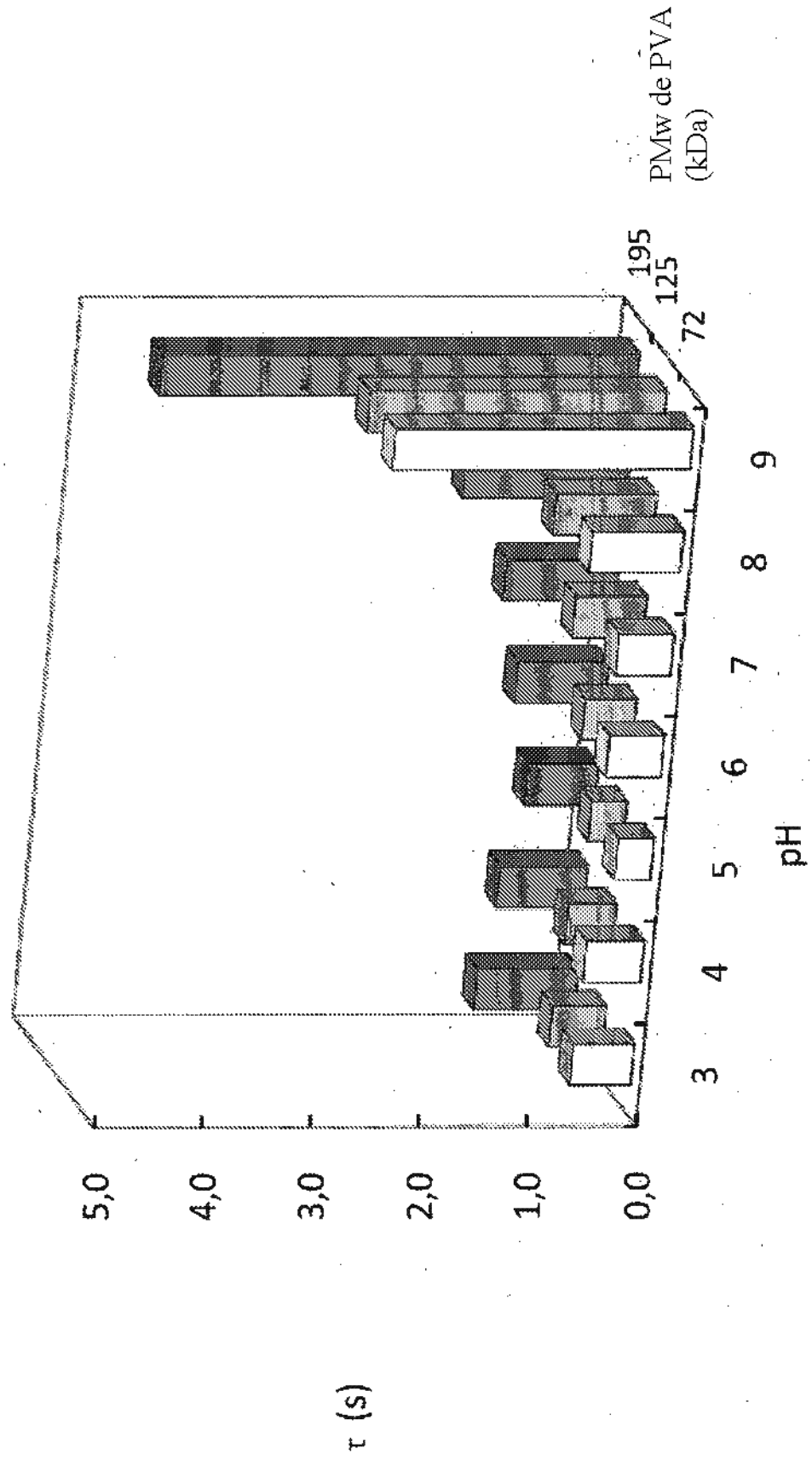


Fig 1c

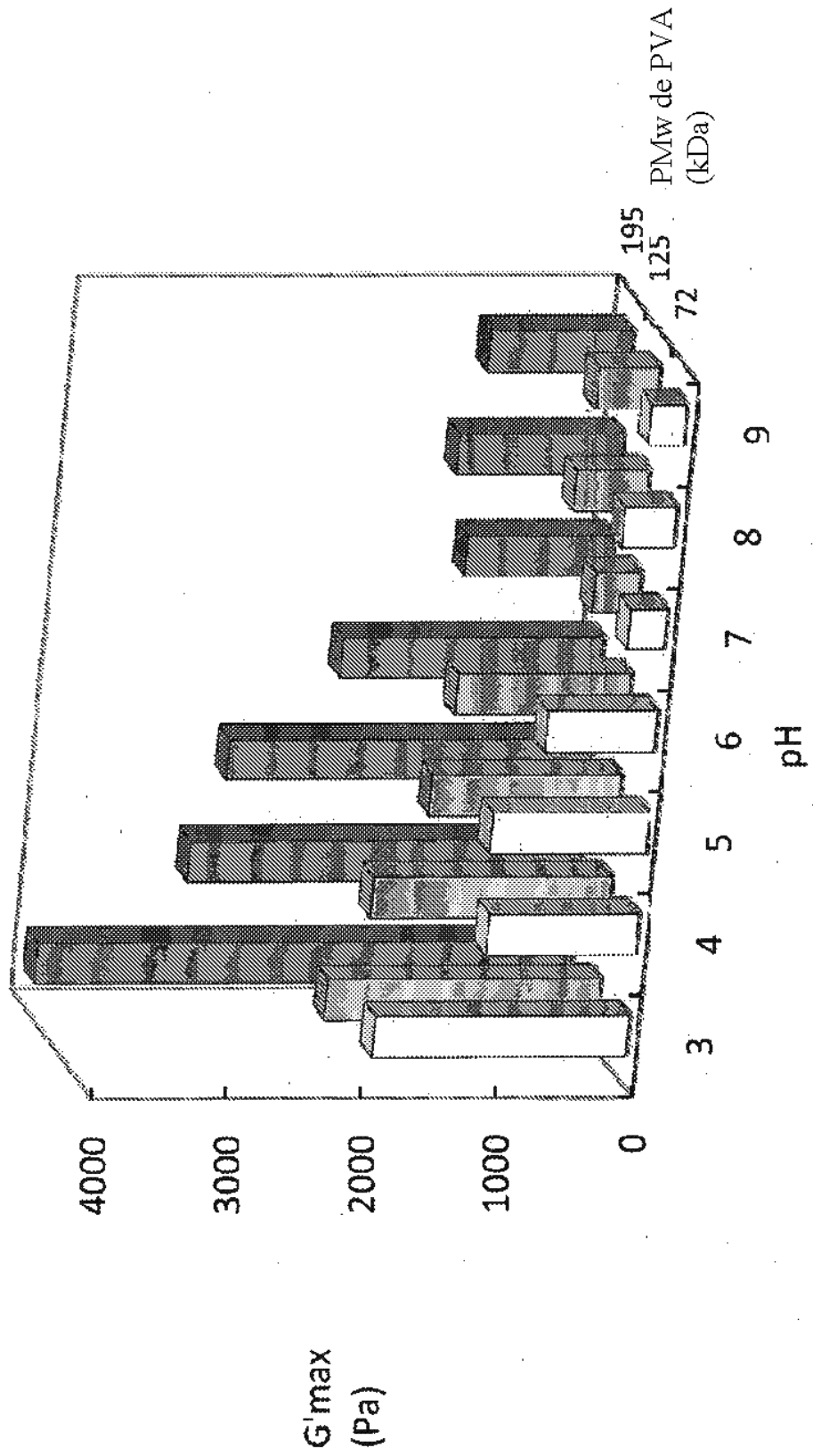


Fig 1d

