

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 196**

21 Número de solicitud: 201730074

51 Int. Cl.:

**C08F 283/12** (2006.01)  
**C08F 230/08** (2006.01)  
**C08F 236/00** (2006.01)  
**C08F 290/06** (2006.01)  
**G02C 7/04** (2006.01)  
**C08G 77/04** (2006.01)  
**C08G 77/42** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**23.01.2017**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**03.03.2017**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO (100.0%)**  
**Edificio EMPRENDIA - Campus Vida**  
**15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES**

72 Inventor/es:

**ALVAREZ RIVERA, Fernando;**  
**CONCHEIRO NINE, Angel y**  
**ALVAREZ LORENZO, Carmen**

74 Agente/Representante:

**TORRENTE VILASANCHEZ, Susana**

54 Título: **Hidrogeles para administración de fármacos inhibidores de aldosa reductasa**

57 Resumen:

Hidrogeles para administración de fármacos. La invención se refiere a un hidrogel adecuado para ser incorporado a dispositivos ópticos. Más concretamente, se refiere a una lente de contacto blanda que permite la liberación controlada de fármacos a nivel ocular. Más en particular, el fármaco es un inhibidor de aldosa reductasa. La invención también se refiere al proceso de preparación de los hidrogeles, y de los sistemas de liberación incorporando un principio activo inhibidor de aldosa reductasa.

ES 2 604 196 A1

## DESCRIPCIÓN

Hidrogeles para administración de fármacos inhibidores de aldosa reductasa

### 5 Sector de la técnica

La invención se refiere a un hidrogel adecuado para ser incorporado a dispositivos ópticos. Más concretamente, se refiere a un hidrogel que permite la liberación controlada de fármacos a nivel ocular. Más en particular, el fármaco es un inhibidor de aldosa reductasa. La invención también se refiere al proceso de preparación de los hidrogeles, y a su uso.

10

### Antecedentes

Aproximadamente 415 millones de personas en todo el mundo sufren diabetes mellitus y se espera que este número se incremente en los próximos años. La falta de control de glucemia puede conducir también a una variedad de complicaciones en el segmento anterior del ojo, incluyendo queratopatía diabética, síndrome de ojo seco, glaucoma y cataratas. Es conocido que para la prevención o tratamiento de complicaciones del ojo diabético son útiles los inhibidores de aldosa reductasa. La mayoría de los tratamientos de la diabetes sobre el ojo consisten en administración oral e intravítrea.

15

Por otro lado, en el campo de la oftalmología se ha propuesto el uso de lentes de contacto como vehículo para cesión sostenida de fármacos, que dé lugar a una permanencia prolongada del fármaco en el fluido lacrimal post-lente y, por lo tanto, sobre la córnea, de manera que se favorezca la absorción ocular y disminuyan los efectos secundarios. Aunque esta aproximación se ha investigado durante décadas, aún hay dificultades en la técnica para ponerla en práctica de modo eficiente debido a la baja afinidad de los componentes de las lentes de contacto por una gran mayoría de fármacos, lo que da lugar a la incorporación de dosis subterapéuticas y a un deficiente control de la cesión (C. Gonzalez-Chomón, A. Concheiro, C. Alvarez-Lorenzo. Soft contact lenses for controlled ocular delivery: 50 years in the making. Therapeutic Delivery 4: 1141-1161, 2013).

25

Hasta la fecha, no existe una lente de contacto que actúe como plataforma para la liberación de inhibidores de aldosa reductasa.

30

Así hay todavía una demanda de formas de dosificación ocular de inhibidores de aldosa reductasa que se puedan aplicar cómodamente, por ejemplo, desde lentes de contacto.

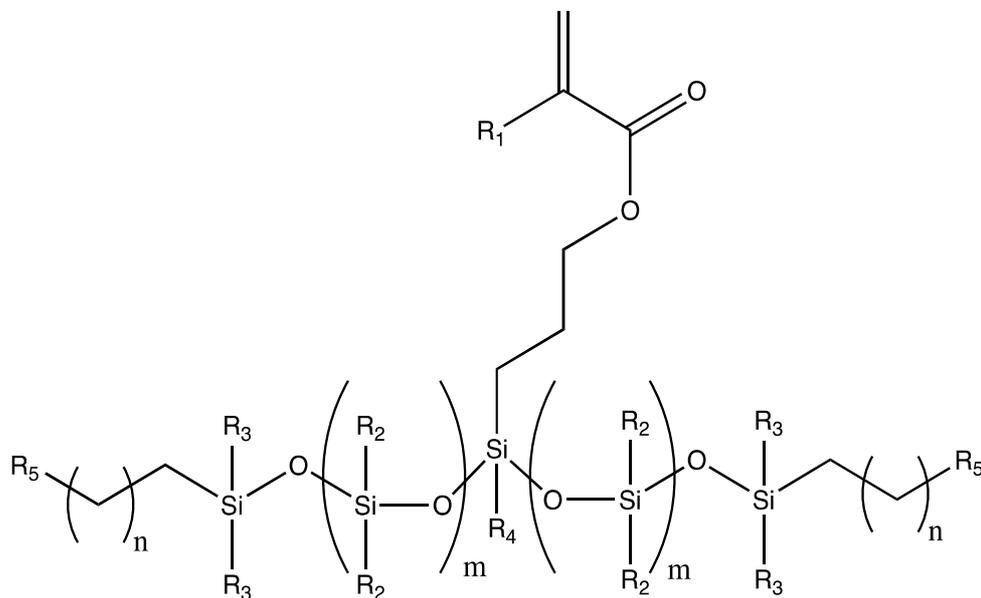
**Descripción de la invención**

Los autores de la presente invención han desarrollado un hidrogel para la administración controlada de fármacos. En particular, dicho hidrogel comprende grupos funcionales que pueden interaccionar con un inhibidor de aldosa reductasa. Más particularmente, la interacción entre los grupos funcionales del hidrogel y el inhibidor de aldosa reductasa es reversible. De este modo, los hidrogeles de la invención actúan como plataformas para la cesión controlada de dichas sustancias. La carga de los inhibidores de aldosa reductasa puede modularse según la formulación de los hidrogeles de la invención, y se logra una elevada incorporación a los mismos. Además, los perfiles de cesión fueron sostenidos durante una semana y en concentraciones adecuadas para su aplicación terapéutica.

Además, los hidrogeles de la invención presentan características adecuadas para preparar lentes de contacto, insertos oculares, lentes intraoculares y vendajes oculares. Los hidrogeles de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de patologías oculares, en especial aquéllas que están relacionadas con la diabetes.

15

En un aspecto, la invención se refiere a un hidrogel que comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico y un monómero silano de fórmula I



I

20 donde R1, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes y son C1-C4-alquilo, R5 puede ser hidrógeno o hidroxilo, n tiene el valor 1, 2 o 3, m tiene un valor de entre 1 y 10.



En otro aspecto la invención se refiere al uso del hidrogel, de la lente de contacto, del inserto ocular, de la lente intraocular o del vendaje para la preparación de un medicamento. En una realización particular, el medicamento se emplea para el tratamiento de patologías oculares relacionadas con la diabetes. En una realización particular, las patologías oculares relacionadas con la diabetes se seleccionan de entre queratopatía, síndrome de ojo seco, glaucoma, cataratas, retinopatía.

### Descripción de las figuras

**Figura 1.** Transmisión de la luz (%) de hidrogeles preparados en ausencia (5ni) y presencia (5Ai) de epalrestat después lavado en agua en ebullición e hinchamiento en SLF.

**Figura 2.** Fotos de test HET-CAM mostrando las membranas coriolantoicas después de 5 minutos de incubación con una disolución acuosa de epalrestat (6.36 µg/mL) o discos de hidrogel (hinchados en 0.9% NaCl). También se muestran los efectos de controles negativos (C-; 0.9% NaCl) y positivos (C+; 0.1N NaOH).

**Figura 3.** Perfiles de liberación de epalrestat desde discos preparados en presencia de epalrestat (*imprinted*) a) sin APMA y b) con APMA en 0.9% NaCl (45 mL, agitación magnética 200 rpm, temperatura ambiente, protegido de la luz). Los discos evaluados se hirvieron en agua (15 min) después de la polimerización y entonces se secaron a peso constante.

**Figura 4.** Carga de epalrestat en hidrogeles a) *imprinted* con APMA, b) preparados en ausencia de epalrestat (*non-imprinted*) con APMA, c) *non-imprinted* sin APMA d) *imprinted* sin APMA inmerso en 50 mL de disolución de principio activo 5.43µg/mL.

**Figura 5.** Epalrestat cedido en 0.9% NaCl (50 mL) desde (a) hidrogeles cargados con epalrestat *non-imprinted* y (b) hidrogeles cargados con epalrestat *imprinted*. Todos los hidrogeles comprenden APMA.

**Figura 6.** Cantidades de epalrestat en la cédula donadora y acumulado en cornea después de 6 horas de contacto con una disolución de epalrestat o discos de epalrestat cargado 3Ani y 6Ani. El experimento se llevó a cabo a 35 °C usando un tampón de carbonato a pH 7.2 como medio receptor.

**Descripción detallada de la invención**

Los hidrogeles de la invención permiten la carga y la cesión controlada de inhibidores de aldosa reductasa. Dicha carga y cesión pueden modularse variando la composición de los hidrogeles.

5 En una realización particular, la invención se refiere a un hidrogel que comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico, un monómero silano de fórmula I y un inhibidor de aldosa reductasa.

En una realización particular, la invención se refiere a un hidrogel que comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico, un monómero silano de fórmula I y  
10 un monómero con al menos un grupo amino.

En una realización más particular, la invención se refiere a un hidrogel que comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico, un monómero silano de fórmula I, un monómero con al menos un grupo amino y un inhibidor de aldosa reductasa.

15 **Monómeros**

Los monómeros de los que se componen los hidrogeles de la presente invención juegan un papel fundamental en la funcionalidad de los mismos. Con el objetivo de que estos hidrogeles sean adecuados para preparar lentes de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular se deben de seleccionar los monómeros que los componen  
20 para que tras la polimerización el producto tenga unas características físico-químicas y ópticas aceptables.

Así, como monómeros estructurales de los hidrogeles de la invención se emplean monómeros metacrílicos y monómeros silano de fórmula I. El monómero metacrílico es un monómero comúnmente empleado en las lentes de contacto. En una realización  
25 particular, el monómero metacrílico se selecciona de entre 2-hidroxietil metacrilato, 2-hidroxipropil metacrilato, 1-(tristimetilsiloxisililpropil)-metacrilato, metilmetacrilato, ácido metacrílico, aminopropil metacrilato, ciclohexil metacrilato, butil metacrilato, glicerol metacrilato y 2-aminoetil metacrilato. En una realización más particular, el monómero metacrílico es 2-hidroxietil metacrilato.

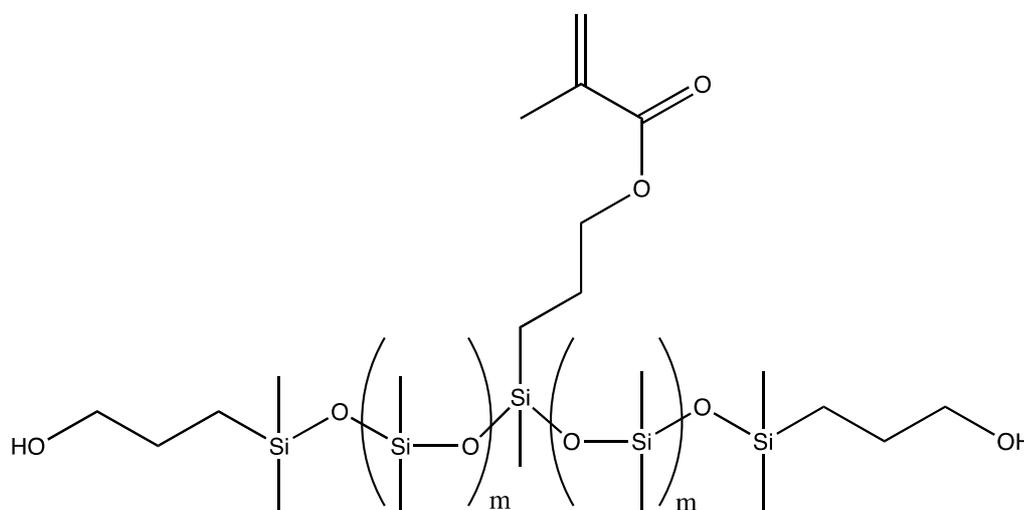
30 En otra realización particular, el monómero metacrílico está en una proporción de entre 5 y 95 % en el hidrogel. En otra realización particular, el monómero metacrílico está en una proporción de entre 50 y 95 % en el hidrogel. En otra realización particular, el monómero metacrílico está en una proporción de entre 60 y 95 % en el hidrogel.

El silano de fórmula I es una silicona de tercera generación que permite alcanzar un nivel de permeabilidad al oxígeno superior al que se alcanzan con otros materiales. La permeabilidad al oxígeno es un parámetro fundamental en las lentes de contacto y previene la hipoxia corneal.

- 5 Además, el silano de fórmula I puede formar interacciones hidrofóbicas con el principio activo inhibidor de aldosa reductasa.

En una realización particular, en el monómero silano de fórmula I, R1, R2, R3 y R4 son iguales y se seleccionan de entre metilo y etilo.

En una realización preferida, el silano de fórmula I corresponde a la siguiente fórmula



10

En otra realización particular, el monómero silano está en una proporción de entre 5 y 95% en el hidrogel. En otra realización particular, el monómero silano está en una proporción de entre 50 y 95% en el hidrogel. En otra realización particular, el monómero silano está en una proporción de entre 5 y 50% en el hidrogel.

- 15 Además, el hidrogel se compone de monómeros dimetacrílicos que actúan como reticulantes. En una realización particular, el monómero dimetacrílico se selecciona de entre etilenglicol dimetacrilato, 1,3-butanodiol diacrilato, 1,4-butanodiol diacrilato, 1,6-hexanodiol diacrilato, etilen glicol diacrilato, fluorescein O,O'-diacrilato, glicerol 1,3-diglicerolato diacrilato, pentaeritritol diacrilato monoestearato, 1,6-hexanodiol etoxilato
- 20 diacrilato, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato diacrilato, bisfenol A etoxilato diacrilato, di(etilen glicol) diacrilato, neopentil glicol diacrilato, poli(etilen glicol) diacrilato, poli(propilen glicol) diacrilato, propilen glicol glicerolato diacrilato, tetra(etilen glicol) diacrilato, 1,3-butanediol dimetacrilato, 1,4-butanediol dimetacrilato, 1,6-hexanediol dimetacrilato, bisfenol A dimetacrilato, diuretano dimetacrilato, etilen

glicol dimetacrilato, fluorescein O,O'-dimetacrilato, glicerol dimetacrilato, bisfenol A etoxilato dimetacrilato, bisfenol A glicerolato dimetacrilato, di(etilen glicol) dimetacrilato, poli(etilen glycol) dimetacrilato, poli(propilen glicol) dimetacrilato, tetraetilen glycol dimetacrilato, tri(etilen glicol) dimetacrilato, trietilen glicol dimetacrilato, poli(lauril metacrilato-co-etilen glicol dimetacrilato) y poli(metil metacrilato-co-etilen glicol dimetacrilato). En una realización más particular, el monómero dimetacrílico es etilenglicol dimetacrilato.

En otra realización particular, el monómero dimetacrílico está en una proporción de 0.01 y 5 % en el hidrogel.

10 Opcionalmente, un monómero con al menos un grupo amino puede ser empleado en los hidrogeles de la presente invención. En una realización preferida, cuando el inhibidor de aldosa reductasa contiene un grupo carboxílico, los hidrogeles de la invención comprenden además un monómero con al menos un grupo amino. El grupo amino permite establecer interacciones iónicas con un grupo ácido carboxílico presente en el inhibidor de aldosa reductasa. En una realización particular, el monómero con un grupo amino se selecciona de entre N-(3-aminopropil)metacrilamida, N- (2- aminoetil) metacrilamida, 2-aminoetil metacrilato, cloruro de metacrilamidopropiltrimetilamonio, 3-dimetilaminoneopentil acrilato, N,N-dietilaminoetil acrilato, N,N-dietilaminoetil metacrilato, N,N-dietilaminometil acrilato, N,N-dietilaminometil metacrilato, N,N-dietilaminopropil acrilato, N,N-dietilaminopropilmetacrilato, N,N-dimetilaminopropilacrilamida. En una realización preferida, el monómero con al menos un grupo amino es N-(3-aminopropil)metacrilamida.

Se ha observado que los hidrogeles de la invención que comprenden N-(3-aminopropil)metacrilamida son capaces de cargar una mayor cantidad de principio activo que cuando dicho monómero no está presente. Esto podría ser debido a que dicho monómero además de establecer interacciones iónicas con el inhibidor de aldosa reductasa, forma una cavidad que imita la cavidad de unión al inhibidor de aldosa reductasa.

En otra realización particular, el monómero con al menos un grupo amino está en una proporción de entre 0.1 y 10% en el hidrogel.

**Inhibidor de aldosa reductasa**

En una realización particular, el inhibidor de aldosa reductasa se selecciona de entre epalrestat, alrestatin, ponalrestat, tolrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat, imirestat, lidorestat, minalrestat, ranirestat, sorbinil y salfedrin B11.

- 5 De forma preferida, en la presente invención se seleccionan los inhibidores de aldosa reductasa que contienen un grupo carboxilo. Dicho grupo carboxilo puede establecer interacciones iónicas con el monómero con al menos un grupo amino. En una realización preferida el inhibidor de aldosa reductasa se selecciona de entre epalrestat, alrestatin, ponalrestat, tolrestat y zenarestat.
- 10 En una realización particular, el hidrogel de la invención comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico, un monómero silano de fórmula I como se ha descrito anteriormente, y un monómero con al menos un grupo amino. En una realización más particular, el hidrogel de la invención comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico, un monómero silano de fórmula I como se ha descrito
- 15 anteriormente, un monómero con al menos un grupo amino y un inhibidor de aldosa reductasa seleccionado de entre epalrestat, alrestatin, ponalrestat, tolrestat y zenarestat.

**Procedimiento de preparación**

- Los hidrogeles se preparan mediante un proceso de polimerización de los monómeros seleccionados. Durante la polimerización puede estar presente el principio activo inhibidor
- 20 de aldosa reductasa.

- En un aspecto, la invención se dirige a un procedimiento de obtención de los hidrogeles descritos anteriormente, que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende un monómero metacrílico, un monómero
- 25 dimetacrílico y un monómero silano de fórmula I como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente un inhibidor de aldosa reductasa puede estar presente.

En una realización particular, la proporción en volumen de monómero metacrílico está comprendida entre 5 y 95%.

- En otra realización particular, la proporción en volumen del monómero dimetacrílico está
- 30 comprendida entre 0.01 y 5%.

En otra realización particular, la proporción en volumen del monómero silano está comprendida entre 5 y 95%.

En una realización particular, la mezcla de monómeros comprende además un monómero con al menos un grupo amino.

En una realización particular, la polimerización se lleva a cabo mediante la calefacción de la mezcla o por exposición de ésta a radiación ultravioleta-visible.

- 5 En una realización particular, el procedimiento para la obtención de los hidrogeles de la invención, comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico y un monómero silano de fórmula I, y un inhibidor de aldosa reductasa está presente durante la polimerización.
- 10 En una realización más particular, el procedimiento para la obtención de los hidrogeles de la invención, comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico, un monómero silano de fórmula I y un monómero con al menos un grupo amino, y un inhibidor de aldosa reductasa está presente durante la polimerización.
- 15 A continuación se recogen ejemplos que ilustran la invención y no deben de considerarse como una limitación de la misma.

### **Ejemplos**

- 20 Ejemplo 1. Procedimiento de obtención de hidrogeles con hidroxietil metacrilato, etilenglicol dimetacrilato y monometacriloxipropil-sim-polidimetilsiloxano hidroxipropil terminado.

- Se prepararon hidrogeles mezclando hidroxietil metacrilato (HEMA), etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) y monometacriloxipropil-sim-polidimetilsiloxano hidroxipropil terminado (MCS-MC12) mezclando los monómeros en las proporciones que se indica en
- 25 la Tabla 1, incorporando además azoisobutironitrilo (AIBN, iniciador), y opcionalmente N-(3-aminopropyl) metacrilamida hidrocloreuro (APMA) y/o epalrestat, inyectando la mezcla en moldes constituidos por placas de vidrio previamente tratadas con diclorodimetilsilano y separadas por un marco de silicona de 0.5 mm de espesor, y calentando a 50°C durante 12 horas y a 70°C durante 24 horas más. Las láminas de
- 30 hidrogel se sumergieron en agua hirviendo durante 15 minutos para eliminar los monómeros no reaccionantes y facilitar el corte de discos de 10 mm de diámetro. Los discos se secaron en estufa de 70°C y se evaluó el grado de hinchamiento, por duplicado, a temperatura ambiente por inmersión e agua aplicando la ecuación:

$$\text{Grado de hinchamiento (\%)} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100$$

En la que  $W_0$  representa el peso inicial del disco seco y  $W_t$  el peso después de alcanzar el equilibrio de hinchamiento.

Los hidrogeles con mayor contenido en monómero de silicona presentaron un menor grado de hinchamiento.

Tabla 1. Composición de las mezclas de monómeros utilizadas para sintetizar los hidrogeles, grado de hinchamiento de los hidrogeles en agua y coeficiente de reparto del epalrestat entre el hidrogel y el agua ( $K_{N/W}$ ).

<b>Código</b>	<b>HEMA (mL)</b>	<b>MCS- MC12 (mL)</b>	<b>EGDMA (<math>\mu</math>L)</b>	<b>AIBN (mg)</b>	<b>APMA (mg)</b>	<b>Epalrestat (mg)</b>	<b>Hincha- miento (%)</b>	<b><math>K_{N/W}</math></b>
1ni	0	3	45.2	4.93	0	0	1.3 (1.0)	66 (28)
1i	0	3	45.2	4.93	0	19.2	0.9 (0.7)	37 (23)
2ni	0.5	2.5	45.2	4.93	0	0	3.8 (1.1)	80 (2)
2i	0.5	2.5	45.2	4.93	0	19.2	1.7 (0.8)	27 (36)
2Ani	0.5	2.5	45.2	4.93	21.45	0	2.6 (0.5)	188 (12)
2Ai	0.5	2.5	45.2	4.93	21.45	19.2	3.5 (1.5)	141 (18)
3ni	1.5	1.5	45.2	4.93	0	0	14.2 (0.7)	62 (3)
3i	1.5	1.5	45.2	4.93	0	19.2	13.9 (1.1)	12 (10)
3Ani	1.5	1.5	45.2	4.93	21.45	0	15.7 (0.6)	982 (17)
3Ai	1.5	1.5	45.2	4.93	21.45	19.2	14.4 (0.7)	966 (24)
4ni	2.5	0.5	45.2	4.93	0	0	32.3 (0.8)	39 (2)
4i	2.5	0.5	45.2	4.93	0	19.2	34.2 (1.6)	10 (6)
4Ani	2.5	0.5	45.2	4.93	21.45	0	37.2 (0.1)	1031 (23)
4Ai	2.5	0.5	45.2	4.93	21.45	19.2	37.5 (0.4)	1020 (18)
5ni	2.75	0.25	45.2	4.93	0	0	41.5 (3.8)	36 (2)
5i	2.75	0.25	45.2	4.93	0	19.2	41.7 (0.5)	29 (34)
5Ani	2.75	0.25	45.2	4.93	21.45	0	44.5 (1.0)	1070 (28)
5Ai	2.75	0.25	45.2	4.93	21.45	19.2	45.2 (0.5)	1083 (32)
6ni	3	0	45.2	4.93	0	0	49.8 (2.5)	42 (12)
6i	3	0	45.2	4.93	0	19.2	48.3 (0.5)	28 (20)
6Ani	3	0	45.2	4.93	21.45	0	56.0 (0.9)	1071 (24)
6Ai	3	0	45.2	4.93	21.45	19.2	52.5 (0.3)	1105 (43)

Ejemplo 2. Evaluación de la transparencia óptica y la compatibilidad ocular de los hidrogeles preparados según la composición recogida en la Tabla 1.

Se registró la transmitancia entre 190 y 700 nm de discos de hidrogel previamente hidratados en fluido lacrimal artificial. Los resultados correspondientes a los discos 5ni y 5Ai se recogen en la Figura 1. Todos los hidrogeles presentaron una transmitancia superior al 90% a una longitud de onda de 600 nm.

La compatibilidad ocular se evaluó en un modelo subrogado que utiliza membrana corioalantoidea de huevo de gallina fecundado (HET-CAM). Discos de cada hidrogel preparados según la composición recogida en la Tabla 1 se hidrataron en medio 0.9% NaCl y a continuación se colocaron sobre la membrana corioalantoidea. Durante cinco minutos se observaron los posibles cambios en la vasculatura de la membrana, registrando tiempos de lisis, hemorragia y coagulación. Como control negativo se utilizó la disolución de 0.9% NaCl y como control positivo una disolución 0.1N NaOH. Las fotografías de las membranas corioalantoideas con un disco de cada formulación de hidrogel se muestran en la Figura 2. Todos los discos superaron el ensayo de compatibilidad, no originando lisis, hemorragia ni coagulación.

Ejemplo 3. Procedimiento de obtención de hidrogeles con hidroxietil metacrilato, etilenglicol dimetacrilato y monometacriloxipropil-sim-polidimetilsiloxano hidroxipropil terminado que incorporan epalrestat durante la síntesis y ceden el fármaco de forma sostenida.

Se prepararon hidrogeles mezclando hidroxietil metacrilato (HEMA), etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) y monometacriloxipropil-sim-polidimetilsiloxano hidroxipropil terminado (MCS-MC12) mezclando los monómeros en las proporciones que se indican en la Tabla 1, incorporando además azoisobutironitrilo (AIBN, iniciador), N-(3-aminopropyl) metacrilamida hidrocloreuro (APMA) y epalrestat (códigos terminados en letra i), inyectando la mezcla en moldes constituidos por placas de vidrio previamente tratadas con diclorodimetilsilano y separadas por un marco de silicona de 0.5 mm de espesor, y calentando a 50°C durante 12 horas y a 70°C durante 24 horas más. Las láminas de hidrogel se sumergieron en agua hirviendo durante 15 minutos para eliminar los monómeros no reaccionantes y facilitar el corte de discos de 10 mm de diámetro. Los discos se transfirieron por separado a viales conteniendo 0.9% NaCl (45 mL) y se mantuvieron bajo agitación magnética a 200 rpm a temperatura ambiente y protegidos de

la luz. A tiempos preestablecidos, se retiraron muestras de 3 mL de medio y se midió la absorbancia a 400 nm. Después de la medida, las muestras se volvieron inmediatamente al vial correspondiente. En la Figura 3 se muestran los resultados obtenidos.

Todos los hidrogeles proporcionaron perfiles de cesión sostenida durante una semana.

5

Ejemplo 4. Procedimiento de incorporación de epalrestat en hidrogeles con hidroxietil metacrilato, etilenglicol dimetacrilato y monometacriloxipropil-sim-polidimetilsiloxano hidroxipropil terminado.

Los hidrogeles preparados según la composición recogida en la Tabla 1 se sumergieron en agua hirviendo durante 15 minutos para eliminar los monómeros no reaccionantes y facilitar el corte de discos de 10 mm de diámetro. A continuación, se sometieron a un proceso de lavado exhaustivo por inmersión en etanol:agua (10:90 v/v, 100 mL) durante 48 h, reemplazando el medio cada 24 h. El lavado continuó en medio 0.9% NaCl durante 24 h, fluido lacrimal artificial 24 h, agua 72 h, fluido lacrimal artificial 24 h, agua 48 h, 0.9% NaCl 8 días, y finalmente agua 3 días más, bajo agitación magnética (200 rpm) a temperatura ambiente y protegidos de la luz. Durante el lavado, la eliminación del epalrestat usado durante la síntesis se monitorizó espectrofotométricamente a 400 nm. Finalmente los discos se secaron a peso constante.

Los discos secos se colocaron, individualmente, en 50 mL de disolución acuosa de epalrestat (6.14 microgramos/mL) protegidos de la luz (por triplicado) y mantenidos bajo agitación magnética a temperatura ambiente. A periodos de tiempo preestablecidos, la absorbancia de las disoluciones de carga se midió espectrofotométricamente a 400 nm y se estimó la cantidad de fármaco cargado a partir de la diferencia entre la cantidad inicial y final de fármaco en la disolución. En la Figura 4 se muestran los perfiles de incorporación de epalrestat.

25

El coeficiente de reparto de epalrestat entre el hidrogel y el medio acuoso,  $K_{N/W}$ , se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Fármaco incorporado} = [(V_s + K_{N/W} \cdot V_p) / W_p] \cdot C_0$$

30

En esta ecuación,  $V_s$  es el volumen de agua sorbida por el hidrogel,  $V_p$  el volumen de polímero seco,  $W_p$  el peso de hidrogel seco y  $C_0$  la concentración de epalrestat en la disolución de carga.

Los valores de  $K_{N/W}$ , que se recogen en la Tabla 1, ponen de manifiesto que los hidrogeles que contienen el monómero APMA presentan una afinidad muy elevada por el fármaco, aproximadamente dos órdenes de magnitud más alta que los hidrogeles preparados sin APMA.

5 Los hidrogeles cargados con el fármaco por el procedimiento descrito se llevaron a 50 mL de NaCl al 0.9% para evaluar su capacidad para regular la cesión de epalrestat. Los perfiles obtenidos, que se recogen en la Figura 5, muestran que los hidrogeles sostienen la cesión durante varios días.

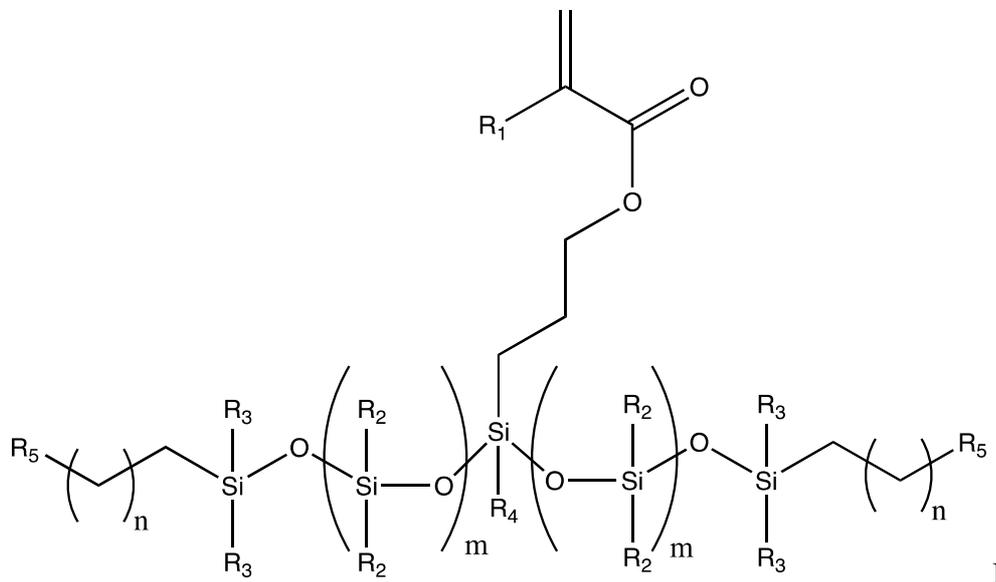
10 Ejemplo 5. Ensayo de permeabilidad corneal de epalrestat cedido a partir de los hidrogeles con hidroxietil metacrilato, etilenglicol dimetacrilato y monometacriloxipropil-sim-polidimetilsiloxano hidroxipropil terminado.

Se llevó a cabo un ensayo de permeabilidad corneal utilizando ojos bovinos procedentes de un matadero municipal. Las córneas se colocaron en células de difusión, separando el  
15 compartimento receptor (tampón carbonato pH 7.2; 6.5 mL) del compartimento dador. En cada compartimento dador se colocó un disco cargado con epalrestat (formulaciones 6Ani y 3Ani; Códigos como en Tabla 1) o una disolución control de epalrestat. A tiempos preestablecidos se tomaron muestras del medio receptor y se cuantificó la cantidad de epalrestat. Cada experimento se llevó a cabo por triplicado. Transcurridas 6 horas del  
20 ensayo, las córneas se retiraron y se cuantificó la cantidad acumulada en ellas haciendo una extracción con etanol:agua 50;50 v/v durante 12 horas y valorando el contenido en epalrestat por HPLC.

En la Figura 6 se muestran las cantidades de epalrestat remanentes en el compartimento dador y las acumuladas en córnea. Los hidrogeles transfirieron a las córneas cantidades de  
25 epalrestat en el intervalo que da lugar a efectos terapéuticos.

## REIVINDICACIONES

1.- Hidrogel que comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico y un monómero silano de fórmula I



5

donde R1, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes y son C1-C4-alquilo,  
R5 puede ser hidrógeno o hidroxilo,  
n tiene el valor 1, 2 o 3,  
m tiene el valor de entre 1 y 10.

10 2.- Hidrogel, según la reivindicación 1 que comprende además un inhibidor de aldosa reductasa.

3.- Hidrogel, según la reivindicación 2, donde el inhibidor de aldosa reductasa se selecciona de entre epalrestat, alrestatin, ponrestat, tolrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat, imirestat, lidorestat, minalrestat, ranirestat, sorbinil y salfedrin B11.

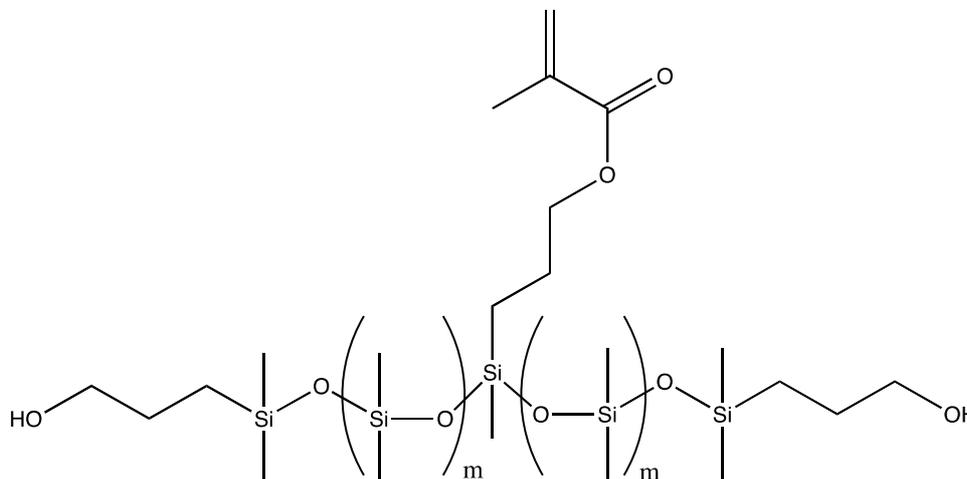
15 4.- Hidrogel, según la reivindicación 3, donde el inhibidor de aldosa reductasa es epalrestat.

5.- Hidrogel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un monómero con al menos un grupo amino.

6.- Hidrogel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el monómero metacrílico se selecciona de entre 2-hidroxietil metacrilato, 2-hidroxipropil metacrilato, 1-(trimetilsiloxisililpropil)-metacrilato, metilmetacrilato, ácido metacrílico, aminopropil metacrilato, ciclohexil metacrilato, butil metacrilato, glicerol metacrilato y 2-aminoetil metacrilato.

7.- Hidrogel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R1, R2, R3 y R4 en el monómero silano de fórmula I son iguales y se seleccionan de entre metilo y etilo.

8.- Hidrogel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el monómero silano es



5

9.- Hidrogel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el monómero dimetacrílico se selecciona de entre etilenglicol dimetacrilato, 1,3-butanodiol diacrilato, 1,4-butanodiol diacrilato, 1,6-hexanodiol diacrilato, etilen glicol diacrilato, fluorescein O,O'-diacrilato, glicerol 1,3-diglicerolato diacrilato, pentaeritritol diacrilato monoestearato, 1,6-hexanodiol etoxilato diacrilato, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato diacrilato, bisfenol A etoxilato diacrilato, di(etilen glicol) diacrilato, neopentil glicol diacrilato, poli(etilen glicol) diacrilato, poli(propilen glicol) diacrilato, propilen glicol glicerolato diacrilato, tetra(etilen glicol) diacrilato, 1,3-butanediol dimetacrilato, 1,4-butanediol dimetacrilato, 1,6-hexanediol dimetacrilato, bisfenol A dimetacrilato, diuretano dimetacrilato, etilen glicol dimetacrilato, fluorescein O,O'-dimetacrilato, glicerol dimetacrilato, bisfenol A etoxilato dimetacrilato, bisfenol A glicerolato dimetacrilato, di(etilen glicol) dimetacrilato, poli(etilen glycol) dimetacrilato, poli(propilen glicol) dimetacrilato, tetraetilen glycol dimetacrilato, tri(etilen glicol) dimetacrilato, trietilen glicol dimetacrilato, poli(lauril metacrilato-co-etilen glicol dimetacrilato) y poli(metil metacrilato-co-etilen glicol dimetacrilato).

10

15

20

10.- Hidrogel, según cualquiera de las reivindicaciones de 5 a 9, donde el monómero con un grupo amino se selecciona de entre N-(3-aminopropil)metacrilamida, N-(2-aminoetil) metacrilamida, 2-aminoetil metacrilato, cloruro de metacrilamidopropiltrimetilamonio, 3-dimetilaminoneopentil acrilato, N,N-dietilaminoetil acrilato, N,N-dietilaminoetil metacrilato, N,N-dietilaminometil acrilato, N,N-dietilaminometil metacrilato, N,N-

dietilaminopropil acrilato, N,N-dietilaminopropilmetacrilato, N,N-dimetilaminopropilacrilamida.

5 11.- Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico, un monómero silano de fórmula I como se ha descrito en la reivindicación 1, y un monómero con al menos un grupo amino.

10 12. Hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico, un monómero silano de fórmula I como se ha descrito en la reivindicación 1, un monómero con al menos un grupo amino y un inhibidor de aldosa reductasa seleccionado de entre epalrestat, alrestatin, ponrestat, tolrestat y zenarestat.

13.- Lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular que comprende un hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

15 14.- Procedimiento de obtención del hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico y un monómero silano de fórmula I como se ha descrito en la reivindicación 1, y opcionalmente un inhibidor de aldosa reductasa puede estar presente.

20 15.- Uso del hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, de la lente de contacto, del inserto ocular, de la lente intraocular o del vendaje según la reivindicación 13, para la preparación de un medicamento.

16.- Uso del hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, de la lente de contacto, del inserto ocular, de la lente intraocular o del vendaje según la reivindicación 13, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de patologías oculares relacionadas con la diabetes.

25 17.- Uso del hidrogel según la reivindicación 16, donde las patologías oculares relacionadas con la diabetes se seleccionan de entre queratopatía, síndrome de ojo seco, glaucoma, cataratas y retinopatía.

Figura 1

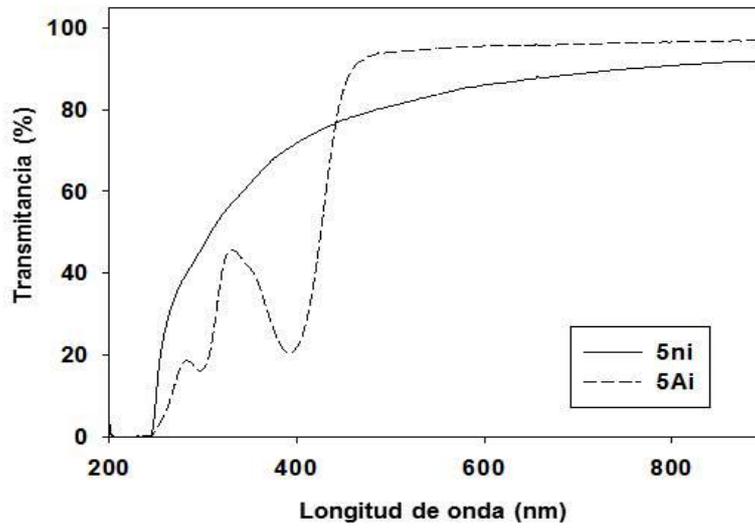


Figura 2

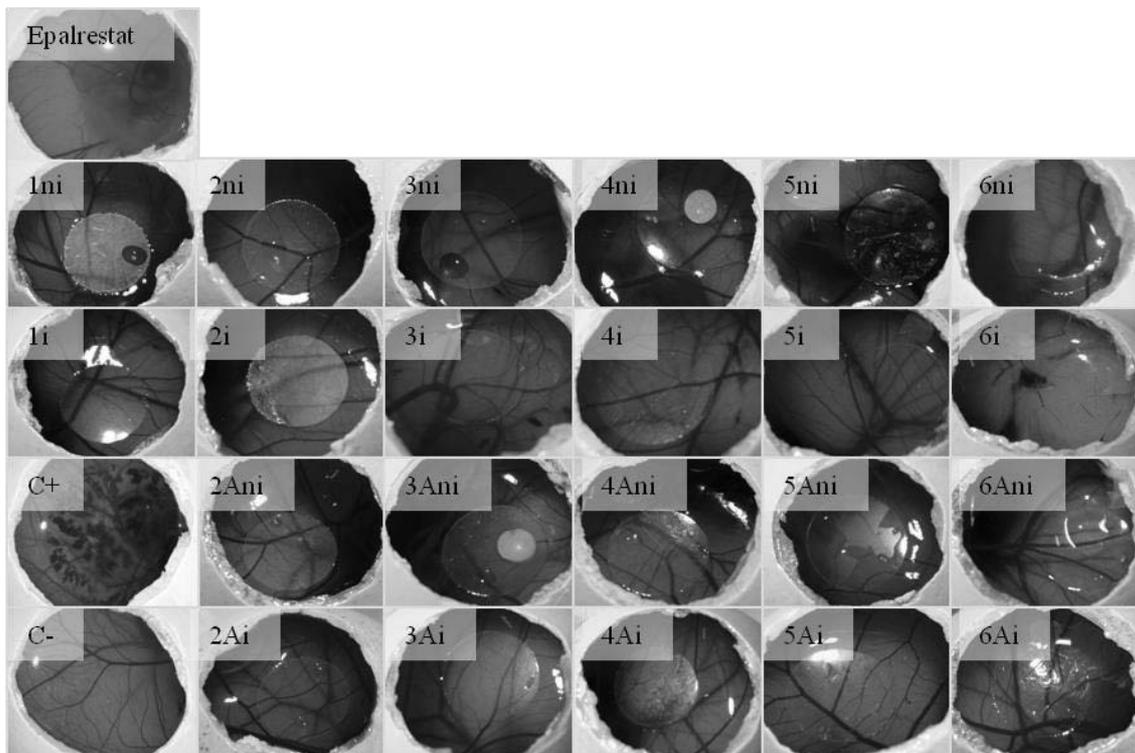


Figura 3

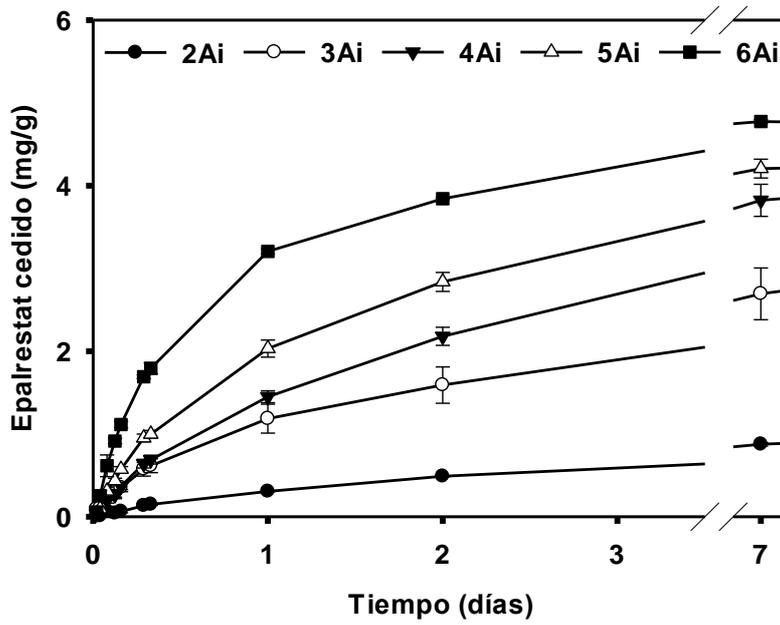
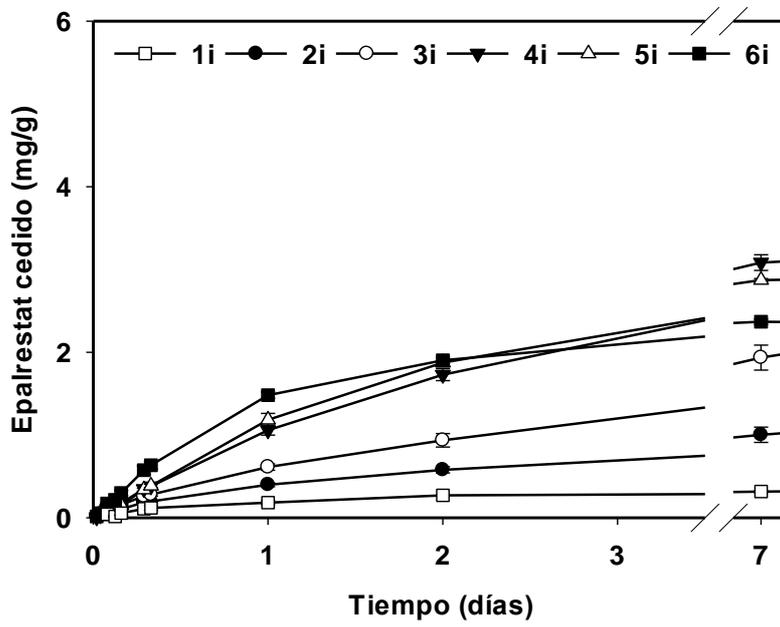
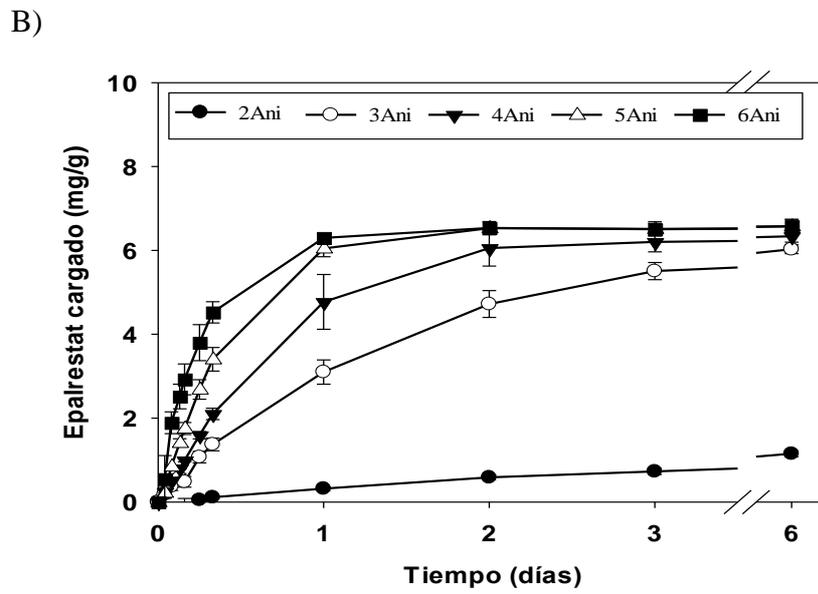
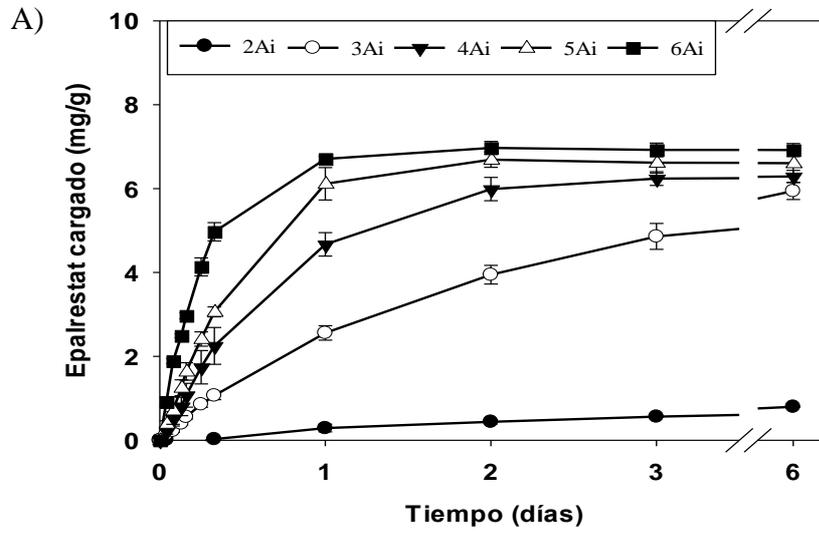


Figura 4



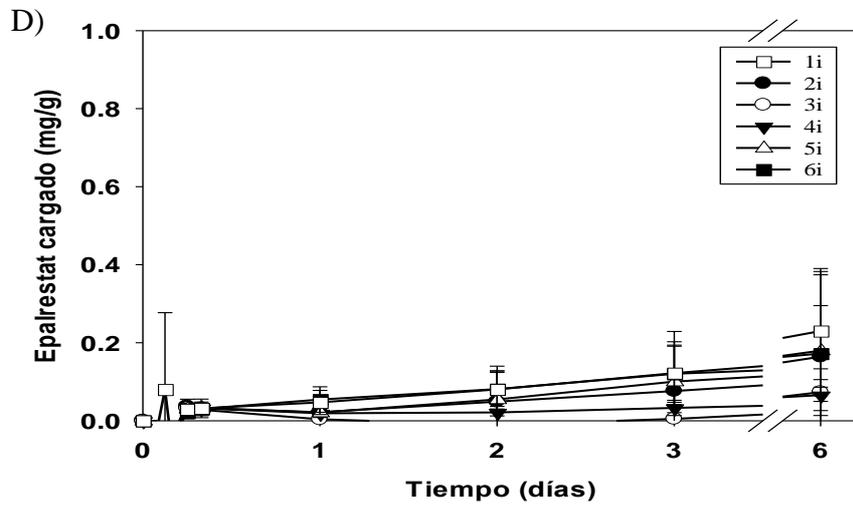
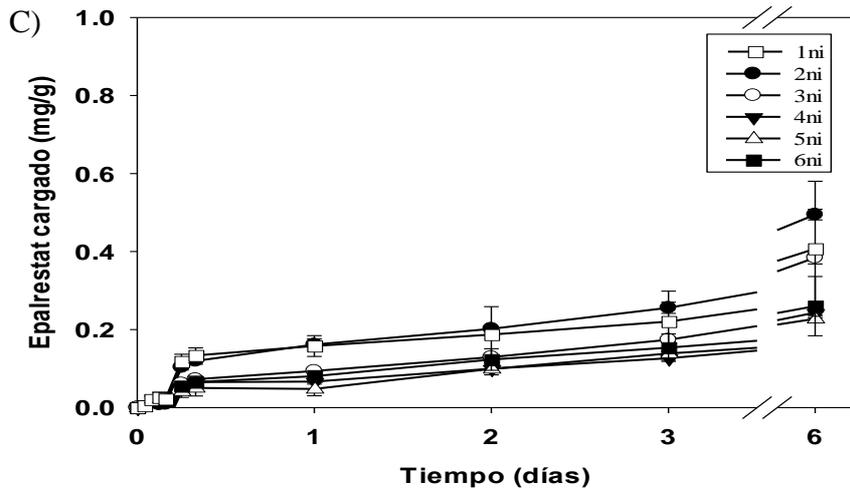


Figura 5

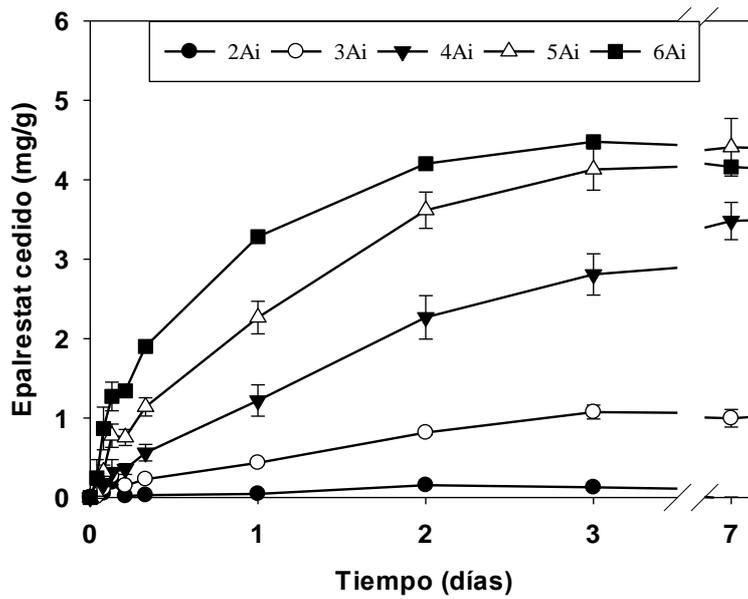
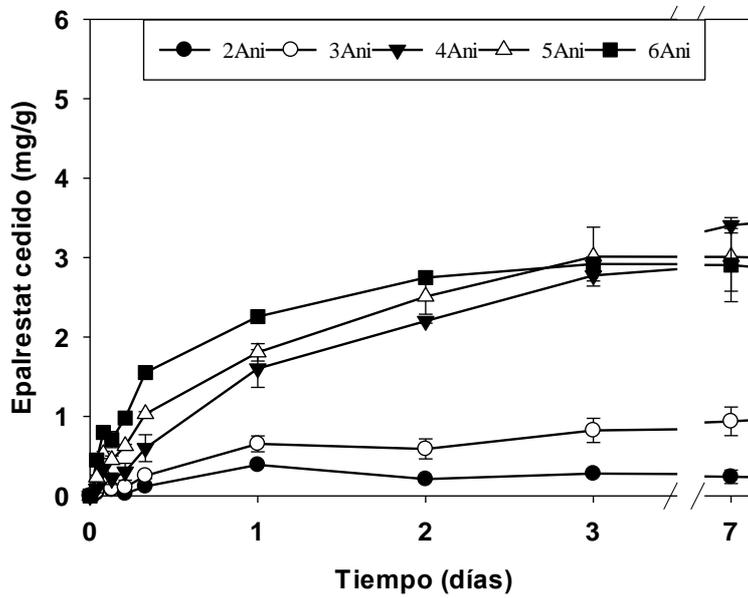
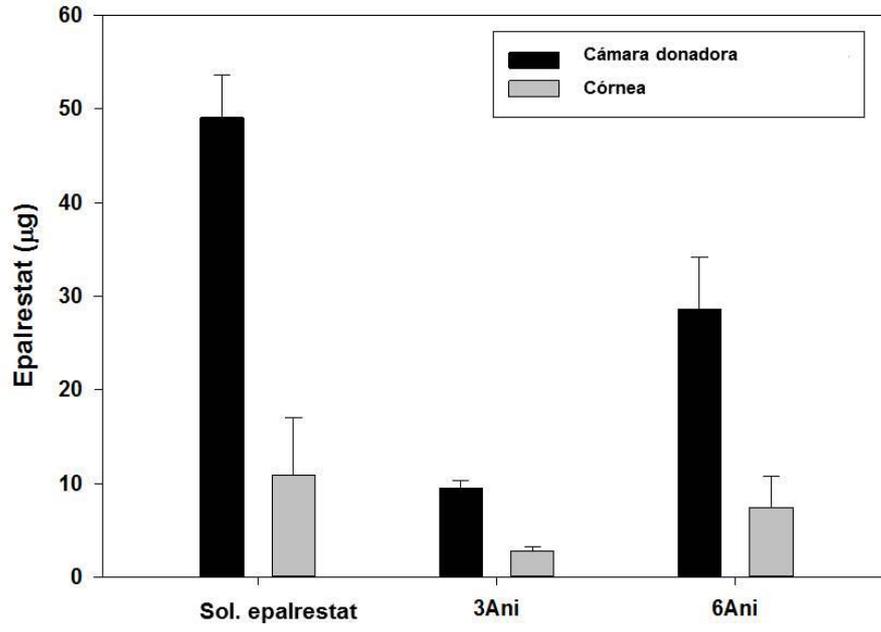


Figura 6





②① N.º solicitud: 201730074

②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.01.2017

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2011037893 A2 (COOPERVISION INT HOLDING CO LP et al.) 31/03/2011, párrafos 2, 132, 136 y 238; tabla 20, formulación 22.	1, 5-7, 9, 11, 13 y 14
X	WO 2013033553 A1 (VERTELLUS SPECIALTIES INC et al.) 07/03/2013, página 1, líneas 14-18; página 54, tabla 1, compuesto SC6; tabla 2, formulación LN007/2/168.	1, 6-9, 13 y 14
X	EP 0231572 A2 (PROGRESSIVE OPTICAL RES LTD) 12/08/1987, página 2, líneas 29-34; página 3, líneas 18-36; ejemplos 7-15.	1, 6, 7, 9, 13 y 14
A	TASHAKORI-SABZEVAR, F. et al. "Development of ocular drug delivery systems using molecularly imprinted soft contact lenses". Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015, Vol. 41, N. 5, páginas 703-713. Ver resumen; table 1.	1-17
A	MELENDEZ-ORTIZ, H. I. et al. "Grafting of N-vinyl caprolactam and methacrylic acid onto silicone rubber films for drug-eluting products". Journal Applied polymer science, 2015, Vol. 132, N. 17, páginas 1-11. Ver resumen.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
22.02.2017

Examinador  
N. Martín Laso

Página  
1/6



- ②① N.º solicitud: 201730074  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.01.2017  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2011005839 A1 (CONVATEC TECHNOLOGIES INC et al.) 13/01/2011, página 3, línea 7 - página 4, línea 29.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
22.02.2017

Examinador  
N. Martín Laso

Página  
2/6

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C08F283/12** (2006.01)

**C08F230/08** (2006.01)

**C08F236/00** (2006.01)

**C08F290/06** (2006.01)

**G02C7/04** (2006.01)

**C08G77/04** (2006.01)

**C08G77/42** (2006.01)

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

C08G, C08F, G02C

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

INVENES, EPODOC, WPI, DB-TXT, NPL, XPESP, BIOSIS, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.02.2017

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 2-4, 10, 12, 15-17	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1, 5-9, 11, 13, 14	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 2-4, 10, 12, 15-17	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1, 5-9, 11, 13, 14	<b>NO</b>

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

#### Base de la Opinión.-

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

**1. Documentos considerados.-**

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2011037893 A2 (COOPERVISION INT HOLDING CO LP et al.)	31.03.2011
D02	WO 2013033553 A1 (VERTELLUS SPECIALTIES INC et al.)	07.03.2013
D03	EP 0231572 A2 (PROGRESSIVE OPTICAL RES LTD)	12.08.1987
D04	TASHAKORI-SABZEVAR, F. et al. "Development of ocular drug delivery systems using molecularly imprinted soft contact lenses". Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015, Vol. 41, N. 5, páginas 703-713.	06.11.2014
D05	MELENDEZ-ORTIZ, H. I. et al. "Grafting of N-vinyl caprolactam and methacrylic acid onto silicone rubber films for drug-eluting products". Journal Applied polymer science, 2015, Vol. 132, N. 17, páginas 1-11.	2015

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

La solicitud se refiere a hidrogeles que comprenden un monómero metacrílico, un monómero dimetacrílico y un monómero acrililano, a su procedimiento de obtención, a lentes de contacto o vendajes que los contienen y al uso de dichos hidrogeles para la preparación de medicamentos.

El documento D01 divulga un hidrogel de un copolímero silano-acrílico que comprende un monómero polidimetilsiloxano terminado con grupos monometacriloximetilo (silicona C), silano concordante con el de fórmula 1 definido en la solicitud para  $R_1=R_2=R_3=R_4=Me$ ,  $R_5=H$  y  $n=2$ , junto a los monómeros 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) y etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) (párrafo 238, tabla 20, formulación 22; párrafo 136). Dicho documento divulga igualmente hidrogeles con la misma base de monómeros silano y acrílicos y que pueden contener agentes colorantes aminados tales como 1,4-bis[4-[(2-methacryl-oxyethyl)phenylamino] antraquinona (párrafo 132). Los hidrogeles se obtienen mediante polimerización de la mezcla correspondiente de monómeros de partida y pueden ser utilizados en aplicaciones oftalmológicas como lentes de contacto (párrafo 2).

El objeto de la invención definido en las reivindicaciones 1, 5-7, 9, 11, 13 y 14 de la solicitud se encuentra recogido en dicho documento D01, careciendo por tanto de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

El documento D02 divulga hidrogeles obtenidos a partir de la polimerización de una mezcla de monómeros entre los que se encuentran un poly(dimetilsiloxano) monometacriloxipropil sustituido y terminado con grupos dihidroxipropil (página 54, tabla 1, compuesto SC6), silano concordante con el de fórmula 1 definido en la solicitud cuando  $R_1=R_2=R_3=R_4=Me$ ,  $R_5=OH$  y  $n=2$ , y los monómeros 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) y etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) (tabla 2, formulación LN007/2/168). Dichos hidrogeles se utilizan en la preparación de lentes de contacto o vendajes con aplicaciones oftalmológicas (página 1, líneas 14-18).

El objeto de la invención definido en las reivindicaciones 1, 6-9, 13 y 14 de la solicitud carece de novedad al encontrarse recogido en el documento D02 (Art. 6.1 LP 11/1986).

El documento D03 divulga hidrogeles que comprenden entre otros el silano bis(dimetilsiloxi)silil-propilmetacrilato, el cual es concordante con el de fórmula 1 definido en la solicitud para  $R_1=R_2=R_3=R_4=Me$ ,  $R_5=H$  y  $n=2$ , junto al monómero metil metacrilato y el monómero tetraetilenglicol dimetacrilato. Los hidrogeles se obtienen a partir de la polimerización de la mezcla de los monómeros. A partir de dichos hidrogeles se obtienen materiales con propiedades mejoradas para lentillas (página 2, líneas 29-34; página 3, líneas 18-36; ejemplos 7-15).

El objeto de la invención definido en las reivindicaciones 1, 6, 7, 9, 13 y 14 de la solicitud se encuentra recogido en el documento D03, careciendo por tanto de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

La reivindicación 2-4, 12 y 15-17 se refieren a hidrogeles que comprenden el silano definido en la reivindicación 1 junto a un inhibidor de aldosa reductasa y a su uso como medicamento para la liberación controlada de fármacos. Aunque es conocido en el estado de la técnica hidrogeles de silano-acrílicos que incorporan distintos fármacos para su posterior liberación controlada y tratamiento de distintas patologías (ver por ejemplo documentos D04 que divulga hidrogeles obtenidos a partir de silanos copolimerizados con acrilatos o dimetacrilatos para la preparación de lentillas con liberación controlada de antibióticos o antihistamínicos (resumen, tabla 1); o documento D05 que recoge copolímeros de silicona y ácido metacrílico como soportes para liberación controlada de ibuprofeno, diclofenac y nistatin (resumen)), dichos geles no incorporan un silano como el de formula general 1 definido en la solicitud junto al monoacrilato y diacritato, ni el fármaco incorporado es un inhibidor de la aldosa reductasa. Se considera que no sería evidente para un experto en la materia la formulación de hidrogeles que contengan expresamente los monómeros definidos en la reivindicación 1 junto a un inhibidor de aldosa reductasa, donde la distinta naturaleza del silano conduce a hidrogeles con una capacidad determinada de unión y cesión controlada del fármaco.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 2-4, 12 y 15-17 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

En relación a la reivindicación dependiente 10, la diferencia entre el objeto de la invención definido en dicha reivindicación y lo divulgado en el documento D01 considerado el más cercano en el estado de la técnica, reside en la incorporación en el hidrogel de una acryl-amina como las definidas en dicha reivindicación. No existen indicios en el estado de la técnica que oriente a la adición de este tipo de aminas a los copolímeros silano-acrílicos, las cuales polimerizan con el resto de monómeros y conducen a hidrogeles con grupos funcionales que permiten una mayor capacidad de unión y liberación de fármacos. Por lo tanto, no sería evidente para un experto en la materia la preparación de dichos polímeros silano-acrílicos con restos aminados como los derivados de los monómeros recogidos en dicha reivindicación 10.

En consecuencia, la invención definida en la reivindicación 10 es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).