

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 769**

51 Int. Cl.:

**C08F 220/18** (2006.01)

**A61F 2/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2012 PCT/EP2012/054177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12120138**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2012 E 12707789 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2683750**

54 Título: **Polímero biorreabsorbible hinchable implantable**

30 Prioridad:

**09.03.2011 EP 11305254**  
**09.03.2011 US 201161450725 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.09.2017**

73 Titular/es:

**OCCLUGEL (25.0%)**  
**12 Rue Charles de Gaulle**  
**78350 Jouy en Josas, FR;**  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE (25.0%);**  
**ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS**  
**(25.0%) y**  
**UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7 (25.0%)**

72 Inventor/es:

**MOINE, LAURENCE;**  
**LAURENT, ALEXANDRE;**  
**WASSEF, MICHEL;**  
**BEDOUET, LAURENT;**  
**LOUGUET, STÉPHANIE;**  
**VERRET, VALENTIN y**  
**SERVAIS, EMELINE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 632 769 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Polímero biorreabsorbible hinchable implantable.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a polímeros reticulados hinchables y biorreabsorbibles susceptibles de ser implantados en un individuo y opcionalmente para suministrar fármacos al individuo.

10 **Antecedentes de la técnica**

La solicitud US 2007/0155926 describe polímeros degradables y sus métodos de síntesis. Esta Solicitud describe en particular la síntesis de polímeros mediante polimerización controlada en presencia de compuestos acetálicos cíclicos funcionalizados con alquenos, especialmente mediante polimerización radicalica ATRP ("polímero radicalica por transferencia de átomos"), para obtener copolímeros estadísticos. Esta técnica de polimerización radicalica ATRP se lleva a cabo en presencia de cobre y un iniciador halogenado, en una atmósfera libre de oxígeno. El uso de la polimerización radicalica ATRP en presencia de cobre y de un iniciador halogenado en ausencia de oxígeno no es aplicable a escala industrial, y los polímeros obtenidos mediante tal procedimiento no se pueden usar en aplicaciones médicas o cosméticas especialmente debido a la presencia de restos de cobre.

La solicitud internacional WO 2009/132206 describe nanopartículas para el suministro de ácidos nucleicos. El documento WO 2009/132206 describe nanopartículas que comprenden un polímero preformado, tal como PVP, un agente de reticulación, un ácido nucleico a encapsular, y 2-75% en peso de un monómero cargado, para obtener nanoobjetos que atrapan al ácido nucleico. Se describe particularmente una lista de agentes de reticulación a usar, comprendiendo esta lista reticuladores degradables, que se pueden degradar en ciertas condiciones de pH. Las reivindicaciones y los ejemplos citan específicamente agentes reticulantes a base de cetales o a base de disulfuros, tales como "dimetacrilato de cetala" o "diacrilato de disulfuro".

La Solicitud US 2007/0031499 describe composiciones de hidrogeles hinchables que son elásticas y flexibles cuando están en estado seco. El hidrogel se ha diseñado y sintetizado con reticuladores degradables junto con reticuladores no degradables, que permiten el hinchamiento retrasado con retención de las propiedades del hidrogel.

Existen esquemáticamente tres tipos de biomateriales reabsorbibles. El primero es un biomaterial que ocupa un espacio vacío o un espacio virtual, y se aplica para la oclusión de vasos y otras cavidades (las naturales o quirúrgicas), defectos tales como arrugas. El segundo tipo es un biomaterial que presenta una función pura como un ejemplo de sistema de suministro de fármacos: suministro local en órganos tales como cerebro (agente antimitótico), ojo (agente antiangiogénico), o cavidades (agente antibiótico o antiinflamatorio en espacios vacíos quirúrgicos). El tercer tipo es un biomaterial que combina la función de una carga espacial con una función de suministro (microesfera de embolización que suministra un agente antimitótico, carga dérmica que contiene un fármaco anestésico o antiinflamatorio).

Las dos funciones que se requieren para biomateriales reabsorbibles que suministran fármacos no son completamente asumidas por los biomateriales reabsorbibles existentes. Aunque presentan individualmente algunas propiedades interesantes, no poseen suficientes de estas propiedades para ser propuestos como un biomaterial implantable de múltiples funciones. Un material ideal debería de hincharse de una forma controlada *in situ* tras el implante, suministrar un fármaco de manera controlada en términos de tiempo y velocidad, y finalmente reabsorberse después de su suministro. Los siguientes ejemplos, se extraen del campo de la embolización y relleno de tejidos, son proporcionados para ilustrar las insuficiencias de los materiales reabsorbibles existentes.

En el campo de la embolización, varios productos presentan individualmente una propiedad interesante. Las esponjas de gelatina son biodegradables tras el implante en tejidos o la inyección en cavidades, conductos o vasos. Se pueden impregnar fácilmente con disolución salina fisiológica y/o medios de contraste. Sin embargo, tras su hidratación pierden su forma y resistencia. Además, hay una gran variabilidad en la velocidad de reabsorción, que está influida por muchos factores tales como la naturaleza, homogeneidad, tamaño, potencial enzimático, y respuesta inflamatoria local. Además, puesto que la masa de gelatina reabsorbible puede variar en grandes proporciones, el tiempo de reabsorción del tapón también tardará consiguientemente un tiempo variable.

Las microesferas de dextrano almidón (Spherex® de Pharmacia; Embocept® de Pharmaceut) son no tóxicas, fácilmente degradables, y se usan especialmente para proporcionar oclusión vascular temporal, principalmente para el tratamiento de tumor cuando se coadministran con fármacos quimioterápicos. Sin embargo, sufren varias limitaciones. La primera de todas, estas microesferas solamente están disponibles en tamaños pequeños, con diámetros por debajo de 100 µm. Tal diámetro pequeño no permite la embolización dirigida a una diana, particularmente para la oclusión proximal. Además, la reabsorción es rápida, con una semivida habitual por debajo de 1 hora, y no se puede predecir de forma exacta puesto que depende de la capacidad enzimática para

reabsorber un volumen dado de microesferas.

Las microesferas secas absorbentes de agua, basadas en copolímeros acrílicos y de PVA, también se han propuesto como implantes hinchables para la embolización (Osuga et al. (2002) J Vasc Interv Radiol. 13:929-34). En una presentación comercial (Quadrasphere®, Biosphere Medical), estas microesferas están bajo una forma seca. Para su uso, se mezclan con disolución salina fisiológica, y/o medios de contraste yodados. En comparación con su tamaño inicial, su tamaño final tras la captación de agua varía según la carga iónica del medio (x2 o x4 en disolución salina y en medio de contraste, respectivamente). Sin embargo, el tamaño final varía demasiado para permitir su volumen final controlado tras el implante, lo que es una seria limitación para su uso. Además, estas microesferas no son reabsorbibles.

En el campo de la reparación y aumento de tejidos blandos, se ha usado un número de productos. Sin embargo, presentan todos ellos algunas desventajas:

El gel de silicona (o aceite de silicona) es fácil de usar. Sin embargo, se ha observado la migración de gotitas de silicona a los tejidos situados por debajo del punto de inyección, por simple gravedad, tras la inyección. También parece que la silicona líquida tiende a migrar a una parte distante del cuerpo, provocando una variedad de problemas fisiológicos y clínicos. De hecho, la silicona es frecuentemente la causa de inflamación crónica, de formación de granulomas, e incluso de reacciones alérgicas tardías. La silicona no es biodegradable, y a menudo se encuentra en el hígado. Por lo tanto, la FDA ha prohibido el uso de silicona líquida en seres humanos.

Las suspensiones de colágeno se han usado muy ampliamente en los últimos diez años. Sin embargo, los resultados han sido bastante decepcionantes, puesto que el colágeno se reabsorbe en 1 a 3 meses. También se debería observar que el colágeno es de origen bovino, y se observan reacciones alérgicas a las proteínas bovinas en aproximadamente 2% de los pacientes. En un intento por resolver estos problemas, se introdujo colágeno reticulado para prolongar los tiempos de tratamiento eficaces hasta aproximadamente seis meses. Sin embargo, todavía ocurren reacciones alérgicas.

Los geles de hialuronato proporcionan una buena alternativa en virtud de su biocompatibilidad y su falta de toxicidad. Además, se usan ampliamente en cirugía ocular. Sin embargo, su rápida capacidad biorreabsorbible (máximo 2 meses) los convierte en ineficaces para uso en cirugía plástica. Adicionalmente, los geles hialurónicos son una fuente de hipersensibilidad aguda o retrasada, y pueden generar respuesta inflamatoria local grave.

También se pueden usar partículas que son biodegradables (PLGA) o no (acrilamida, PMMA, EMA).

Las partículas no biodegradables, tales como microesferas de poli(metacrilato de metilo) (PMMA), son permanentes. Debido a eso, el cuerpo puede montar una respuesta a un cuerpo extraño frente a estos polímeros, y forma una cápsula fibrosa hermética alrededor del material. Adicionalmente, existe riesgo de migración de este material lejos del sitio de inyección.

Las desventajas de partículas biodegradables tales como PLGA son su tendencia a agregarse antes de y/o durante la aplicación clínica, lo que hará difícil su inyección y/o formarán nódulos insolubles duros en el sitio de inyección, provocando edema e hinchamiento y, la mayoría de las veces, requiriendo una intervención médica correctora. Adicionalmente, sufren una respuesta inflamatoria prolongada mientras que tiene lugar la degradación y se liberan las subunidades.

También se conoce el uso de una combinación de material de gel (gel de hialuronato y/o gel de colágeno) que contiene micropartículas (degradables o no). En particular, los productos comerciales conocidos son New-Fill Sculptra® de Sanofi Aventis (micropartículas de ácido poli-L-láctico suspendidas en carboximetilcelulosa sódica, manitol y agua) y Artefill®, Artecoll® de Artes medical (microesferas de poli(metacrilato de metilo) suspendidas en gel de colágeno). Sin embargo, la combinación de gel y micropartículas no resuelve los problemas mencionados anteriormente. El gel portador desaparece del sitio en 1 a 3 meses, y al mismo tiempo la respuesta del hospedante a las micropartículas remanentes compensa la pérdida de efecto de llenado de una manera más permanente. La respuesta del hospedante a un cuerpo extraño mantiene su curso, y termina hasta que un nuevo tejido cicatrizal fibroso *de novo* permanente incorpora el agente de relleno pretendido de estos geles.

Adicionalmente, desde hace muchos años la bibliografía ha establecido, para implantes sólidos, que los crecimientos de tejido en el biomaterial implantado dependen en gran medida de la porosidad del material. Se requieren armazones y/o matrices con porosidad controlada para permitir el crecimiento de células, la difusión de nutrientes y la formación suficiente de redes vasculares. El tamaño medio de poros es un aspecto esencial de los armazones para la ingeniería tisular. Si los poros son demasiado pequeños, las células no pueden migrar hacia el centro del constructo, limitando la difusión de nutrientes y la eliminación de productos residuales. Por el contrario, si los poros son demasiado grandes existe una disminución en la superficie específica disponible, limitando la unión de las células. La permeabilidad de los armazones y de otros constructos tridimensionales usados para aplicaciones de ingeniería tisular es importante ya que controla la difusión de nutrientes hacia dentro, y de desechos hacia fuera, del armazón, así como influye sobre los campos de presión en el constructo

(O'Brien Technol Health Care. 2007; 15(1):3-17).

Para facilitar la inyección de las partículas en agujas que presentan un diámetro pequeño, varios rellenos dérmicos contienen un gel polimérico natural, que se reabsorbe rápidamente tras el implante. Su tiempo de reabsorción es habitualmente homogéneo, y generalmente se produce de forma rápida. Puesto que estos geles representan la parte principal del volumen inyectado (80% en algunos casos), conduce a que los geles no pierdan una gran parte de su efecto de carga. Se afirma que este componente favorece el crecimiento tisular. Sin embargo, puesto que contienen unas pocas materias y presentan un contenido elevado de agua (alrededor de 90%), estos geles ofrecen al cuerpo una estructura, que a menudo es demasiado libre para constituir una matriz para el crecimiento tisular. Por lo tanto, la mayoría de los geles de combinación (gel y partículas) no son realmente eficientes para facilitar el crecimiento tisular entre las partículas o entre los hilos de polímero.

Para preparar armazones sólidos para ingeniería tisular, se han propuesto microesferas por Brown (Brown J Biomed Mater Res B Appl Biomater. agosto 2008; 86B(2):396-406). Ha aplicado una técnica de sinterización con disolvente/no disolvente que crea armazones de microesferas poliméricas porosas adecuados para los fines de la ingeniería tisular con un control sobre la porosidad resultante, diámetro promedio de poros, y propiedades mecánicas. Se examinaron cinco polifosfacenos biocompatibles biodegradables diferentes que muestran temperaturas de transición vítrea desde -8 hasta 41°C, y poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), un polímero degradable usado en un gran número de marcos biomédicos, para estudiar la versatilidad del procedimiento y comparar el procedimiento con la sinterización térmica. Los parámetros tales como sinterización con disolventes/no disolventes, composición de la disolución y tiempo de sumergimiento afectan al procedimiento de sinterización. Los armazones de microesferas de PLGA fabricados con sinterización con disolventes/no disolventes mostraron una porosidad interconectada y un tamaño de poros de 31,9% y 179,1 micrómetros, respectivamente, que fue análoga a la de los armazones de microesferas de PLGA convencionales sinterizados con calor. Los armazones de microesferas de polifosfacenos biodegradables mostraron una porosidad interconectada máxima de 37,6% y un módulo compresivo máximo de 94,3 MPa. La sinterización con disolventes/no disolventes es una estrategia eficaz para sinterizar microesferas poliméricas, con un amplio espectro de temperaturas de transición vítrea, en condiciones ambientales que la hacen una ruta de fabricación excelente para desarrollar armazones de ingeniería tisular y vehículos de suministro de fármacos.

La solicitud de patente WO 2009049230 describe un armazón sólido que incluye una pluralidad de conjuntos de microesferas biocompatibles enlazados juntos mediante una unión parcial de las microesferas en un disolvente o sistema de disolvente de CO<sub>2</sub> subcrítico gaseoso para formar una matriz tridimensional. Los poros de la matriz, definidos mediante y dispuesto entre las microesferas, oscilan desde alrededor de 200 micrómetros hasta alrededor de 1650 micrómetros. Los diferentes conjuntos de microesferas pueden tener diferentes características, tales como naturaleza del polímero, tamaño de partículas, distribución de tamaños de partículas, tipo de agente bioactivo, tipo de combinación de agentes bioactivos, concentraciones de agentes bioactivos, cantidad de agente bioactivo, velocidad de liberación de agentes bioactivos, resistencia mecánica, flexibilidad, rigidez, color, radiotranslucidez, radioopacidad. Un tipo de microesferas se pueden obtener a partir de un polímero biodegradable tal como poli-lactida-co-glicolida o poli(ácido láctico-co-glicólico).

Sin embargo, el diámetro de los espacios porosos situados entre las microesferas en un sedimento de microesfera que presenta una compacidad de 60% es más bien pequeño, alrededor de 13% del diámetro de las microesferas. Significa que en un agrupamiento de microesferas que presentan un diámetro medio de 100 µm, el tamaño del poro entre microesferas es alrededor de 13 µm. Si se considera que los agrupamientos que resultan de una inyección de una suspensión de microesferas presenta una compacidad menor que 60%, se podría considerar que en tales agrupamientos el diámetro de los poros oscila desde 13 µm hasta unas pocas docenas de micrómetros. Tal tamaño de poros entre microesferas no es favorable para el crecimiento tisular en los agrupamientos. El diámetro mínimo de poros para una célula como un macrófago es alrededor de 15 µm. Además, algunas células como preadipocitos se agrandan durante la diferenciación debido a la incorporación de lípidos, y entonces necesitan poros grandes con tamaños de al menos 40 µm (Von Heimburg, Biomaterials. marzo 2001; 22(5):429-38).

El crecimiento de un tejido organizado en un armazón necesita tanto un tamaño grande de poros como una fracción grande de espacios vacíos. La fracción de espacios vacíos (VF) de los sedimentos de las microesferas, que oscila de 60% a 70%, es insuficiente para permitir un llenado eficiente mediante un tejido funcional. Zeltinger ha demostrado que la fracción de espacios vacíos, independientemente del tamaño de poros, fue un determinante importante de la colonización del armazón. Los armazones con 75% VF fueron inadecuados para la formación tisular, mientras que aquellos con 90% VF fueron adecuados para la formación tisular cuando el tamaño de poros fue alrededor de 38 µm (Zeltinger Tissue Eng. octubre 2001; 7(5):557-72). En resumen, los sedimentos/perlas de microesferas naturales obtenidos mediante inyecciones de microesferas en tejidos están muy lejos de ofrecer al crecimiento tisular un tamaño conveniente de poros y una fracción de espacios vacíos suficiente.

Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar un nuevo producto para la reparación y aumento de tejido blando

útil como armazones y/o matriz para el crecimiento tisular.

En la patente nº PCT/EP 2010/063227 se ha propuesto sintetizar polímeros reticulados hinchables y biorreabsorbibles susceptibles de ser implantados. Sin embargo, tras la degradación de estos polímeros, los restos presentes en el cuerpo pueden tener un peso molecular demasiado elevado. Por lo tanto, tienden a acumularse en el riñón del paciente, lo que podría ser perjudicial para su salud.

Además, cuando el polímero se carga con fármacos, es importante ser capaces de controlar a lo largo del tiempo la velocidad de liberación de dicho fármaco. La liberación controlada del fármaco se logra mediante difusión, hinchamiento de la red, o degradación de la matriz polimérica. La carga de fármaco se puede hacer mediante conjugación química o atrapamiento físico, y de este modo los procesos de liberación de fármaco respectivos dependen del tipo de encapsulamiento.

En el fármaco químicamente conjugado, la carga es predecible, puesto que está directamente conectada a la química de las partículas. La liberación debería de ocurrir mediante hidrólisis del enlazador entre la red polimérica y el fármaco. Para controlar la liberación, se podría jugar con la composición química del enlazador. Sin embargo, se ha observado que, para fármacos hidrófobos, la degradación de la red polimérica se podría ralentizar. De hecho, la estructura apolar del fármaco puede disminuir el hinchamiento del polímero, y de este modo habrá menos moléculas de agua en contacto con los grupos hidrolizables del polímero. Además, por la misma razón, la estructura hidrófoba dentro del polímero reducirá considerablemente la liberación.

Para el fármaco atrapado físicamente, la carga se podría hacer mediante adsorción pasiva (hinchamiento del polímero en una disolución del fármaco) o mediante interacción iónica. La eficiencia del encapsulamiento depende principalmente de la compatibilidad entre ambas estructuras y/o de interacciones favorables. En general, el polímero preparado usando el sistema de PLGA muestra una cinética de liberación basada tanto en la erosión como en la difusión. En este tipo de sistema, se observa un estallido inicial o liberación rápida de fármaco. Este efecto de estallido puede dar como resultado efectos secundarios indeseados en pacientes a los que se les han administrado los polímeros. Para obtener una liberación controlada y/o sostenida de los fármacos con microesferas reticuladas de polímero, dos factores principales pueden afectar a la liberación del fármaco: la naturaleza y el grado de reticulación. Para fármacos de bajo peso molecular (típicamente por debajo de 1000 Da), no es fácil jugar con estos dos factores, puesto que la disminución del tamaño de malla de la red polimérica no modificará, o lo hará pobremente, la difusión de moléculas a través de las mallas antes de la degradación del polímero. Al igual que el sistema conjugado covalentemente, el atrapamiento de fármacos hidrófobos reduce el hinchamiento del polímero y puede cambiar la velocidad de degradación del sistema reabsorbible.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención resolver los problemas mencionados.

### Sumario de la invención

La presente invención surge del hallazgo inesperado, por los inventores, de que la presencia de un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico durante la polimerización del polímero descrito en la patente nº PCT/EP 2010/063227, puede reducir el peso molecular del resto obtenido tras la degradación del polímero, sin modificar las propiedades mecánicas del polímero.

El uso de este tipo de monómero durante la polimerización incrementará el número de puntos lábiles en la cadena principal de la red polimérica, y por lo tanto disminuirá el peso molecular del resto obtenido tras la degradación hidrolítica. Esta característica evitará por lo tanto la acumulación indeseada de polímeros en los riñones.

Además, el uso de este monómero para preparar el polímero descrito previamente en la patente nº PCT/EP 2010/063227 no modificará la capacidad del polímero para cargar fármacos, a la vez que mantiene una buena eficiencia y conserva la liberación sostenida de un fármaco de peso molecular bajo, cualquiera que sea el método usado para cargar el fármaco. De hecho, la introducción del fármaco, cualquiera que sea el método usado, no modificará las propiedades del polímero. Así, la presente invención se basa en la conjugación de ambos aspectos, es decir, eficiencia de carga/liberación sostenida acoplado con la conservación de las propiedades iniciales del polímero:

Además, cuando el polímero se proporciona como una partícula esférica, la esfericidad se puede mantener incluso con el hinchamiento.

Además, también se evidenció por el solicitante que en los experimentos con animales realizados en articulaciones del hombro de ovejas, a diferencia de las microesferas de la técnica anterior, los polímeros de las microesferas a base de la invención se incorporaron rápidamente en el tejido sinovial, y que su tiempo de residencia en el sinovio fue al menos de varias semanas (1 mes), haciendo a las microesferas de la invención adecuadas para suministrar fármacos al sinovio durante varias semanas o meses.

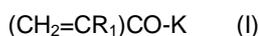
Además, se ha descubierto sorprendentemente que el polímero descrito en el documento PCT/EP 2010/063227, que se obtiene mediante la polimerización descrita en este documento, en la que no se usa el monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico, es útil para la reparación y aumento del tejido blando, puesto que la reabsorción de microesferas obtenidas usando este tipo de polímero no induce ninguna respuesta inflamatoria.

5 También se ha descubierto que este tipo de polímero es también adecuado como una matriz para el crecimiento tisular. De hecho, es fácil preparar una microesfera de este polímero que presente un diámetro y tiempo de reabsorción diferentes, y combinarlos en una única composición para inyección.

10 Sin embargo, a fin de evitar la acumulación en el riñón del resto obtenido tras la reabsorción del polímero, resulta preferido usar un polímero obtenido mediante polimerización en la que se use un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico.

La presente invención se refiere así a un polímero obtenible a partir de la polimerización de:

15 (i) al menos un monómero de fórmula (I)



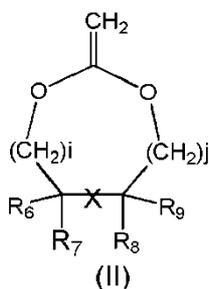
20 en la que:

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

25 -  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  representan independientemente H o un alquilo de  $C_1-C_6$ ;

ii) al menos entre 0,1 y 50% en moles, ventajosamente entre 1 y 30% en moles, más ventajosamente entre 1 y 20% en moles, típicamente entre 1 y 10% en moles, de un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico de fórmula (II):

30



en la que:

35 -  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  representan independientemente H o un grupo arilo de  $C_5-C_7$ , o  $R_6$  y  $R_9$  están ausentes, y  $R_7$  y  $R_8$  forman, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, un grupo arilo de  $C_5-C_7$ ;

40 - i y j representan independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 2, ventajosamente i y j se escogen entre 0 y 1, más ventajosamente  $i = j$ , todavía más ventajosamente,  $i = j = 1$ ;

- X representa O, o X no está presente, y, en este último caso,  $CR_6R_7$  y  $CR_8R_9$  están enlazados vía un enlace sencillo C-C

45 y

(iii) al menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible.

50 En una forma de realización específica de la invención, el polímero definido anteriormente se puede obtener a partir de la polimerización de:

(i) al menos un monómero de fórmula (I)



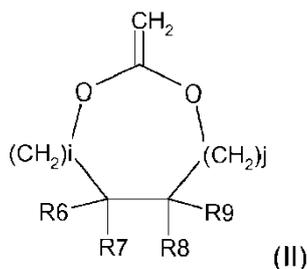
55

en la que:

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

-  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  representan independientemente H o un alquilo de  $C_1-C_6$ ;

ii) al menos entre 1 y 20% en moles, ventajosamente entre 1 y 10% en moles, de un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico de fórmula (II):



en la que:

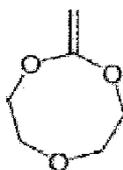
-  $R_6, R_7, R_8$  y  $R_9$  representan independientemente H o un grupo arilo de  $C_5-C_7$ , o  $R_6$  y  $R_9$  están ausentes, y  $R_7$  y  $R_8$  forman, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, un grupo arilo de  $C_5-C_7$ ;

- i y j representan independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 2, ventajosamente i y j se escogen entre 0 y 1, más ventajosamente i = j, todavía más ventajosamente, i = j = 1;

y

(iii) al menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, en el que el reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible es lineal y presenta grupos  $(CH_2=(CR_{10}))_n$  en ambos extremos, en los que  $R_{10}$  representa independientemente H o un alquilo de  $C_1-C_6$ .

En otra forma de realización específica de la invención, el polímero definido anteriormente se puede obtener a partir de la polimerización del al menos un monómero (I), al menos entre 0,1 y 50% en moles, ventajosamente entre 1 y 30% en moles, más ventajosamente entre 1 y 20% en moles, típicamente entre 1 y 10% en moles, de 2-metilen-1,3,6-trioxocano (MTC) de la siguiente fórmula (II):



y dicho al menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible.

Ventajosamente según la invención, el polímero definido anteriormente se puede obtener de la polimerización del al menos un monómero, dicho por lo menos un monómero cíclico, dicho por lo menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, y (iv) además al menos un agente de transferencia de cadena.

A menudo, las especies activas usadas para iniciar la polimerización son muy reactivas y pueden conducir en algunos casos a reacciones secundarias indeseables tales como transferencia de cadena. Esto puede conducir a la producción de ramificaciones cortas o largas, o incluso más problemáticamente a la formación de una reticulación no reabsorbible (Scorah 2006, Polym. Bull. 57, 157-167). Estos cambios estructurales pueden tener efectos adversos sobre la biocompatibilidad del material. Para evitar estas reacciones secundarias, se pueden añadir algunos agentes de transferencia de cadena, ventajosamente en niveles apropiados, a la disolución de monómero sin afectar a la formación de la red. Estas moléculas con una elevada reactividad de transferencia, también denominadas "reguladores", son muy eficientes incluso en concentraciones pequeñas. Además, el uso de al menos un agente de transferencia es una forma adicional para reducir/controlar el peso molecular del resto de la cadena polimérica (Loubat 2001, Polym. Int. 50, 375-380; Odian, G. "Principles of polymerization" 3ª ed., J. Wiley, New York 1991).

Ventajosamente, dicho por lo menos un agente de transferencia se selecciona del grupo que consiste en tioles monofuncionales o polifuncionales, haluros de alquilo, sales o complejos de metales de transición, y otros compuestos que es conocido que son activos en procedimientos de transferencia de cadena mediante radicales libres, tales como 2,4-difenil-4-metil-1-penteno.

5 Particularmente ventajosamente, dicho por lo menos un agente de transferencia de cadena es un tiol cicloalifático, o preferentemente alifático, que presenta típicamente de 2 a alrededor de 24 átomos de carbono, y que presenta o no un grupo funcional adicional seleccionado de los grupos amino, hidroxilo y carboxilo.

10 Los ejemplos de agentes de transferencia de cadena particularmente preferidos son ácido tioglicólico, 2-mercaptoetanol, dodecanotiol y hexanotiol.

Según la invención, dicho por lo menos un agente de transferencia de cadena puede estar presente en la mezcla de reacción en una cantidad de, por ejemplo, desde 0,1 hasta 10%, preferentemente desde 1 hasta 4%, y en particular desde 1,5 hasta 3,5% en moles, con respecto al número de moles de los monómeros monofuncionales.

15 En una forma de realización de la invención, el polímero definido anteriormente se puede obtener a partir de la polimerización del al menos un monómero, dicho por lo menos un monómero cíclico, dicho por lo menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, opcionalmente al menos un agente de transferencia de cadena como se define anteriormente, y al menos otro monómero seleccionado de la lista que comprende:

(i) un monómero que porta fármaco de la siguiente fórmula (IV):



25 en la que:

- $R_{13}$  representa H o un alquilo de  $C_1-C_6$ ;
- 30 -  $L_1$  representa una fracción enlazadora que presenta de 1 a 20 átomos de carbono que comprende una función hidrolizable enlazada al grupo D;
- el grupo D representa un fármaco o un profármaco; y

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



40 en la que:

- $R_{14}$  representa H o un alquilo de  $C_1-C_6$ ;
- M representa un enlace sencillo o una fracción enlazadora que presenta de 1 a 20 átomos de carbono;
- 45 - E representa un grupo cargado, ionizable, hidrófilo, o hidrófobo, que presenta 100 átomos como máximo.

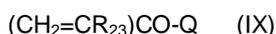
50 En otra forma de realización de la invención, el polímero definido anteriormente se puede obtener a partir de la polimerización del al menos un monómero, dicho por lo menos un monómero cíclico, dicho por lo menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, y el monómero que porta fármaco.

55 En todavía otra forma de realización de la invención, el polímero definido anteriormente se puede obtener a partir de la polimerización del al menos un monómero, dicho por lo menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, dicho por lo menos un monómero cíclico, y dicho por lo menos un monómero cargado, ionizable, hidrófilo, o hidrófobo.

60 Estas formas de realización son ventajosas por cuanto, cuando el polímero de la invención se polimeriza a partir de un monómero que porta fármaco como se define anteriormente, el polímero se puede usar como un sistema de suministro de fármaco. Además, cuando el polímero de la invención se polimeriza a partir de un monómero cargado, ionizable, hidrófilo, o hidrófobo como se define anteriormente, el polímero puede presentar diversas características fisicoquímicas de la superficie, que permiten cargar, es decir, adsorber de forma no covalente, fármacos a suministrar.

65 De este modo, en una forma de realización adicional de la invención, el polímero definido anteriormente se carga con un fármaco o un profármaco o un agente de diagnóstico.

En otra forma de realización de la invención, el polímero definido anteriormente se puede obtener a partir de la polimerización del al menos un monómero, dicho por lo menos un monómero cíclico, dicho por lo menos un reticulador copolímero en bloque, dicho por lo menos un monómero portador de fármaco, opcionalmente dicho por lo menos un monómero cargado, ionizable, hidrófilo, o hidrófobo, y al menos un monómero hidrófilo de la siguiente fórmula (IX):



en la que:

- $\text{R}_{23}$  representa H o un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;
- Q representa un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_{100}$  opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en una función hidroxilo, oxo o amino.

La incorporación en el polímero de la invención del monómero hidrófilo definido anteriormente es ventajosa por cuanto permite modular la liberación del fármaco mediante el polímero de la invención.

La presente invención también se refiere a por lo menos un polímero como se define anteriormente para uso como un producto medicinal destinado ventajosamente para la corrección del envejecimiento de la piel y/o para la curación de heridas y/o para la reconstrucción tisular y/o para la reparación de tejido blando, y/o para el tratamiento de inflamación, cáncer, malformaciones arteriovenosas, aneurisma cerebral, hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia posparto primaria y/o hemorragia quirúrgica y/o para regenerar tejido en seres humanos o animales.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un polímero como se define anteriormente, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada ventajosamente para la administración mediante inyección.

En particular, se refiere a una composición farmacéutica inyectable que comprende

- (a) un polímero según la presente invención que presenta una forma esférica de un diámetro de entre 50 y 500  $\mu\text{m}$  y un tiempo de reabsorción de entre unos pocos días a 3 semanas;
- (b) un polímero según la presente invención que presenta una forma esférica de un diámetro de entre 50 y 500  $\mu\text{m}$  y un tiempo de reabsorción de entre uno a 3 meses;

y

- (c) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ventajosamente, en la composición según la presente invención, las partículas esféricas del polímero (a) y (b) no presentan el mismo diámetro; ventajosamente, el diámetro de las partículas esféricas del polímero (a) está entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , y el diámetro de las partículas esféricas del polímero (b) está entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ .

La presente invención también se refiere a un implante que contiene al menos un polímero como se define anteriormente, o la composición como se define anteriormente.

### Descripción detallada de la invención

#### Copolímero en bloque biorreabsorbible

Como se pretende en la presente memoria, la expresión "biorreabsorbible" significa que el copolímero en bloque se degrada o escinde cuando se administra a un organismo vivo, preferentemente un organismo mamífero, en particular un ser humano. Como se pretende en la presente memoria, "biorreabsorbible" indica que el copolímero en bloque se puede hidrolizar.

Como se pretende en la presente memoria, la expresión "reticulador copolímero" quiere significar que el copolímero contiene un grupo funcional en al menos dos de sus extremos a fin de enlazar juntas varias cadenas poliméricas. Ventajosamente, este grupo funcional contiene un doble enlace.

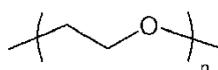
El reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, como se define anteriormente, es lineal, y presenta grupos  $(\text{CH}_2=(\text{CR}_{10}))$ - en ambos extremos, en los que  $\text{R}_{10}$  representa independientemente H o un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ . Preferentemente también, el reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible es un copolímero de dibloques o de tribloques.

Los reticuladores copolímeros en bloque son más ventajosos que el copolímero estadístico, puesto que, en particular si uno de los bloques contiene PEG, presentan tendencia a atraer más moléculas de agua y por lo tanto a ser más fácilmente hidrolizables. Además, es fácil de cambiar el tamaño del bloque y por tanto adaptar la velocidad de biodegradabilidad del polímero según la presente invención en función de su uso pretendido.

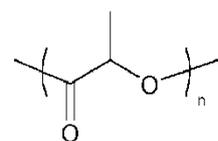
También se prefiere que el bloque del reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible como se define anteriormente se seleccione de los grupos que consisten en polietilenglicol (PEG), poliácido láctico (también denominado polilactida) (PLA), poliácido glicólico (también denominado poliglicolida) (PGA), poliácido láctico-glicólico (PLGA) y poli(caprolactona) (PCL).

Como es bien conocido por el experto en la materia, PEG, PLA, PGA y PCL se pueden representar como sigue, representando n el grado de polimerización:

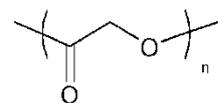
- PEG:



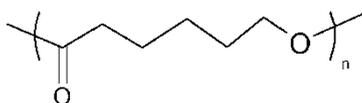
- PLA:



- PGA:



- PCL



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

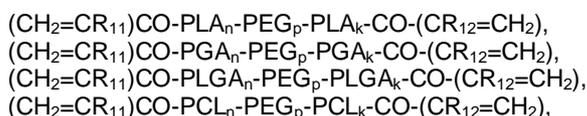
Más preferentemente, el reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible como se define anteriormente es de la siguiente fórmula (III):



en la que:

- $R_{11}$  y  $R_{12}$  representan independientemente H o un alquilo de  $C_1$ - $C_6$ ;
- X e Y representan independientemente PLA, PGA, PLGA o PCL;
- n, p, y k representan respectivamente el grado de polimerización de X, PEG, e Y, siendo n y k independientemente números enteros de 1 a 150, y siendo p un número entero de 1 a 100;
- l representa 0 o 1.

Más preferentemente, el reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible como se define anteriormente es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:





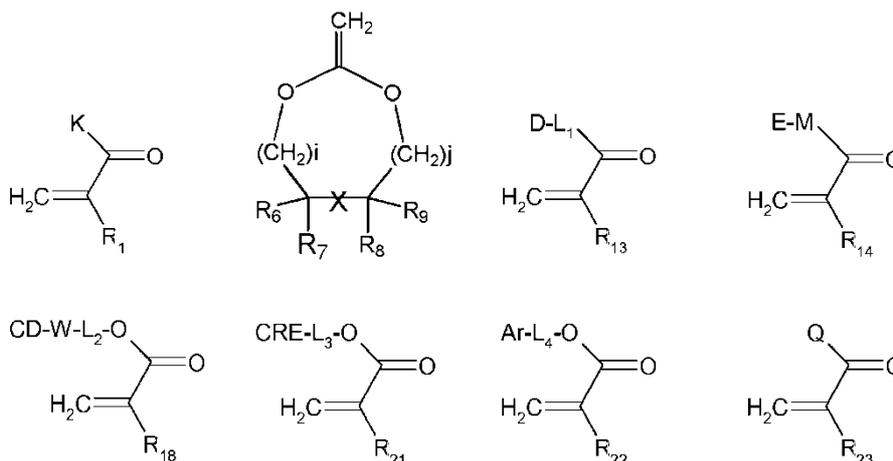
5 en las que  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $n$ ,  $p$  y  $k$  son como se definen anteriormente.

Polímero

10 Como resulta evidente para un experto en la materia, el polímero de la invención es un polímero reticulado biorreabsorbible (es decir, hidrolizable). En particular, el polímero de la invención está constituido por al menos una cadena de monómeros polimerizados como se definen anteriormente que contienen entre 0,1 y 50% en moles, ventajosamente entre 1 y 30% en moles, más ventajosamente entre 1 y 20% en moles, típicamente entre 1 y 10% en moles de enlace de éster procedente del monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico, cuya al menos una cadena está reticulada mediante reticuladores copolímeros en bloque biorreabsorbibles como se definen anteriormente.

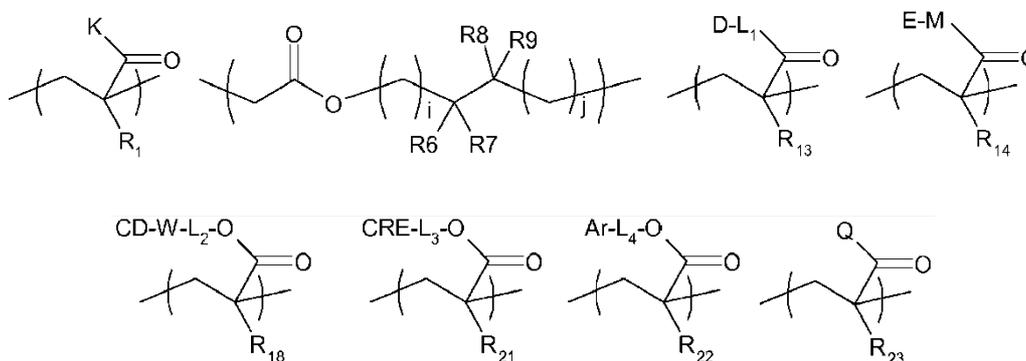
20 Ventajosamente, el polímero de la invención es hinchable, es decir, presenta la capacidad para absorber líquidos, en particular agua. Por lo tanto, este tipo de polímero se denomina hidrogel.

Como resulta asimismo evidente para un experto en la materia, y a título de ejemplo, los monómeros de la invención también se pueden representar como sigue:



25

30 Con la polimerización, los monómeros de la invención se pueden representar entonces como sigue:



35

40 Preferentemente, el monómero de fórmula (I) como se define anteriormente se selecciona del grupo que consiste en acrilato de sec-butilo, acrilato de n-butilo, acrilato de t-butilo, metacrilato de t-butilo, metacrilato de metilo, (metil)acrilato de N-dimetil-aminoetilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminopropilo, (metil)acrilato de t-butilaminoetilo, N,N-dietilaminoacrilato, poli(óxido de etileno) terminado en acrilato, poli(óxido de etileno) terminado en metacrilato, metacrilato de metoxi poli(óxido de etileno), metacrilato de butoxi poli(óxido de etileno), poli(etilenglicol) terminado en acrilato, poli(etilenglicol) terminado en metacrilato, metacrilato de metoxi poli(etilenglicol), metacrilato de butoxi poli(etilenglicol).

Todavía más preferentemente, el monómero de fórmula (I) como se define anteriormente es metacrilato de

poli(etilenglicol) metil éter.

Preferentemente, el monómero cíclico de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en 2-metilen-1,3-dioxolano, 2-metilen-1,3-dioxano, 2-metilen-1,3-dioxepano, 2-metilen-1,3,6-trioxocano, y sus derivados, en particular benzoderivados y derivados sustituidos con fenilo, ventajosamente del grupo que consiste en 2-metilen-1,3-dioxolano, 2-metilen-1,3-dioxano, 2-metilen-1,3-dioxepano, 2-metilen-4-fenil-1,3-dioxolano, 2-metilen-1,3,6-trioxocano y 5,6-benzo-2-metilen-1,3-dioxepano, más ventajosamente del grupo que consiste en 2-metilen-1,3-dioxepano, 5,6-benzo-2-metilen-1,3-dioxepano y 2-metilen-1,3,6-trioxocano.

Además, se prefiere que E se seleccione del grupo constituido por  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}^-$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_3^-$ ,  $\text{PO}_4\text{H}_2$ ,  $\text{PO}_4\text{H}^-$ ,  $\text{PO}_4^{2-}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}\text{R}_{17}^+$ , en los que  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$  y  $\text{R}_{17}$  representan independientemente H o un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ , un grupo arilo de  $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ , un grupo heteroarilo (de 5-30 miembros) que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, un grupo O-arilo de  $\text{C}_5\text{-C}_{20}$  y un grupo O-heteroarilo (de 5-30 miembros), un éter corona, y una ciclodextrina.

Preferentemente, el monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo es un monómero catiónico, ventajosamente seleccionado del grupo que consiste en -(metacriloiloxi)etil fosforilcolina, (met)acrilato de 2-(dimetilamino)etilo, (met)acrilato de 2-(dietilamino)etilo y cloruro de 2-((met)acriloiloxi)etil]trimetilamonio; más ventajosamente, el monómero catiónico es (met)acrilato de dietilamino)etilo. Ventajosamente, el polímero según la presente invención se obtiene usando entre 1 y 30% en moles del monómero catiónico mencionado anteriormente, basado en la cantidad total del monómero, más ventajosamente entre 10 y 15% en moles.

En otra forma de realización ventajosa, el monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo es un monómero aniónico seleccionado ventajosamente del grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de 2-carboxietilo, oligómeros de acrilato de 2-carboxietilo, sal potásica de (met)acrilato de 3-sulfopropilo, e hidróxido de 2-(metacriloiloxi)etil]dimetil-(3-sulfopropil)amonio. Ventajosamente, el polímero según la invención se obtiene usando entre 1 y 30% en moles del monómero aniónico mencionado anteriormente, basado en la cantidad total del monómero, más ventajosamente entre 10 y 15% en moles.

En una forma de realización ventajosa, E es una ciclodextrina, y el monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo presenta la siguiente fórmula (VI):



en la que:

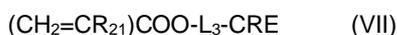
- $\text{R}_{18}$  representa H o un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;
- $\text{L}_2$  representa una fracción enlazadora que presenta de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo;
- W representa un grupo -NH-, -CO-, -NH- $\text{R}_{19}$ -NH-, -CO- $\text{R}_{19}$ -CO- o -triazolil- $\text{R}_{20}$ -, en el que  $\text{R}_{19}$  y  $\text{R}_{20}$  representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;
- CD representa una ciclodextrina.

Ventajosamente, el polímero según la presente invención se obtiene usando entre 1 y 40% en moles, típicamente entre 1 y 20% en moles, del monómero mencionado anteriormente de fórmula (VI), basado en la cantidad total del monómero.

En la presente invención, la ciclodextrina puede ser cualquier ciclodextrina conocida, seleccionada en particular del grupo que consiste en beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina o hidroxipropil-gamma-ciclodextrina. Ventajosamente, es una beta-ciclodextrina.

En las siguientes referencias se proponen ejemplos de estructuras (met)acrílicas que portan un resto de ciclodextrina: Macromol Chem Phys 2009, 210, 2107; Macromol Chem Phys 2010, 211, 245; J polym Sci 2009, 47, 4267.

En otra forma de realización ventajosa, E es un éter corona, y el monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo presenta la siguiente fórmula (VII):



en la que:

- $\text{R}_{21}$  representa H o un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

- L<sub>3</sub> representa una fracción enlazadora que presenta de 1 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo, que se selecciona ventajosamente del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(O-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;
- CRE representa un éter corona.

Ventajosamente, el polímero según la presente invención se obtiene usando entre 1 y 50% en moles, típicamente entre 1 y 20% en moles del monómero mencionado anteriormente de fórmula (VII), basado en la cantidad total del monómero.

En las siguientes referencias se proponen ejemplos de estructuras (met)acrílicas que portan una fracción de éter corona: Polymer 2004, 45, 1467; Macromolecules 2003, 36, 1514.

En todavía otra forma de realización ventajosa, E se selecciona del grupo constituido por un grupo arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>, un grupo heteroarilo (de 5-30 miembros) que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N o S, o un grupo O-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o un grupo O-heteroarilo (de 5-30 miembros), y el monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo presenta la siguiente fórmula (VIII):



en la que:

- R<sub>22</sub> representa H o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- L<sub>4</sub> representa un resto enlazador que presenta de 1 a 20 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, seleccionado ventajosamente del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(O alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;
- Ar representa un arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo (de 5-30 miembros) que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, O-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> o un grupo O-heteroarilo (de 5-30 miembros) que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S.

Ventajosamente, el polímero según la presente invención se obtiene usando entre 1 y 50% en moles, típicamente entre 1 y 30% en moles del monómero mencionado anteriormente de fórmula (VIII), basado en la cantidad total del monómero, más ventajosamente entre 5 y 15% en moles.

Ventajosamente, el monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo de fórmula (VIII) como se define anteriormente se selecciona del grupo que consiste en (met)acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo, (met)acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo, (met)acrilato de etilenglicol fenil éter, metacrilato de bencilo, metacrilato de 9H-carbazol-9-etilo.

También se prefiere que el monómero hidrófilo como se define anteriormente se seleccione del grupo que consiste en (met)acrilamida, (met)acrilato de 2-hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, (met)acrilato de butilo, ácido acrílico, anhídrido acrílico, N-trishidroximetil metacrilamida, mono(met)acrilato de glicerol, (met)acrilato de hidroxipropilo, (met)acrilato de 4-hidroxibutilo.

También se prefiere que L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> y L<sub>4</sub> y M sean la siguiente fórmula:



en las que T y T', idénticos o diferentes, representan una cadena de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo, oxo o amino, U representa una función hidrolizable, tal como una función éster, amida, disulfuro, amino-oxi o anhídrido, y q representa un número entero de 0 a 2 para M y de 1 a 2 para L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> y L<sub>4</sub>.

El polímero de la invención se puede sintetizar fácilmente mediante numerosos métodos bien conocidos por un experto en la materia. A título de ejemplo, los polímeros de la invención se pueden obtener mediante polimerización en suspensión como se describe a continuación y en los Ejemplos.

Una suspensión directa puede transcurrir como sigue: (a) agitando mecánica o manualmente una mezcla que comprende (i) al menos un monómero como se define anteriormente, al menos un monómero cíclico como se define anteriormente, y al menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible; (ii) un iniciador de la polimerización presente en cantidades que oscilan de 0,1 a aproximadamente 2 partes por peso por 100 partes

en peso de los monómeros, y un iniciador radicalico, tal como AIBN; (iii) un tensioactivo en una cantidad no mayor que alrededor de 5 partes en peso por 100 partes en peso de los monómeros, preferentemente no mayor que alrededor de 3 partes en peso, y todavía más preferentemente en el intervalo de 0,5 a 1,5 partes en peso; y (iv) agua para formar una suspensión de aceite en agua; y (b) polimerizar el monómero o monómeros y el reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible.

Una suspensión inversa puede transcurrir como sigue: (a) agitar manual o mecánicamente una mezcla 30 que comprende: (i) al menos un monómero como se define anteriormente, y al menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible; (ii) un iniciador de la polimerización presente en cantidades que oscilan de 0,1 a aproximadamente 2 partes por peso por 100 partes en peso de los monómeros; (iii) un tensioactivo en una cantidad no mayor que alrededor de 5 partes en peso por 100 partes en peso de los monómeros, preferentemente no mayor que alrededor de 3 partes en peso, y todavía más preferentemente en el intervalo de 0,5 a 1,5 partes en peso; y (iv) aceite para formar una suspensión de agua en aceite; y (b) polimerizar los monómeros y el reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible.

### Fármaco

Como se pretende en la presente memoria, el fármaco o profármaco como se define anteriormente puede ser de cualquier tipo y puede estar destinado para la prevención o tratamiento de cualquier enfermedad o alteración y o para disminuir o suprimir el dolor. En particular, es un fármaco o profármaco de bajo peso molecular o un agente biológico pequeño, que presenta ventajosamente un peso molecular por debajo de 5000 Da, típicamente por debajo de 1000 Da. Más ventajosamente, es un fármaco hidrófobo.

En el contexto de la presente invención, el término "profármacos" quiere significar cualesquiera derivados farmacéuticos que se degradan in vivo para producir el fármaco que presenta la actividad terapéutica. Los profármacos son habitualmente (pero no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los fármacos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el fármaco deseado presenta propiedades químicas o físicas que hacen difícil o ineficaz su administración. Por ejemplo, el fármaco deseado puede ser solamente muy poco soluble, puede transportarse pobremente a través del epitelio mucosal, o puede tener una semivida plasmática indeseablemente corta. En Stella, V. J. et al. "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, 112-176, Drugs, 1985, 29, 455-473 y "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 se puede encontrar una discusión adicional sobre profármacos. Los fármacos que presentan un grupo amino se pueden derivar con una cetona o un aldehído, tal como formaldehído, para formar una base de Mannich. Ésta se hidrolizará con cinéticas de primer orden en disolución acuosa. Los derivados de éster farmacéuticamente aceptables de los fármacos, en los que uno o más grupos hidroxilo libres se esterifican en forma de un éster farmacéuticamente aceptable, son particularmente ésteres de profármacos que pueden ser convertibles mediante solvolisis en condiciones fisiológicas en los fármacos que presentan grupos hidroxilo libres.

Preferentemente, cuando se busca una interacción covalente con el polímero de la invención, el fármaco debería ser tal que posea una función reactiva, tal como un grupo carboxilo, hidroxilo, tiol o amino. Por ejemplo, el fármaco puede comprender una funcionalidad ácida (ácido propiónico, ácido carboxílico, o un grupo carboxílico de ácido acético) con una cola lipófila compuesta de derivados arílicos. En este caso, existe una conjugación química con la red polimérica vía enlazamiento degradable. El enlazamiento de las microesferas reabsorbibles de la invención se puede formar a partir de un grupo hidroxilo y un grupo ácido de un fármaco anticanceroso, o un enlazador unido a tal fármaco. Ejemplos de agentes anticancerosos: mitomicina, melfalán, metotrexato, raltitrexed, gemcitabina, doxorubicina, irinotecán; ejemplo de NSAID: ibuprofeno. La introducción de unidades hidrófilas a lo largo de la cadena polimérica usando un monómero hidrófilo de fórmula IX como se describe anteriormente incrementa el porcentaje de liberación de fármaco (Babazadeh, Int J Pharm 316 (2006) 68).

En el fármaco conjugado químicamente, la carga es predecible, puesto que está conectada directamente a la química de las partículas. La liberación se producirá mediante hidrólisis del enlazador entre la red polimérica y el fármaco.

Como se menciona anteriormente, en particular cuando el polímero de la invención se obtiene a partir de la polimerización de al menos un monómero cargado, ionizable, hidrófilo o hidrófobo, el fármaco también se puede cargar sobre el polímero, es decir, se puede adsorber sobre el polímero mediante interacciones no covalentes. Esta forma particular de atrapar fármacos o profármacos se denomina atrapamiento físico. No se impone entonces ningún requisito particular sobre el fármaco o profármaco que se debe cargar.

La carga puede transcurrir mediante numerosos métodos bien conocidos por un experto en la materia, tal como adsorción pasiva (hinchamiento del polímero en una disolución de fármaco) o mediante interacción iónica. La eficiencia del encapsulamiento depende principalmente de la compatibilidad entre ambas estructuras y/o interacciones favorables.

Primer método: Adsorción de fármaco por la microesfera

El polímero según la presente invención, en particular cuando forma microesferas, se comporta composición esponjas secas capaces de absorber pasivamente disoluciones de fármaco mediante hinchamiento.

5 Por ejemplo, el polímero en forma seca, en particular en forma liofilizada, se hincha en una disolución que contiene una cantidad predeterminada del fármaco o del profármaco durante 1 h a 24 h, dependiendo del fármaco; el polímero cargado se lava entonces dos veces con una disolución de cloruro de sodio al 0,9% (p/v).

10 Para mejorar la carga del fármaco, se pueden usar disolventes no acuosos tales como DMF, DMSO, N-metilpirrolidona, dimetiletilamida, éter dimetílico de dietilenglicol, lactato de etilo, etanol y metanol, para facilitar la disolución de los fármacos.

15 Para ajustar el balance hidrófilo/hidrófobo, cuando los fármacos hidrófobos se han de cargar en el polímero, se podría incorporar en la red polimérica un comonomero hidrófilo de fórmula IX como se define anteriormente. Para evitar el incremento del tiempo de degradación, también se podría añadir un reticulador más reactivo (más sensible a la hidrólisis). Por ejemplo, un reticulador más reactivo consiste en aquel preparado en el Ejemplo 1.2 a continuación.

20 Por ejemplo, mediante este método se podrían cargar los siguientes fármacos en el polímero según la invención: sunitinib, ibuprofeno, irinotecán, cisplatino.

Segundo método: interacciones iónicas

25 Varias clases de agentes terapéuticos están cargados positiva o negativamente a pH fisiológico. En este caso, el tipo de polímero presenta un impacto sobre el tipo de fármaco o profármaco que se puede cargar.

30 Si el polímero según la presente invención es aniónico debido al uso de un monómero aniónico de fórmula V como se describe anteriormente, en el que E representa por ejemplo un grupo carboxilato, sulfonato, sulfato o fosfato, el fármaco a cargar debería de ser catiónico, es decir, cargado positivamente a pH fisiológico, tal como doxorrubicina e irinotecán, para lograr eficiencias de asociación o complejación elevadas. Ventajosamente, E representa un grupo carboxilo. De hecho, los grupos carboxilo presentan la capacidad de formar interacciones iónicas fuertes con los candidatos farmacéuticos deseados, debido a que son excelentes dadores de enlaces de hidrógeno.

35 Los polímeros aniónicos, dada su elevada densidad de carga negativa, pueden unir cantidades sustanciales de fármacos catiónicos. El complejo formado puede mejorar, en algunos casos, la estabilidad del fármaco, pero también facilita su liberación de fármaco sostenida. Las capacidades de carga y la liberación del fármaco se evalúan mediante HPLC. El tiempo de degradación de la red polimérica se evaluará como se describe por Vlugt-Wensink et al, biomacromolecules, 2006, 7, 2983-2990.

40 Si el polímero según la presente invención es catiónico debido al uso de un monómero catiónico de fórmula V como se describe anteriormente, el fármaco a cargar debería de ser aniónico, es decir, cargado negativamente a pH fisiológico, para lograr eficiencias de asociación o complejación elevadas. Los ejemplos de fármaco aniónico son ibuprofeno (compuesto de arilpropionato) o foscarnet (análogo de pirofosfato con actividad antivírica).

45 La liberación del fármaco se evalúa mediante HPLC y/o métodos espectroscópicos como UV. La velocidad de degradación de la red polimérica se evaluará como se describe por Vlugt-Wensink et al, biomacromolecules, 2006, 7, 2983-2990.

50 Cualquiera que sea la carga iónica introducida en la red polimérica, el polímero será más blando y se degradará más rápidamente en comparación con su análogo neutro. Puesto que la presencia de entidades iónicas atrae moléculas de agua al interior de la red, deberíamos de añadir una entidad para repelerlas. Tales entidades son monómeros hidrófobos neutros. Los ejemplos de monómeros hidrófobos neutros son metacrilatos de octilo o de dodecilo. También se puede ajustar el porcentaje y la naturaleza del reticulador hidrolizable.

Tercer método: otra interacción no covalente

60 A fin de incrementar la carga de fármaco y controlar la velocidad de liberación de fármaco, un concepto consiste en introducir ciertos restos químicos en la cadena principal del polímero que sean capaces de interactuar con el fármaco vía interacciones no covalentes. Los ejemplos de tales interacciones incluyen interacciones electrostáticas (descritas anteriormente), interacciones hidrófobas, apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , y enlace de hidrógeno, entre otras.

Interacción hidrófoba/interacción hospedante-huésped en la que el hospedante es una ciclodextrina.

En este caso, E será una ciclodextrina, y en particular el monómero tendrá la fórmula IV

- 5 Debido a la cavidad interna hidrófoba de la ciclodextrina, esta molécula puede incorporar parcial o totalmente fármacos o profármacos de bajo peso molecular lipófilos o hidrófobos de tamaño adecuado. La inclusión de tales fármacos o profármacos en la jaula de la ciclodextrina conduce a una ganancia de entropía debido a la formación de un complejo estable. En general, cuanto mayor es la constante de afinidad del fármaco: ciclodextrina, más lenta es la liberación. Esta característica proporciona un sistema adecuado para la liberación sostenida de fármaco (Biomaterials 2009, 30, 1348).

Para la carga de fármaco, más específicamente para fármacos hidrófobos, se han propuesto ciclodextrinas que contienen polímeros (véase, por ejemplo, el documento WO2007072481).

- 15 En las siguientes referencias se proponen ejemplos de estructuras (met)acrílicas que poseen un resto de ciclodextrina: Macromol Chem Phys 2009, 210, 2107; Macromol Chem Phys 2010, 211, 245; J polym Sci 2009, 47, 4267.

20 El polímero según la presente invención se puede cargar usando este método con fármacos hidrófobos de bajo peso molecular como ibuprofeno, indometacina, cumarina, doxorubicina e irinotecán.

Interacción hidrófoba/interacción hospedante-huésped en la que el hospedante es un éter corona.

25 Los éteres corona son compuestos cíclicos que contienen un orificio o cavidad interna. Como tal, su espacio vacío molecular interno puede ser penetrado por diversas especies moleculares. En algunos casos, se identificaron interacciones estabilizantes, específicas, entre la corona y la molécula "compañera", tal como urea. También, los éteres corona pueden sufrir asociación con complejos metálicos (Chulkova, Inorg Chem Commun 2010, 13, 580). De este modo, tales compuestos son útiles como sistemas de suministro de fármacos.

- 30 En las siguientes referencias se proponen ejemplos de estructuras (met)acrílicas que poseen un resto de éter corona: Polymer 2004, 45, 1467; Macromolecules 2003, 36, 1514.

35 El polímero según la presente invención se puede cargar usando este método con agentes quimioterapéuticos tales como 5-fluorouracilo, cisplatino, doxorubicina.

Interacciones  $\pi$ - $\pi$ 

40 El monómero de fórmula IV puede presentar una estructura que permite interacciones  $\pi$ - $\pi$  con el fármaco o profármaco. Este tipo de enlazamiento se da a conocer por Mahmud et al (macromolecules 2006, 39, 9419). En este caso, E se selecciona del grupo constituido por un grupo arilo de C5-C20, un grupo heteroarilo (de 5-30 miembros) que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N o S, un grupo O-arilo de C5-C20 o un grupo O-heteroarilo (de 5-30 miembros). En particular, E se puede escoger del grupo que consiste en benceno, naftaleno, antraceno, tiofeno, aminas aromáticas como piridina, carbazol, porfirina y trifenílenos. Ventajosamente, el monómero tendrá la fórmula (VIII)

45 Los ejemplos de este tipo de monómero son (met)acrilato de 2-(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)etilo, (met)acrilato de 2-hidroxi-3-fenoxipropilo, (met)acrilato de etilenglicol fenil éter, metacrilato de bencilo, metacrilato de naftilo, metacrilato de 9H-carbazol-9-etilo.

- 50 Este polímero se puede cargar con fármacos hidrófobos de bajo peso molecular, tales como 5-fluorouracilo, doxorubicina, indometacina e ibuprofeno.

Enlazamiento de H

55 Los enlaces de H son interacciones no covalentes ideales para favorecer la capacidad de encapsulamiento del fármaco y controlar la liberación del fármaco. Los enlaces de H se forman cuando un dador (D) con un átomo de hidrógeno ácido disponible interacciona con un aceptor (A) que posee pares solitarios de electrones no enlazantes disponibles. La fuerza depende principalmente del disolvente y del número y secuencia de los dadores y aceptores del enlace de H. En la bibliografía se ha dado a conocer una amplia variedad de motivos enlazantes de hidrógeno, que se pueden incorporar fácilmente en estructuras poliméricas.

Cualquiera que sea la elección de la interacción para atrapar el fármaco, la estructura química de la red se ajustará para conservar sus propiedades (comonómero, naturaleza y porcentaje de reticulador).

- 65 Además, se prefiere que el fármaco como se define anteriormente sea un fármaco anticanceroso o un NSAID.

Los ejemplos de NSAID adecuados según la invención comprenden ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, indometacina o naproxeno.

5 Los ejemplos de fármacos anticancerosos adecuados según la invención comprenden mitomicina, melfalán, metotrexato, raltirexed, gemcitabina, doxorubicina, o irinotecán.

10 Más ventajosamente, el fármaco o el profármaco se escoge del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, anestésicos locales, analgésicos, antibióticos, agentes anticancerosos, agentes de regeneración de tejidos, oligosacáridos que presentan ventajosamente un grado de polimerización (DP) de 3 a 10, esteroides, y mezclas de los mismos, ventajosamente del grupo que consiste en lidocaína, bupivacaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ripivacaína, propofol, ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, indometacina, trimacina, dexametasona, naproxeno, mitomicina, melfalán, metotrexato, raltirexed, gemcitabina, tobramicina, doxorubicina, irinotecán, sunitinib, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina C, bacampicilina, succinato de cloranfenicol, éster de succinato de cloranfenicol y cumarina.

15 En una forma de realización particular, el fármaco o profármaco cargado en el polímero según la presente invención está en forma de nanopartículas cargadas con el fármaco o profármaco con un tamaño promedio menor que 1  $\mu\text{m}$ , siendo las nanopartículas nanoesferas o nanocápsulas.

20 En este caso, las nanopartículas cargadas con un fármaco se absorben sobre o se atrapan en la red del polímero reabsorbible según la presente invención para obtener una liberación controlada y/o sostenida de los fármacos.

25 Esta realización se refiere a fármacos o profármacos que presentan una estructura frágil y/o sin ninguna interacción posible con la red polimérica según métodos descritos anteriormente. En primer lugar, el fármaco o profármaco se encapsulará o de otro modo incorporará en nanopartículas a fin de proteger los fármacos o profármacos o facilitar su incorporación en la forma final del polímero y hacer posible obtener una liberación controlada y/o sostenida (prolongada) de los fármacos o profármacos.

30 Las nanopartículas son nanoesferas o nanocápsulas que presentan un tamaño promedio menor que 1  $\mu\text{m}$  cuando se mide mediante dispersión de luz. Pueden tener un núcleo acuoso o un núcleo matricial.

35 Cuando las nanopartículas presentan un núcleo acuoso, se usan para contener un fármaco o profármaco hidrófilo tal como, por ejemplo, 5-fluorouracilo, mitomicina C, bacampicilina, succinato de cloranfenicol. En este caso, la incorporación de los fármacos o profármacos en las nanocápsulas se realiza durante la preparación de las nanopartículas que se preparan en sí mismas mediante el método de doble emulsión (Pharm Res 15(2): 270-5 1998, J Control Release 75(1-2): 211-24, 2001, Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2002; 19(2):99-134)

40 Cuando el fármaco o profármaco es insoluble en agua, tal como, por ejemplo, éster de succinato de cloranfenicol, preferentemente se incorpora en una nanoesfera con un núcleo matricial. En ese caso, la incorporación del fármaco o profármaco se hace durante la preparación de las propias nanopartículas. Las nanopartículas se preparan según métodos conocidos tales como el descrito por Vauthier C, Bouchemal K "Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles" Pharm Res mayo 2009; 26(5):1025-58.

45 El polímero en el que están realizadas las nanopartículas se selecciona preferentemente entre poliácido láctico (polilactida), poliácido glicólico (poliglicolida), copolímeros de lactida-glicolida, copolímeros de lactida-glicolida-poli(etilenglicol), poliolefinas, polianhídridos, copolímeros de bloques biodegradables, poli(ésteres), poli(butirilactona), poli(valerolactona), poli(ácido málico), y generalmente polilactonas y los copolímeros de cada uno de uno o más de estos polímeros.

50 Preferentemente, las nanopartículas están realizadas en copolímeros de lactida-glicolida-poli(etilenglicol).

Estos polímeros forman nanopartículas que contienen o revisten el fármaco o profármaco, o en las que se embebe el fármaco o profármaco, retrasando así la liberación del fármaco o profármaco.

55 A fin de cargar el polímero según la presente invención con las nanopartículas que contienen el fármaco o profármaco, el polímero se verterá en una suspensión de nanopartículas cargadas con el fármaco o profármaco en agua, y la suspensión obtenida se liofilizará.

60 El implante reabsorbible comprende un marcador, tal como un colorante, para controlar su suministro desde una jeringuilla hacia el centro del catéter o de la aguja, o un agente formador de imágenes para su visibilidad en el cuerpo durante o tras la inyección (sulfato de bario, polvo de wolframio o de titanio, compuestos yodados, compuestos paramagnéticos tales como partículas de dextrano-magnetita, derivados de gadolinio, un radionúclido).

Forma del polímero

Preferentemente, el polímero de la invención está en forma de una película, una espuma, una partícula, un conglomerado, un hilo, o una esponja, y muy preferentemente está en forma de una partícula esférica. La partícula esférica es preferentemente una microesfera, es decir, presenta un diámetro al hincharse (es decir, al hidratarse) que oscila de 1 a 5000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente que oscila de 50 a 2500  $\mu\text{m}$ , típicamente de 50 a 1000  $\mu\text{m}$  (para no ser fagocitada y pasar fácilmente a través de pequeñas agujas), más ventajosamente que oscila de 100 a 300  $\mu\text{m}$ , o de 300 a 500  $\mu\text{m}$ , o de 500 a 700  $\mu\text{m}$ , o de 700 a 900  $\mu\text{m}$ , o de 900 a 1200  $\mu\text{m}$ . Las partículas esféricas deberían tener un diámetro suficientemente pequeño para ser inyectadas por agujas o catéteres, en particular un diámetro pequeño de las agujas pero suficientemente grande para evitar la engullición por macrófagos. Las partículas esféricas se pueden inyectar después del hinchamiento. Su hinchamiento también se podría limitar, por ejemplo, hasta alrededor de 50% de su capacidad total de absorción de fluidos, antes de la inyección, a fin de que se hinchen principalmente tras el implante absorbiendo fluidos fisiológicos tales como el fluido de heridas, del medio intersticial o de fluidos sanguíneos.

A fin de hincharlo, el polímero de la invención puede absorber, preferentemente de forma controlada, líquidos, tal como agua, en particular de disoluciones tales como disolución salina fisiológica, disolución de glucosa, plasma, medios de contraste yodados iónicos o no iónicos, medios de contraste a base de óxido de hierro para formación de imágenes mediante resonancia magnética, disoluciones de fármacos, disoluciones amortiguadas, o cualquier líquido apirógeno estéril que sea inyectable en el cuerpo humano o animal y que se usan normalmente en procedimientos de embolización o en operaciones de llenado dérmico o cavidades, o en inyecciones en cavidades naturales tales como espacios intraarticulares, ventrículos cerebrales, espacio subaracnoideo. El polímero de la invención absorbe una cantidad definida y limitada de agua, permitiendo de ese modo, cuando el polímero es una partícula esférica, anticipar el diámetro con el hinchamiento.

Uso farmacéutico y terapéutico del polímero

Ventajosamente, el intervalo que se puede obtener para el polímero de la invención en forma de partículas esféricas lo hace particularmente adecuado para bloquear arteriolas que son detectables mediante angiografía y accesibles mediante navegación a catéteres y microcatéteres. Además, la capacidad del polímero de la invención para absorber medios de contraste, tales como medios de contraste yodados iónicos o no iónicos, medios de contraste a base de óxido de hierro para formación de imágenes mediante resonancia magnética, sulfato de bario, volframio o tántalo, lo hacen particularmente útil como una microesfera radio-opaca.

Ventajosamente también, la reabsorción del polímero de la invención depende de la hidrólisis y no de un mecanismo enzimático. La velocidad de reabsorción se puede así controlar fácilmente modulando el tipo y cantidad de reticulador biorreabsorbible y monómero como se define anteriormente. En particular, debido a la presencia del enlace de éster en la red polimérica, el resto obtenido tras la reabsorción presenta un peso molecular bajo y por lo tanto no se acumula en el riñón del paciente.

Igualmente ventajoso, la reabsorción del polímero de la invención puede oscilar desde unas pocas horas hasta unas pocas semanas, o incluso unos pocos meses, dependiendo del tipo y cantidad de reticulador biorreabsorbible y monómero como se define anteriormente. Además, el polímero de la invención desarrolla solamente una respuesta inflamatoria local limitada al implantarlo, puesto que los productos de degradación del polímero no son tóxicos y se eliminan fácilmente.

La composición farmacéutica definida de este modo contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable, destinado ventajosamente para la administración del fármaco mediante inyección.

Los ejemplos de vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen de manera no limitativa agua para inyección, disolución salina, almidón, hidrogel, polivinilpirrolidona, polisacárido, éster de ácido hialurónico, y plasma. La composición farmacéutica también puede contener un agente amortiguador, un conservante, un agente gelante, un tensioactivo. Ventajosamente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es disolución salina o agua para inyección.

La composición farmacéutica debería tener una viscosidad aceptable para inyección. En particular, podría estar entre 10 y 100 cP, más ventajosamente entre 20 y 30 cP cuando se mide a 25°C con un viscosímetro Couette.

En particular, la composición farmacéutica inyectable comprende

- (a) un polímero según la presente invención, cargado o no cargado con un fármaco, que presenta una forma esférica de un diámetro de entre 50 y 500  $\mu\text{m}$  con el hinchamiento total o limitado, y un tiempo de reabsorción de entre dos días a 3 semanas;
- (b) un polímero según la presente invención cargado o no cargado con un fármaco, que presenta una

forma esférica y un diámetro de entre 50 y 500  $\mu\text{m}$  con el hinchamiento total o limitado, y un tiempo de reabsorción de entre uno a 3 meses; y

- (c) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En particular, los excipientes farmacéuticos pueden ser un hidrogel, por ejemplo que presentan un tiempo de reabsorción de como máximo 1 semana.

Ventajosamente, las partículas de polímero (a) y de polímero (b) presentan la misma densidad.

10 En una forma de realización ventajosa particular, las partículas esféricas del polímero (a) y (b) presentan todas el mismo diámetro con el hinchamiento total o limitado, en particular seleccionado en el intervalo de 100 a 300  $\mu\text{m}$ , o en el intervalo de 300 a 500  $\mu\text{m}$ , más ventajosamente en el intervalo de 100 a 300  $\mu\text{m}$ .

15 La proporción de polímero (a) y (b) en la composición farmacéutica puede estar entre 20 y 80% en peso, ventajosamente entre 40 y 70% en peso, todavía más ventajosamente 60% en peso.

En otra forma de realización ventajosa, la proporción de polímero (a) es idéntica a la proporción de polímero (b) en la composición farmacéutica.

20 En otra forma de realización ventajosa, sus proporciones son diferentes. Por ejemplo, en este caso, su relación respectiva es: polímero (a) entre 60 y 80%, ventajosamente 70% en peso, y polímero (b) entre 20 y 40%, ventajosamente 30% en peso de la cantidad total de polímero (a) + (b).

25 En una forma de realización particular, las partículas esféricas del polímero (a) y (b) no presentan el mismo diámetro. Ventajosamente, el diámetro de las partículas esféricas de polímero (a) está entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , y el diámetro de las partículas esféricas de polímero (b) está entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ .

30 En otra forma de realización ventajosa, las partículas esféricas de polímero (a) no presentan en su totalidad el mismo diámetro. Algunas de ellas presentan un diámetro de entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , y las otras un diámetro de entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ , ventajosamente la mitad de ellas presentan un diámetro de entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , y la otra mitad un diámetro de entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ ,

35 En una composición particular según la presente invención, las partículas esféricas de polímero (a) y las partículas esféricas de polímero (b) presentan todas un diámetro de entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , siendo la proporción de partículas de polímero (a) 70% en peso, mientras que la proporción de partículas de polímero (b) es 30% en peso.

40 En otra composición particular según la presente invención, las partículas esféricas de polímero (a) y las partículas esféricas de polímero (b) presentan todas un diámetro de entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ , siendo la proporción de partículas de polímero (a) 70% en peso, mientras que la proporción de partículas de polímero (b) es 30% en peso.

45 En una composición particular adicional según la presente invención, las partículas esféricas de polímero (a) presentan todas un diámetro de entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , y las partículas esféricas de polímero (b) presentan todas un diámetro de entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ , siendo la proporción de partículas de polímero (a) 50% en peso, mientras que la proporción de partículas de polímero (b) es 50% en peso.

50 En todavía una composición particular adicional según la presente invención, la mitad de las partículas esféricas de polímero (a) presentan todas un diámetro de entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , la otra mitad presentan todas un diámetro de entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ , y las partículas esféricas de polímero (b) presentan todas un diámetro de entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ , siendo la proporción de partículas de polímero (a) 50% en peso, mientras que la proporción de partículas de polímero (b) es 50% en peso.

55 Tras la inyección, esta composición farmacéutica forma un depósito en el sitio de inyección.

60 Estas composiciones son particularmente útiles para rellenar y/o camuflar y/o corregir arrugas, líneas finas, grietas de la piel, depresiones cutáneas, lipodistrofias, hemiatrofia facial, síndrome del segundo arco branquial y/o cicatrices, en particular cicatrices del acné, y/o para suavizar la irregularidad de la piel, y/o como una matriz para cultivo celular y/o para ingeniería tisular. De hecho, una gran parte de las partículas de polímero (a) se reabsorbe rápidamente in situ para promover el crecimiento tisular en el depósito. La reabsorción es progresiva y se desarrolla en tres fases para ayudar al cuerpo a considerar al depósito como una matriz y no como un cuerpo extraño.

65 Tras la inyección, existen tres fases:

5 Durante la fase aguda (unos pocos días), la composición presenta un efecto de aumento de volumen. Hay una captación (controlada) de agua de la composición debido al hinchamiento de las partículas de polímero (a) y, en menor grado, de polímero (b). También hay adsorción de proteínas y adhesión celular en la composición implantada según la presente invención. Durante la segunda fase (que dura semanas o meses), se produce la reabsorción de las partículas de polímero (a), que crea una porosidad del conjunto facilitando su penetración por las células (por ejemplo fibroblastos), comenzando con depósito de colágeno y fibrosis (primera estructura de red). Las partículas de polímero (a) son sustituidas por la fase de colágeno o ácido hialurónico. Estas partículas se diseñan para ser muy flexibles y comportarse como un gel viscoso, facilitando la inyección y la estabilidad de las partículas de polímero (b). La proporción de estas partículas se mantendrá relativamente baja a fin de evitar una respuesta inflamatoria global dirigida contra el depósito. En una tercera fase, durante los siguientes meses, existe una reabsorción de las partículas de polímero (b) que abrirán nuevos canales para la sustitución total mediante crecimiento tisular y su vascularización (crecimiento fibrovascular).

15 Debido a este tipo de composición, la porosidad del depósito obtenido tras la inyección aumenta a lo largo del tiempo adicionalmente hasta la reabsorción del polímero según la presente invención. La velocidad y la importancia de la reabsorción son controladas por el polímero usado para la preparación de la composición, y por lo tanto por su tiempo de reabsorción. El tiempo de la reabsorción depende del tipo de monómero usado para la preparación del polímero, y en particular del tipo y cantidad del reticulador.

20 Por lo tanto, el polímero según la presente invención permite la obtención de una suspensión inyectable de una combinación de microesferas reabsorbibles que presentan diversos tamaños y tiempos de reabsorción para producir, de una manera controlada in situ tras el implante, un almacén o matriz tisular, que se transforma mediante reabsorción en una estructura porosa diseñada para ser colonizada por un crecimiento tisular.

25 Las propiedades de la estructura porosa (tamaño y conexión de los poros, tiempo de aparición) se diseñan controlando varios factores: naturaleza de microesferas reabsorbibles, proporciones de las diferentes microesferas reabsorbibles asociadas en la suspensión, tamaños de las diferentes microesferas reabsorbibles.

30 A fin de incrementar el crecimiento tisular, el polímero según la presente invención se puede cargar con fármacos como se describe anteriormente. Ventajosamente, estos fármacos se pueden escoger de factores proangiogénicos de bajo peso molecular, en particular se pueden escoger del grupo que consiste en prostaglandinas (PGE1, PGE2, PGF) y tiroxina (Lei, 121-132, 2004, Basic Research in Cardiology).

35 Ventajosamente, los factores proangiogénicos se escogen del grupo que consiste en oligosacáridos obtenidos de ácido hialurónico, compuestos de entre 3-10 disacáridos (Selvin, 58-68, 2007, Matrix biology).

40 Para apoyar la adhesión y crecimiento celulares, se pueden injertar en el polímero péptidos que potencian la adhesión y diseminación celulares. Ventajosamente, los ligandos se escogen del grupo que consiste en el motivo TGD identificado en moléculas extracelulares (fibronectina), péptidos IKVAV, YIGSR y RNIAEIIKDI deducidos de laminina (Tessmar y Göpferich, 274-291, 2007, Advanced Drug Delivery Reviews), o péptidos que se unen a proteoglicanos, que consisten en la secuencia XBBXB y XBBBXXBX, en la que B es un aminoácido básico y X es un aminoácido hidropático como dominios de unión a heparina potenciales que se unen a proteoglicanos de la superficie celular (Rezania y Healy, 19-32, 1999, Biotechnol Prog). Un ejemplo de péptido que se une a proteoglicano es el motivo FHRRIKA. La forma más fácil de incorporar las secuencias de adhesión es la modificación de los pequeños péptidos con derivados de ácido acrílico que contienen dobles enlaces (Tessmar y Göpferich, 274-291, 2007, Advanced Drug Delivery Reviews, Hern et Hubbell, 266-276, 1998).

45 El polímero según la presente invención es particularmente adecuado para la preparación de la composición farmacéutica como se describe anteriormente, en particular para su uso para rellenar y/o camuflar y/o corregir arrugas, líneas finas, grietas de la piel, depresiones cutáneas, lipodistrofias, hemiatrofia facial, síndrome del segundo arco branquial y/o cicatrices, en particular cicatrices del acné, y/o para suavizar la irregularidad de la piel, y/o como una matriz para cultivo celular y/o para ingeniería tisular. Sin embargo, incluso si es menos adecuado, el polímero descrito en el documento PCT/EP 2010/063227 también se puede usar para este tipo de aplicación, y para preparar una composición farmacéutica como se describe anteriormente.

50 La presente invención se refiere a un implante, en particular para el implante en tejidos, ventajosamente tejido facial, en particular tejidos blandos, espacios anatómicos internos, tales como peritoneo y espacios meníngeos, cavidades del cuerpo, conductos y vasos, que contiene la composición como se describe anteriormente o el polímero según la presente invención.

55 Dependiendo del tipo de la aplicación terapéutica o cosmética pretendida, el sitio de aplicación es diferente. Si la aplicación pretendida se refiere a la cara, el implante se inyecta en el tejido blando, en particular subcutánea o intradérmicamente.

Si el implante se inyecta en el tejido, puede incrementar el volumen tisular.

En una forma de realización particular, la composición farmacéutica comprende el polímero de la invención en una forma seca, tal como una forma liofilizada.

5

La composición farmacéutica de la invención y/o el polímero según la presente invención se usará preferentemente en el marco de la embolización, en particular para la embolización de la arteria uterina (UAE) o para hemostasis. En la embolización, el polímero de la invención no necesita comprender fármacos o estar cargado con fármacos. También se puede usar en el tratamiento de malformaciones arteriovenosas, aneurisma cerebral, hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia posparto primaria y/o hemorragia quirúrgica

10

La composición farmacéutica de la invención también se usa preferentemente para tratar cáncer. En este caso, el tratamiento se puede producir mediante embolización, en particular mediante embolización repetida, y/o mediante suministro de fármacos o profármacos anticancerosos comprendidos en el polímero de la invención o cargados en el polímero de la invención. En particular, el cáncer de interés se escoge del grupo que consiste en lesiones hepáticas, típicamente carcinoma hepatocelular (HCC), lesiones renales y/o fibroides uterinos. En estos casos, la composición farmacéutica se puede inyectar ventajosamente en el sitio tumoral mediante inyección directa intra- o peritumoral, o por medio de cateterización selectiva y embolización.

15

20

Además, la composición farmacéutica de la invención se puede usar preferentemente para prevenir o tratar inflamación. En este caso, se prefiere que el polímero de la invención comprenda NSAIDs o esté cargado con NSAIDs. En particular, la composición farmacéutica de la invención es particularmente adecuada para prevenir o tratar inflamación asociada con:

25

- cavidades articulares, tendones, cartílago, y defectos óseos;
- cavidades operativas tras cirugía del cerebro, en hueso maxilar tras la extracción de dientes, en hueso tras resecciones, en hígado o riñón tras resección quirúrgica de tumor;

30

- músculos, en particular en casos de miositis o ruptura;
- cavidades del fluido cerebroespinal en el sistema nervioso central;

35

La presente invención también se refiere a la utilización del implante como se describe anteriormente, del polímero según la presente invención o de la composición como se describe anteriormente para llenar y/o camuflar y/o corregir arrugas, líneas finas, grietas de la piel, depresiones cutáneas, lipodistrofias, hemiatrofia facial, síndrome del segundo arco branquial y/o cicatrices, en particular cicatrices del acné, y/o para suavizar la irregularidad de la piel, y/o como una matriz para cultivo celular y/o para ingeniería tisular.

40

También se refiere al implante como se describe anteriormente, o al polímero según la presente invención, o a una composición como se describe anteriormente, para su utilización como un medicamento, destinado ventajosamente a la prevención del envejecimiento de la piel y/o para la curación de heridas y/o para la reconstrucción tisular y/o para la reparación del tejido blando, para regenerar tejido en un animal, en particular en seres humanos. Sin embargo, incluso si es menos adecuado, el polímero descrito en el documento PCT/EP 2010/063227 también se puede usar para este tipo de aplicación

45

50

En un aspecto particular de la invención, es posible usar el polímero y/o la composición y/o el implante según la invención como una matriz para cultivo celular, con aplicaciones en particular en cirugía cosmética, dermatología, reumatología y gastroenterología. Realmente, el polímero reabsorbible según la invención, en particular en forma de la composición como se describe anteriormente, es un buen sustrato tridimensional para apoyar el crecimiento de diversos tipos de células. Sin embargo, incluso si es menos adecuado, el polímero descrito en el documento PCT/EP 2010/063227 también se puede usar para este tipo de aplicación

55

En cirugía cosmética, es posible citar aplicaciones para implantes para el llenado de arrugas o de oquedades.

60

En dermatología, se puede usar para curar heridas crónicas: como una matriz, hace posible el desarrollo tangencial del proceso de curación y la prevención de germinación en el caso de curación hipertrófica.

65

En reumatología y ortopedia, la utilización del polímero y/o la composición y/o el implante según la invención como una matriz para el cultivo celular es particularmente adecuado para la reparación del cartílago mediante condroinducción.

65

Con respecto a las aplicaciones del polímero y/o la composición y/o el implante según la invención como un sustrato tridimensional para el crecimiento celular de células autólogas, es particularmente adecuado para

reparar armazones implantables manipulados mediante ingeniería tisular para reconstrucción de hueso, cartílago, piel y otros órganos. Sin embargo, incluso si es menos adecuado, el polímero descrito en el documento PCT/EP 2010/063227 también se puede usar para este tipo de aplicación

5 El polímero y/o la composición y/o el implante según la presente invención también se pueden usar para una variedad de procedimientos de reparación y aumento de tejidos blandos, en particular en el tejido facial, tal como, por ejemplo, camuflaje de cicatrices, llenado de depresiones, suavizado de irregularidades, corrección de asimetría en hemiatrofia facial, síndrome del segundo arco branquial, lipodistrofia facial, y camuflaje de arrugas relacionadas con la edad. Se pueden usar en cirugía reconstructiva para restaurar la forma y/o función de tejidos  
10 blandos alterados por la edad, trauma, enfermedad, u otro defecto. También pueden sustituir la pérdida de grasa facial (lipoatrofia), por ejemplo, para proporcionar volumen en áreas de los tejidos blandos del paciente que sufren de pérdida de grasa, colágeno o músculo por razones de envejecimiento o enfermedad. Sin embargo, incluso si es menos adecuado, el polímero descrito en el documento PCT/EP 2010/063227 también se puede usar para este tipo de aplicación

### 15 Definición

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado, que presenta el número de átomos de carbono como se indica. Por ejemplo, la  
20 expresión "alquilo de C<sub>1-6</sub>" incluye grupos alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. A título de ejemplo no limitativo, los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. En un aspecto de la presente invención, los intervalos de grupos alquilo son: alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-5</sub>, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alquilo de C<sub>1-3</sub> y alquilo de C<sub>1-2</sub>.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático insaturado monovalente que presenta uno, dos, o tres anillos, que puede estar condensado o puede ser bicíclico. En un aspecto de la presente invención, el término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático que contiene 5 o 6 átomos de carbono, un sistema anular bicíclico o condensado aromático que contiene 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, o un sistema anular tricíclico aromático que contiene hasta 10 átomos de carbono. A título de ejemplo  
30 no limitativo, los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, bifenilo, antraceno, tiofenilo. En un aspecto de la presente invención, los intervalos de grupos arilo son: arilo de C<sub>5-20</sub>, arilo de C<sub>5-10</sub>, arilo de C<sub>5-8</sub> y arilo de C<sub>6-7</sub>.

La expresión "heteroarilo (de 5-30 miembros)" se refiere a radicales heterocíclicos aromáticos insaturados monovalentes que contienen 5 a 30 miembros, que presentan uno, dos, tres o más anillos que contienen al  
35 menos un heteroátomo, en particular O, N o S, ventajosamente dos heteroátomos, en particular 3 heteroátomos, que pueden estar condensados o bicíclicos. De forma adecuada, el término "heteroarilo" comprende restos heteroarílicos que son sistemas anulares monocíclicos aromáticos que contienen cinco miembros de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que contienen opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales, un anillo monocíclico aromático que presenta seis miembros de los cuales uno, dos o tres miembros  
40 son un átomo de N, anillos bicíclicos o condensados aromáticos que presentan nueve miembros de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que contienen opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales, o anillos bicíclicos aromáticos que presentan diez miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N. A título de ejemplo no limitativo, los grupos heteroarilo adecuados incluyen furanilo, piridilo, ftalimido, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pironilo, pirazinilo,  
45 tetrazolilo, tionaftilo, benzofuranilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, azaindolilo, benzopirano, cumarinilo, isocumarinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, tiazolilo, isoxazolilo, isoxazonilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazilcarbazol, porfirina, trifenilenos y piridazilo, ventajosamente piridina, carbazol, porfirina, trifenilenos.

### 50 **Ejemplos**

#### **Ejemplo 1**

##### 1. Síntesis del reticulador biorreabsorbible mediante el método de HEMA/PEGMA:

##### 55 - Primera etapa:

En un Schlenk seco que contiene una barra agitadora magnética se disolvió lactida (2,22 g; 0,0154 moles) y metacrilato de hidroxietilo (0,75 ml; 0,0062 moles) en 5 ml de tolueno bajo nitrógeno. La reacción se inició  
60 introduciendo una disolución toluénica de Sn(Oct)<sub>2</sub> (8 mg) en el sistema anterior. Después de 20 h a 90°C, se añadieron 5 ml de cloroformo para diluir la mezcla de reacción, y el polímero formado se purificó precipitando en un gran volumen de éter de petróleo. Rendimiento 94%.

65 RMN <sup>1</sup>H en CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>: 1,53 (m, CH<sub>3</sub>, PLA), 1,91 (s, CH<sub>3</sub>, metacrilato), 4,38 (m, CH<sub>2</sub>, HEMA), 5,17 (m, CH, PLA), 5,65-6,10 (m, CH<sub>2</sub>=C).

- Segunda etapa:

El polímero formado en la primera etapa se modificó posteriormente mediante el grupo hidroxilo al final de la cadena de PLA al hacerlo reaccionar con cloruro de metacrilóilo. El polímero preformado (1,07 mmoles de grupo OH, 1 eq.) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2,5 ml) en un matraz de tres bocas equipado con un agitador magnético y un embudo de goteo. El contenido del matraz se enfrió hasta 0°C, y se añadió trietilamina (1,5 eq.; 0,0016 moles). La disolución se agitó, y entonces se añadió gota a gota cloruro de metacrilóilo (1,5 eq.; 0,0016 moles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) a la disolución. La agitación se continuó 1 h a 0°C, y después una noche a temperatura ambiente. La sal de trietilamina se eliminó mediante filtración, y el polímero se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo. Rendimiento: 95%.

RMN <sup>1</sup>H en CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>: 1,53 (m, CH<sub>3</sub>, PLA), 1,91 (m, CH<sub>3</sub>, metacrilato), 4,39 (m, CH<sub>2</sub>, HEMA), 5,17 (m, CH, PLA), 5,65-6,16 (m, CH<sub>2</sub>=C).

2. Síntesis del reticulador biorreabsorbible mediante el método de PEG:- Primera etapa:

En un Schlenk seco que contiene una barra agitadora magnética, se hizo reaccionar el PEG600 (10 g; 0,0167 moles) con d,l-lactida (7,2 g; 0,05 moles) y glicolida (5,8 g; 0,05 moles) durante 20 h a 115°C usando como catalizador octoato estannoso (114 mg) bajo argón. Después, el polímero se disolvió en cloroformo, se precipitó en un gran volumen de éter de petróleo/éter dietílico (50/50), y después en éter de petróleo puro.

RMN <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>: 1,55 (m, CH<sub>3</sub>, PLA), 3,64 (m, CH<sub>2</sub>, PEG), 4,25 (m, CH<sub>2</sub>, PEG), 4,80 (m, CH<sub>2</sub>, PGA), 5,20 (m, CH, PLA)

- Segunda etapa:

El polímero formado en la primera etapa se modificó posteriormente a través de los grupos hidroxilo en el extremo de PLGA haciéndolo reaccionar con anhídrido metacrílico. En una reacción típica, el polímero preformado (4,91 g) se disolvió en acetato de etilo desgasificado (25 ml) en un tubo Schlenk seco equipado con un agitador magnético. El contenido del matraz se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota anhídrido metacrílico (3,3 ml; 0,022 moles) a la disolución bajo un caudal de argón. La agitación se continuó 1 h a 0°C, y después 6 h a 80°C. Tras enfriar, el polímero se precipitó tres veces en un gran volumen de éter de petróleo.

RMN <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>: 1,56 (m, CH<sub>3</sub>, PLA), 1,94 (m, CH<sub>3</sub>, metacrilato), 3,63 (m, CH<sub>2</sub>, PEG), 4,29 (m, CH<sub>2</sub>, PEG), 4,80 (m, CH<sub>2</sub>, PGA), 5,20 (m, CH, PLA), 5,64-6,15 (m, CH<sub>2</sub>=C)

Se ha sintetizado una serie de reticuladores biorreabsorbibles variando el peso molecular del PEG, y la longitud y la composición química del segmento reabsorbible (Tabla 1).

Tabla 1. Reticuladores reabsorbibles

Código	PEG (g.mol <sup>-1</sup> )	Lact/glic (% en moles)	PD <sub>segmento reabs*</sub>
EG-PLGA <sub>12</sub>	44	50/50	12
TEG-PLGA <sub>12</sub>	176	50/50	12
TEG-PLGA <sub>20</sub>	176	50/50	20
TEG-PLA <sub>12</sub>	176	100/0	12
PEG <sub>13</sub> PLGA <sub>12</sub>	600	50/50	12
PEG <sub>13</sub> PLA <sub>12</sub>	600	100/0	12
PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub>	1000	50/50	12
PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>8</sub>	1000	50/50	8
PEG <sub>13</sub> PLA <sub>12</sub>	1000	100/0	12
PEG <sub>13</sub> PCL <sub>6</sub>	600	PCL100	6

\*: grado de polimerización del segmento reabsorbible de reticuladores reabsorbibles

45 **Ejemplo 2**Síntesis de 2-metilen-1,3-dioxepano (MDO):

La síntesis se llevó a cabo usando un método modificado descrito previamente por Undin y col. (J PolymSci: Part A 48, 4965-4973-2010).

Etapa 1. Se pesó una relación molar 1:1 de 1,4-butanodiol y acetal dietílico de bromoacetaldehído en un matraz de fondo redondo junto con Dowex 50 (2,5 g de Dowex 50/mol de monómero). El matraz de reacción se ajustó con una columna vigreux de 10 cm, y se calentó hasta 100°C a presión reducida. La reacción se detuvo cuando

no se separó más etanol por destilación. El producto se purificó mediante destilación a vacío a 100°C. Rendimiento: 60%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,88 (t, 1 H, CH), 3,93-3,62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O), 3,30 (d, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 1,70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O).

5 Etapa 2. 2-(bromometil)-1,3-dioxepano (premonómero) se disolvió en 1/3 THF (3,2 ml de THF anhidro/g de premonómero). Se suspendió terc-butóxido de potasio (2 equivalentes en moles comparado con premonómero) y Aliquat 336 (2% en moles comparado con premonómero) en 2/3 THF en un matraz de fondo redondo, con una barra agitadora magnética, y se enfrió hasta 0°C. La disolución de premonómero en THF se añadió gota a gota.

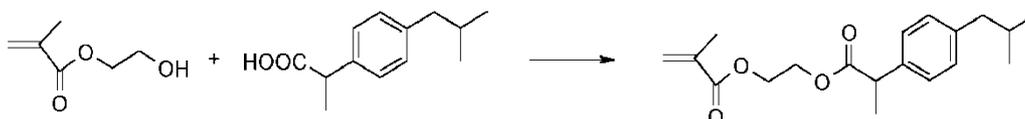
10 La reacción se dejó transcurrir a 0°C durante 3 h y a 25°C durante 12 h. Tras eliminar el residuo sólido mediante centrifugación, el disolvente se eliminó, y el producto se purificó mediante destilación a vacío a 50°C. Rendimiento: 57%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,92 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O), 3,44 (s, 2H, =CH<sub>2</sub>), 1,73 ppm (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O).

### 15 Ejemplo 3

#### Síntesis de monómeros de ibuprofeno:

##### 1. HEMA-iBu:

20 Se llevó a cabo la siguiente reacción:



25 En un matraz de fondo redondo que contiene una barra agitadora magnética, se solubilizó ibuprofeno (0,34 g; 1,65 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,01 g; 0,09 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (4 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió secuencialmente a 0°C metacrilato de hidroxietilo (0,21 g; 1,65 mmoles) y una mezcla de dioxolixilcarbodiimida (0,34 g; 1,65 mmoles) disuelta en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Tras hacer reaccionar 24 h a 0°C, la mezcla se filtró, y el producto bruto se purificó en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 2/1).

30 Caracterización mediante RMN <sup>1</sup>H en CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>: 0,88 (d, CH<sub>3</sub>, isopropilo), 1,43 (d, CH<sub>3</sub>-CH, ibuprofeno), 1,85 (m, CH<sub>3</sub>, metacrilato + CH-iPr, ibuprofeno), 2,44 (d, CH<sub>2</sub>-fenilo, ibuprofeno), 3,75 (q, fenil-CH-COO-, ibuprofeno), 4,31 (m, CH<sub>2</sub>, HEMA), 5,59-5,98 (m, CH<sub>2</sub>=C), 7,16 (dd, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

##### 35 2. GMA-iBu

Se llevó a cabo la siguiente reacción:



40 Se disolvieron metacrilato de glicidilo (1,348 g; 9,5 mmoles), ibuprofeno (1,955 g; 9,5 mmoles), hidroquinona (0,2 g) y piridina (2 ml) de DMF. La mezcla se agitó a vacío a 40°C durante 6 h. Después, la mezcla se enfrió y se vertió en una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La fase orgánica se extrajo tres veces mediante acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/ciclohexano: 1/5). Rendimiento: 40%.

45 Caracterización mediante RMN <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>: 0,89 (d, CH<sub>3</sub>, isopropilo), 1,51 (d, CH<sub>3</sub>-CH, ibuprofeno), 1,85 (m, CH-iPr, ibuprofeno), 1,94 (s, CH<sub>3</sub>, metacrilato), 2,45 (d, CH<sub>2</sub>-fenilo, ibuprofeno), 3,75 (q, fenil-CH-COO-, ibuprofeno), 4,08-4,19 (m, CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>), 5,60-6,12 (m, CH<sub>2</sub>=C), 7,16 (dd, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

### 55 Ejemplo 4

#### Síntesis de hidrogeles reabsorbibles:

##### 1. en disolvente orgánico

El reticulador reabsorbible PEG<sub>22</sub>PLGA<sub>12</sub> (5% en moles) se disolvió en 1 ml de tolueno y se desgasificó bajo

nitrógeno. A esto se añadieron metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter Mw 300, 2-metilen-1,3-dioxepano y hexanotiol (3% en moles/mol de PEGMA). Se disolvió 1% en moles de AIBN en 1 ml de tolueno, y se añadió a la disolución de monómeros. La mezcla se calentó a 80°C durante 8 h. Tras enfriar, el polímero se lavó dos veces con acetona, y después con agua destilada.

5 Se colocaron discos de hidrogel (7 mm de grosor y 21 mm de diámetro) en un vial de vidrio que contiene 50 ml de NaOH 0,1N a 37°C con agitación hasta degradación total (ausencia de residuo sólido). Después de una noche, el contenido se dializó frente a agua Milli-Q (corte de peso molecular de 100-500 Da, para eliminar ácido láctico, ácido glicólico y sales), y se liofilizó. El peso molecular del polímero residual se determinó mediante cromatografía de exclusión de tamaños tras la metilación de los grupos carboxílicos (Tabla 2).

Tabla 2. Hidrogeles preparados en tolueno

	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (% en moles)	PEG300MA (% en moles)	MDO (% en moles)	Mn de los productos de degradación (kDa)
G#1	5	95	0	61
G#2	5	90	5	31
G#3	5	85	10	24
G#4	5	75	20	6
G#5	5	65	30	4
G#6	5	55	40	4

15 La adición del monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico, incluso en un porcentaje bajo, reduce el peso molecular de la cadena de polímero residual. Tras la degradación, es importante observar que, cualquiera que sea el porcentaje de MDO usado, todas las cadenas de metacrilato en los productos de degradación presentan pesos moleculares relativamente bajos, en el intervalo de 4-30 kDa, que es menor que el intervalo de pesos moleculares que conduce a la acumulación en el sistema circulatorio.

## 20 2. en disolvente acuoso G#7

El reticulador reabsorbible PEG<sub>22</sub>PLGA<sub>8</sub> (0,33 g, 0,2 mmoles) se disolvió en 3 ml de agua destilada y se desgasificó bajo nitrógeno. A esto se añadieron metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter Mw 475 (1,8 g, 3,8 mmoles), 2-metilen-1,3-dioxepano (0,023 g, 0,2 mmoles), tetrametiletildiamina (12 µl) y ácido tioglicólico (10 mg). Se disolvieron 180 mg de peroxodisulfato de amonio en 0,2 ml de agua destilada, y se añadieron a la disolución de monómeros. La mezcla se calentó a 40°C durante 30 min. Tras enfriar, el polímero se lavó con agua destilada y se liofilizó.

30 Los discos de hidrogel G#7 (4 mm de grosor y 10 mm de diámetro) colocados en un vial de vidrio que contiene 10 ml de NaOH 0,1 N se degradaron totalmente (ausencia de residuo visible) en 10 min.

## Ejemplo 5

### 35 Microesferas reabsorbibles:

#### 1. Preparación de microesferas reabsorbibles

Una disolución acuosa al 0,5% de polialcohol vinílico hidrolizado al 88% (120 ml) que contiene 3% de NaCl se introdujo en un reactor de 250 ml, y se dejó reposar bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero, que contiene metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter, 2-metilen-1,3-dioxepano, reticulador reabsorbible, agente de transferencia de cadena (3% en moles/mol de PEGMA) y 1% en moles de AIBN solubilizado en 7,5 ml de tolueno, se desgasificó burbujando nitrógeno a través de la disolución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase acuosa a 80°C y se agitó durante 8 h. La mezcla se filtró en caliente y se lavó con acetona y agua. Después, las perlas se liofilizaron.

Se ha sintetizado una serie de microesferas reabsorbibles variando la naturaleza del reticulador, el monómero de PEG y el porcentaje de MDO (Tabla 3).

50 Tabla 3. Microesferas reabsorbibles: Velocidad de degradación, y Mn de los productos de degradación

	Reticulador (% en moles)	PEGMA (% en moles)	MDO (% en moles)	Pérdida de peso <sup>a,b</sup>	Mn (kDa) <sup>c</sup>
MS#1	PEG <sub>13</sub> PLGA <sub>12</sub> (3%)	DEGMA - 97%	0	23% en 1 mes 100% en 4 meses	
MS#2	PEG <sub>13</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	PEGMA300 - 95%	0	20% en 8 h 80% en 24 h	

MS#3	PEG <sub>13</sub> PLA <sub>12</sub> (5%)	PEGMA300 - 95%	0	80% en 4 días 100% en 7 días	
MS#4	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	PEGMA300 - 95%	0	26% en 8 h 100% en 24 h	55
MS#5	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	PEGMA300 - 92,5%	2,5	100% en 24 h	46
MS#6	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	PEGMA300 - 90%	5	100% en 24 h	
MS#7	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	PEGMA300 - 85%	10	100% en 24 h	
MS#8	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	PEGMA300 - 75%	20	100% en 24 h	27
MS#9	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	PEGMA300 - 65%	30	100% en 48 h	15

<sup>a</sup> PBS, pH 7,4 a 37°C

<sup>b</sup> Pérdida de peso (%) =  $(W_0 - W_t)/W_0 \times 100$ , en la que  $W_0$  y  $W_t$  son el peso seco de la muestra antes y después de la degradación, respectivamente.

<sup>c</sup> Peso molecular de la cadena de polímero tras la degradación

La adición de un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico no evita la polimerización en suspensión cualquiera que sea su porcentaje y la naturaleza del reticulador/monómero. Además, el monómero cíclico reduce el peso molecular de la cadena del polímero residual tras la degradación.

5

La velocidad de degradación in vitro de las microesferas enumeradas anteriormente (Tabla 3) se puede ajustar desde menos de 1 día hasta 4 meses variando la composición química del reticulador y/o la naturaleza del monómero de PEG. Los reticuladores a base de PLA conducen a una velocidad de degradación de las microesferas menor que los de PLGA. La longitud del segmento de PEG del reticulador influye en la velocidad de reabsorción. El monómero cíclico no modifica notablemente la velocidad de reabsorción.

10

## 2. Control del tamaño

Es totalmente posible lograr distribuciones de tamaños claramente definidas a través de un intervalo notable de tamaños de partículas variando simplemente la velocidad de agitación, la relación de agua a fase de monómero, y la concentración de estabilizador de polialcohol vinílico. La distribución de tamaños de partículas se determinó mediante difracción por láser en un aparato Mastersizer S (Malvern Instrument Ltd.) a 25°C. Las perlas secas se dispersaron en agua y se dejaron hinchar durante 15 min. antes de la medida. Cada inyección se analizó 3 veces.

20

La combinación de estos factores permite la preparación de intervalos de tamaños que oscilan en promedio desde 220 μm (260 rpm, O/W = 1/11) hasta 317 μm (215 rpm, O/W = 1/8), hasta 614 μm (160 rpm, O/W = 1/6) y hasta 1144 μm (120 rpm, O/W = 1/6).

25

## 3. Inyección de microesferas a través de agujas que presentan diversos diámetros

Las microesferas secas (500-800 μm) se hidrataron con disolución salina (NaCl al 0,9% en peso en agua destilada) y se diluyeron a 50% con Omnipaque para formar una disolución de ensayo. Las suspensiones de microesferas se inyectaron entonces a través de un catéter corto (I.V.) con diámetros decrecientes (Tabla 4).

30

Tabla 4. Inyección de microesferas

Agujas (diámetro interno μm)	MS#4 MDO (0%)	MS#7 MDO (10%)
16G (1200 μm)	Sin resistencia Ausencia de fragmentos de MS	Sin resistencia Ausencia de fragmentos de MS
18G (900 μm)	Sin resistencia Ausencia de fragmentos de MS	Sin resistencia Ausencia de fragmentos de MS
20G (700 μm)	Sin resistencia Ausencia de fragmentos de MS	Sin resistencia Ausencia de fragmentos de MS
22G (550 μm)	Sin resistencia Ausencia de fragmentos de MS	Sin resistencia Ausencia de fragmentos de MS
24G (450 μm)	Poca resistencia Ausencia de fragmentos de MS	Poca resistencia Ausencia de fragmentos de MS

La adición de un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico en la red polimérica no modifica la capacidad de las microesferas para ser inyectadas a través de agujas con diámetros decrecientes. Las propiedades mecánicas no se han modificado por la introducción del monómero cíclico.

35

## Ejemplo 6

### 40 Síntesis de microesferas reabsorbibles iónicas

Se usó el mismo procedimiento como en el ejemplo 5, pero se ha añadido un monómero iónico en la fase de tolueno (Tabla 5).

5 **Tabla 5. Microesferas reabsorbibles iónicas: Velocidad de degradación**

	Monómero iónico	% en moles de monómero iónico	Reticulador <sup>a</sup> / monómero	MDO (% en moles)	Pérdida de peso <sup>b,c</sup>
MS#10	Acrilato de β-carboxietilo	10	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> / PEGMA300	0	100% en 24 h
MS#11	Ácido metacrílico	10	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> / DEGMA	0	98% en 14 días
MS#12	Ácido metacrílico	10	PEG <sub>13</sub> -PLA <sub>12</sub> / PEGMA300	0	100% en 7 días
MS#13	Ácido metacrílico	10	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> / PEGMA300	0	95% en 24 h
MS#14	Ácido metacrílico	10	PEG <sub>22</sub> -PLGA <sub>12</sub> / PEGMA300	5	100% en 24 h
MS#15	Ácido metacrílico	20	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> / PEGMA300	2,5	100% en 24 h
MS#16	Ácido metacrílico	50	PEG <sub>22</sub> -PLGA <sub>12</sub> / PEGMA300	5	100% en 12 h

<sup>a</sup> microesferas preparadas con 3 o 5% en moles de reticulador

<sup>b</sup> PBS, pH 7,4 a 37°C

<sup>c</sup> Pérdida de peso (%) = (W0 - Wt)/W0 x 100, en la que W0 y Wt son el peso seco de la muestra antes y después de la degradación, respectivamente.

10 Se han sintetizado con éxito, en presencia de monómero cíclico o no, microesferas con diversas cantidades de monómero iónico. Sus velocidades de degradación son más rápidas que las microesferas neutras para una composición similar, y aumentaron con la cantidad de monómero iónico. El monómero cíclico no modifica especialmente la velocidad de reabsorción.

### Ejemplo 7

15 Síntesis de hidrogeles reabsorbibles que contienen ciclodextrinas

#### 1. Preparación de β-ciclodextrina monometacrilada

20 El monómero se sintetizó de forma similar a un método descrito previamente (Ren et al. Journal of polymer science, part A 2009, 4267-4278).

Etapa 1. Rendimiento 51%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,74 (d, 2H, tosilo), 7,45 (d, 2H, tosilo), 4,84-4,77 (m, 7H, O-CH-O), 3,70-3,45 (m, 28H), 3,40-3,20 (m, 14H), 2,43 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>)

25 Etapa 2. Rendimiento = 69% RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 9,26 (s, CHO), 5,20-5,10 (m, 7H, O-CH-O), 4,04-3,90 (m, 26H), □3,73-3,60 (m, 14H)

30 Etapa 3. Rendimiento = 71%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 6,22 (s, =CH), 5,89 (s, =CH), 5,11 (d, 7H, O-CH-O), 4,04-3,88 (m, 28H), 3,71-3,59 (m, 14H), 3,05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCO), 2,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 2,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=)

#### 2. Preparación de hidrogeles reabsorbibles con β-ciclodextrina monometacrilada G#8

35 La β-ciclodextrina monometacrilada se solubilizó en primer lugar en 4,5 ml de agua destilada/DMSO (3/1 vol.). A esto se añadieron, en este orden, reticulador reabsorbible PEG<sub>22</sub>-PLGA<sub>8</sub> (0,33 g, 0,2 mmoles), metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter Mw 475 (1,71 g, 3,6 mmoles), 2-metilen-1,3-dioxepano (0,023 g, 0,2 mmoles), tetrametilendiamina (12 μl) y ácido tioglicólico (10 mg). Se disolvieron 180 mg de peroxodisulfato de amonio en 0,5 ml de agua destilada, y se añadieron a la disolución de monómeros. La mezcla se calentó a 40°C durante 30 min. Tras enfriar, el polímero se lavó con agua destilada y se liofilizó.

40 Discos de hidrogel G#8 (4 mm de grosor y 10 mm de diámetro) colocados en vial de vidrio que contiene 10 ml de NaOH 0,1 N se degradaron totalmente (ausencia de residuo visible) en 10 min.

De este modo, la adición de un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico no evita la polimerización

de la ciclodextrina monometacrilada.

### Ejemplo 8

5 Síntesis de hidrogeles reabsorbibles que contienen éter corona

#### 1. Preparación de metacrilato de 18-corona-6

10 Se disolvió 2-hidroximetil-18-corona-6 (1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  desgasificado (10 ml) en un tubo Schlenk equipado con un agitador magnético. El contenido del matraz se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ , y se añadió trietilamina (3 mmoles). La disolución se agitó, y entonces se añadió gota a gota cloruro de metacrilato (3 mmoles) a la disolución. La agitación se continuó 2 h a  $0^\circ\text{C}$ , y después toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con disolución 1 M de HCl, se lavó con agua, después con disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras filtrar y evaporar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9/1) para obtener 194 mg (rendimiento 54%) de 2-metilmetacrilato-18-corona-6. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,11 (s, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 5,57 (s, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 4,32-4,15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OCO}$ ), 3,81-3,68 (m, 23H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 1,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

#### 2. Preparación de hidrogeles reabsorbibles con éter corona G#9 (30%), G#10 (50%)

20 El reticulador reabsorbible  $\text{PEG}_{22}\text{-PLGA}_{12}$  (0,22 g, 0,125 mmoles) se disolvió en 0,8 ml de tolueno y se desgasificó bajo nitrógeno. A esto se añadieron metacrilato de éter corona (0,27 g, 0,75 mmoles), metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter Mw 300 (0,49 g, 1,62 mmoles), 2-metilen-1,3-dioxepano (14,3 mg, 0,125 mmoles) y hexanotiol (7  $\mu\text{l}$ ). Se disolvieron 2% en moles de AIBN en 0,2 ml de tolueno, y se añadieron a la disolución de monómeros. La mezcla se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 8 h. Tras enfriar, el polímero se lavó dos veces con acetona, y después con agua destilada.

Discos de hidrogel (4 mm de grosor y 10 mm de diámetro) colocados en un vial de vidrio que contiene 10 ml de NaOH 0,1 N se degradaron totalmente (ausencia de residuo sólido) en 12 h.

De este modo, la adición de un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico no previene la polimerización del metacrilato de éter corona en diferentes porcentajes.

### Ejemplo 9

#### Síntesis de hidrogeles reabsorbibles que contienen grupos naftilo

35 Se disolvió reticulador reabsorbible  $\text{PEG}_{22}\text{-PLGA}_{12}$  (5% en moles) en 1,5 ml de tolueno, y se desgasificó bajo nitrógeno. A esto se añadieron metacrilato de naftilo (naftilMA), metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter Mw 300, 2-metilen-1,3-dioxepano (5% en moles) y hexanotiol (3% en moles/mol de PEGMA). Se disolvieron 2% en moles de AIBN en 0,5 ml de tolueno, y se añadieron a la disolución de monómeros. La mezcla se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 8 h. Tras enfriar, el polímero se lavó dos veces con acetona, y después con agua destilada.

Se colocaron discos de hidrogel (4 mm de grosor y 10 mm de diámetro) en un vial de vidrio que contiene 10 ml de NaOH 0,1 N hasta la degradación total (ausencia de residuo visible).

Se ha sintetizado una serie de geles con cantidad creciente de grupos naftilo (Tabla 6).

Tabla 6. Hidrogeles reabsorbibles que contienen grupos naftilo

	Reticulador $\text{PEG}_{22}\text{-PLGA}_{12}$ (% en moles)	PEG300MA (% en moles)	MDO (% en moles)	NaftilMA	Tiempo de degradación <sup>a</sup>
G#11	5	95	5	0	10 min
G#12	5	85	5	10	1 hora
G#13	5	75	5	20	3 horas

<sup>a</sup> en NaOH 0,1N

De este modo, la adición de un monómero cíclico que presenta un grupo exometilénico no previene la polimerización del metacrilato de naftilo en diferentes porcentajes. La adición de naftil MA ralentizó el tiempo de degradación.

### Ejemplo 10

#### Síntesis de microsferas reabsorbibles que contienen grupos bencilo MS#17, MS#18, MS#19, MS#20

Una disolución acuosa al 0,5% de polialcohol vinílico hidrolizado al 88% (120 ml) que contiene 3% de NaCl se introdujo en un reactor de 250 ml y se dejó reposar en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. La fase de monómero que contiene metacrilato de bencilo (10% en moles), metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter Mw 300 (80% en moles), 2-metilen-1,3-dioxepano (5% en moles), reticulador PEG<sub>22</sub>-PLGA<sub>12</sub> (5% en moles), hexanotiol (3% en moles/mol de PEGMA) y 1% en moles de AIBN solubilizada en 7,5 ml de tolueno se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la disolución durante 15 min. La fase de monómero se añadió a la fase acuosa a 80°C, y se agitó durante 8 h. La mezcla se filtró en caliente, y se lavó con acetona y agua. Entonces, las perlas se liofilizaron.

1 ml de microesferas colocadas en un vial de vidrio que contiene 10 ml de NaOH 0,1 N se degradó totalmente (ausencia de residuo visible) en 2 min.

De este modo, la adición de un monómero cíclico que contiene un grupo exometilénico no previene la polimerización en suspensión del metacrilato de bencilo en diferentes porcentajes.

### Ejemplo 11

#### Carga de doxorubicina en microesferas reabsorbibles iónicas

Un volumen de 0,1 ml de microesferas de sedimento descritas en el ejemplo 6 (n = 3) se incubó 1 h a RT, con agitación, con 3,5 mg de doxorubicina (Pfizer) (conc. = 1,5 mg/ml) hidratada en agua a pH 7. Se dosificó la doxorubicina que queda en el sobrenadante (DO 492 nm), y la dosis cargada se calculó mediante una resta.

Después, las microesferas cargadas se incubaron en 10 ml de amortiguador TRIS (pH 7,3). A 2 min., 10 min., 1 h y 3 h, se tomó como muestra 1 ml del medio liberado, y se renovó con amortiguador de TRIS reciente. Se dosificó la doxorubicina en el sobrenadante (DO 492 nm), y se calculó la dosis liberada (Tabla 7).

Tabla 7. Doxorubicina que se libera a partir de microesferas iónicas en amortiguador de TRIS

Producto	Tamaño (µm)	% de fármaco cargado	% de fármaco liberado en 2 min	% de fármaco liberado en 10 min	% de fármaco liberado en 1 h	% de fármaco liberado en 3 h
MS#12	300-500	94 ± 1%	20 ± 1%	41 ± 2%	78 ± 2%	82 ± 1%
MS#13	300-500	88 ± 11%	26 ± 2%	49 ± 6%	73 ± 8%	75 ± 9%

La adición de un compuesto iónico permitió mayores tasas de carga de doxorubicina por las microesferas reabsorbibles, alcanzando alrededor de 90%, una tasa similar a aquella de las perlas DC (grupo Biocompatibles UK-BTG).

### Ejemplo 12

#### Carga de doxorubicina en hidrogeles de éter corona

Se añadió 1 ml de disolución de doxorubicina (0,5 mg/ml) a 100 mg de geles húmedos descritos en el ejemplo 8 (n = 2). La carga del fármaco se llevó a cabo toda la noche a temperatura ambiente bajo agitación suave. La eficacia de la carga del fármaco se determinó midiendo la cantidad de fármaco que queda en el sobrenadante (OD 492 nm). La eficacia de la carga de fármaco se expresó como µg de doxorubicina adsorbida por 100 mg de gel. Después, los geles cargados se incubaron a 37°C con agitación en 5 ml de amortiguador Tris-HCl, 0,9% de NaCl (pH 7,3). Tras 72 h, se determinó la doxorubicina libre en el sobrenadante (DO 492 nm), y se calcularon los valores para 100 mg de gel (Tabla 8).

Tabla 8. Carga de doxorubicina sobre hidrogeles reabsorbibles que contienen éter corona

	Reticulador PEG <sub>22</sub> -PLGA <sub>12</sub> (% en moles)	PEG300MA (% en moles)	MDO (% en moles)	Éter corona (% en moles)	Carga (µg/100 mg de gel)	Liberación en 72 h (µg/100 mg de gel)
G#2	5	95	5	0	10 +/- 8	8,9 ± 0,36
G#9	5	65	5	30	81 +/- 5	50 ± 1,7
G#10	5	45	5	50	450 +/- 44	113 ± 23,8

En comparación con el control, los geles que incorporan éter corona conducen a una carga de doxorubicina que aumenta con la cantidad de éter corona. La liberación fue sostenida: después de 3 días de incubación en amortiguador de disolución salina, la liberación de doxorubicina todavía no se logró (solamente 25 a 30% de fármaco liberado). La presencia de MDO en la red polimérica es compatible con la carga/liberación de doxorubicina.

**Ejemplo 13**

Carga de nanopartículas de ibuprofeno/anfotericina B en microesferas reabsorbibles

5 Se prepararon nanopartículas (NP) cargadas de ibuprofeno mediante técnicas de emulsión/evaporación de disolvente. Típicamente, se disolvieron 9 mg de copolímero de PEG-*b*-PLGA (Resomer® d5055) y diversas cantidades de ibuprofeno en 1 ml de acetona, y la disolución se vertió en 9 ml de agua destilada. La emulsión así obtenida se agitó suavemente durante 2 h en un agitador magnético, en un vial abierto, a fin de evaporar el disolvente orgánico. Las nanopartículas así obtenidas se recogieron mediante centrifugación (11600 g, 30 min.) y se lavaron dos veces con agua.

15 Las nanopartículas cargadas con anfotericina B se prepararon como sigue: se disolvieron 9 mg de copolímero de PEG-*b*-PLGA y 563 µg de anfotericina en DMSO, y la disolución se vertió en 9 ml de agua destilada. Después de 1 h de agitación suave usando un agitador magnético, la suspensión se dializó frente a agua durante 4 h (MWCO 25000 kDa). Los contenidos y la eficiencia de la carga de fármaco se determinaron disolviendo nanopartículas liofilizadas en acetonitrilo (para ibuprofeno) o en DMSO (para anfotericina B), y midiendo la cantidad de fármaco espectrofotométricamente a 264 nm (para ibuprofeno) y 421 nm (para anfotericina B) (Tabla 9).

20 Tabla 9. Carga de ibuprofeno/anfotericina B en nanopartículas

	D <sub>H</sub> (nm)	Pdi	Contenido de la carga (%)	Eficiencia de la carga (%)	Carga de NP en MS	Liberación de NP a partir de MS
NP en blanco	98	0,26			Sí	>24h
NP cargada con ibuprofeno	96	0,16	17,6	94	Sí	>24h
NP cargada con anfotericina B	101	0,1	6,2	99	Sí	>24h

25 Para incorporar nanopartículas en microesferas, se añadieron 100 µl de suspensiones de nanopartículas a 100 µl de MS#6 liofilizado. Después de 8 h de incubación bajo agitación mecánica a temperatura ambiente, las nanopartículas cargadas con MS se lavaron dos veces con agua doblemente destilada. Después, se añadió 1 ml de PBS (10 mM) a la suspensión de MS. A diferentes intervalos de tiempo, se tomaron muestras del sobrenadante y se sustituyeron por el mismo volumen (1 ml) de disolución amortiguadora reciente. En estas muestras, la presencia de nanopartículas se evidenció espectrofotométricamente a 260 nm.

30 Para los tres tipos de nanopartículas, se observó liberación de nanopartículas durante 24 h de incubación en amortiguador. La presencia de MDO en la red polimérica de la microesfera es compatible con la carga/liberación de nanopartículas.

**Ejemplo 14**

35 Carga de indometacina sobre microesferas de bencilo reabsorbibles

Un volumen de 0,1 ml de sedimento de microesferas descrito en el ejemplo 10 (n = 5) con cantidad creciente de grupos bencilo (0%, 10%, 20%, 30%) se incubó 3 h y 24 h a RT bajo agitación con 5 mg de indometacina (INDO, Sigma) en disolución en DMSO (20 mg/ml) y en disolución salina amortiguada con fosfato.

40 Se dosificó la indometacina que queda en el sobrenadante (OD 260 nm), y la dosis cargada se calculó mediante resta (Tabla 10).

45 Tabla 10. Carga de indometacina en microesferas de bencilo

Producto	Tamaño (µm)	Bencilo	INDO cargada en 3 h (mg/ml de MS)	INDO cargada en 24 h (mg/ml de MS)
MS#17	300-500	0%	12,9±2,3	15,2±1,0
MS#18	300-500	10%	20,9±1,4	21,0±2,0
MS#19	300-500	20%	23,9±0,5	25,1±1,9
MS#20	300-500	30%	25,8±1,2	32,2±1,9
			P<0,001 (Kruskall-Wallis)	P<0,001 (Kruskall-Wallis)

La incorporación de metacrilato de bencilo en las microesferas aumentó significativamente la capacidad de carga de indometacina mediante interacciones π. La presencia de MDO en la red polimérica es compatible con la carga de indometacina.

**Ejemplo 15**

Carga de indometacina en geles de naftilo reabsorbibles

5 100 mg de geles (hidratados) descritos en el ejemplo 9 con cantidad creciente de grupos naftilo (0%, 10%, 20%) se incubaron 3 h y 24 h a RT con agitación con 5 mg de indometacina (INDO, Sigma) en disolución en DMSO (20 mg/ml) y en disolución salina amortiguada con fostato.

10 Se dosificó la indometacina que queda en el sobrenadante (DO 260 nm), y la dosis cargada se calculó mediante resta (Tabla 11).

Tabla 11. Carga de indometacina en geles de naftilo

Producto	Naftilo	INDO cargada en 3 h (mg/100 mg de gel)	INDO cargada en 24 h (mg/100 mg de gel)
G#11	0%	1,0±0,2	1,2±0,1
G#12	10%	0,9±0,0	1,5±0,2
G#13	20%	1,8±0,5	2,7±0,3

P = 0,0219 en 3 h, y P = 0,0105 (KW) en 24 h.

15 La incorporación de metacrilato de naftilo en los hidrogeles aumentó significativamente la capacidad de carga de indometacina mediante interacciones  $\pi$ . La presencia de MDO en la red polimérica es compatible con la carga de indometacina.

**Ejemplo 16**

Análisis de citotoxicidad in vitro

25 La citotoxicidad de las microesferas se analizó usando extractos de microesferas preparadas en medio de cultivo celular. De forma breve, cultivos de fibroblastos de ratón (L929) se mantuvieron en medio DMEM rico en glucosa con 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, 50  $\mu$ g/ml de estreptomina, 50 unidades/ml de penicilina en una incubadora de CO<sub>2</sub> a 37°C. El cosechado de las células L929 se llevó a cabo usando Trypsin EDTA (Lonza), y los subcultivos comenzaron en placas de 96 pocillos (NUNC) a densidades de 5.10<sup>3</sup> células/pocillo. Los extractos de microesferas se prepararon en tubos estériles, se añadieron 500  $\mu$ l de pelete de microesferas en DMEM, y el volumen se completó hasta 3 ml con medio de cultivo celular. Las muestras se incubaron a 37°C con agitación hasta la degradación total de las microesferas. La concentración de material fue alrededor de 25 mg/ml en los extractos de microesferas. Como control positivo de la citotoxicidad, se usaron fragmentos de guantes quirúrgicos (látex). El día después de la siembra celular, los extractos de microesferas en el medio de cultivo celular se completaron con suero bovino, y el pH se ajustó (alrededor de pH 7) antes de la adición a fibroblastos no confluentes (6 a 8 pocillos/condición). También se añadieron extractos obtenidos con guantes quirúrgicos a fibroblastos de ratón. Después de 72 h de cultivo (37°C, 5% de CO<sub>2</sub>), el medio se eliminó, las células se lavaron con 100  $\mu$ l de PBS antes de la adición de 100  $\mu$ l de disolución de ácido bicinónico (BCA protein Reagent, Sigma) que contiene 0,08% de CuSO<sub>4</sub> (p/v) y 0,05% de Triton X-100. Tras incubación (1 h a 37°C), la absorbancia se midió a 570 nm, y la cantidad de proteínas se obtuvo mediante extrapolación a partir de una curva patrón usando seroalbúmina bovina (Tabla 12).

Tabla 12. Citotoxicidad de microesferas reabsorbibles

Código	Reticulador (% en moles)	MDO (% en moles)	Co-Monómero (% en moles)	Proteínas celulares totales L929 (% of control)	Estado citotóxico
Medio de cultivo celular	-	-	-	100	-
Latex <sup>a</sup>	-	-	-	22,73 +/- 5,74	Citotóxico
MS#2	PEG <sub>13</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	0	-	71,36 +/-6,14 * p = 0,0003	No citotóxico
MS#3	PEG <sub>13</sub> PLA <sub>12</sub> (5%)	0	-	83,80 +/- 3,99 * p = 0,0003	No citotóxico
MS#4	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	0	-	85,09 +/- 4,5 * p = 0,0003	No citotóxico

Código	Reticulador (% en moles)	MDO (% en moles)	Co-Monómero (% en moles)	Proteínas celulares totales L929 (% of control)	Estado citotóxico
MS#10	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> (5%)	0	Acrilato de β-carboxietilo (10%)	61,59 +/-7,7 * p = 0,0008	Levemente citotóxico
MS#12	PEG <sub>13</sub> -PLA <sub>12</sub> (5%)	0	Ácido metacrílico (10%)	74,94 +/-7,04 * p = 0,0003	No citotóxico
MS#13	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> (5%)	0	Ácido metacrílico (10%)	72,34 +/-4,26 * p = 0,0003	No citotóxico
MS#5	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	2,5	-	77,57 +/-3,74 * p = 0,0062	No citotóxico
MS#6	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	5	-	86,31 +/-4,44 * p = 0,0039	No citotóxico
MS#7	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	10	-	88,46 +/-7,67 * p = 0,0007	No citotóxico
MS#9	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	30	-	73,65 +/-5,16 * p = 0,0039	No citotóxico
MS#16	PEG <sub>22</sub> -PLGA <sub>12</sub> (5%)	5	Ácido metacrílico (50%)	22,79 +/-3,32 * p = 0,0039	Citotóxico
MS#18	PEG <sub>22</sub> PLGA <sub>12</sub> (5%)	5	Metacrilato de bencilo (10%)	86,96 +/-3,81 * p = 0,0039	No citotóxico

<sup>a</sup> Control citotóxico

\* Las comparaciones entre las microesferas y el látex se llevaron a cabo según la prueba de Mann-Whitney no paramétrica. La significancia se fijó en  $p < 0,05$ .

5 Los cultivos de células durante 3 días con extractos de microesferas no indujeron muerte celular como se observa con el control de látex ( $p < 0,05$ ). La citotoxicidad significativa se definió como un efecto que conduce a una inhibición del crecimiento celular de más de 30% en comparación con los cultivos de control (Lin et al 2009 Colloid Surface B, 70: 132-41).

10 El ácido metacrílico a 10% en moles (MS#12 y MS#13) en microesferas reabsorbibles no fue citotóxico en comparación con las microesferas preparadas sin ácido metacrílico (MS#3 y MS#2). Por el contrario, la incorporación de un contenido elevado de ácido metacrílico (50% en moles) en la microesfera (MS#16) generó toxicidad, atribuible a una reabsorción rápida que da una liberación elevada de protones (el pH cayó por debajo de 7) que comprometió la supervivencia celular. La adición de acrilato de β-carboxi-etilo (10% en moles) en las microesferas (MS#10) indujo una toxicidad leve; la inhibición del crecimiento estuvo sin embargo próxima al valor umbral para la citotoxicidad (70%). Parece que el ácido metacrílico es un comonómero aniónico mejor en comparación con acrilato de β-carboxi-etilo para la preparación de microesferas aniónicas con respecto a los resultados de toxicidad.

15 La adición de un comonómero hidrófobo (metacrilato de bencilo, 10% en moles) en las microesferas que contienen MDO (5% en moles) no detuvo la proliferación celular.

20 Excepto para (MS#10 y MS#16), todos los valores de proliferación de las microesferas reabsorbibles enumeradas en la tabla 12 (en presencia de MDO o no) fueron mayores que 70%; de este modo no fueron citotóxicas frente a células cultivadas.

### 25 Ejemplo 17

#### Implante subcutáneo en conejo

30 A conejos de Nueva Zelanda blancos (n = 22) se les implantó en la piel de la espalda microesferas reabsorbibles (cantidad total de 0,8 ml de sedimento de microesferas por conejo) en disolución salina, o disolución salina solamente (SIMULACIÓN). Los conejos se sacrificaron entonces en el día 2, día 7 o día 28, según la Tabla 13. Las microesferas rápidamente reabsorbibles (reabsorción < 24 h in vitro) se evaluaron solamente en el D2 y D7. Las microesferas que se reabsorben más lentamente (reabsorción > 4 días in vitro) se evaluaron en el D7 y D28. La reacción tisular y la reabsorción de material se evaluaron mediante histología. Los órganos principales se recogieron en el sacrificio y se comprobaron para determinar anomalías que sugirieran una toxicidad sistémica.

35

Tabla 13

Producto	Tamaño (µm)	Reticulador	Ácido metacrílico	Número de conejos en D2	Número de conejos en D7	Número de conejos en D28
MS#1	700-900	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub>	0%		N=2	
MS#3	300-500	PEG <sub>13</sub> -PLA <sub>12</sub>	0%	-	N=2	N=2
MS#12	300-500	PEG <sub>13</sub> -PLA <sub>12</sub>	10%	-	N=2	N=2
MS#2	300-500	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub>	0%	N=2	N=2	-
MS#13	300-500	PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub>	10%	N=2	N=2	-
SIMULACIÓN	Disolución salina solamente			N=2	N=2	N=2

5 **Resultados**

Todas las microesferas dispararon solamente una reacción inflamatoria leve, implicando algunos neutrófilos en el D2, y macrófagos en el D7 y D28.

10 Las microesferas a base de PLA en el D7 conservaron su forma, y estaban en una etapa avanzada de reabsorción, siendo sustituidas por fibrina, y siendo colonizadas con células semejantes a fibroblastos.

Las microesferas a base de PLA en el D28 ya no fueron visibles, y se reabsorbieron totalmente. La cavidad del implante se llenó con fibroblastos y fibras de colágeno jóvenes, y solamente quedaron unos pocos macrófagos.

15 Las microesferas a base de PLGA en el D2 conservaron su forma y estaban en una etapa avanzada de reabsorción, siendo sustituidas por fibrina, sin colonización celular.

20 Las microesferas a base de PLGA en el D7 ya no fueron visibles en una cavidad aplanada, se reabsorbieron totalmente, con solamente un pequeño tejido cicatrizal en el sitio del implante, con unos pocos macrófagos que quedan.

No se detectaron efectos tóxicos sistémicos en ganglios linfáticos que drenan, hígados, riñón, corazón y bazo de conejos a los que se les implantaron las microesferas reabsorbibles (ninguna diferencia con la SIMULACIÓN).

25 **Ejemplo 18**

Embolización con microesferas reabsorbibles

30 Las microesferas reabsorbibles (MS#13) se usaron para la embolización en diferentes modelos de animales para evaluar su capacidad para ocluir una red arterial (Tabla 14).

Tabla 14.

Modelo de animal para embolización	Número de animales	Naturaleza de las microesferas	Tamaño (µm)	Tamaño de microcatéter	Resultados
Arterias uterinas en oveja hembra hormonalmente ciclada	1	MS#13 PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> , 10% MA	500-800	2.7F	Embolización total inicial. Recanalización completa de arterias uterinas en D7. Ausencia de lesiones isquémicas o hemorrágicas del útero.
Arterias renales en cerdos enanos	10	MS#13 PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> , 10% MA	300-500	2.4F	Oclusión selectiva de las arterias interlobulares del polo inferior. Recanalización angiográfica completa en D7

Modelo de animal para embolización	Número de animales	Naturaleza de las microesferas	Tamaño (µm)	Tamaño de microcatéter	Resultados
			700-900	4 F	Oclusión selectiva de las arterias interlobulares proximales del polo inferior. Recanalización angiográfica completa en D7 Sin microesfera visible en patología en D7 para los dos tamaños
Arterias hepáticas y tumor VX2 en conejo	4	MS#13 PEG <sub>13</sub> -PLGA <sub>12</sub> , 10% MA	100-300 300-500	2.1 F	Se encontraron microesferas cargadas de doxorubicina en la histología en nódulos tumorales y necrosis tumoral inducida.

Recanalización de riñón de cerdo

Materiales y métodos

5

Cerdos enanos sufrieron una embolización selectiva del polo inferior del riñón con microesferas de 300-500 µm inyectadas intraarterialmente a través de un microcatéter de 2.4F, hasta la desaparición de la opacificación del parénquima en el área seleccionada. Una semana después del procedimiento, se llevó a cabo un angiograma de control, y se evaluó la recanalización de las arterias renales. En los angiogramas, el área de tinción por medio de

10

contraste se midió inmediatamente tras la embolización, y después de 1 semana, y se comparó (porcentaje) con el área de tinción de las arterias renales antes de la embolización.

Resultados

15

Los polos inferiores de los riñones se embolizaron con éxito con microesferas reabsorbibles. La inyectabilidad de las microesferas fue fácil, como la inyección de agua.

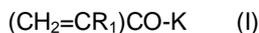
20

Las arterias de hasta 1 mm de diámetro se ocluyeron en el polo inferior. En el momento del sacrificio, las arterias renales se recanalizaron hasta el área cortical. En el D0 y en la W1, los porcentajes de vascularización fueron respectivamente 76% y 93% en comparación con el angiograma inicial (100%), lo que demostró una recanalización bastante completa de las arterias renales.

REIVINDICACIONES

1. Polímero reticulado que se puede obtener a partir de la polimerización de:

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

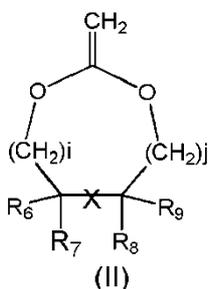


en la que:

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

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

(ii) por lo menos entre 0,1 y 50% en moles, ventajosamente entre 1 y 30% en moles, más ventajosamente entre 1 y 20% en moles de un monómero cíclico que presenta un grupo exometileno de fórmula (II):



20 en la que:

25 -  $R_6, R_7, R_8$  y  $R_9$  representan independientemente H o un grupo arilo de C5-C7 o  $R_6$  y  $R_9$  están ausentes y  $R_7$  y  $R_8$  forman junto con el átomo de carbono al que están enlazados un grupo arilo de C5-C7;

- i y j representan independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 2;

30 - X representa O o X no está presente y en este último caso,  $CR_6R_7$  y  $CR_8R_9$  están enlazados mediante un enlace sencillo C-C

y

35 (iii) por lo menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, en el que el reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible es lineal y presenta unos grupos  $(CH_2=(CR_{10}))$ - en ambos extremos, en los que  $R_{10}$  representa independientemente H o un alquilo de C1-C6.

2. Polímero según la reivindicación 1, en el que el reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible es de la fórmula (III) siguiente:



en la que:

45 -  $R_{11}$  y  $R_{12}$  representan independientemente H o un alquilo de C1-C6;

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

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

- l representa 0 o 1.

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

5  
 (CH<sub>2</sub>=CR<sub>11</sub>)CO-PLA<sub>n</sub>-PEG<sub>p</sub>-PLA<sub>k</sub>-CO-(CR<sub>12</sub>=CH<sub>2</sub>),  
 (CH<sub>2</sub>=CR<sub>11</sub>)CO-PGA<sub>n</sub>-PEG<sub>p</sub>-PGA<sub>k</sub>-CO-(CR<sub>12</sub>=CH<sub>2</sub>),  
 (CH<sub>2</sub>=CR<sub>11</sub>)CO-PLGA<sub>n</sub>-PEG<sub>p</sub>-PLGA<sub>k</sub>-CO-(CR<sub>12</sub>=CH<sub>2</sub>),  
 (CH<sub>2</sub>=CR<sub>11</sub>)CO-PEG<sub>p</sub>-PLA<sub>k</sub>-CO-(CR<sub>12</sub>=CH<sub>2</sub>),  
 (CH<sub>2</sub>=CR<sub>11</sub>)CO-PEG<sub>p</sub>-PGA<sub>k</sub>-CO-(CR<sub>12</sub>=CH<sub>2</sub>), y  
 (CH<sub>2</sub>=CR<sub>11</sub>)CO-PEG<sub>p</sub>-PLGA<sub>k</sub>-CO-(CR<sub>12</sub>=CH<sub>2</sub>);

en las que R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, n, p y k son como se definen en la reivindicación 2.

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

20 5. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el monómero cíclico de fórmula (II) se  
 selecciona de entre el grupo que consiste en 2-metilen-1,3-dioxolano, 2-metilen-1,3-dioxano, 2-metilen-4-fenil-  
 1,3-dioxolano, 2-metilen-1,3-dioxepano, 5,6-benzo-2-metilen-1,3-dioxepano y 2-metilen-1,3,6-trioxocano,  
 ventajosamente de entre el grupo que consiste en 2-metilen-1,3-dioxepano, 5,6-benzo-2-metilen-1,3-dioxepano y  
 2-metilen-1,3,6-trioxocano.

25 6. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se puede obtener a partir de la polimerización  
 de dicho por lo menos un monómero de fórmula (I), dicho por lo menos un monómero cíclico de fórmula (II),  
 dicho por lo menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, y además por lo menos un agente de  
 transferencia de cadena que es ventajosamente un tiol cicloalifático o alifático que presenta típicamente de 2 a  
 30 aproximadamente 24 átomos de carbono, y que presenta opcionalmente un grupo funcional adicional  
 seleccionado de entre los grupos amino, hidroxil y carboxil.

35 7. Polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se puede obtener a partir de la polimerización  
 de dicho por lo menos un monómero, dicho por lo menos un monómero cíclico, dicho por lo menos un reticulador  
 copolímero en bloque biorreabsorbible, opcionalmente por lo menos un agente de transferencia de cadena como  
 se define en la reivindicación 6, y por lo menos un monómero adicional seleccionado de entre la lista que  
 comprende:

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

40 (CH<sub>2</sub>=CR<sub>13</sub>)CO-L<sub>1</sub>-D (IV)

en la que:

- 45
- R<sub>13</sub> representa H o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
  - L<sub>1</sub> representa una fracción enlazadora que presenta de 1 a 20 átomos de carbono que comprende una  
 función hidrolizable enlazada al grupo D;
  - el grupo D representa un fármaco o un profármaco; y
- 50

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

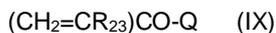
(CH<sub>2</sub>=CR<sub>14</sub>)CO-M-E (V)

55 en la que:

- R<sub>14</sub> representa H o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- M representa un enlace sencillo o una fracción enlazadora que presenta de 1 a 20 átomos de carbono;
- E representa un grupo cargado, ionizable, hidrófilo, o hidrófobo, que presenta 100 átomos a lo sumo,  
 seleccionándose E ventajosamente de entre el grupo constituido por COOH, COO<sup>-</sup>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub><sup>-</sup>,  
 PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>, PO<sub>4</sub>H<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>R<sub>17</sub><sup>+</sup>, en los que R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> representan  
 independientemente H o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, un grupo arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>, un  
 grupo heteroarilo (de 5-30 miembros) que contiene un heteroátomo seleccionado en el grupo que  
 60 consiste en O, N o S, un grupo O-arilo de C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub> y un grupo O-heteroarilo (de 5-30 miembros), un éter

corona, y una ciclodextrina.

8. Polímero según la reivindicación 7, que se puede obtener a partir de la polimerización de dicho por lo menos un monómero, dicho por lo menos un monómero cíclico, dicho por lo menos un reticulador copolímero en bloque biorreabsorbible, dicho por lo menos un monómero portador de fármaco, opcionalmente dicho por lo menos un monómero cargado, ionizable, hidrófilo, o hidrófobo, y por lo menos un monómero hidrófilo de la fórmula (IX) siguiente:



en la que:

- $R_{23}$  representa H o un alquilo de  $C_1-C_6$ ;
- Q representa un alquilo de  $C_1-C_{100}$  opcionalmente sustituido mediante por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en una función hidroxilo, oxo o amino.

9. Polímero según la reivindicación 7 u 8, cargado con un fármaco o un profármaco o un agente de diagnóstico, que presenta ventajosamente un peso molecular inferior a 5000 Da, típicamente inferior a 1000 Da, seleccionándose el fármaco o el profármaco ventajosamente de entre el grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, anestésicos locales, analgésicos, antibióticos, agentes anticancerosos, agentes de regeneración de tejidos, oligosacáridos que presentan ventajosamente un grado de polimerización (DP) de 3 a 10, esteroides, y mezclas de los mismos, más ventajosamente de entre el grupo que consiste en lidocaína, bupivacaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ripivacaína, propofol, ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, indometacina, trimacina, dexametasona, naproxeno, mitomicina, melfalán, metotrexato, raltitrexed, gemcitabina, tobramicina, doxorubicina, irinotecán, sunitinib, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina C, bacampicilina, succinato de cloranfenicol, éster de succinato de cloranfenicol y cumarina.

10. Polímero según la reivindicación 9, en el que el fármaco está en forma de nanopartículas cargadas con el fármaco con un tamaño medio inferior a  $1 \mu m$ , siendo las nanopartículas nanoesferas o nanocápsulas.

11. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada ventajosamente a la administración mediante inyección.

12. Composición farmacéutica inyectable que comprende

- (a) un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que presenta una forma esférica de un diámetro de entre  $50$  y  $500 \mu m$  y un tiempo de reabsorción de entre 2 días a 3 semanas;
- (b) un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que presenta una forma esférica de un diámetro de entre  $50$  y  $500 \mu m$  y un tiempo de reabsorción de entre uno a 3 meses; y
- (c) por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en la que típicamente las partículas esféricas de polímero (a) y (b) no presentan el mismo diámetro; ventajosamente el diámetro de las partículas esféricas de polímero (a) es de entre  $100$  y  $300 \mu m$ , y el diámetro de las partículas esféricas de polímero (b) es de entre  $300$  y  $500 \mu m$ .

13. Implante que contiene el polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, para la implantación en tejidos, espacios anatómicos internos, cavidades del cuerpo, conductos y vasos.

14. Utilización del implante según la reivindicación 13, del polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, para llenar y/o camuflar y/o corregir arrugas, líneas finas, grietas de la piel, depresiones cutáneas, lipodistrofias, hemiatrofia facial, síndrome del segundo arco branquial y/o cicatrices, en particular cicatrices del acné, y/o alisar la irregularidad de la piel, y/o como una matriz para cultivo celular y/o para ingeniería tisular.

15. Implante según la reivindicación 13, o polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, para su utilización como un producto medicinal, destinado ventajosamente a la corrección del envejecimiento de la piel y/o para la cicatrización y/o para la reconstrucción tisular y/o para la reparación de tejido blando, y/o para el tratamiento de inflamación, cáncer, malformaciones arteriovenosas, aneurisma cerebral, hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia posparto primaria y/o hemorragia quirúrgica y/o para regenerar tejido en seres humanos o animales.