

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 425**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34	(2006.01)
A61L 27/54	(2006.01)
A61L 29/08	(2006.01)
A61L 29/16	(2006.01)
A61L 31/16	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)
A61L 31/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/CA2014/050284**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14139033**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14764271 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2968698**

54 Título: **Recubrimiento para liberación de fármacos**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361799859 P

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

25.04.2018

73 Titular/es:

**INTERFACE BIOLOGICS INC. (100.0%)
300-101 College Street Mars South Tower
Toronto, Ontario M5G 1L7, CA**

72 Inventor/es:

**SANTERRE, J. PAUL y
ESFAND, ROSEITA**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 665 425 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

Recubrimiento para liberación de fármacos

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a compuestos que incluyen agentes biológicamente activos que pueden usarse para la liberación de fármacos eficaz, por ejemplo, como recubrimientos para dispositivos médicos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La respuesta biológica apropiada a la superficie de un dispositivo es crucial para la biocompatibilidad. El recubrimiento de un dispositivo médico usando, por ejemplo, composiciones orgánicas, puede servir también a modo de depósito para el suministro de un agente biológicamente activo. Un recubrimiento que se usa para controlar la liberación del fármaco debe estar libre de impurezas que desencadenen respuestas biológicas adversas (es decir, será biológicamente inerte), debe producir el perfil de liberación deseado y no debe influir de forma adversa en las propiedades mecánicas requeridas del dispositivo médico. Además, cuando el agente activo es una sustancia farmacéutica, a menudo es conveniente liberar el fármaco localmente desde el dispositivo médico durante un periodo de tiempo extenso.

[0003] Los sistemas para el suministro del fármaco directo controlado cinéticamente pueden emplear un polímero que incluye un agente biológicamente activo. Por ejemplo, cuando el agente forma parte de la estructura principal del polímero, puede liberarse a medida que el polímero se degrada enzimáticamente o se desintegra en el organismo. Sin embargo, la liberación de fármacos por dichos polímeros puede complicarse por la liberación de otras entidades orgánicas, que incluyen varias especies biológicamente activas que proceden de una hidrólisis incompleta. Alternativamente, los agentes biológicamente activos pueden mezclarse simplemente con una plataforma de polímeros en un sistema de disolvente adecuado. A continuación, el agente biológicamente activo se libera por disolución o difusión de partículas (cuando se usan matrices no bioerosionables) o durante la descomposición del polímero (cuando se usa un polímero biodegradable). En estos sistemas el recubrimiento de polímero formará parte del diseño del dispositivo. El mezclado reduce la entropía, lo que puede producir una separación de fases en todo el polímero en bloque, comprometiendo así las propiedades físicas/mecánicas del recubrimiento polimérico. Además, la presencia, estabilidad y distribución uniforme del fármaco por todo el recubrimiento polimérico puede comprometer el rendimiento del dispositivo (por ejemplo, dispositivos ortopédicos).

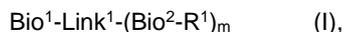
[0004] El documento WO-03/040.104 describe compuestos farmacéuticos diméricos que comprenden dos fracciones farmacéuticamente activas (por ejemplo, antimicrobianos) unidas a través de un enlazador formado a partir de una diamina o diol pero no su uso como recubrimiento en un dispositivo de mesa implantable.

[0005] Cada uno de los documentos CA-2.571.320 y CA-2.467.321 describe un compuesto de fórmula (I) que incluye dos agentes biológicamente activos que pueden ser iguales o diferentes y que están enlazados por medio de un segmento oligomérico LinkA, de 60 a 2.000 Da. El grupo enlazador de oligómeros es por ejemplo trietilenglicol. El documento CA-2.571.320 menciona CIPRO-TEG-NORF y CIPRO-TEG-CIPRO y el documento CA-2.467.321 menciona CIPRO-TEG-CIPRO y CIPRO-TEG-NORF. El documento US-2010/062.974 describe monómeros bioactivos que comprenden un biocida activo de membrana y un segundo agente antimicrobiano, por ejemplo, un anticuerpo de fluoroquinolona tal como norfloxacin con un segmento de copulación que tiene un peso molecular de menos de 2.000 Da sintetizado a partir de dioles o diaminas. Sin embargo, los biomonómeros descritos en cualquiera de estos documentos no se usan como tales, sino como productos intermedios en la síntesis de polímeros que se usan en solitario o mezclados con cantidades adecuadas de polímeros de base en la fabricación de artículos implantables.

[0006] Vistos los posibles inconvenientes de las estrategias actuales para la liberación de fármacos, por ejemplo, dispositivos recubiertos, existe la necesidad de plataformas de suministro de fármacos que proporcionan el suministro de agentes biológicamente activos con un perfil de liberación definido. La presente invención aborda estos problemas y ofrece ventajas con respecto a la tecnología actual.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] En un primer aspecto, la invención presenta un artículo que incluye una superficie recubierta, en el que dicha superficie recubierta incluye un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

5

Bio¹ y cada Bio² están formados a partir de un agente biológicamente activo;

m es 1, 2, 3, 4 o 5;

cada Bio² incluye un enlace covalente con Link¹;

R¹ está ausente;

10 Link¹ es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2.000 daltons: en el que dicho artículo es un dispositivo médico implantable o percutáneo; y en el que dicho agente biológicamente activo es un agente antimicrobiano.

[0008] En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I-A),

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

20

Bio¹ y

Bio² están formados a partir de un agente biológicamente activo;

R¹ está ausente; y

Link¹ es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2.000 daltons.

25

[0009] En algunas realizaciones, Bio¹ y Bio² están formados a partir de agentes biológicamente activos que tienen la misma estructura.

[0010] En otras realizaciones más, Bio¹ y Bio² están formados a partir de agentes biológicamente activos que tienen estructuras diferentes.

30

[0011] En realizaciones adicionales, cada Bio¹ y Bio², cuando está presente, tiene un peso molecular en el intervalo de 100 a 1.000, de 200 a 1.000, de 200 a 900, de 200 a 800, de 200 a 700, de 200 a 600, de 200 a 500 o de 200 a 400 daltons.

35

[0012] En otras realizaciones, Bio¹ y Bio² están formados a partir de un antibiótico (por ejemplo, antibiótico de fluoroquinolonas seleccionado entre el grupo que consiste en: norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino). En algunas realizaciones, el antibiótico es ciprofloxacino.

40 **[0013]**

En algunas realizaciones, Link¹ tiene un peso molecular entre 60 y 700 daltons.

[0014]

En otras realizaciones, Link¹ se forma a partir de un diol, una diamina o un α,ω -aminoalcohol.

[0015]

En realizaciones particulares, Link¹ se forma a partir de un diol.

45

[0016] En otras realizaciones más, Link¹ se forma a partir de un óxido de polietileno que tiene grupos amino o hidroxilo terminales, y en el que Link¹ incluye 1-3, 1-5, 1-10 o 1-20 unidades de repetición de óxido de etileno.

[0017] En algunas realizaciones, Link¹ se forma a partir de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: etilenglicol; butanodiol; hexanodiol; hexametildiol; 1,5-pentanodiol; 2,2-dimetil-1,3-propanodiol; 1,4-ciclohexanodiol; 1,4-ciclohexanodimetanol; tri(etilenglicol); poli(etilenglicol), en el que el peso molecular está entre 100 y 2.000 daltons; poli(óxido de etileno) diamina, en el que el peso molecular está entre 100 y 2.000 daltons; ésteres de lisina; silicona-dioles; silicona-diaminas; poliéter-dioles; poliéter-diaminas; carbonato-dioles; carbonato-diaminas; derivados de dihidroxivinilo; dihidroxidifenilsulfona; etilendiamina; hexametildiamina 1,2-diamino-2-metilpropano; 3,3-diamino-n-metildipropilamina; 1,4-diaminobutano; 1,7-diaminoheptano; y 1,8-diaminooctano.

55

[0018] En realizaciones particulares, Link¹ se forma a partir de tri(etilenglicol).

[0019] En otras realizaciones más, Link¹ se forma a partir de un compuesto dicarboxílico o un diisocianato.

- [0020]** En algunas realizaciones, m es 1, Bio¹ y Bio² se forman a partir de ciprofloxacino y Link¹ se forma a partir de tri(etilenglicol).
- 5 **[0021]** En realizaciones particulares, el recubrimiento incluye un segundo compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A), en el que cada Bio¹, Link¹ y Bio² es tal como se define en cualquier realización, o una combinación de realizaciones, descritas en la presente memoria.
- [0022]** En otras realizaciones más, el recubrimiento está libre sustancialmente de cualquier agente biológicamente activo usado para formar Bio¹ y/o Bio² en el que el agente biológicamente activo no se incluye en un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A).
- 10 **[0023]** En realizaciones adicionales, el recubrimiento incluye además un agente biológicamente activo libre, en el que la razón molar entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el agente biológicamente activo libre es de 0,1:1 a 1:0,1.
- 15 **[0024]** En algunas realizaciones, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A) tiene una actividad biológica reducida en comparación con el agente biológicamente activo usado para formar Bio¹ y/o Bio².
- [0025]** En otras realizaciones más, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A) tiene el 0 %-20 % de la actividad biológica del agente biológicamente activo usado para formar Bio¹ y/o Bio².
- 20 **[0026]** En algunas realizaciones, el recubrimiento incluye una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A).
- [0027]** En realizaciones adicionales, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal trifluoroacetato o la sal clorhidrato.
- 25 **[0028]** En algunas realizaciones, el artículo es un filtro, una película, una fibra, una lámina o un dispositivo médico implantable.
- [0029]** En realizaciones particulares, el dispositivo implantable se selecciona entre el grupo que consiste en:
30 marcapasos protésicos, conductores eléctricos, desfibriladores, corazones artificiales, dispositivos de asistencia ventricular, prótesis de reconstrucción anatómica, válvulas cardíacas artificiales, endoprótesis de válvulas cardíacas, parches pericárdicos, parches quirúrgicos, endoprótesis coronarias, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y estructurales, derivaciones vasculares o cardiovasculares, conductos biológicos, apósitos, suturas, anillos de anuloplastia, endoprótesis, grapas, injertos con válvulas, injertos dérmicos para cicatrización de heridas, implantes
35 espinales ortopédicos, dispositivos ortopédicos, implantes oftálmicos, dispositivos intrauterinos, endoprótesis, placas de reconstrucción maxilofacial, implantes dentales, lentes intraoculares, clips, hilos esterales, hueso, piel, ligamentos, suturas, mallas para hernias, tendones, y combinaciones de los mismos
- [0030]** En otras realizaciones, el artículo es un dispositivo percutáneo seleccionado entre: catéteres, cánulas, tubos de drenaje e instrumentos quirúrgicos, o el artículo es un dispositivo cutáneo seleccionado entre apósitos para quemaduras, apósitos para heridas y aparataje dental.
- 40 **[0031]** En algunas realizaciones, el instrumento quirúrgico se selecciona entre: pinzas, retractores, agujas, guantes y manguitos de catéter.
- 45 **[0032]** En otras realizaciones, el artículo es un manguito de catéter.
- [0033]** En otras realizaciones más, el recubrimiento tiene un grosor entre 0,5 y 120 μM.
- 50 **[0034]** En algunas realizaciones, el artículo incluye una matriz de polímero fibroso que incluye uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A).
- [0035]** En realizaciones particulares, el artículo incluye una mezcla que incluye dos o más compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A).
- 55 **[0036]** En algunas realizaciones, la matriz de polímero se forma a partir de un polímero biodegradable.
- [0037]** En otras realizaciones, el polímero es poliácido láctico o policaprolactona.

[0038] En algunas realizaciones, la matriz de polímero se forma a partir de un polímero no biodegradable.

[0039] En otras realizaciones más, el polímero es poli(tereftalato de etileno).

5 **[0040]** En algunas realizaciones, el artículo es un manguito de catéter.

[0041] En otras realizaciones más, el manguito de catéter es un manguito de catéter de acceso vascular.

[0042] En realizaciones adicionales, el artículo es un dispositivo ortopédico.

10

[0043] En otras realizaciones más, el dispositivo ortopédico es un alambre, pasador, varilla, clavo, tornillo, disco, placa, soporte o férula.

[0044] En algunas realizaciones, el implante oftálmico es un tapón del punto lagrimal.

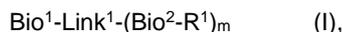
15

[0045] En realizaciones particulares, el artículo contiene dos o más compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I). En algunas realizaciones, el artículo contiene dos o más compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I-A). En otras realizaciones, el artículo contiene uno o más compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I) y uno o más compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I-A).

20

[0046] En un segundo aspecto, la invención presenta un dispositivo para su uso en prevención de infecciones en un sujeto necesitado del mismo, en el que dicho dispositivo incluye una superficie recubierta, en el que dicha superficie recubierta incluye un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I):

25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

30 Bio^1 y cada Bio^2 están formados a partir de un agente biológicamente activo;

m es 1, 2, 3, 4 o 5;

cada Bio^2 se forma independientemente a partir de un agente biológicamente activo, y en el que cada Bio^2 incluye un enlace covalente con Link^1 ;

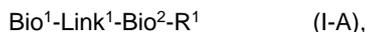
R^1 está ausente;

35

Link^1 es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2.000 daltons y en el que dicho agente biológicamente activo es un agente antimicrobiano.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I-A),

40



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

Bio^1 se forma a partir de un agente biológicamente activo;

45

Bio^2 se forma a partir de un agente biológicamente activo;

R^1 está ausente y

Link^1 es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2.000 daltons.

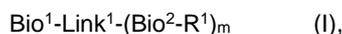
50 **[0047]**

En realizaciones particulares, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con cualquier realización descrita en la presente memoria para un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A), o una combinación de realizaciones de los mismos.

[0048] En una tercera realización, la invención presenta un procedimiento para recubrir una superficie, en el que la composición incluye:

55

(a) un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 5 Bio¹ se forma a partir de un agente biológicamente activo;
 m es 1, 2, 3, 4 o 5;
 cada Bio² se forma independientemente a partir de un agente biológicamente activo, y en el que cada Bio²
 incluye un enlace covalente con Link¹;
 R¹ está ausente;
 10 Link¹ es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular
 entre 60 y 2.000 daltons
 y

(b) un medio adecuado en que el compuesto de (a) es soluble; y

- 15 en el que dicha composición está libre sustancialmente de cualquier agente biológicamente activo usado para formar
 Bio¹ y/o Bio² en el que el agente biológicamente activo no se incluye en un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

[0049] En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I-A),

- 20 Bio¹-Link¹-Bio²-R¹ (I-A),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 25 Bio¹ se forma a partir de un agente biológicamente activo;
 Bio² se forma a partir de un agente biológicamente activo;
 R¹ está ausente; y
 Link¹ es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular
 entre 60 y 2.000 daltons.

- 30 **[0050]** En realizaciones particulares, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con cualquier realización
 descrita en la presente memoria para un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A), o una
 combinación de realizaciones de los mismos.

- 35 **[0051]** En realizaciones adicionales, el componente de (b) es un disolvente orgánico o un disolvente acuoso.

- [0052]** En algunas realizaciones, el disolvente orgánico polar es tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida,
 dietilamina, cloroformo, éter metil-*t*-butílico, tolueno, benceno, éter, *p*-xileno, disulfuro de carbono, tetracloruro de
 carbono, ciclohexano, pentano, hexano, heptano, dioxano, acetato de etilo, dimetoxietano, benzoato de etilo, anisol,
 40 clorobenceno, piridina, acetona, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, etanol, *n*-propanol, tolueno, metanol, agua o
 alcohol bencílico.

[0053] En otras realizaciones más, la concentración de (a) está entre 0,05-150 mg/mL.

- 45 **[0054]** En algunas realizaciones de cualquier aspecto de la invención, el artículo contiene dos o más
 compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A). En otras realizaciones, Bio¹
 del compuesto de fórmula (I) o (IA) es ciprofloxacino. En otras realizaciones más, Bio¹ del compuesto de fórmula (I) o
 (IA) es hidrocortisona.

- 50 **[0055]** En alguna realización de cualquier aspecto de la invención, el peso molecular es un peso molecular
 teórico.

- [0056]** Por el término "segmento oligomérico" se entiende una longitud relativamente corta de una unidad o
 unidades de repetición, en general de menos de aproximadamente 50 unidades monoméricas y pesos moleculares
 inferiores a 10.000 aunque preferentemente <5.000. Los segmentos oligoméricos pueden seleccionarse entre el
 55 grupo que consiste en poliuretano, poliurea, poliamidas, óxido de polialquileño, policarbonato, poliéster, polilactona,
 polisilicona, polietersulfona, poliolefina, polivinilo, polipéptido, polisacárido; y segmentos ligados a éter y amina de los
 mismos, u otros compuestos multifuncionales tal como se describe en la presente memoria. Los segmentos de unión
 (por ejemplo, los segmentos Link¹) descritos en la presente memoria pueden incluir segmentos oligoméricos.

[0057] Normalmente, las moléculas Link (por ejemplo, Link¹) pueden tener pesos moleculares en el intervalo de 60 a 2.000 y preferentemente 60-700, y tienen una difuncionalidad para permitir la copulación entre dos unidades oligo. Preferentemente las moléculas Link se sintetizan a partir de diaminas, diisocianatos, ácidos disulfónicos, ácidos dicarboxílicos, cloruros diácidos y dialdehídos. Los hidroxilos, aminas o ácidos carboxílicos terminales en las moléculas oligo pueden reaccionar con diaminas para formar oligoamidas; reaccionar con diisocianatos para formar oligoureanos, oligoureas, oligoamidas; reaccionar con ácidos disulfónicos para formar oligosulfonatos, oligosulfonamidas; reaccionar con ácidos dicarboxílicos para formar oligoésteres, oligoamidas; reaccionar con cloruros diácidos para formar oligoésteres, oligoamidas; y reaccionar con dialdehídos para formar oligoacetal, oligoiminas.

10

[0058] Los términos «agente farmacéuticamente activo» y «agente biológicamente activo», o precursor de los mismos, se refieren a una molécula que puede acoplarse con un segmento Link por medio de un enlace covalente hidrolizable. Los enlaces covalentes hidrolizables son aquellos que pueden experimentar escisión hidrolítica espontánea o catalizada (por ejemplo, catalizada por enzimas) en condiciones fisiológicas (por ejemplo, condiciones fisiológicas de mamíferos). Los ejemplos no limitativos de grupos funcionales que contienen enlaces covalentes hidrolizables contienen: ésteres, tioésteres, amidas, tioamidas, sulfonamidas, sulfinamidas, anhídricos ácidos, imidas, iminas, ésteres de fosfato y ésteres de fosfonato. En consecuencia, cada agente biológicamente activo usado para formar [Bio¹] y [Bio²] incluye al menos un grupo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en grupo carbonilo, amina, fosfonato, fosfato, sulfonato, sulfinato y combinaciones de los mismos. Así, los compuestos de la invención, cuando se implantan *in vivo* como parte de un recubrimiento, experimentan hidrólisis de uno o más de los grupos que contienen enlaces covalentes hidrolizables, liberando con ello productos de degradación definidos que consisten en componentes biológicos, farmacéuticos y/o biocompatibles. La molécula debe tener alguna acción farmacéutica o biológica específica y dirigida. Normalmente la unidad [Bio] tiene un peso molecular en el intervalo de 100 a 1.000 para productos farmacéuticos, pero puede ser mayor para productos biofarmacéuticos dependiendo de la estructura de la molécula. La unidad Bio es un antimicrobiano (lo que incluye fluoroquinonas). El término «sal farmacéuticamente aceptable» tal como se usa en la presente memoria, representa aquellas sales que están dentro del ámbito del criterio médico fundado, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares y guardan proporción con una relación de beneficios/riesgos razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o por separado por reacción del grupo básico libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfersulfonato, carbonato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes amonio o amonio cuaternario y amina, que incluyen, pero no se limitan a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

[0059] El término «peso molecular teórico» en la presente memoria es el término dado al peso molecular absoluto que se obtendría de la reacción de los reactivos usados para sintetizar cualquier polímero bioactivo dado. Como se conoce bien en la técnica, la medida real del peso molecular absoluto se complica por limitaciones físicas en el análisis del peso molecular de los polímeros usando procedimientos de cromatografía de permeación en gel. Por ello, se refiere el peso molecular de equivalentes de poliestireno para las medidas de cromatografía de permeación en gel. Dado que muchos compuestos biológicamente activos absorben luz en la región UV, la técnica de cromatografía de permeación en gel también proporciona un procedimiento para detectar la distribución de compuestos biológicamente activos acoplados dentro de las cadenas de polímeros.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55 **[0060]**

Las Figuras 1-A y 1-B muestran el análisis MEB de mallas de dacrón recubiertas y mallas para hernias recubiertas con el Compuesto 2 y el Compuesto 3 en DMF, que mostraron un recubrimiento liso con enmallados limitados. La malla de dacrón recubierta con el compuesto 2 y clorhexidina muestra un recubrimiento liso y

uniforme. En la Figura 1-A se muestran mallas de dacrón con el Compuesto 2 o e Compuesto 3. En la Figura 1-B se muestran mallas para hernias (control) y las recubiertas con el Compuesto 2 o el Compuesto 2 más clorhexidina.

La **Figura 2** muestra imágenes de MEB y microscopia óptica confocal que muestran ciprofloxacino.HCl con respecto a la distribución del compuesto 2 en fibras de estructura principal. El material electrohilado (poliuretano con ciprofloxacino o compuesto 2) muestra un recubrimiento liso y uniforme con compuesto 2 con respecto al fármaco en solitario (electrohilado). Imágenes de MEB (imágenes superiores de Cipro.HCl (izquierda) y Compuesto 2 en mezcla de polímeros (derecha)) e imágenes de microscopia óptica confocal (parte inferior) (A) fibra de control, (B) Compuesto 2 y fibra de mezcla de polímeros, (C) Compuesto 2 y fibra de mezcla de polímeros y (D) ciprofloxacino HCl y fibra de mezcla de polímeros. El fármaco agregado se observa como aglomeraciones sin fibra (flechas blancas) en las fibras de polímeros que contienen fármaco en solitario. Barras de escala = 50 μ m.

La **Figura 3** muestra probetas y tornillos ortopédicos de acero inoxidable que se sumergieron una vez durante treinta segundos en 10 mg/mL de solución del Compuesto 2 en disolvente orgánico, el Compuesto 3 en disolvente orgánico o clorhidrato de ciprofloxacino en disolvente orgánico, o DMF (control). Las probetas con clorhidrato de ciprofloxacino tenían un recubrimiento no uniforme, mientras que las recubiertas con los Compuestos 2 y 3 eran transparentes.

La **Figura 6** se refiere a la liberación de fármacos desde el Compuesto 2 en PBS a 37 °C. Después de 28 días, se liberó ~8% del fármaco total desde el Compuesto 2, lo que muestra una liberación lenta y sostenida en estas condiciones.

La **Figura 7** se refiere a la liberación de fármacos desde el Compuesto 3 en PBS a 37 °C. Se observó un aumento lineal en la concentración de fármaco con un tiempo de hasta al menos 28 días.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0061] La presente invención se refiere a compuestos que incluyen agentes biológicamente activos que pueden usarse para la liberación eficaz de fármacos, tales como recubrimientos para dispositivos médicos. Los agentes biológicamente activos incluyen agentes biológicamente activos enlazados por medio de segmentos oligoméricos. Entre las ventajas de la invención se incluyen mejora de la compatibilidad termodinámica de los fármacos con los agentes de procesamiento, con lo que se proporciona: (i) la capacidad para formar recubrimientos uniformes en superficies poliméricas y metálicas sin las complicaciones de la separación de fases, y recristalización de fármaco, cuando se combinan con otros materiales de recubrimiento, tales como polímeros de base; (ii) la distribución uniforme de los fármacos por los recubrimientos cuando los compuestos se usan en mezcla con polímeros (por ejemplo, polímeros de base) para formar películas, fibras y artículos extruidos; (iii) la localización de fármacos en concentraciones terapéuticas; (iv) la estabilidad de los fármacos en las condiciones de procesamiento y almacenamiento; y (v) la formulación en una fase líquida estable que puede usarse para procesamiento adicional. Un artículo de la invención puede incluir una superficie recubierta que contiene uno o más (por ejemplo, dos o más) compuestos de fórmula (I) o uno o más (por ejemplo, dos o más) compuestos de fórmula (I-A). Alternativamente, un artículo de la invención puede incluir una superficie recubierta que contiene uno o más (por ejemplo, dos o más) compuestos de fórmula (I) y uno o más (por ejemplo, dos o más) compuestos de fórmula (I-A).

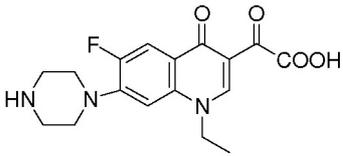
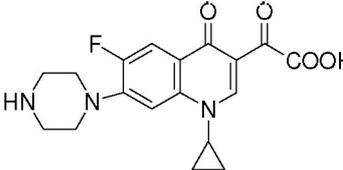
Segmentos oligoméricos

[0062] Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen una fracción LINK¹, que es un segmento oligomérico. Por "segmento oligomérico" u "oligo" se entiende una longitud relativamente corta de una unidad o unidades de repetición, generalmente menos de aproximadamente 50 unidades monoméricas y con pesos moleculares entre 60 y 2.000 daltons. La fracción LINK¹ tiene multifuncionalidad, aunque preferentemente difuncionalidad, para permitir la formación de enlaces covalentes, por ejemplo, en un agente biológicamente activo tal como Bio¹ Bio². Los segmentos de copulación pueden sintetizarse a partir de los grupos de monómeros precursores seleccionados entre dioles, diaminas y/o compuestos que contienen grupos amina e hidroxilo. Los precursores que pueden incorporarse en segmentos de copulación incluyen sin limitación, etilenglicol, butanodiol, hexanodiol, hexametildiol, 1,5-pentanodiol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, 1,4-ciclohexanodiol, 1,4-ciclohexanodimetanol, tri(etilenglicol), poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno) diamina, ésteres de lisina, silicona-dioles y diaminas, poliéter-dioles y diaminas, carbonato-dioles y diaminas, derivados de dihidroxivinilo, dihidrohidifenilsulfona, etilendiamina, hexametildiamina, 1,2-diamino-2-metilpropano, 3,3-diamino-n-metildipropilamina, 1,4-diaminobutano, 1,7-diaminoheptano, 2,2,4-trimetilhexametildiamina y 1,8-diaminooctano. Alternativamente, Link¹ puede estar formado a partir de una fracción que es un electrófilo bifuncional, tal como diisocianatos, dicarboxilatos, diésteres y dicarbonatos.

Agentes biológicamente activos

[0063] Los componentes Bio son antimicrobianos: fluoroquinolonas tales como norfloxacin, ciprofloxacino, esparfloxacino y trovafloxacino y otras fluoroquinonas. En las Tablas 1 y 2 se proporcionan componentes Bio de 5 ejemplo no limitativos.

Tabla 1. Moléculas farmacéuticas de ejemplo usadas para la síntesis de compuestos de fórmula (I)

Sustancias farmacéuticas	Función	Estructuras químicas
Norfloxacin	Antimicrobiano	
Ciprofloxacino	Antimicrobiano	

10 **[0064]** Los antibacterianos son de uso especial, y entre los antibacterianos de ejemplo que pueden usarse en los compuestos y recubrimientos descritos en la presente memoria se incluyen los siguientes:

Tabla 2

Nombre	Aplicación
Norfloxacin	infecciones de las vías urinarias sin complicaciones
Ofloxacino	oftalmología infecciones de las vías urinarias y relacionadas con catéteres gastroenteritis
Ciprofloxacino	oftalmología infecciones de las vías urinarias y relacionadas con catéteres gastroenteritis
Levofloxacino	oftalmología infección de las vías urinarias infección renal prostatitis
Moxifloxacino	infección de las vías respiratorias tuberculosis endocarditis infección de la piel oftalmología
Gatifloxacino	oftalmología

15

Terapia de combinación

[0065] Además de uno o más (por ejemplo, dos o más) compuestos de la invención (por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (I-A)), la superficie recubierta de un artículo de la invención puede contener un agente biológicamente activo libre adicional, por ejemplo, un agente antibiótico. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen: aminoglucósidos, tales como amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomycin, fortimicinas, fradiomicina, gentamicina, ispamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, neomicina undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomycin, estreptonicozida y tobramicina; anfenicoles, tales como azidanfenicol, cloranfenicol, palmirato de cloranfenicol, pantotenato de cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol; ansamicinas, tales como rifampina, rifabutina, rifapentina y rifaximina; β -lactamas, tales como amidinocilina, amdinocilina, pivoxilo, amoxicilina, ampicilina, aspoxicilina,

20

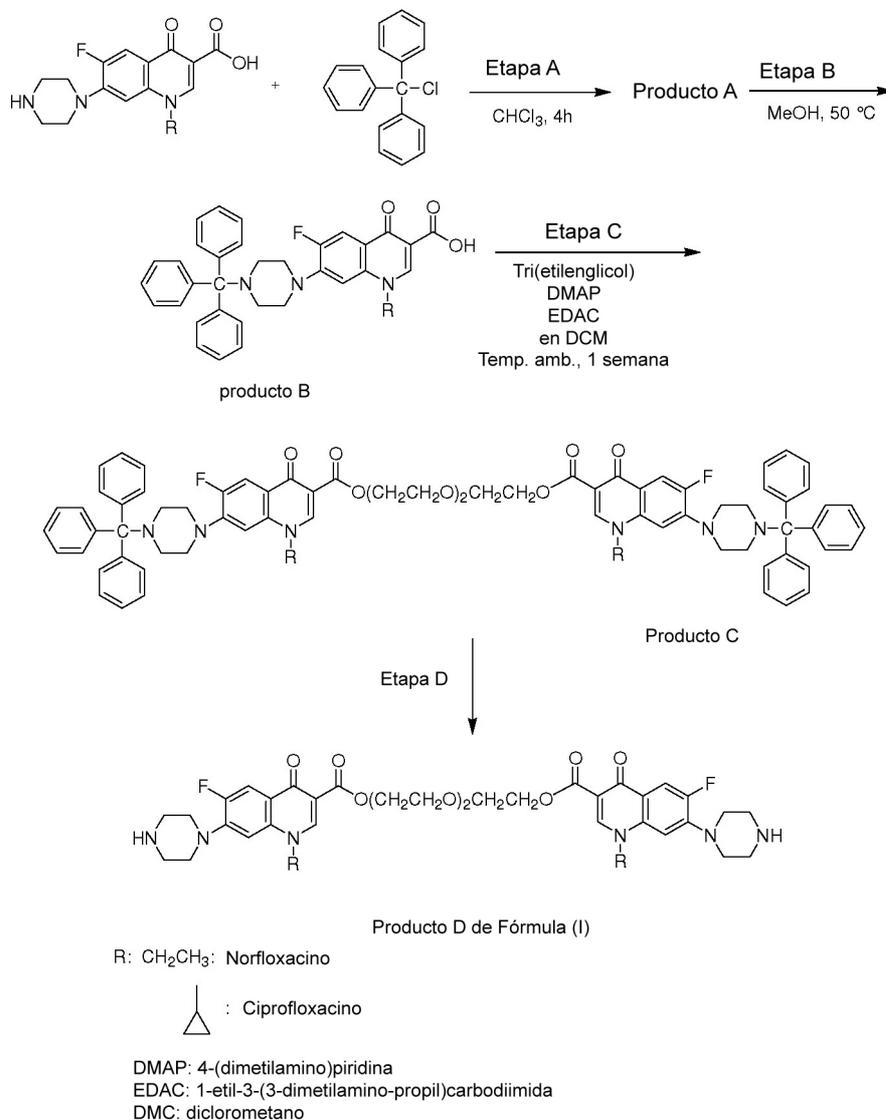
25

azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina, carbenicilina, carfecilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, difenicilina, epicilina, fenbenicilina, floxicilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penamecilina, yodhidrato de penetamato, penicilina G benetamina, penicilina G benzatina, penicilina G benzhidrilamina, penicilina G de calcio, penicilina G de hidragamina, penicilina G de potasio, penicilina G, procaina, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepiciclina, feneticilina, piperacilina, pivapicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, talampicilina, temocilina y ticarcilina; carbapenemes, tales como imipenem; cefalosporinas, tales como 1-carba (detia) cefalosporina, cefactor, cefadroxilo, cefamandol, cefaticina, cefacedona, cefazolina, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefpimizol, cefpirimida, cefpodoxima proxetilo, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetilo de sodio, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina de sodio, cefradina, pivcefalexina, cefalotina, cefaclor, cefotetán, cefprozilo, loracarbef, cefetamet y cefepima; cefamicinas tales como cefbuperazona, cefmetazol, cefminox, cefetán y cefoxitina; monobactamas tales como aztreonam, carumonam y tigemonano; oxacefemes tales como flomoxef y moxolactama; lincosamidas tales como clindamicina y lincomicina; macrólidos tales como acitromicina, carbomicina, claritromicina, eritromicina(s) y derivados, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miokamicina, oleandomicina, primicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina y troleandomicina; polipéptidos tales como anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enilomicina, fusafungina, gramicidina(s), gramicidina S, mikamicina, polimixina, ácido polimixina β -metanosulfónico, pristamicina, ristocetina, teicoplanina, tioestreptona, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina(s), virginiamicina y bacitracina de cinc; tetraciclinas tales como espiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepiciclina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, senociclina y tetraciclina; y 2,4-diaminopirimidinas tales como brodimoprim, tetroxoprim y trimetoprim; nitrofuranos tales como furaltadona, furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurpracina, nifurtoinol y nitrofurantoína; sulfonamidas tales como acetil-sulfametoxipiracina, acetil-sulfisoxazol, azosulfamida, bencilsulfamida, cloramina- β , cloramina-T, dicloramina-T, formosulfatiazol, N₂-formil-sulfisomidina, N₄- β -D-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metil-sulfamoil)sulfanilánilida, p-nitrosulfatiazol, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclorpiridacina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiacina, sulfadiazamida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfameracina, sulfaméter, sulfametacina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridacina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, sal de trietanolamina del ácido sulfanilamidometanosulfónico, ácido 4-sulfanilamidosalicíclico, N₄-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, N-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapiracina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimacina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina y sulfisoxazol; sulfonas, tales como acedapsona, acediasulfona, acetosulfona, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, p,p'-sulfonildianilina-N,N'-digalactósido, sulfoxona y tiazolsulfona; lipopéptidos tales como daptomicina; oxazolidonas tales como linezolid; cetólidos tales como telitromicina; y antibióticos misceláneos tales como clofocetol, hexedina, magaininas, metenamina, anhidrometileno-citrato de metenamina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, sulfosalicilato de metenamina, nitroxolina, escualamina, xibornol, cicloserina, mupirocina y tuberina.

Síntesis

[0066] Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema A se proporciona un ejemplo no limitativo de un procedimiento sintético general para preparar compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A)).

Esquema A: vía de síntesis general



[0067] En la etapa A, un fármaco biológicamente activo, tal como norfloxacin o ciprofloxacin (en forma de sal clorhidrato), está protegido por una reacción entre el agente biológicamente activo y un grupo precursor protector, tal como haluro de tritilo, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo. Pueden ser necesarios otros muchos disolventes dependiendo de la solubilidad de los grupos protectores seleccionados y de los agentes que forman el compuesto de la invención. Los haluros de tritilo adecuados incluyen cloruro de tritilo y bromuro de tritilo. En la etapa B, el producto de reacción de etapa A, tal como norfloxacin/ciprofloxacin con grupos amina y ácido carboxílico protegidos con grupo tritilo, se desprotege selectivamente para producir el producto B que contiene grupos de ácido carboxílico libre y N-tritilamina. En la etapa C, la fluoroquinolona protegida con amina purificada se acopla en los dos lados de un diol o diamina (en este ejemplo, se usa trietilenglicol) que contiene un precursor apropiado. Por ejemplo, la fluoroquinolona protegida con amina purificada (Producto B) se acopla con un tri(etilenglicol) en presencia de un agente de copulación adecuado tal como 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida denotada en la presente memoria como EDAC y una base apropiada tal como 4-(dimetilamino)piridina denotada en la presente memoria como DMAP como catalizador. Otros reactivos de copulación pueden incluir varias carbodiimidias tales como CMC (1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida), DCC (N,N'-diclohexil-carbodiimida), DIC (diisopropil-carbodiimida), etc., aunque no se limitan a estos. En la etapa D, los

grupos N-tritil-amina del producto C purificado se desprotegen para producir el producto deseado correspondiente. En los ejemplos se proporcionan detalles adicionales de la síntesis.

Artículos conformados

5

[0068] Los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse como recubrimientos para artículos conformados. Cualquier artículo conformado puede ser recubierto con los compuestos, composiciones y/o mezclas de la invención. Por ejemplo, los artículos adecuados para el contacto con fluidos corporales, por ejemplo médicos, pueden ser recubiertos usando las composiciones descritas en la presente memoria. La duración del contacto puede ser breve, por ejemplo, con los instrumentos quirúrgicos o artículos de uso de larga duración como los implantes. Los dispositivos médicos incluyen, sin limitación, catéteres, alambre de guía, endoprótesis vasculares, micropartículas, tomas electrónicas, sondas, sensores, fármacos depot, parches transdérmicos, parches vasculares, bolsas de sangre, productos ortopédicos (por ejemplo, tornillos y placas), mallas para hernias, dispositivos oftalmológicos (por ejemplo, tapón del punto lagrimal, lentes de contacto), lazos vaginales y tubos.

15

[0069] Los recubrimientos de acuerdo con la invención pueden usarse como cubierta superficial para un artículo, o, con la máxima preferencia, de manera que los polímeros o mezclas sean de un tipo capaz de conformarse en 1) un cuerpo estructural de autosoporte, 2) una película; o 3) una fibra, preferentemente tejida o trenzada. La composición puede comprender una superficie o parte o la totalidad del artículo, que es un dispositivo biomédico. Las aplicaciones pueden incluir dispositivos de asistencia cardíaca, estructuras poliméricas de ingeniería de tejidos y dispositivos relacionados, dispositivos de sustitución cardíaca, parches septales cardíacos, balones intraaórticos, dispositivos de asistencia cardíaca percutáneos, circuitos extracorpóreos, fístulas A-V, componentes de diálisis (tubos, filtros, membranas, etc.), unidades de aféresis, oxigenador de membrana, componentes de derivación cardíaca (tubos, filtros, etc.), sacos pericárdicos, lentes de contacto, implantes cocleares, suturas, anillos de costura, cánulas, anticonceptivos, jeringas, juntas tóricas, vejigas, implantes de pene, sistemas de administración de fármacos, tubos de drenaje, aislantes de derivaciones de marcapasos, válvulas cardíacas, bolsas de sangre, recubrimientos para hilos implantables, catéteres, endoprótesis vasculares, balones y dispositivos de angioplastia, vendajes, copas de masaje cardíaco, sondas traqueales, recubrimientos de implantes mamarios, conductos artificiales, aplicaciones de reconstrucción craneofacial y maxilofacial, ligamentos, trompas de Falopio.

30

[0070] El dispositivo médico puede ser un dispositivo implantado o un dispositivo percutáneo. Los dispositivos implantados incluyen artículos que están implantados totalmente en un paciente, es decir, son completamente internos. Los dispositivos percutáneos incluyen elementos que penetran en la piel, con lo que se extienden desde el exterior del cuerpo a su interior. Los dispositivos implantados incluyen sin limitación, prótesis tales como marcapasos, conductores eléctricos tales como derivaciones de marcapasos, desfibriladores, corazones artificiales, dispositivos de asistencia ventricular, prótesis de reconstrucción anatómica tales como implantes de mama, válvulas cardíacas artificiales, endoprótesis de válvulas cardíacas, parches pericárdicos, parches quirúrgicos, endoprótesis coronarias, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y estructurales, derivaciones vasculares o cardiovasculares, conductos biológicos, apósitos, suturas, anillos de anuloplastia, endoprótesis, grapas, injertos con válvulas, injertos dérmicos para cicatrización de heridas, implantes espinales ortopédicos, pasadores ortopédicos, dispositivos intrauterinos, endoprótesis urinarias, placas de reconstrucción maxilofacial, implantes dentales, lentes intraoculares, clips, hilos esternales, hueso, piel, ligamentos, tendones, y combinación de los mismos. Los dispositivos percutáneos incluyen sin limitación, catéteres de diversos tipos, cánulas, tubos de drenaje tales como tubos de tórax, instrumentos quirúrgicos tales como pinzas, retractores, agujas y guantes y manguitos de catéter.

45

[0071] Un dispositivo médico implantable tal como se describe anteriormente está estructurado en general a partir de una plataforma polimérica o metálica de base en un formato de estado sólido. La composición de la invención, ya sea en solitario o en forma de mezcla, controla la liberación de agentes terapéuticos a partir del dispositivo para aplicaciones de administración local de fármacos.

50

[0072] Los ejemplos siguientes, tal como se expone a continuación y se resume en la **Tabla 3**, se ofrecen de manera que proporcionan a los expertos en la materia una exposición y completa del modo en que se realizan, se preparan y se evalúan los procedimientos y compuestos reivindicados en la presente memoria, y se presentan como meramente ilustrativos de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los autores de la invención contemplan como su invención.

55

Tabla 3

Ejemplo	Compuesto	Descripción
1	2	Cipro: Trietilenglicol
2	3	Cipro: Trietilenglicol
3	4	Cipro: Éster metílico de polietilenglicol
4	5	Cipro: Polietilenglicol
5	6	Cipro: Éter monometílico de polietilenglicol
6	7	Cipro: Hexano-1,2,3,4,5,6-hexol
7	8	Cipro: Poliálcool alcoxilado
8	9	Hidrocortisona: Trietilenglicol
9	10	Cipro: Etoxilato de pentaeritrol
10	11	Cipro: Xilitol
11	12	Ofloxacino: Trietilenglicol
12	2	Toxicidad sistémica aguda
13	3	Toxicidad sistémica aguda
14	2	Reactividad intracutánea
15	3	Reactividad intracutánea
16	2	Recubrimiento
17	3	Recubrimiento
18	2 y 3	Recubrimiento
19	2 y 3	Composición de matriz de gel
20	2	Formación de compuestos
21	2	Prensado por calor
22	2	Liberación de fármacos en solución
23	3	Liberación de fármacos en solución
24	2	Liberación de fármacos acelerada
25	2	Liberación de fármacos desde un dispositivo prototipo
26	2	CIM/CBM
27	3	CIM/CBM

EJEMPLO 1: Síntesis y caracterización del Compuesto 2

[0073] Se pesaron ciprofloxacino HCl (1 mol) y cloruro de tritilo (2,2 moles equiv.) en un matraz y se agitó en 5 cloroformo (1 L) a temperatura ambiente en N₂. Se añadió trietilamina (3,2 moles equiv.) gota a gota en la solución y se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 4 horas.

[0074] Se añadió metanol (500 mL) al matraz de reacción y se calentó a 50 °C durante 1,5 horas en N₂. Al final de la reacción de 1,5 horas, se enfrió el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se lavó la solución 10 resultante con agua (2 x 2 L). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se añadió una pequeña cantidad de metanol en solución y se colocó el matraz de reacción en un refrigerador durante toda la noche. Se recogió el producto por filtrado (Compuesto 1).

[0075] Se pesaron el Compuesto 1 (2,1 mol) y DMAP (1,05 equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano 15 anhídrido (900 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se añadió trietilenglicol (1 mol equiv.) gota a gota al matraz de reacción. A continuación, se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (8,4 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 1 semana a temperatura ambiente en N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador 20 a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación, se filtró la mezcla de solución, y se recogió y se secó el producto sólido.

[0076] Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (100 mL) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético (4 25 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla de solución y se lavó el producto sólido dos veces con cloroformo.

[0077] En un vaso de precipitado, se pesó el sólido, se añadió una mezcla de cloroformo y agua (1,3:1 v/v) al vaso de precipitado y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución de bicarbonato saturada en agua y 30 se añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, se filtró la mezcla de reacción y se recogió y se secó el sólido en un horno de vacío durante 2 días.

[0078] Compuesto 2: HPLC (fase móvil H₂O/TFA y MeCN/TFA) 19,857 min. Análisis de sodio = 1240 ppm. RMN ¹H (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) 1,06-1,22(CH₂-CH, ciprofloxacino), 3,32 (CH₂-NH, ciprofloxacino), 3,41 (CH₂-N-, ciprofloxacino), 3,56 (CH-, ciprofloxacino), 3,64 (O-CH₂-CH₂-O, TEG), 3,72 (CH₂-O, TEG), 4,24 (CH₂-OOC, TEG), 5 7,33 (HC=C-N, ciprofloxacino), 7,49 (HC=C-F, ciprofloxacino), 8,31 (N-C(H)=C(CO)-COO-, ciprofloxacino). RMN ¹⁹F (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) -124,8 (HC=C-F, ciprofloxacino)

EJEMPLO 2: Síntesis y caracterización del Compuesto 3

10 **[0079]** Se pesaron el Compuesto 1 (1 mol) y DMAP (0,505 mol equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano anhidro (900 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se añadió trietilenglicol (10 mol equiv.) gota a gota al matraz de reacción. Se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (4,1 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 1 semana a temperatura ambiente en N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente
15 hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación se filtró la mezcla de solución, y se recogió y se secó el producto sólido.

[0080] Se disolvió el sólido en cloroformo (1,5 % p/v) y se cargó en una columna de resina de sílice
20 empaquetada en cloroformo (50:1 p/p de sílice: producto sólido). Se eluyeron las impurezas a través de la columna usando cloroformo como fase móvil y a continuación se cambió la fase móvil al 5 % de metanol en cloroformo para eluir el producto. Se recogieron las fracciones correspondientes al producto y se retiró el disolvente completamente mediante evaporador rotatorio para proporcionar un producto sólido.

25 **[0081]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (20 mL) y se agitó la mezcla. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético (2 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se agitó la solución durante 0,5-1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (40 ml) a la solución, se mezcló bien y se recogió la fase acuosa. Se repitió la extracción de agua en fase orgánica y se combinaron las dos fases acuosas. Se preparó una solución de
30 bicarbonato saturada en agua y se añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, se congeló la solución a -20°C y se recuperó el producto por liofilización.

[0082] Compuesto 3: HPLC (fase móvil H₂O/TFA y MeCN/TFA) 19,090 min. Análisis de sodio = 1870 ppm. Espectroscopia de masas (m/z) 464,2. RMN ¹H (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) 1,06-1,24(CH₂-CH, ciprofloxacino), 3,14
35 (CH₂-CH₂-OCH₂-CH₂, TEG), 3,30 (CH₂-NH, ciprofloxacino), 3,41(CH₂-N-, ciprofloxacino), 3,56 (CH- y CH₂-OH, ciprofloxacino y TEG, respectivamente), 3,68 (O-CH₂-CH₂-O y CH₂-O, TEG), 4,27 (CH₂-OOC, TEG), 7,42 (HC=C-N, ciprofloxacino), 7,77 (HC=C-F, ciprofloxacino), 8,43 (N-C(H)=C(CO)-COO-, ciprofloxacino). RMN ¹⁹F (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) -124,5 (HC=CF, ciprofloxacino).

40 EJEMPLO 3: Síntesis y caracterización del Compuesto 4

[0083] Se pesaron el Compuesto 1 (1,1 mol) y DMAP (0,53 mol equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano anhidro (870 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se disolvió éster de poli(etilenglicol)metilo o éter poli(etilenglicol)metílico (1 mol equiv.) en diclorometano (30 mL) y se añadió gota a gota
45 al matraz de reacción. A continuación se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (4,1 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 10 días a temperatura ambiente en N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación se filtró la mezcla de solución, y se recogió y se secó el
50 producto sólido.

[0084] Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (100 mL) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético (2 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A
55 continuación se filtró la mezcla de solución y se lavó el producto sólido tres veces con diclorometano.

[0085] En un vaso de precipitado, se pesó el sólido, se añadió una mezcla de diclorometano: se añadió una mezcla de agua (5:1 v/v) al vaso de precipitado y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución de bicarbonato saturada en agua y se añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8.

Cuando se alcanzó el pH deseado, se filtró la mezcla de reacción y se recogió y se secó el sólido en un horno de vacío durante 2 días.

[0086] La caracterización se completó usando análisis TLC, HPLC, RMN ¹H.

5

EJEMPLO 4: Síntesis y caracterización del Compuesto 5

[0087] Se pesaron el compuesto 1 (2,1 mol) y DMAP (1,05 equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano anhidro (870 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se disolvió poli(etilenglicol) (1 mol equiv.) en 10 diclorometano (30 mL) y se añadió gota a gota al matraz de reacción. A continuación se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (8,4 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 10 días a temperatura ambiente en N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A 15 continuación se filtró la mezcla de solución, y se recogió y se secó el producto sólido.

[0088] Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (100 mL) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético (4 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A 20 continuación se filtró la mezcla de solución y se lavó el producto sólido tres veces con diclorometano.

[0089] En un vaso de precipitado, se pesó el sólido, se añadió una mezcla de diclorometano: agua (5:1 v/v) al vaso de precipitado y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución de bicarbonato saturada en agua y se añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, se 25 filtró la mezcla de reacción y se recogió y se secó el sólido en un horno de vacío durante 2 días.

[0090] La caracterización se completó usando análisis TLC, HPLC, RMN ¹H.

EJEMPLO 5: Síntesis y caracterización del Compuesto 6

30

[0091] Se pesaron el Compuesto 1 (2,1 mol) y DMAP (1,05 equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano anhidro (850 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se disolvió éter de polietilenglicol-monometílico (1 mol equiv.) en diclorometano (50 mL) y se añadió al matraz de reacción gota a gota. A continuación se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (8,4 mol equiv.) y se añadió 35 rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 10 días a temperatura ambiente en N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación se filtró la mezcla de solución, y se recogió y se secó el producto sólido.

40 [0092] Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (100 mL) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético (4 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla de solución y se lavó el producto sólido tres veces con diclorometano.

45 [0093] En un vaso de precipitado, se pesó el sólido, se añadió una mezcla de diclorometano: agua (5:1 v/v) al vaso de precipitado y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución de bicarbonato saturada en agua y se añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, se filtró la mezcla de reacción y se recogió y se secó el sólido en un horno de vacío durante 2 días.

50 [0094] La caracterización se completó usando análisis TLC, HPLC, RMN ¹H.

EJEMPLO 6: Síntesis y caracterización del Compuesto 7

[0095] Se pesaron el Compuesto 1 (6,1 mol) y DMAP (3,2 mol equiv.) en un matraz y se agitó en 55 diclorometano anhidro (900 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se añadió hexano-1,2,3,4,5,6-hexol (1 mol equiv.) gota a gota al matraz de reacción. A continuación se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (24,4 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 10 días a temperatura ambiente en N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se

colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación se filtró la mezcla de solución, y se recogió y se secó el producto sólido.

5 **[0096]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (100 mL) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético (12 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla de solución y se lavó el producto sólido tres veces con diclorometano.

10 **[0097]** En un vaso de precipitado, se pesó el sólido, se añadió una mezcla de diclorometano: agua (5:1 v/v) al vaso de precipitado y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución de bicarbonato saturada en agua y se añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, se filtró la mezcla de reacción y se recogió y se secó el sólido en un horno de vacío durante 2 días.

15 **[0098]** La caracterización se completó usando análisis TLC, HPLC, RMN ¹H.

EJEMPLO 7: Síntesis y caracterización del Compuesto 8

20 **[0099]** Se pesaron el Compuesto 1 (3,1 mol) y DMAP (1,58 mol equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano anhidro (900 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se añadió poliol alcoxilado (1 mol equiv.) gota a gota al matraz de reacción. A continuación se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (12,4 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 10 días a temperatura ambiente en N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación se filtró la mezcla de
25 solución, y se recogió y se secó el producto sólido.

30 **[0100]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (100 mL) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético (6 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla de solución y se lavó el producto sólido tres veces con diclorometano.

35 **[0101]** En un vaso de precipitado, se pesó el sólido, se añadió una mezcla de diclorometano: agua (5:1 v/v) al vaso de precipitado y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución de bicarbonato saturada en agua y se añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, se filtró la mezcla de reacción y se recogió y se secó el sólido en un horno de vacío durante 2 días.

[0102] La caracterización se completó usando análisis TLC, HPLC, RMN ¹H.

EJEMPLO 8: Síntesis y caracterización del Compuesto 9

40 **[0103]** Se pesaron hidrocortisona (1 mol) y trietilenamina (0,5 moles equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano a temperatura ambiente en N₂. Se añadió carbonato activado bis (2 moles equiv.) en la solución y se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante toda la noche. La purificación se realizó usando cristalización y cromatografía en columna.

45 **[0104]** La caracterización se completó usando análisis TLC, HPLC, RMN ¹H.

EJEMPLO 9: Síntesis y caracterización del Compuesto 10

50 **[0105]** Se pesaron el compuesto 1 (4,1 mol) y DMAP (2,1 mol equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano anhidro (870 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se disolvió etoxilato de pentaeritritol (1 mol equiv.) en diclorometano (30 mL) y se añadió gota a gota al matraz de reacción. A continuación se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (16,4 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 10 días a temperatura ambiente en
55 N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación se filtró la mezcla de solución, y se recogió y se secó el producto sólido.

[0106] Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (100 mL) y se agitó. Se

preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético (8 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla de solución y se lavó el producto sólido tres veces con diclorometano.

5 **[0107]** En un vaso de precipitado, se pesó el sólido, se añadió una mezcla de diclorometano: agua (5:1 v/v) al vaso de precipitado y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución de bicarbonato saturada en agua y se añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, se filtró la mezcla de reacción y se recogió y se secó el sólido en un horno de vacío durante 2 días.

10 **[0108]** La caracterización se completó usando análisis TLC, HPLC, RMN ¹H.

EJEMPLO 10: Síntesis y caracterización del Compuesto 11

[0109] Se pesaron el Compuesto 1 (5,1 mol) y DMAP (2,63 mol equiv.) en un matraz y se agitó en 15 diclorometano anhidro (870 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se añadió xilitol (1 mol equiv.) gota a gota al matraz de reacción. A continuación se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (20,4 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 10 días a temperatura ambiente en N₂. Al final del periodo de reacción, se retiró el disolvente hasta un tercio del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se 20 colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación se filtró la mezcla de solución, y se recogió y se secó el producto sólido.

[0110] Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitado, se añadió diclorometano (100 mL) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/mL. Se añadió la solución de ácido trifluoroacético 25 (10 mol equiv.) al vaso de precipitado gota a gota y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla de solución y se lavó producto sólido tres veces con diclorometano.

[0111] En un vaso de precipitado, se pesó el sólido, se añadió mezcla de diclorometano: agua (5:1 v/v) al vaso de precipitado y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó la solución de bicarbonato saturado en agua y se 30 añadió a la mezcla de solución gota a gota hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, se filtró la mezcla de reacción y se recogió y se secó el sólido en un horno de vacío durante 2 días.

[0112] La caracterización se realiza usando análisis TLC, HPLC, RMN ¹H.

35 EJEMPLO 11: Síntesis y caracterización del Compuesto 12

[0113] Se pesaron ofloxacino (2,1 mol) y DMAP (1,05 equiv.) en un matraz y se agitó en diclorometano anhidro (900 mL) en N₂ a temperatura ambiente hasta disolución. Se añadió trietilenglicol (1 mol equiv.) al matraz de 40 reacción. A continuación se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y se agitó la solución en N₂. Se pesó EDC (8,4 mol equiv.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 1 semana a temperatura ambiente en N₂. Se lavó la solución resultante con agua (2 x 2 L). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se filtró la solución de mezcla y se recogió el filtrado. Se eliminó el diclorometano a aproximadamente el 20 % del volumen original mediante evaporador rotatorio. Se añadió acetona al matraz en una proporción 1:1 (v/v) y se colocó en un congelador a -20 °C durante toda la noche hasta que precipitó. A continuación 45 se filtró el precipitado, se recogió y se lavó.

[0114] Compuesto 12: HPLC (fase móvil H₂O/TFA y MeCN/TFA) 19,678 min y 19,868 min. Espectroscopia de masas (m/z) 836,4. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,56 (CH₃-CH, ofloxacino), 2,37 (CH₃-N, ofloxacino), 2,56 (-O-CH₂-CH (CH₃), ofloxacino), 3,34 (-N-CH₂-CH₂-N-, ofloxacino), 3,77 (O-CH₂-CH₂-O, TEG), 3,85 (-CH₂-O, TEG), 50 4,38 (CH-C(CH₃), ofloxacino), 4,84 (CH₂-OOC, TEG), 7,21 (HC=C-F, ofloxacino), 8,22 (N-C(H)=C(CO)-COO-, ofloxacino).

EJEMPLO 12: Prueba de toxicidad sistémica aguda del Compuesto 2

55 **[0115]** Se disolvió el Compuesto 2 en PBS (4 x 10⁻⁵ - 9,7 x 10⁻¹ mg/mL) y se realizó un ensayo de toxicidad sistémica aguda de acuerdo con ISO 10993-11. Se administró una única dosis de inyección de 50 mL/kg por ratón (~1 mL) a 5 ratones por muestra de ensayo. Se observó a los ratones inmediatamente después de la inyección y a 4, 24, 48 y 72 h en busca de signos de toxicidad en comparación con el control. Una dosificación más elevada no mostró signos de toxicidad.

EJEMPLO 13: Prueba de toxicidad sistémica aguda del Compuesto 3

[0116] Se disolvió el Compuesto 3 en PBS (8×10^{-4} - 8×10^{-2} mg/mL) y se realizó un ensayo de toxicidad sistémica aguda de acuerdo con ISO 10993-11. Se administró una única dosis de inyección de 50 mL/kg por ratón (~1 mL) a 5 ratones por muestra de ensayo. Se observó a los ratones inmediatamente después de la inyección y a 4, 24, 48 y 72 h en busca de signos de toxicidad en comparación con el control. El Compuesto 3 en todas las concentraciones no mostró signos de toxicidad.

10 EJEMPLO 14: Ensayo de reactividad intracutánea del Compuesto 2

[0117] Se disolvió el Compuesto 2 en PBS ($9,2 \times 10^{-1}$ mg/mL) y se realizó un ensayo de reactividad intracutánea de acuerdo con la norma ISO 10993-10: 2010, Evaluación biológica estándar de dispositivos médicos, Parte 10: Ensayos de irritación y sensibilización cutánea, páginas 11-14. Cada conejo recibió cinco inyecciones intracutáneas de 0,2 mL en secuencia a lo largo de cada lado de la línea media dorsal con el artículo de ensayo en un lado y el control en el otro. Se usaron tres conejos de Nueva Zelanda por muestra y control. Se observaron los sitios de inyección y se valoró la presencia de eritema (enrojecimiento) y edema (tumefacción) después de 24, 48 y 72 h en una escala de 1 a 4. El Compuesto 2 no mostró signos de irritación y se consideró que no era irritante.

20 EJEMPLO 15: Ensayo de reactividad intracutánea del Compuesto 3

[0118] Se disolvió el Compuesto 3 en PBS ($5,4 \times 10^{-2}$ mg/mL) y se realizó un ensayo de reactividad intracutánea de acuerdo con ISO 10993-10: 2010 Evaluación biológica estándar de dispositivos médicos, Parte 10: Ensayos de irritación y sensibilización cutánea, páginas 11-14. Cada conejo recibió cinco inyecciones intracutáneas de 0,2 mL en secuencia a lo largo de cada lado de la línea media dorsal con el artículo de ensayo en un lado y el control en el otro. Se usaron tres conejos de Nueva Zelanda por muestra y control. Se observaron los sitios de inyección y se valoró la presencia de eritema (enrojecimiento) y edema (tumefacción) después de 24, 48 y 72 h en una escala de 1 a 4. El Compuesto 3 no mostró signos de irritación y se consideró que no era irritante.

30 EJEMPLO 16: Compuesto 2 de recubrimiento en superficies poliméricas

[0119] Se sumergieron mallas de dacrón (TDA PETNF203) a 0,5 cm x 2 cm y mallas para hernias recubiertas con una serie de soluciones del Compuesto 2 (1-30 mg/mL) en varios disolventes (DMF, DMSO, metanol). Se consiguieron aumentos adicionales en la carga (hasta ~13 mg) sumergiendo las mallas de dacrón en la solución múltiples veces a 30 mg/ml con periodos de secado entre cada inmersión. Se determinó la carga por eliminación de reactivos de las muestras durante 6 h en DMF y analizando mediante RP-HPLC con protocolos establecidos. El análisis por MEB de las mallas recubiertas en DMF mostró un recubrimiento liso con enmallados limitados (Figura 1). No se observaron cambios en la estructura química después de la eliminación de reactivos de la muestra recubierta en d_6 -DMSO durante 1 h y análisis por RMN 1H .

[0120] Las mallas de dacrón se recubrieron también con el Compuesto 2 y clorhexidina (CHX) en varios disolventes. El análisis MEB de las mallas recubiertas mostró un recubrimiento liso. La presencia de CHX no influyó en el perfil de liberación y la eficacia biológica del Compuesto 2 (Cip).

45 EJEMPLO 17: Compuesto 3 de recubrimiento en superficies poliméricas

[0121] Se sumergió una malla de dacrón (TDA PETNF203) a 0,5 cm x 2 cm recubierta con el Compuesto 3 y se secó a temperatura ambiente al vacío. La MEB de la malla recubierta mostró un recubrimiento liso con enmallados limitados (Figura 2).

50 EJEMPLO 18: Compuestos 2 y 3 de recubrimiento en superficies metálicas

[0122] Se sumergieron probetas y tornillos ortopédicos de acero inoxidable una vez durante 30 s en 10 mg/mL de una solución del Compuesto 2, el Compuesto 3, ciprofloxacino HCl en DMF o DMF en solitario como control. Se secaron las muestras de Compuesto 2 y ciprofloxacino HCl en un horno de flujo a 50 °C durante 5 h mientras se secaba el Compuesto 3 a 60 °C. Después del secado, se realizaron observaciones visuales usando microscopía óptica (Figura 3). Las probetas con ciprofloxacino HCl tuvieron un recubrimiento blanco desigual, mientras que las recubiertas con los Compuestos 2 y 3 eran transparentes.

EJEMPLO 22: Liberación de fármacos a partir del Compuesto 2 en solución

[0123] Se disolvió el Compuesto 2 en PBS (pH 7,4) a 0,1 mg/ml y se colocó en una incubadora a 37 °C. En cada instante de tiempo (0, 1, 3, 7, 14, 21 y 28 días), se retiró la solución de la incubadora y se analizó el fármaco por RP-HPLC usando protocolos establecidos (Figura 6). Después de 28 días, se liberó ~8% de fármaco total del Compuesto 2, demostrando una liberación lenta y sostenida en estas condiciones. Se evaluó también el perfil de liberación del compuesto 2 en un conjunto prototipo de dispositivo usando suero bovino, sangre (porcina) o una matriz de gel.

10 EJEMPLO 23: Liberación de fármacos a partir del Compuesto 3 en solución

[0124] Se disolvió el Compuesto 3 en PBS (pH 7,4) a 0,1 mg/ml y se colocó en una incubadora a 37 °C. En cada instante de tiempo (0, 1, 3, 7, 14, 21 y 28 días), se retiró la solución de la incubadora y se analizó el fármaco por RP-HPLC usando protocolos establecidos. Se observó un aumento lineal en la concentración del fármaco con tiempo de hasta al menos 28 días (Figura 7).

EJEMPLO 24: Liberación acelerada de fármacos a partir del Compuesto 2

[0125] Se preparó el Compuesto 2 a 10 mg/ml en HCl 0,1 N (pH final ~4), NaOH 0,1 N (final pH ~10) y PBS (final pH ~7). Se incubaron las muestras a 37 °C en condiciones ácidas, básicas o neutras. En cada instante de tiempo se cuantificó la concentración del fármaco por RP-HPLC. Se mostró una liberación de fármaco más rápida en condiciones ácidas y básicas: pH básico (100 % de liberación en menos de 1 día) >> pH ácido (~71% después de 7 días) >> pH neutro (~2% después de 7 días).

25 EJEMPLO 25: Liberación de fármacos a partir del Compuesto 2 recubierto en dacrón

[0126] Se recubrieron con el Compuesto 2 mallas de dacrón de 0,5 cm x 2 cm y se secó a 60 °C durante toda la noche. Las mallas recubiertas se montaron en catéteres. Se llevó a cabo la liberación de fármacos desde las mallas recubiertas antes y después del montaje en 2 ml de PBS (pH 7,4) a 37 °C durante 24 h. Se cuantificó el fármaco liberado en solución por RP-HPLC.

EJEMPLO 26: Determinación de CIM y CBM del Compuesto 2 y el fármaco liberado del Compuesto 2

[0127] Se investigó la eficacia antimicrobiana del Compuesto 2 y del fármaco liberado del Compuesto 2 usando procedimiento de microdilución en caldo. Se investigaron la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) para el Compuesto 2, el fármaco liberado del Compuesto 2, trietilenglicol (TEG), clorhidrato de ciprofloxacino (Cipro®HCl), diacetato de clorhexidina (CHX-A) y el Compuesto 2 + CHX-A. La CIM se define como la concentración mínima de un agente antimicrobiano que inhibirá el crecimiento visible de un microorganismo después de incubación durante toda la noche. La CBM se define como la concentración mínima de un agente antimicrobiano necesario para destruir el 99,9% de una población de microorganismos. Este estudio se realizó usando dos bacterias grampositivas, *E. faecalis* (ATCC 29212) y *S. aureus* (ATCC 25923), y dos bacterias gramnegativas, *E. coli* (ATCC 25922) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853). Las muestras de ensayo se prepararon usando diluciones dobles por pocillo y se extendieron a un intervalo de concentración de al menos 2 diluciones por encima y 2 diluciones por debajo de los valores CIM de la bibliografía para los microorganismos sometidos a ensayo. La **Tabla 4** resume los resultados del estudio para *S. aureus*. El Compuesto 2 no mostró actividad antimicrobiana para la máxima concentración del ensayo. El fármaco liberado del Compuesto 2 mostró una actividad antimicrobiana concordante con los controles de Cipro®HCl y los valores de la bibliografía. No se observó actividad antimicrobiana con el enzador TEG para la máxima concentración del ensayo. El Compuesto 2 de ensayo en combinación con CHX-A no influyó en la actividad de CHX-A, lo que muestra el potencial para terapia aditiva o en combinación con un segundo agente antimicrobiano. Se observaron resultados similares para los otros organismos del ensayo.

Tabla 4: Valores de CIM y CBM experimentales y según la bibliografía del Compuesto 2 frente a *S. aureus*

Muestras	Intervalo de concentración ensayado (µg/ml)	CIM (µg/ml)		CBM (µg/ml)	
		Experimental	Bibliografía	Experimental	Bibliografía
Compuesto 2	78-0,076	>78	n/d	>78	n/d
TEG	100-0,098	>100		>100	
Cipro®HCl	4-0,004	0,25-0,5	0,5	0,5-1	0,9
El fármaco liberado del	4-0,004	0,5		0,5	

Compuesto 2					
CHX-A		128-0,125	1	0,9	1-4
Compuesto 2 + CHX-A	2	78-0,076	-		-
	CHX-A	128-0,125	1		2
					3,9

EJEMPLO 27: Determinación de CIM y CBM para el Compuesto 3 y el fármaco liberado del Compuesto 3

[0128] Se investigó la eficacia antimicrobiana del Compuesto 3 y el fármaco liberado del Compuesto 3 usando un procedimiento de microdilución en caldo. Se investigaron la CIM y la CBM para el Compuesto 3, el fármaco liberado del Compuesto 3, TEG, Cipro®HCl, CHX-A y el Compuesto 3 + CHX-A. Este estudio se realizó usando dos bacterias grampositivas, *E. faecalis* (ATCC 29212) y *S. aureus* (ATCC 25923), y dos bacterias gramnegativas, *E. coli* (ATCC 25922) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853). Las muestras de ensayo se prepararon usando diluciones dobles por pocillo y cubrieron un intervalo de concentración de al menos 2 diluciones por encima y 2 diluciones por debajo de los valores CIM de la bibliografía para los microorganismos del ensayo. La **Tabla 5** resume los resultados del estudio para *S. aureus*. El Compuesto 3 no mostró actividad antimicrobiana para la máxima concentración del ensayo. El fármaco liberado del Compuesto 3 mostró una actividad antimicrobiana concordante con los controles de Cipro®HCl y los valores de la bibliografía. El Compuesto 3 del ensayo en combinación con CHX-A no influyó en la actividad de CHX-A, lo que muestra el potencial para una terapia aditiva o en combinación con un segundo agente antimicrobiano. Se observaron resultados similares para los otros organismos del ensayo.

Tabla 5: Valores de CIM y CBM experimentales y según la bibliografía del Compuesto 3 frente a *S. aureus*

Muestras	Intervalo de concentración ensayado (µg/ml)	CIM		CBM (µg/ml)	
		Experimental	Bibliografía	Experimental	Bibliografía
Compuesto 3	55,5-0,054	>55,5	n/d	>55,5	n/d
TEG	100-0,098	>100			
Cipro*HCl	4-0,004	0,25-0,5	0,5	0,5-1	0,9
Cipro liberado del Compuesto 3	4-0,004	0,5			
CHX-A	128-0,125	1	0,9	1-4	3,9
Compuesto 3 + CHX-A	3	-			
	CHX-A	128-0,125		1	

REIVINDICACIONES

1. Un artículo que comprende una superficie recubierta, en el que dicha superficie recubierta comprende un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I):
- 5
$$\text{Bio}^1\text{-Link}^1\text{-(Bio}^2\text{-R}^1)_m \quad (\text{I}),$$
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- 10 Bio¹ y cada Bio² están formados a partir de un agente biológicamente activo;
 m es 1, 2, 3, 4 o 5;
 en el que cada Bio² comprende un enlace covalente con Link¹;
 R¹ está ausente;
 Link¹ es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular
 15 entre 60 y 2.000 daltons;
 en el que dicho artículo es un dispositivo médico implantable o percutáneo; y
 en el que dicho agente biológicamente activo es un agente antimicrobiano.
2. El artículo según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura de acuerdo con la
 20 fórmula (I-A),
- $$\text{Bio}^1\text{-Link}^1\text{-Bio}^2\text{-R}^1 \quad (\text{I-A}),$$
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- 25 Bio¹ y Bio² están formados a partir de dicho agente biológicamente activo;
 R¹ está ausente; y
 Link¹ es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular
 entre 60 y 2.000 daltons.
- 30 3. El artículo según la reivindicación 1 o 2, en el que cada Bio¹ y Bio² tiene un peso molecular en el intervalo de 100 a 1.000, de 200 a 1.000, de 200 a 900, de 200 a 800, de 200 a 700, de 200 a 600, de 200 a 500 o de 200 a 400 daltons.
- 35 4. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho agente antimicrobiano es un antibiótico;
- preferentemente
 en el que dicho agente antimicrobiano es un antibiótico de fluoroquinolona; preferentemente
 40 en el que dicho agente antimicrobiano se selecciona entre el grupo que consiste en: norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino;
 preferentemente, en el que dicho antibiótico es ciprofloxacino.
5. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Link¹ tiene un peso molecular
 45 entre 60 y 700 daltons.
6. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Link¹ se forma a partir de un diol, una diamina o un α,ω -aminoalcohol.
- 50 7. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Link¹ se forma a partir de un diol.
8. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Link¹ se forma a partir de un óxido de polietileno que tiene grupos amino o hidroxilo terminales, y en el que Link¹ comprende 1-3, 1-5, 1-10 o 1-20
 55 unidades de repetición de óxido de etileno.
9. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Link¹ se forma a partir de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: etilenglicol; butanodiol; hexanodiol; hexametildiol; 1,5-pentanodiol; 2,2-dimetil-1,3-propanodiol; 1,4-ciclohexanodiol; 1,4-ciclohexanodimetanol; tri(etilenglicol);

poli(etilenglicol), en el que el peso molecular está entre 100 y 2.000 daltons; poli(óxido de etilen)diamina, en el que el peso molecular está entre 100 y 2.000 daltons; ésteres de lisina; silicona-dioles; silicona-diaminas; poliéter-dioles; poliéter-diaminas; carbonato-dioles; carbonato-diaminas; derivados de dihidroxivinilo; dihidroxidifenilsulfona; etilendiamina; hexametilendiamina; 1,2-diamino-2-metilpropano; 3,3-diamino-n-metildipropilamina; 1,4-diaminobutano; 1,7-diaminoheptano; y 1,8-diaminooctano.

10. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Link¹ se forma a partir de tri(etilenglicol).

10 11. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Link¹ se forma a partir de un compuesto dicarboxílico o un diisocianato.

12. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho agente antimicrobiano es levofloxacino.

15

13. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho agente antimicrobiano es moxifloxacino.

14. El artículo según la reivindicación 1 o 2, en el que m es 1, Bio¹ y Bio² se forman a partir de ciprofloxacino, y Link¹ se forma a partir de tri(etilenglicol).

15. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que dicho recubrimiento comprende un segundo compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A), en el que cada Bio¹, Link¹, y Bio² es tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; o en el que dicho artículo comprende una mezcla de dos o más compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A).

16. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que dicho recubrimiento está libre sustancialmente de cualquier agente biológicamente activo usado para formar Bio¹ y/o Bio²; o

30 en el que dicho recubrimiento comprende además agente biológicamente activo libre, en el que la razón molar entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el agente biológicamente activo libre es de 0,1:1 a 1:0,1; preferentemente, en el que dicho agente biológicamente activo libre es un agente antibiótico; o

35 en el que dicho compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tiene una actividad biológica reducida en comparación con el agente biológicamente activo usado para formar Bio¹ y/o Bio²; preferentemente, en el que dicho compuesto de acuerdo con la fórmula o fórmula (I-A) tiene el 0 % - 20 % de la actividad biológica del agente biológicamente activo usado para formar Bio¹ y/o Bio².

17. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que dicha superficie recubierta comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (I-A); preferentemente en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es la sal trifluoroacetato o la sal clorhidrato.

18. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que dicho artículo es un dispositivo implantable seleccionado entre: marcapasos protésicos, conductores eléctricos, desfibriladores, corazones artificiales, dispositivos de asistencia ventricular, prótesis de reconstrucción anatómica, válvulas cardíacas artificiales, endoprótesis de válvulas cardíacas, parches pericárdicos, parches quirúrgicos, endoprótesis coronarias, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y estructurales, derivaciones vasculares o cardiovasculares, conductos biológicos, apósitos, suturas, anillos de anuloplastia, endoprótesis, grapas, injertos con válvulas, injertos dérmicos para cicatrización de heridas, implantes espinales ortopédicos, dispositivos ortopédicos, implantes oftálmicos, dispositivos intrauterinos, endoprótesis, placas de reconstrucción maxilofacial, implantes dentales, lentes intraoculares, clips, hilos esternales, hueso, piel, ligamentos, suturas, mallas para hernias, tendones y combinaciones de los mismos.

19. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que dicho artículo es un dispositivo percutáneo seleccionado entre el grupo que consiste en: catéteres, cánulas, tubos de drenaje e instrumentos quirúrgicos; preferentemente, en el que dicho dispositivo percutáneo es un instrumento quirúrgico seleccionado entre el grupo que consiste en pinzas, retractores, agujas, guantes y manguitos de catéter.

55

20. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que el recubrimiento en dicha superficie recubierta tiene un grosor entre 0,5 y 120 μm o

5 en el que dicho artículo comprende una matriz de polímero fibroso que comprende el compuesto o compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A); preferentemente,

en el que dicha matriz de polímero se forma a partir de un polímero biodegradable; preferentemente, en el que dicho polímero es poliácido láctico, policaprolactona, poliuretano, poliuretano segmentado, policarbonato, poliamida o polisacárido; o

10

en el que dicha matriz de polímero se forma a partir de un polímero no biodegradable; preferentemente, en el que dicho polímero es poli(tereftalato de etileno).

21. El artículo según la reivindicación 18, en el que dicho artículo es dicho manguito de catéter es un
15 manguito de catéter de acceso vascular; o

en el que dicho artículo es un dispositivo ortopédico, preferentemente, en el que dicho dispositivo ortopédico es un alambre, pasador, varilla, clavo, tornillo, disco, placa, soporte o férula; o
en el que dicho implante oftálmico es un tapón del punto lagrimal.

20

22. El artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su uso en prevención de infecciones en un sujeto necesitado del mismo.

23. Un procedimiento para producir el artículo según la reivindicación 1, comprendiendo dicho
25 procedimiento la puesta en contacto de la superficie de un artículo con una composición, comprendiendo dicha composición:

(a) el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 preferentemente, en el que la concentración de dicho compuesto en dicha composición está entre 0,05-150 mg/mL y

30

(b) un medio adecuado en que el compuesto de (a) es soluble; preferentemente en el que dicho medio adecuado es un disolvente orgánico o un disolvente acuoso; preferentemente, en el que dicho medio adecuado es tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

Figura 1-A

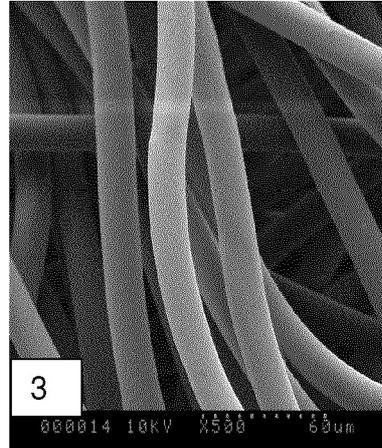
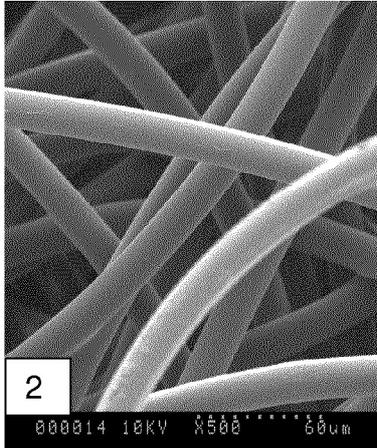


Figura 1-B

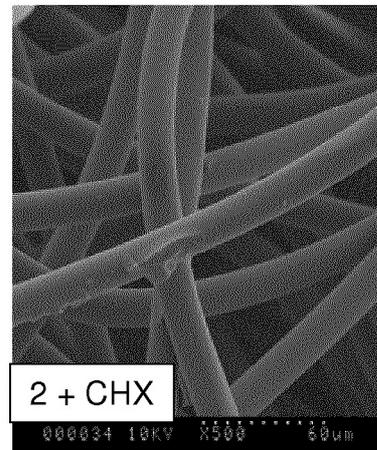
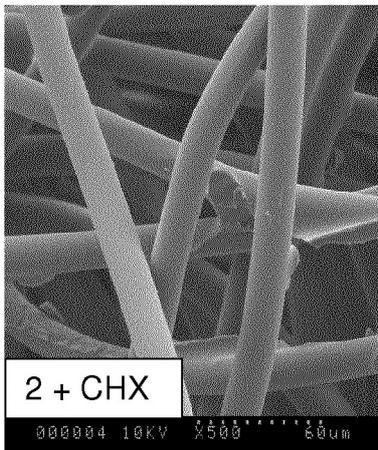
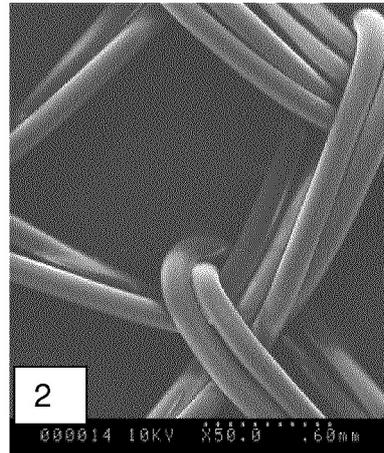
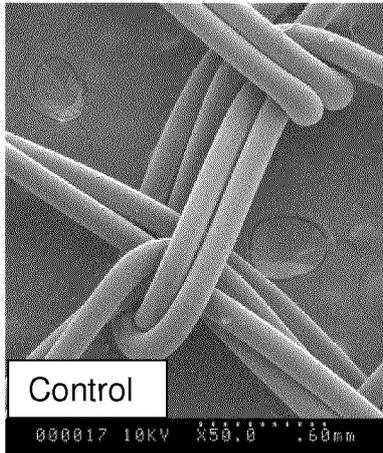


Figura 2

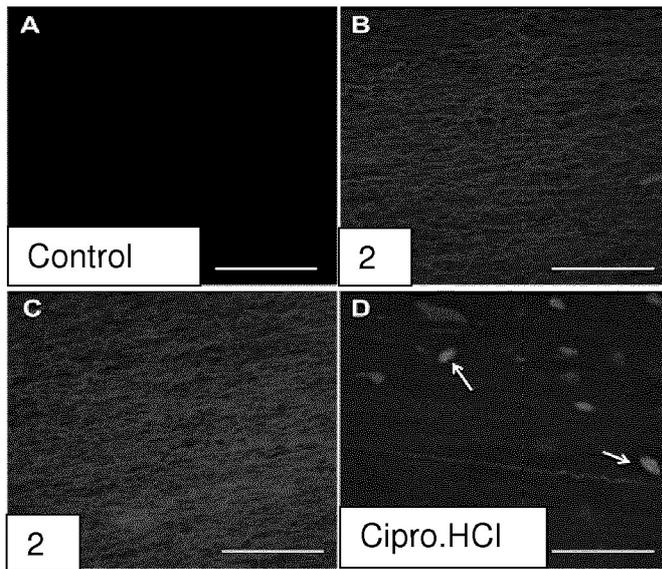
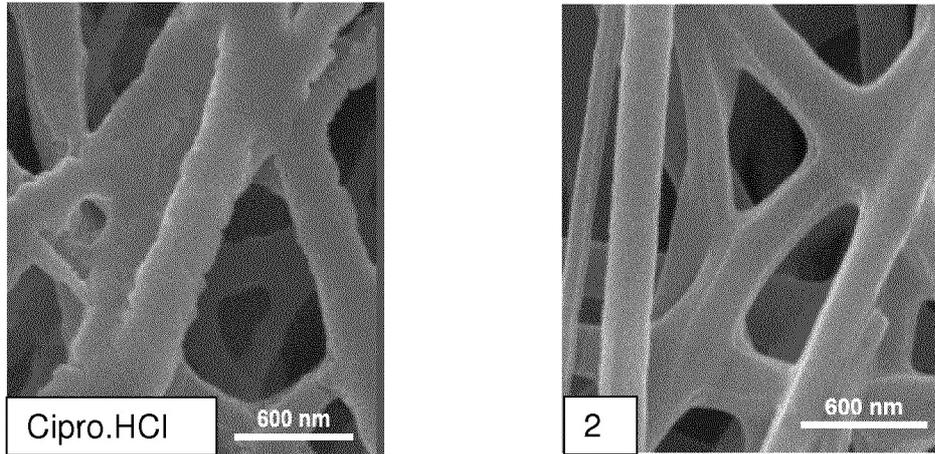
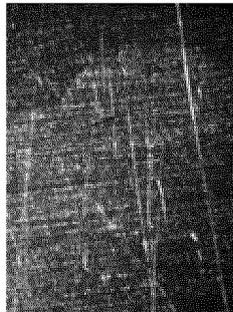


Figura 3



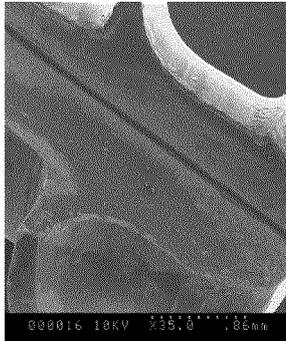
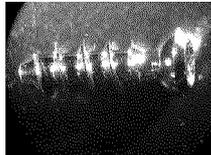
Cipro*HCl



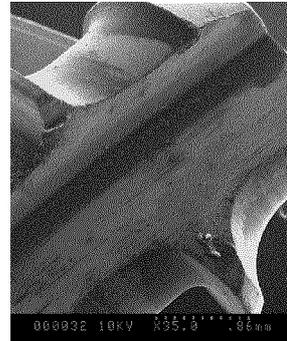
2



3



3



3

Recubrimiento de superficie metálica

Figura 6

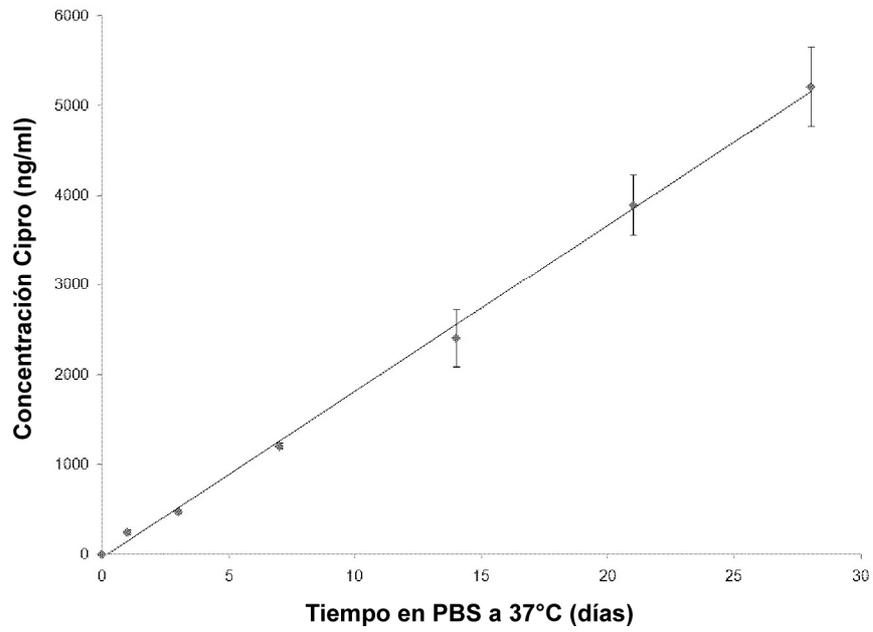


Figura 7

