

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 179**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/16** (2006.01)  
**A61L 15/22** (2006.01)  
**A61L 15/44** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)  
**A61L 29/16** (2006.01)  
**A61L 31/10** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014** **E 17206101 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019** **EP 3357522**

54 Título: **Artículo médico recubierto 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:

**09.07.2020**

73 Titular/es:

**RIPPLE THERAPEUTICS CORPORATION  
(100.0%)  
MaRS Centre, South Tower 101 College Street,  
Suite 300  
Toronto, Ontario M5G 1L7, CA**

72 Inventor/es:

**SANTERRE, JOSEPH PAUL y  
ESFAND, ROSEITA**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

**ES 2 773 179 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**

Artículo médico recubierto para liberación de fármacos

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

**[0001]** Esta 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 la administración del fármaco directa controlada 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 diversas especies biológicamente activas que proceden de una hidrólisis incompleta. Como alternativa, 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. La mezcla 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). El documento WO 03/040104 A1 describe compuestos farmacéuticos diméricos que comprenden dos fracciones farmacéuticamente activas (por ejemplo, agentes antiinflamatorios) unidas a través de un enlazador formado a partir de una diamina o diol, pero no su uso como recubrimiento en un dispositivo implantable. Cada uno de los documentos CA 2571 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 unidos por medio de un segmento oligomérico EnlaceA, de 60 a 2000 Da. El grupo enlazador de oligómeros es, por ejemplo, trietilenglicol. El documento CA 2 571 320 menciona CIPRO-TEGNORF, y CIPRO-TEG-CIPRO, y el documento CA 2 467 321 menciona CIPRO-TEG-CIPRO y CIPRO-TEG-NORF. El documento US 2010/062974 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 acoplamiento que tiene un peso molecular de menos de 2000 Da sintetizado a partir de dioles o diaminas. Sin embargo, los biomonomeros 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.

**[0004]** En vista de 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**

**[0005]** La invención se refiere a las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones y presenta un artículo que incluye una superficie recubierta, en el que dicha superficie recubierta incluye un compuesto que tiene una estructura según la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Bio<sup>1</sup> y cada Bio<sup>2</sup> están formados a partir de un agente biológicamente activo;  
m es 1, 2, 3, 4, o 5;

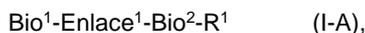
cada Bio<sup>2</sup> incluye un enlace covalente a Enlace<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> está ausente;

Enlace<sup>1</sup> es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2000 Daltons; en el que dicho artículo es un dispositivo médico implantable o percutáneo; y en el que dicho agente biológicamente activo es un agente antiinflamatorio.

5

**[0006]** En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura según la fórmula (I-A),



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Bio<sup>1</sup> y Bio<sup>2</sup> están formados a partir de un agente biológicamente activo;

R<sup>1</sup> está ausente; y

15 Enlace<sup>1</sup> es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2000 Daltons.

**[0007]** En ciertas realizaciones, Bio<sup>1</sup> y Bio<sup>2</sup> están formados por agentes biológicamente activos que tienen la misma estructura.

20 **[0008]** En aún otras realizaciones, Bio<sup>1</sup> y Bio<sup>2</sup> se forman a partir de agentes biológicamente activos que tienen estructuras diferentes.

**[0009]** En realizaciones adicionales, cada Bio<sup>1</sup> y Bio<sup>2</sup>, cuando están presentes, tiene un peso molecular que varía de 100 a 1000, de 200 a 1000, 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.

25

**[0010]** En ciertas realizaciones, Enlace<sup>1</sup> tiene un peso molecular entre 60 y 700 Daltons.

**[0011]** En otras realizaciones, Enlace<sup>1</sup> está formado a partir de un diol, una diamina, o un α,ω-aminoalcohol.

30

**[0012]** En realizaciones particulares, Enlace<sup>1</sup> está formado a partir de un diol.

**[0013]** En aún otras realizaciones, Enlace<sup>1</sup> está formado a partir de un óxido de polietileno que tiene grupos amino o hidroxilo terminales, y en el que Enlace<sup>1</sup> incluye 1-3, 1-5, 1-10, o 1-20 unidades de repetición de óxido de etileno.

35

**[0014]** En algunas realizaciones, Enlace<sup>1</sup> está formado a partir de a compuesto seleccionado del 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 2000 Daltons; poli(óxido de etileno)diamina, en el que el peso molecular está entre 100 y 2000 Daltons; ésteres de lisina; silicona dioles; silicona diaminas; poliéter dioles; poliéter diaminas; carbonato dioles; carbonato diaminas; derivados de dihidroxivinilo; dihidroxidifenilsulfona; etilendiamina; hexameten diamina 1,2-diamino-2-metilpropano; 3,3-diamino-n-metildipropilamina; 1,4-diaminobutano; 1,7-diaminoheptano; y 1,8-diaminooctano.

40

45 **[0015]** En realizaciones particulares, Enlace<sup>1</sup> está formado a partir de tri(etilenglicol).

**[0016]** En aún otras realizaciones, Enlace<sup>1</sup> está formado a partir de un compuesto dicarboxílico o un diisocianato.

50 **[0017]** En realizaciones particulares, el recubrimiento incluye un segundo compuesto que tiene una estructura según la fórmula (I) o la fórmula (I-A), en las que cada Bio<sup>1</sup>, Enlace<sup>1</sup>, y Bio<sup>2</sup> es como se define en cualquier realización, o una combinación de realizaciones, descritas en el presente documento.

**[0018]** En aún otras realizaciones, el recubrimiento está sustancialmente libre de cualquier agente biológicamente activo usado para formar Bio<sup>1</sup> y/o Bio<sup>2</sup> en el que el agente biológicamente activo no se incluye en un compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (I-A).

55

**[0019]** En realizaciones adicionales, el recubrimiento incluye además un agente biológicamente activo libre, en el que la relación molar entre el compuesto según la fórmula (I) con respecto al agente biológicamente activo libre es de 0,1:1 a 1:0,1.

60

**[0020]** En ciertas realizaciones, el compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (I-A) tiene una actividad biológica reducida en comparación con el agente biológicamente activo usado para formar Bio<sup>1</sup> y/o Bio<sup>2</sup>.

65 **[0021]** En aún otras realizaciones, el compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (I-A) tiene un 0 %-20 % de la

actividad biológica del agente biológicamente activo usado para formar Bio<sup>1</sup> y/o Bio<sup>2</sup>.

**[0022]** En ciertas realizaciones, el recubrimiento incluye una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (I-A).

5

**[0023]** En realizaciones adicionales, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal trifluoroacetato o la sal clorhidrato.

**[0024]** En ciertas realizaciones, el artículo es un filtro, una película, una fibra, una lámina o un dispositivo médico implantable.

10

**[0025]** En realizaciones particulares, el dispositivo implantable se selecciona del grupo que consiste en: 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.

15

20

**[0026]** En otras realizaciones, el artículo es un dispositivo percutáneo seleccionado de: catéteres, cánulas, tubos de drenaje e instrumentos quirúrgicos, o el artículo es un dispositivo cutáneo seleccionado de apósitos para quemaduras, apósitos para heridas y aparataje dental.

25

**[0027]** En algunas realizaciones, el instrumento quirúrgico se selecciona de: pinzas, retractores, agujas, guantes, y manguitos de catéter.

**[0028]** En otras realizaciones, el artículo es un manguito de catéter.

30

**[0029]** En otras realizaciones más, el recubrimiento tiene un grosor entre 0,5 y 120  $\mu\text{M}$ .

**[0030]** En algunas realizaciones, el artículo incluye una matriz de polímero fibroso que incluye uno o más compuestos según la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A).

35

**[0031]** En realizaciones particulares, el artículo incluye una mezcla que incluye dos o más compuestos según la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A).

**[0032]** En algunas realizaciones, la matriz de polímero se forma a partir de un polímero biodegradable.

40

**[0033]** En otras realizaciones, el polímero es ácido poliláctico o policaprolactona.

**[0034]** En algunas realizaciones, la matriz de polímero se forma a partir de un polímero no biodegradable.

45

**[0035]** En otras realizaciones más, el polímero es poli (tereftalato de etileno).

**[0036]** En algunas realizaciones, el artículo es un manguito de catéter.

**[0037]** En otras realizaciones más, el manguito de catéter es un manguito de catéter de acceso vascular.

50

**[0038]** En realizaciones adicionales, el artículo es un dispositivo ortopédico.

**[0039]** En aún otras realizaciones, el dispositivo ortopédico es un alambre, pasador, varilla, clavo, tornillo, disco, placa, soporte o férula.

55

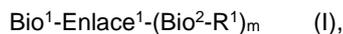
**[0040]** En algunas realizaciones, el implante oftálmico es un tapón del punto lagrimal.

**[0041]** En realizaciones particulares, el artículo contiene dos o más compuestos que tienen una estructura según la fórmula (I). En algunas realizaciones, el artículo contiene dos o más compuestos que tienen una estructura según la fórmula (I-A). En otras realizaciones, el artículo contiene uno o más compuestos que tienen una estructura según la fórmula (I) y uno o más compuestos que tienen una estructura según la fórmula (I-A).

60

**[0042]** La invención presenta un procedimiento para recubrir una superficie, en el que la composición incluye:

65 (a) un compuesto que tiene una estructura según la fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Bio<sup>1</sup> está formado a partir de un agente biológicamente activo;

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

cada Bio<sup>2</sup> está formado independientemente a partir de un agente biológicamente activo, y en la que cada Bio<sup>2</sup> incluye un enlace covalente a Enlace<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> está ausente;

Enlace<sup>1</sup> es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre

60 y 2000 Daltons

y

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

donde dicha composición está sustancialmente libre de cualquier agente biológicamente activo usado para formar Bio<sup>1</sup> y/o Bio<sup>2</sup> donde el agente biológicamente activo no está incluido en un compuesto según la fórmula (I).

**[0043]** En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura según la fórmula (I-A),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Bio<sup>1</sup> está formado a partir de un agente biológicamente activo;

Bio<sup>2</sup> está formado a partir de un agente biológicamente activo;

R<sup>1</sup> está ausente; y

Enlace<sup>1</sup> es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2000 Daltons.

**[0044]** En realizaciones particulares, el compuesto tiene una estructura según cualquier realización descrita en el presente documento para un compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (I-A), o una combinación de realizaciones de los mismos.

**[0045]** En realizaciones adicionales, el componente de (b) es un disolvente orgánico o un disolvente acuoso.

**[0046]** En algunas realizaciones, el disolvente orgánico polar es tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dietilamina, cloroformo, metil-*t*-butil éter, tolueno, benceno, éter, *p*-xileno, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, ciclohexano, pentano, hexano, heptano, dioxano, acetato de etilo, dimetoxietano, benzoato de etilo, anisol, clorobenceno, piridina, acetona, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, etanol, *n*-propanol, tolueno, metanol, agua o alcohol bencílico.

**[0047]** En otras realizaciones más, la concentración de (a) está entre 0,05-150 mg/ml.

**[0048]** En algunas realizaciones de cualquier aspecto de la invención, el artículo contiene dos o más compuestos que tienen una estructura según la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A). En otras realizaciones, Bio<sup>1</sup> del compuesto de fórmula (I) o (IA) es ciprofloxacino. En aún otras realizaciones, Bio<sup>1</sup> del compuesto de fórmula (I) o (IA) es hidrocortisona.

**[0049]** En cierta realización de cualquier aspecto de la invención, el peso molecular es un peso molecular teórico.

**[0050]** Por el término "segmento oligomérico" se entiende una longitud relativamente corta de una unidad o unidades de repetición, generalmente de menos de aproximadamente 50 unidades monoméricas y pesos moleculares inferiores a 10.000 aunque preferentemente <5000. Los segmentos oligoméricos pueden seleccionarse del grupo que consiste en poliuretano, poliurea, poliamidas, óxido de polialquileno, 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 el presente documento. Los segmentos de unión (por ejemplo, los segmentos Enlace<sup>1</sup>) descritos en el presente documento pueden incluir segmentos oligoméricos.

**[0051]** Típicamente, las moléculas Enlace (por ejemplo, Enlace<sup>1</sup>) pueden tener pesos moleculares en el intervalo de 60 a 2000 y preferentemente 60-700, y tienen una difuncionalidad para permitir el acoplamiento entre dos unidades oligo. Preferentemente las moléculas Enlace 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 aldehídos para formar oligoacetil, oligoiminas.

**[0052]** 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 Enlace 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, sulfonamidas, anhídridos ácidos, imidas, iminas, ésteres de fosfato y ésteres de fosfonato. Por consiguiente, cada agente biológicamente activo usado para formar [Bio<sup>1</sup>] y [Bio<sup>2</sup>] incluye al menos un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en grupo carbonilo, amina, fosfonato, fosfato, sulfonato, sulfinato y combinaciones de los mismos. Por lo tanto, 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 así 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. Típicamente, la unidad [Bio] tiene un peso molecular que varía de 40 a 2000 para productos farmacéuticos, pero puede ser mayor para productos biofarmacéuticos dependiendo de la estructura de la molécula. La unidad Bio es un agente antiinflamatorio.

**[0053]** El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa las 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 razonables. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. 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 finales de los compuestos de la invención, o por separado por reacción del grupo básico libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, 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 no tóxico, amonio cuaternario y amina, que incluyen, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

**[0054]** El término "peso molecular teórico" en la presente memoria descriptiva 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 lo tanto, 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.

## 50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

### [0055]

Las Figuras 1-A y 1-B muestran el análisis SEM 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 el 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 SEM y de microscopía óptica confocal que muestran ciprofloxacino.HCl con respecto a la distribución del compuesto 2 en fibras de andamiaje. 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 SEM (imágenes superiores de Cipro.HCl (izquierda) y Compuesto 2 en mezcla de polímeros (derecha)), e imágenes de microscopía 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 µm.

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 del Compuesto 2 en PBS a 37 °C. Después de 28 días, se liberó  8 % del fármaco total del Compuesto 2, lo que muestra una liberación lenta y sostenida en estas condiciones.

La **Figura 7** se refiere a la liberación de fármacos del 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

**[0056]** La presente invención se refiere a compuestos como se caracterizan en las reivindicaciones 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 unidos a través de segmentos oligoméricos. Las ventajas de la invención 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 a 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 un 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). Como alternativa, 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).

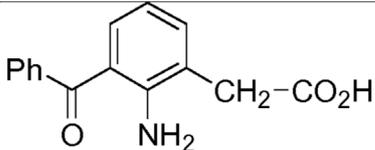
### Segmentos oligoméricos

**[0057]** Los compuestos descritos en el presente documento incluyen una fracción ENLACE<sup>1</sup>, 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 2000 Daltons. El resto ENLACE<sup>1</sup> tiene multifuncionalidad, aunque preferentemente difuncionalidad, para permitir la formación de enlaces covalentes, por ejemplo, en un agente biológicamente activo tal como Bio<sup>1</sup> y Bio<sup>2</sup>. Los segmentos de acoplamiento 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 acoplamiento incluyen, sin limitación, etilenglicol, butanodiol, hexanodiol, hexametilendiol, 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, silicón-dioles y diaminas, poliéter-dioles y diaminas, carbonato-dioles y diaminas, derivados de dihidroxivinilo, dihidroxi-difenilsulfona, etilendiamina, hexametilendiamina, 1,2-diamino-2-metilpropano, 3,3-diamino-nmetildipropilamina, 1,4-diaminobutano, 1,7-diaminoheptano, 2,2,4-trimetilhexametildiamina y 1,8-diaminooctano. Como alternativa, Enlace<sup>1</sup> puede estar formado a partir de un resto que es un electrófilo bifuncional, tal como diisocianatos, dicarboxilatos, diésteres y dicarbonatos.

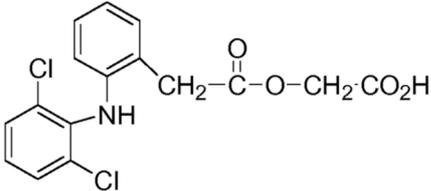
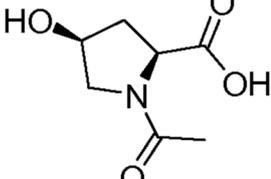
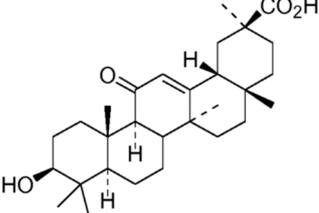
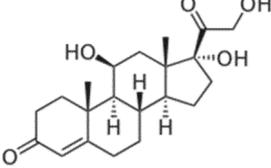
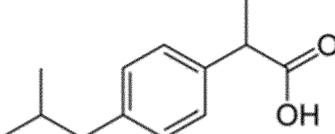
### Agentes biológicamente activos

**[0058]** Los componentes Bio son: Antiinflamatorio: no esteroideo-Oxaceprol, esteroideo-Enoxolona. Ejemplos de Biocomponentes no limitativos de la invención se proporcionan en las Tablas 1 y 2.

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

Productos farmacéuticos	Función	Estructuras químicas
Amfenaco	Antiinflamatorio	

(continuación)

Aceclofenaco	Antiinflamatorio	
Oxaceprol	Antiinflamatorio	
Enoxolona	Antiinflamatorio	
Hidrocortisona	Antiinflamatorio	
Ibuprofeno	Antiinflamatorio	

### Terapia de combinación

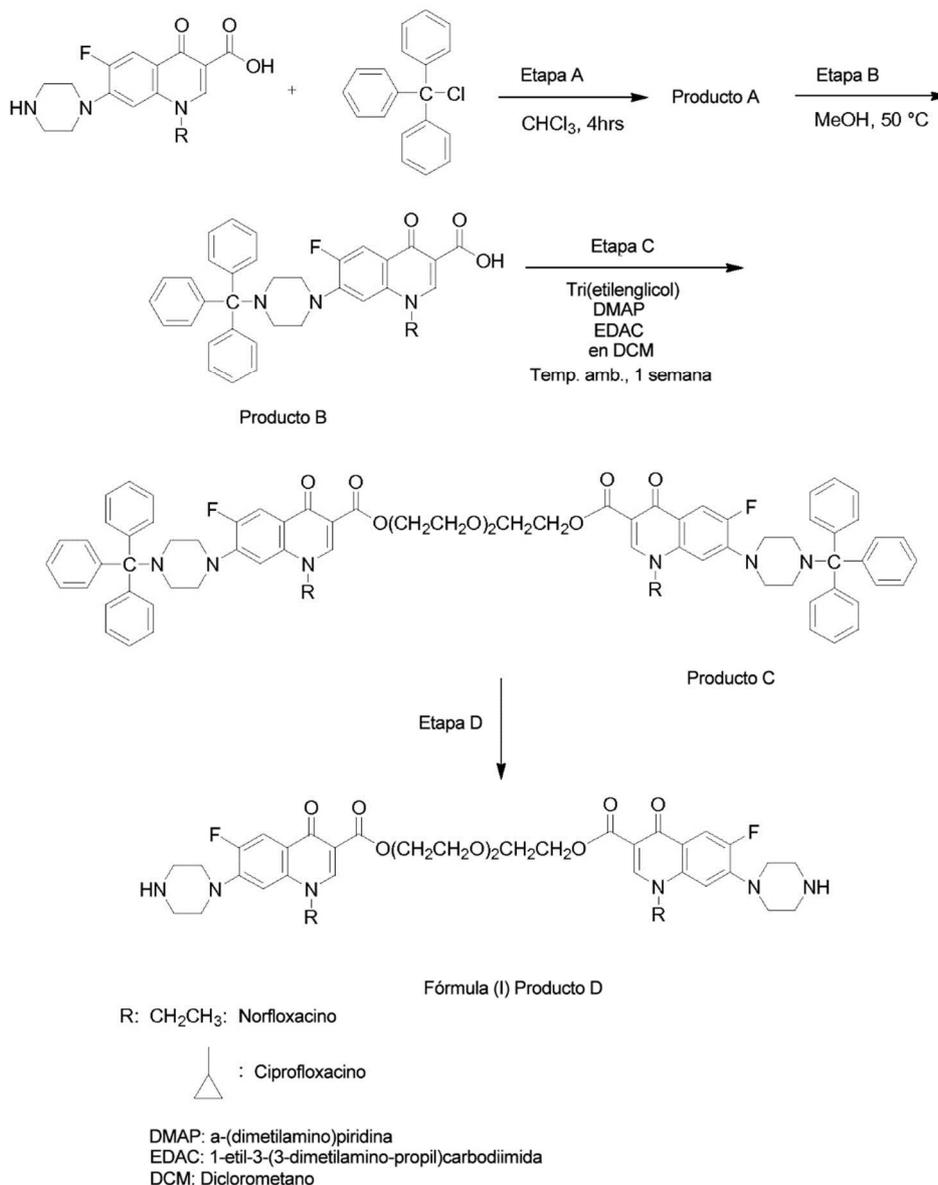
**[0059]** Además de uno o más (por ejemplo, dos o más) compuestos de la invención (por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (I-A)), la superficie recubierta de un artículo de la invención puede contener un agente biológicamente activo libre adicional, por ejemplo, un agente antibiótico. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen: aminoglucósidos, tales como amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomina, fortimicinas, fradiomicina, gentamicina, ispamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, neomicina undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, 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, 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, procaína, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina, feneticilina, piperacilina, pivapicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, talampicilina, temocilina y ticarcilina; carbapenems, 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, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetrilo de sodio, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina de sodio, cefradina, pivcefalexina, cefalotina, cefaclor, cefotetán, cefprozilo, loracarbef, cefetamet y cefepima;
- 5 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,
- 10 enduracidina, enilomicina, fusafungina, gramicidina(s), gramicidina S, mikamicina, polimixina, ácido polimixina  $\beta$ -metanosulfónico, pristinamicina, 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-
- 15 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- $\beta$ , cloramina-T, dicloramina-T, formosulfatiazol, N<sub>2</sub>-formil-sulfisomidina, N<sub>4</sub>- $\beta$ -D-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metil-sulfamoil)sulfanilamida, p-nitrosulfatiazol, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol,
- 20 sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclorpiridacina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiacina, sulfadicramida, 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, N<sub>4</sub>-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, N-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina,
- 25 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, psulfanililbencilamina, p,p'-sulfonildianilina-N,N'-digalactósido, sulfoxona y tiazolsulfona; lipopéptidos tales como daptomicina; oxazolidonas tales como linezolid; cetólidos tales como telitromicina; y antibióticos diversos tales como clofoctol, hexedina, magaininas, metenamina,
- 30 anhidrometileno-citrato de metenamina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, sulfosalicilato de metenamina, nitroxolina, escualamina, xibornol, cicloserina, mupirocina y tuberina.

### Síntesis

- 35 **[0060]** Los compuestos de la invención pueden prepararse según 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 según la fórmula (I) o la fórmula (I-A)).

## Esquema A: Ruta sintética general



**[0061]** 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 acoplamiento adecuado tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida representada en el presente documento como EDAC y una base apropiada tal como 4-(dimetilamino)piridina representada en el presente documento como DMAP como catalizador. Otros reactivos de acoplamiento pueden incluir varias carbodiimidas tales como CMC (1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida), DCC (N,N'-diciclohexil-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.

20

## Artículos conformados

**[0062]** Los compuestos descritos en el presente documento 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, tales como artículos médicos, pueden ser recubiertos usando las composiciones descritas en el presente documento. 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, depósitos farmacológicos, 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.

**[0063]** Los recubrimientos según 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 autosuporte, 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, andamiajes poliméricos 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.

**[0064]** 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 artículos que penetran en la piel, por 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 una 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.

**[0065]** Un dispositivo médico implantable como se ha descrito anteriormente está estructurado generalmente 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.

**[0066]** Los siguientes ejemplos, como se expone a continuación y se resume en la **Tabla 3**, se ofrecen de manera que proporcionen a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa del modo en que se realizan, se preparan y se evalúan los procedimientos y compuestos reivindicados en el presente documento, 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.

**Tabla 3**

Los Ejemplos 1-7 y 9-27 no son según la invención.		
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: Mono metil éter de polietilenglicol

(continuación)

6	7	Cipro: Hexano-1,2,3,4,5,6-hexol
7	8	Cipro: Poliálcohexilado
8	9	Hidrocloruro: Trietilenglicol
9	10	Cipro: Etoxilato de pentaeritritol
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**

- 5 **[0067]** Se pesaron ciprofloxacino HCl (1 mol) y cloruro de tritilo (2,2 equiv. molares) en un matraz y se agitaron en cloroformo (1 l) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota trietilamina (3,2 moles equiv.) en la solución y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 4 horas.
- [0068]** Se añadió metanol (500 ml) en el matraz de reacción y se calentó a 50 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final de la reacción de 1,5 horas, el matraz de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se lavó con agua (2x2 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Se añadió una pequeña cantidad de metanol a la solución y el matraz de reacción se colocó en un refrigerador durante una noche. El producto se recogió por filtración (Compuesto 1).
- 15 **[0069]** Se pesaron el Compuesto 1 (2,1 mol) y DMAP (1,05 equiv.) en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (900 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se añadió gota a gota trietilenglicol (1 equiv. mol.) al matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (8,4 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 1 semana a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.
- 20 **[0070]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (4 equiv. mol.) al vaso de precipitados y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura

ambiente. A continuación, la mezcla de solución se filtró y el producto sólido se lavó dos veces con cloroformo.

**[0071]** En un vaso de precipitados, se pesó el sólido, se añadió una mezcla de cloroformo:agua (1,3:1 v/v) al vaso de precipitados y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución saturada de bicarbonato en agua y se añadió gota a gota a la mezcla de solución hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, la mezcla de reacción se filtró, y el sólido se recogió y se secó en un horno de vacío durante 2 días.

**[0072]** Compuesto 2: HPLC (fase móvil H<sub>2</sub>O/TFA y MeCN/TFA) 19,857 min. Análisis de sodio = 1240 ppm. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) 1,06-1,22(CH<sub>2</sub>-CH, ciprofloxacino), 3,32 (CH<sub>2</sub>-NH, ciprofloxacino), 3,41(CH<sub>2</sub>-N-, ciprofloxacino), 3,56 (CH-, ciprofloxacino), 3,64 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, TEG), 3,72 (CH<sub>2</sub>-O, TEG), 4,24 (CH<sub>2</sub>-OOC, TEG), 7,33 (HC=C-N, ciprofloxacino), 7,49 (HC=C-F, ciprofloxacino), 8,31 (N-C(H)=C(CO)-COO-, ciprofloxacino). <sup>19</sup>F RMN (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) -124,8 (HC=C-F, ciprofloxacino)

### EJEMPLO 2: Síntesis y caracterización del Compuesto 3

**[0073]** Se pesaron el Compuesto 1 (1 mol) y DMAP (0,505 equiv. mol.) en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (900 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se añadió gota a gota trietilenglicol (10 equiv. mol.) al matraz de reacción. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (4,1 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. Se dejó que la reacción continuara durante 1 semana a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.

**[0074]** El sólido se disolvió en cloroformo (1,5 % p/v) y se cargó en una columna de resina de sílice 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 el disolvente se eliminó completamente mediante un evaporador rotatorio para dar un producto sólido.

**[0075]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (2 equiv. mol.) en el vaso de precipitados, y la solución se agitó durante 0,5-1 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (40 ml) a la solución, se mezcló bien, y la fase acuosa se recogió. La extracción de agua se repitió en fase orgánica y las dos fases acuosas se combinaron. Se preparó una solución saturada de bicarbonato en agua y se añadió gota a gota a la mezcla de solución hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, la solución se congeló a -20 °C y el producto se recuperó por liofilización.

**[0076]** Compuesto 3: HPLC (fase móvil H<sub>2</sub>O/TFA y MeCN/TFA) 19,090 min. Análisis de sodio = 1870 ppm. Espectroscopía de masas (m/z) 464,2. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) 1,06-1,24(CH<sub>2</sub>-CH, ciprofloxacino), 3,14 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, TEG), 3,30 (CH<sub>2</sub>-NH, ciprofloxacino), 3,41(CH<sub>2</sub>-N-, ciprofloxacino), 3,56 (CH- y CH<sub>2</sub>-OH, ciprofloxacino y TEG, respectivamente), 3,68 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O y CH<sub>2</sub>-O, TEG), 4,27 (CH<sub>2</sub>-OOC, TEG), 7,42 (HC=C-N, ciprofloxacino), 7,77 (HC=C-F, ciprofloxacino), 8,43 (N-C(H)=C(CO)-COO-, ciprofloxacino). <sup>19</sup>F RMN (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) -124,5 (HC=C- F, ciprofloxacino).

### EJEMPLO 3: Síntesis y caracterización del Compuesto 4

**[0077]** El Compuesto 1 (1,1 mol) y DMAP (0,53 equiv. mol.) se pesaron en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (870 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se disolvieron éster metílico de poli(etilenglicol) o poli(etilenglicol) metil éter (1 equiv. mol.) en diclorometano (30 ml) y se añadieron gota a gota al matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (4,1 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. La reacción se dejó continuar durante 10 días a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.

**[0078]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (2 equiv. mol.) al vaso de precipitados y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se lavó tres veces con diclorometano.

**[0079]** En un vaso de precipitados, el sólido se pasó, se añadió una mezcla de diclorometano:agua (5:1 v/v) al vaso de precipitados, y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución saturada de bicarbonato en agua y se añadió gota a gota a la mezcla de solución hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, la

mezcla de solución se filtró y el sólido se recogió y se secó en un horno de vacío durante 2 días.

**[0080]** La caracterización se completó usando análisis por TLC, HPLC, <sup>1</sup>H RMN.

#### 5 EJEMPLO 4: Síntesis y caracterización del Compuesto 5

**[0081]** El Compuesto 1 (2,1 mol) y DMAP (1,05 equiv.) se pesaron en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (870 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se disolvió poli(etilenglicol) (1 equiv. mol.) en diclorometano (30 ml) y se añadió gota a gota al matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se puso en un baño de hielo, y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (8,4 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. La reacción se dejó continuar durante 10 días a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.

**[0082]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (4 equiv. mol.) al vaso de precipitados y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se lavó tres veces con diclorometano.

**[0083]** En un vaso de precipitados, el sólido se pesó, se añadió una mezcla de diclorometano:agua (5:1 v/v) al vaso de precipitados, y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución saturada de bicarbonato en agua y se añadió gota a gota a la mezcla de solución hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, la mezcla de solución se filtró y el sólido se recogió y se secó en un horno de vacío durante 2 días.

**[0084]** La caracterización se completó usando análisis por TLC, HPLC, <sup>1</sup>H RMN.

#### EJEMPLO 5: Síntesis y caracterización del Compuesto 6

**[0085]** El Compuesto 1 (2,1 mol) y DMAP (1,05 equiv.) se pesaron en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (850 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se disolvió polietilenglicol mono metil éter (1 equiv. mol.) en diclorometano (50 ml) y se añadió gota a gota al un matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se puso en un baño de hielo, y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (8,4 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. La reacción se dejó continuar durante 10 días a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.

**[0086]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (4 equiv. mol.) al vaso de precipitados y se dejó en agitación durante unas horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se lavó tres veces con diclorometano.

**[0087]** En un vaso de precipitados, el sólido se pesó, se añadió una mezcla de diclorometano:agua (5:1 v/v) al vaso de precipitados, y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución saturada de bicarbonato en agua y se añadió gota a gota a la mezcla de solución hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, la mezcla de solución se filtró y el sólido se recogió y se secó en un horno de vacío durante 2 días.

**[0088]** La caracterización se completó usando análisis por TLC, HPLC, <sup>1</sup>H RMN.

#### EJEMPLO 6: Síntesis y caracterización del Compuesto 7

**[0089]** El Compuesto 1 (6,1 mol) y DMAP (3,2 equiv. mol.) se pesaron en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (900 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se añadió gota a gota hexano-1,2,3,4,5,6-hexol (1 equiv. mol.) al matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se puso en un baño de hielo, y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (24,4 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. La reacción se dejó continuar durante 10 días a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.

**[0090]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (12 equiv. mol.) al vaso de precipitados y se dejó en agitación unas horas a temperatura ambiente. A

continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se lavó tres veces con diclorometano.

**[0091]** En un vaso de precipitados, el sólido se pesó, se añadió una mezcla de diclorometano: agua (5:1 v/v) al vaso de precipitados, y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución saturada de bicarbonato en agua y se añadió gota a gota a la mezcla de solución hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, la mezcla de reacción se filtró, y el sólido se recogió y se secó en un horno de vacío durante 2 días.

**[0092]** La caracterización se completó usando análisis por TLC, HPLC, <sup>1</sup>H RMN.

#### 10 EJEMPLO 7: Síntesis y caracterización del Compuesto 8

**[0093]** El Compuesto 1 (3,1 mol) y DMAP (1,58 equiv. mol.) se pesaron en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (900 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se añadió gota a gota poliol alcóxilado (1 equiv. mol.) al matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (12,4 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. La reacción se dejó continuar durante 10 días a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.

**[0094]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (6 equiv. mol.) al vaso de precipitados y se dejó en agitación unas horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se lavó tres veces con diclorometano.

**[0095]** En un vaso de precipitados, el sólido se pesó, se añadió una mezcla de diclorometano:agua (5:1 v/v) al vaso de precipitados, y se agitó a temperatura ambiente. Se preparó una solución saturada de bicarbonato en agua y se añadió gota a gota a la mezcla de solución hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, la mezcla de reacción se filtró, y el sólido se recogió y se secó en un horno de vacío durante 2 días.

**[0096]** La caracterización se completó usando análisis por TLC, HPLC, <sup>1</sup>H RMN.

#### EJEMPLO 8: Síntesis y caracterización del Compuesto 9

**[0097]** Se pesaron hidrocortisona (1 mol) y trietilenamina (0,5 equiv. molares) en un matraz y se agitaron en diclorometano a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió carbonato Bis activado (2 equiv. molares) a la solución y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. La purificación se realizó usando cristalización y cromatografía en columna.

**[0098]** La caracterización se completó usando análisis por TLC, HPLC, <sup>1</sup>H RMN.

#### EJEMPLO 9: Síntesis y caracterización del Compuesto 10

**[0099]** El Compuesto 1 (4,1 mol) y DMAP (2,1 equiv. mol.) se pesaron en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (870 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se disolvió etoxilato de pentaeritritol (1 equiv. mol.) en diclorometano (30 ml) y se añadió gota a gota al matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (16,4 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. La reacción se dejó continuar durante 10 días a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.

**[0100]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (8 equiv. mol.) al vaso de precipitados y se dejó en agitación unas horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se lavó tres veces con diclorometano.

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

**[0102]** La caracterización se completó usando análisis por TLC, HPLC, <sup>1</sup>H RMN.

#### 65 EJEMPLO 10: Síntesis y caracterización del Compuesto 11

**[0103]** El Compuesto 1 (5,1 mol) y DMAP (2,63 equiv. mol.) se pesaron en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (870 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se añadió gota a gota xilitol (1 equiv. mol.) al matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se puso en un baño de hielo, y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (20,4 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. La reacción se dejó continuar durante 10 días a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Al final del periodo de reacción, el disolvente se eliminó hasta un tercio del volumen original mediante un evaporador rotatorio. Se añadió metanol al matraz y se colocó en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se recogió y se secó.

**[0104]** Se pesó el sólido (1 mol) en un vaso de precipitados, se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó. Se preparó una solución de ácido trifluoroacético en agua a 3,08 g/ml. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (10 equiv. mol.) al vaso de precipitados y se dejó en agitación unas horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de solución se filtró, y el producto sólido se lavó tres veces con diclorometano.

**[0105]** En un vaso de precipitados, el sólido se pesó, se añadió una mezcla de diclorometano:agua (5:1 v/v) al vaso de precipitados, y se agita a temperatura ambiente. Se preparó una solución saturada de bicarbonato en agua y se añadió gota a gota a la mezcla de solución hasta que se alcanzó un pH 8. Cuando se alcanzó el pH deseado, la mezcla de reacción se filtró, y el sólido se recogió y se secó en un horno de vacío durante 2 días.

**[0106]** La caracterización se realizó usando análisis por TLC, HPLC, <sup>1</sup>H RMN.

#### **EJEMPLO 11: Síntesis y caracterización del Compuesto 12**

**[0107]** Ofloxacino (2,1 mol) y DMAP (1,05 equiv.) se pesaron en un matraz y se agitaron en diclorometano anhidro (900 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente hasta su disolución. Se añadió trietilenglicol (1 equiv. mol.) al matraz de reacción. A continuación, el matraz de reacción se puso en un baño de hielo, y la solución se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se pesó EDC (8,4 equiv. mol.) y se añadió rápidamente al matraz de reacción. La reacción se dejó continuar durante 1 semana a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución resultante se lavó con agua (2x2 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución de mezcla se filtró y el filtrado se recogió. Se eliminó el diclorometano hasta aproximadamente un 20 % del volumen original por un evaporador rotatorio. Se añadió acetona al matraz a una relación 1:1 (v/v) y se puso en un congelador a -20 °C durante una noche hasta que precipitó. A continuación, el precipitado se filtró, se recogió y se secó.

**[0108]** Compuesto 12: HPLC (fase móvil H<sub>2</sub>O/TFA y MeCN/TFA) 19,678 min y 19,868 min. Espectroscopía de masas (m/z) 836,4. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1,56 (CH<sub>3</sub>-CH, ofloxacino), 2,37 (CH<sub>3</sub>-N, ofloxacino), 2,56 (-O-CH<sub>2</sub>-CH (CH<sub>3</sub>), ofloxacino), 3,34 (-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-, ofloxacino), 3,77 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, TEG), 3,85 (-CH<sub>2</sub>-O, TEG), 4,38 (CH-C(CH<sub>3</sub>), ofloxacino), 4,84 (CH<sub>2</sub>-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**

**[0109]** El Compuesto 2 se disolvió en PBS (4x10<sup>-5</sup> - 9,7x10<sup>-1</sup> mg/ml) y se ensayó la toxicidad sistémica aguda según la Norma 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 en 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**

**[0110]** El Compuesto 3 se disolvió en PBS (8x10<sup>-4</sup> - 8x10<sup>-2</sup> mg/ml) y se ensayó la toxicidad sistémica aguda según la Norma 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 en 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.

#### **EJEMPLO 14: Ensayo de reactividad intracutánea del Compuesto 2**

**[0111]** El Compuesto 2 se disolvió en PBS (9,2x10<sup>-1</sup> mg/ml) y se ensayó la reactividad intracutánea según el Estándar ISO 10993-10: 2010, Evaluación biológica de dispositivos médicos, Parte 10: Pruebas de irritación y sensibilidad 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 puntuó 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.

**EJEMPLO 15: Ensayo de reactividad intracutánea del Compuesto 3**

[0112] El Compuesto 3 se disolvió en PBS ( $5,4 \times 10^{-2}$  mg/ml) y se ensayó la reactividad intracutánea según el Estándar ISO 10993-10: 2010, Evaluación biológica de dispositivos médicos, Parte 10: Pruebas de irritación y sensibilidad 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 puntuó 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.

**EJEMPLO 16: Compuesto 2 de recubrimiento en superficies poliméricas**

[0113] 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 diversos 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 separando las muestras durante 6 h en DMF y por análisis mediante RP-HPLC usando protocolos establecidos. El análisis SEM 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 separación de la muestra recubierta en  $d_6$ -DMSO durante 1 h y el análisis por  $^1\text{H}$  RMN.

[0114] Las mallas de dacrón se recubrieron también con el Compuesto 2 y clorhexidina (CHX) en diversos disolventes. El análisis SEM 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).

**EJEMPLO 17: Compuesto 3 de recubrimiento en superficies poliméricas**

[0115] 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 SEM de la malla recubierta mostró un recubrimiento liso con enmallados limitados (Figura 2).

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

[0116] 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. El Compuesto 2 y las muestras de ciprofloxacino HCl se secaron en un horno de flujo a 50 °C durante 5 h mientras que el Compuesto 3 se secó a 60 °C. Después del secado, se hicieron 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 del Compuesto 2 en solución**

[0117] El Compuesto 2 se disolvió en PBS (pH 7,4) a 0,1 mg/ml y se puso en una incubadora a 37 °C. En cada instante de tiempo (0, 1, 3, 7, 14, 21 y 28 días), la solución se retiró de la incubadora y se analizó para determinar 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.

**EJEMPLO 23: Liberación de fármacos del Compuesto 3 en solución**

[0118] El Compuesto 3 se disolvió en PBS (pH 7,4) a 0,1 mg/ml y se puso en una incubadora a 37 °C. En cada instante de tiempo (0, 1, 3, 7, 14, 21, y 28 días), la solución se retiró de la incubadora y se analizó para determinar 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 del Compuesto 2**

[0119] El Compuesto 2 se preparó a 10 mg/ml en HCl 0,1 N (pH final ~4), NaOH 0,1 N (pH final ~10), y PBS (pH final ~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).

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

**[0120]** Se recubrieron con el Compuesto 2 unas mallas de dacrón de 0,5 cm x 2 cm y se secaron a 60 °C durante una noche. Las mallas recubiertas se montaron en catéteres. La liberación de fármacos de las mallas recubiertas antes y después del montaje se realizó 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**

**[0121]** 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 una 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 de 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 ensayada. 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 enlazador TEG para la máxima concentración ensayada. 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 demás 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 (ug/ml)		CBM (ug/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	025 - 05	0,5	0,5 - 1	0,9
Fármaco liberado del Compuesto 2	4 - 0,004	0,5		0,5	
CHX-A	128 - 0,125	1	0,9	1-4	3,9
Compuesto 2 + CHX-A	2	-		-	
	CHX-A	128 - 0,125		1	

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

**[0122]** Se investigó la eficacia antimicrobiana del Compuesto 3 y del fármaco liberado del Compuesto 3 usando 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 se extendieron a un intervalo de concentración de al menos 2 diluciones por encima y 2 diluciones por debajo de los valores de CIM de la bibliografía para los microorganismos sometidos a ensayo. La **Tabla 5** resume los resultados del estudio para *S. aureus*. El Compuesto 3 no mostró actividad antimicrobiana para la máxima concentración ensayada. 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 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 demás 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 (ug/ml)	
			Experimental	Bibliografía	Experimental	Bibliografía
Compuesto 3		55,5 - 0,054	>55,5	n/d	>55,5	n/d
TEG		100 - 0,098	>100		>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		1	
CHX-A		128 - 0,125	1	0,9	1 - 4	3,9
Compuesto 3 + CHX-A	3	555 - 0054	-		-	
	CHX-A	128 - 0,125	1		8	

## REIVINDICACIONES

1. Un artículo que comprende una superficie recubierta, en el que dicha superficie recubierta comprende un compuesto que tiene una estructura según la fórmula (I):

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

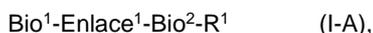
10  $\text{Bio}^1$  y cada  $\text{Bio}^2$  están formados a partir de un agente biológicamente activo; m es 1, 2, 3, 4, o 5;

en el que cada  $\text{Bio}^2$  comprende un enlace covalente a  $\text{Enlace}^1$ ;  $\text{R}^1$  está ausente;

15  $\text{Enlace}^1$  es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2000 daltons;

en el que dicho artículo es un dispositivo médico implantable o percutáneo; y en el que dicho agente biológicamente activo es un agente antiinflamatorio.

2. El artículo según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura según la fórmula 20 (I-A),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

25

tanto  $\text{Bio}^1$  como  $\text{Bio}^2$  están formados a partir de dicho agente biológicamente activo;

$\text{R}^1$  está ausente; y

$\text{Enlace}^1$  es un segmento orgánico, de organosilicio o de organosulfona oligomérico que tiene un peso molecular entre 60 y 2000 Daltons.

30

3. El artículo según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en amfenaco, aceclofenaco, oxaceprol, enoxolona, hidrocortisona e ibuprofeno.

4. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $\text{Enlace}^1$  está formado a partir de un 35 diol, una diamina, o un  $\alpha,\omega$ -aminoalcohol.

5. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $\text{Enlace}^1$  está formado a partir de un óxido de polietileno que tiene grupos amino o hidroxilo terminales, y en el que  $\text{Enlace}^1$  comprende 1-20 unidades de repetición de óxido de etileno.

40

6. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $\text{Enlace}^1$  está formado a partir de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: etilenglicol; butanodiol; hexanodiol; hexametilendiol; 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 2000 Daltons; poli(óxido de etileno)diamina, en el que el 45 peso molecular está entre 100 y 2000 Daltons; ésteres de lisina; silicona dioles; silicona diaminas; poliéter dioles; poliéter diaminas; carbonato dioles; carbonato diaminas; derivados de dihidroxivinilo; dihidroxi-difenilsulfona; etilendiamina; hexametilendiamina; 1,2-diamino-2-metilpropano; 3,3-diamino-n-metildipropilamina; 1,4-diaminobutano; 1, 7-diaminoheptano; y 1,8-diaminooctano.

50 7. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $\text{Enlace}^1$  está formado a partir de tri(etilenglicol).

8. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $\text{Enlace}^1$  está formado a partir de un compuesto dicarboxílico o un diisocianato.

55

9. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho recubrimiento comprende un segundo compuesto que tiene una estructura según la fórmula (I) o la fórmula (I-A), en el que cada  $\text{Bio}^1$ ,  $\text{Enlace}^1$ , y  $\text{Bio}^2$  es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; o en el que dicho artículo comprende una mezcla de dos o más compuestos según la fórmula (I) y/o la fórmula (I-A).

60

10. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho recubrimiento está sustancialmente libre de cualquier agente biológicamente activo usado para formar  $\text{Bio}^1$  y/o  $\text{Bio}^2$  que no se incluye en un compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (I-A); o en el que dicho compuesto según la fórmula (I) tiene una actividad biológica reducida en comparación con el agente biológicamente activo usado para formar  $\text{Bio}^1$  y/o  $\text{Bio}^2$ ; 65 preferentemente, en el que dicho compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (I-A) tiene un 0 %-20 % de la actividad

biológica del agente biológicamente activo usado para formar Bio<sup>1</sup> y/o Bio<sup>2</sup>.

11. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicha superficie recubierta comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (I-A);  
5 preferentemente, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es la sal trifluoroacetato o la sal clorhidrato.
12. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho artículo es un dispositivo implantable seleccionado de: marcapasos protésicos, conductores eléctricos, desfibriladores, corazones artificiales, dispositivos de asistencia ventricular, prótesis de reconstrucción anatómica, válvulas cardíacas artificiales,  
10 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  
15 intraoculares, clips, hilos esterales, hueso, piel, ligamentos, suturas, mallas para hernias, tendones, y combinaciones de los mismos.
13. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho artículo es un dispositivo percutáneo seleccionado del grupo que consiste en: catéteres, cánulas, tubos de drenaje e instrumentos quirúrgicos;  
20 preferentemente, en el que dicho dispositivo percutáneo es un instrumento quirúrgico seleccionado del grupo que consiste en pinzas, retractores, agujas y manguitos de catéter.
14. El artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el recubrimiento en dicha superficie recubierta tiene un grosor entre 0,5 y 120  $\mu\text{m}$ .  
25
15. Un procedimiento para producir el artículo según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento la puesta en contacto de la superficie de un artículo con una composición, comprendiendo dicha composición:  
30 (a) el compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 preferentemente, en el que la concentración de dicho compuesto en dicha composición está entre 0,05-150 mg/ml, y  
(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.  
35

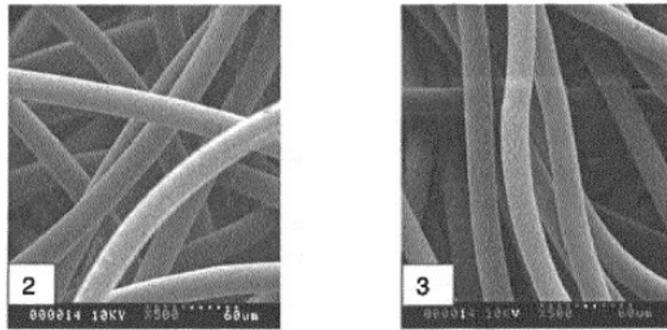


Figura 1-A

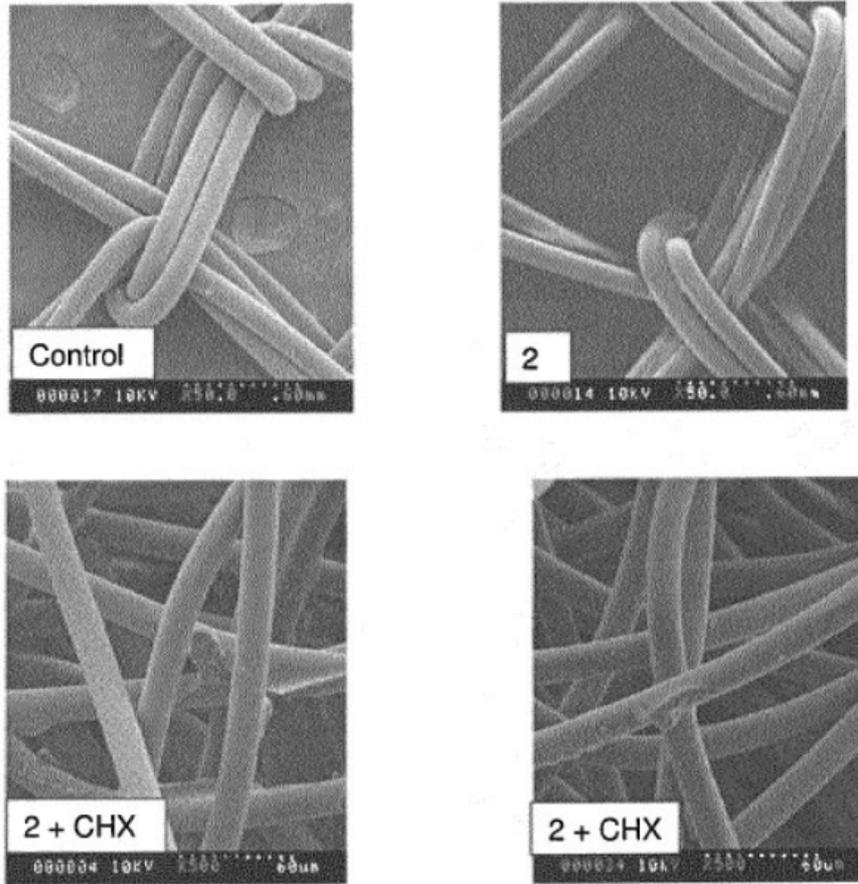


Figura 1-B

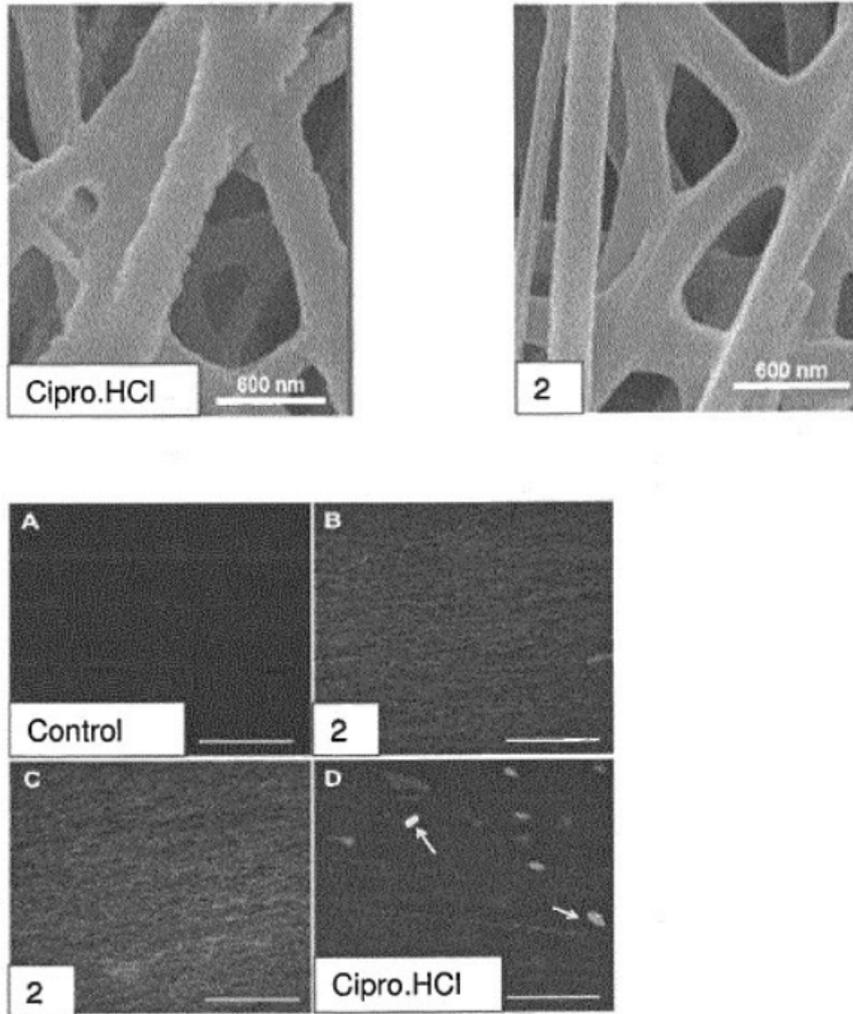
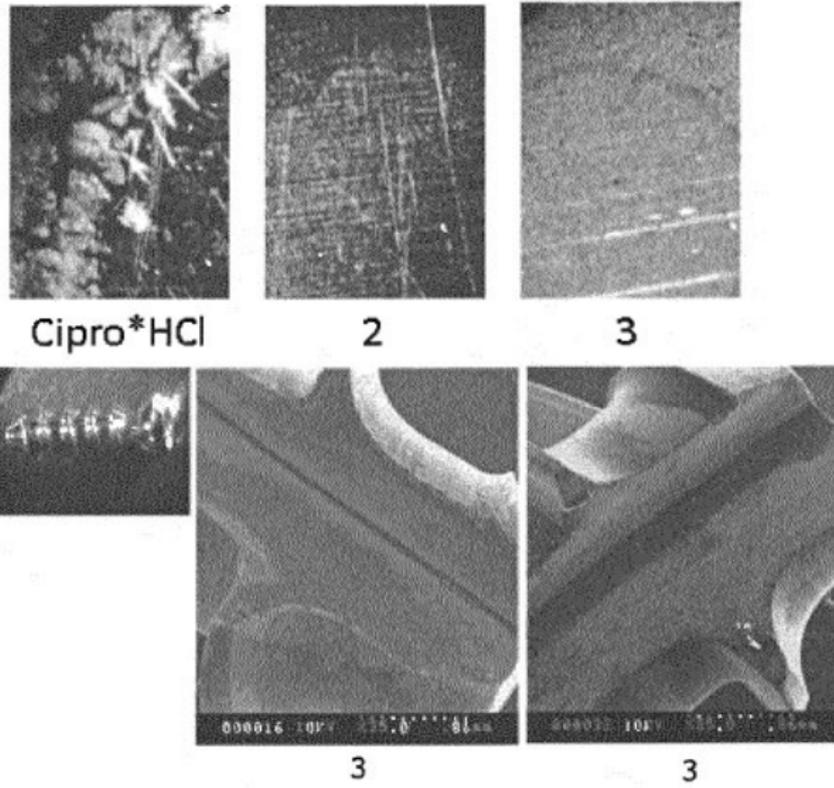


Figura 2



Recubrimiento de superficie metálica

Figura 3

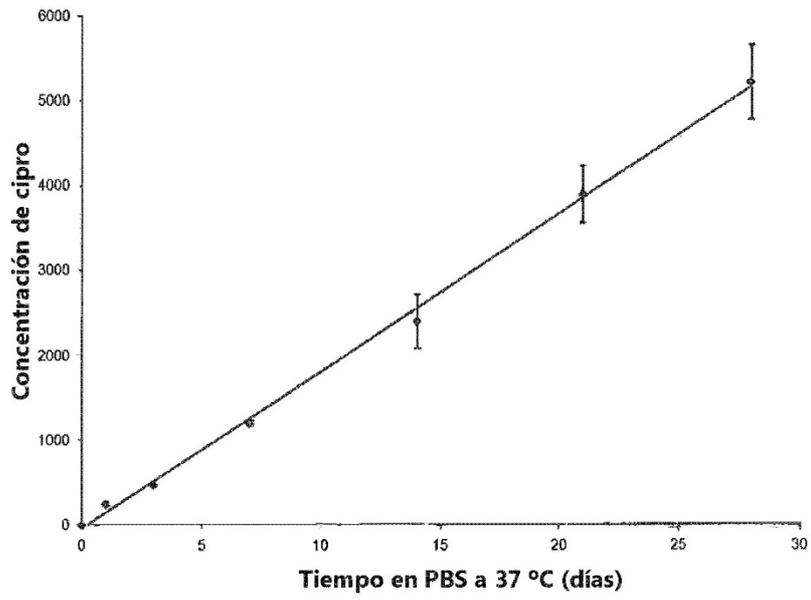


Figura 6

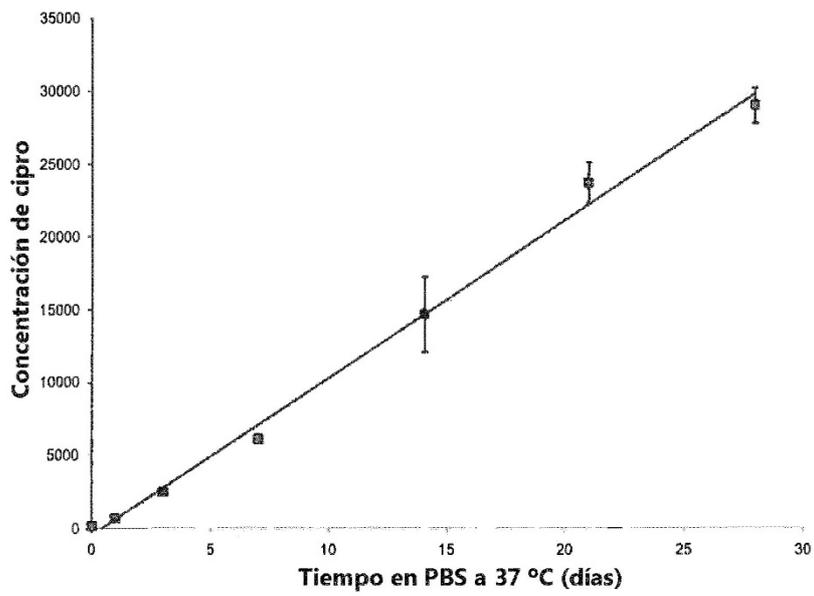


Figura 7