



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 333 087**

⑫ Número de solicitud: 200802293

⑤① Int. Cl.:  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 9/51** (2006.01)  
**A61K 9/127** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫② Fecha de presentación: **31.07.2008**

⑫③ Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2010**

Fecha de la concesión: **10.09.2010**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:  
**31.07.2010**

⑫⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **23.09.2010**

⑫⑤ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**23.09.2010**

⑦③ Titular/es:  
**Universidade de Santiago de Compostela**  
**Edificio CACTUS-Campus Sur**  
**15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES**

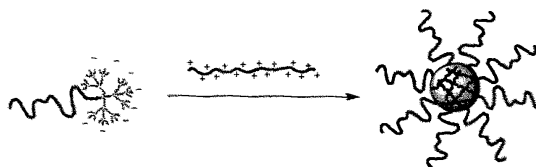
⑦② Inventor/es: **Sousa-Herves, Ana;**  
**Fernández-Megía, Eduardo y**  
**Riguera, Ricardo**

⑦④ Agente: **No consta**

⑤④ Título: **Micelas poliméricas dendríticas sensibles al pH.**

⑤⑦ Resumen:

Micelas poliméricas dendríticas sensibles al pH.  
La presente invención se refiere a una micela polimérica tipo PIC (polyion complex, complejo poliónico) sensible al pH formada por interacción electrostática entre un copolímero de bloque dendrítico y otro polímero de carga opuesta. La presencia de un copolímero de bloque dendrítico confiere a las micelas una elevada estabilidad en condiciones fisiológicas, mientras que en el medio ácido de tejidos tumorales (pH 6.5) o compartimentos celulares, como el endosoma/lisosoma (pH 5.0-5.5), las micelas tienden a desestabilizarse, pudiendo liberar selectivamente fármacos o macromoléculas encapsulados en su interior.



ES 2 333 087 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Micelas poliméricas dendríticas sensibles al pH.

## 5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a una micela polimérica sensible al pH. De forma más concreta, la presente invención se refiere a una micela polimérica sensible al pH que contiene un polímero unido a una estructura dendrítica iónica y que tiene aplicaciones en nanomedicina, procesos de transporte de fármacos y diagnóstico.

## 10 Antecedentes de la invención

En los últimos años, la utilización de polímeros biocompatibles en nanomedicina se ha generalizado extraordinariamente. Así, por ejemplo, en la última década se han publicado diversos trabajos sobre nanotransportadores de fármacos poliméricos, entre ellos conjugados polímero-fármaco y micelas poliméricas, cuya utilidad ha sido ampliamente demostrada. En este contexto, las micelas poliméricas han sido reconocidas como uno de los vehículos más prometedores en el proceso de transporte de fármacos y otras especies bioactivas de interés en nanomedicina [Kataoka *et al.*, *J. Controlled Rel.* **2001**, 74, 295]. Estas micelas son capaces de aumentar la solubilidad, biocompatibilidad y tiempo de vida medio en sangre de fármacos y otras especies poco solubles.

Las micelas poliméricas se forman espontáneamente en disolución acuosa a partir de copolímeros de bloque anfifílicos. En estas condiciones, los copolímeros se organizan de modo que el interior de la micela está constituido por un núcleo hidrofóbico, que puede servir para alojar fármacos u otras moléculas de interés biológico, disponiéndose la parte hidrofílica del copolímero hacia el exterior.

Un tipo de micelas poliméricas muy interesantes desde el punto de vista biomédico son las micelas conocidas como "Polyion Complex" (PIC). Los primeros trabajos sobre este tipo de micelas fueron publicados por los grupos de K. Kataoka [*Macromolecules* **1995**, 28, 5294] y A. Kabanov [*Bioconjugate Chem.* **1995**, 6, 639]. Estas micelas se forman por interacción electrostática entre polímeros de carga opuesta, teniendo la particularidad de que la relación entre cargas es estequiométrica. Son nanoestructuras con una muy baja polidispersión, con carga neta nula y que presentan un tamaño similar al de virus y lipoproteínas (10-100 nm), lo que facilita enormemente su entrada en células diana como las de tumores sólidos.

Así, H. Maeda [Maeda *et al.*, *Cancer Res.* **1986**, 46, 6387] resaltó por primera vez la tendencia de macromoléculas (por ejemplo micelas poliméricas) a acumularse pasivamente en los tejidos tumorales. Este hecho, conocido como "Enhanced Permeability and Retention Effect" (EPR), está considerado como el factor más importante para el acceso de macromoléculas a tumores sólidos, y ha sido aprovechado en el contexto de la terapia anticáncer con la intención de acumular selectivamente la toxicidad de fármacos en los tejidos cancerosos, minimizando su efecto en los sanos.

Actualmente se sabe que este efecto se debe principalmente a dos factores, (i) la hiperpermeabilidad de la vasculatura tumoral, que permite el trasvase de macromoléculas al tumor, (ii) un pobre drenaje linfático, que proporciona una elevada retención de macromoléculas en el tumor.

De forma complementaria, se han descrito recientemente sistemas micelares tipo PIC cuyo comportamiento es dependiente del pH [Kataoka *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4640]. Estas micelas se caracterizan por su capacidad de encapsular un fármaco o macromolécula y liberarlo selectivamente bajo las condiciones ácidas de los tejidos tumorales (pH ~6.5) o del endosoma/lisosoma (pH 5.0-5.5), sin mostrar liberación en condiciones fisiológicas a pH neutro.

Estudios de biodistribución han revelado además que las micelas poliméricas modificadas con polímeros hidrofílicos y biocompatibles, como el Polietilenglicol, muestran un prolongado tiempo de circulación en el torrente sanguíneo (ya que logran evitar su reconocimiento por el sistema inmunológico [Mosqueira *et al.*, *Pharm. Res.*, **2001**, 18, 1411]) que favorece su acumulación selectiva en tumores.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto la posibilidad de aumentar considerablemente la estabilidad de micelas PIC mediante el uso de dendrímeros. Este hecho se ha atribuido principalmente a la mayor rigidez asociada a la naturaleza dendrítica [Kataoka *et al.*, *Macromolecules*, **2003**, 36, 1304]. Sin embargo, ya que la síntesis de dendrímeros se caracteriza por largos y tediosos procesos de purificación que complican el escalado de su síntesis desde un punto de vista industrial, una opción más atractiva consiste en la utilización de copolímeros de bloque dendríticos, donde uno de los bloques actúa como soporte polimérico soluble (por ejemplo Polietilenglicol), facilitando enormemente los procesos de purificación por precipitación o ultrafiltración [Riguera *et al. Chem. Comm.*, **2008**, 27, 3136].

De acuerdo con el estado de la técnica anterior conocido y establecido, hasta el momento no se han descrito micelas poliméricas tipo "PIC" sensibles al pH a partir de copolímeros de bloque dendríticos.

## Descripción de la invención

### Definiciones

5 Dendrímico: Tipo de polímero altamente ramificado en el que las unidades de repetición se organizan en generaciones a partir de un punto focal. Su tamaño nanométrico y multivalencia hace que sean macromoléculas idóneas para participar en procesos de interacción receptor-ligando.

10 Copolímero de bloque: Un copolímero es un polímero compuesto por dos o más especies monoméricas. Cuando un copolímero está formado por dos bloques de diferentes monómeros polimerizados se denomina copolímero de bloque. Los copolímeros de bloque pueden orientarse espacialmente para formar nanoestructuras ordenadas.

15 Micelas Poliméricas: Micela de tamaño nanométrico formada a partir de un copolímero de bloque en el que los dos bloques tienen polaridades diferentes.

20 Micelas Poliméricas tipo "PIC": Son un tipo de micelas poliméricas que se caracterizan porque su formación no sólo se basa en interacciones hidrofílicas/hidrofóbicas, sino también en interacciones electrostáticas entre polímeros de carga opuesta. Tienen la particularidad de que la relación entre cargas es estequiométrica, por lo que su carga neta es nula. Fueron descritas por primera vez por Kataoka (1995), y las denominó "Polyion Complex Micelles" (PIC Micelles).

Con objeto de resolver los problemas existentes en el estado anterior de la técnica, la presente invención proporciona las siguientes mejoras.

25 En la presente invención proporcionamos un tipo de micela polimérica sensible al pH que contiene un copolímero de bloque dendrítico cargado.

30 Una ventaja fundamental que ofrece la presente invención es que facilita enormemente el proceso global de preparación de las micelas, ya que la purificación de todos los pasos implicados en la síntesis del copolímero de bloque se lleva a cabo mediante una rápida precipitación o ultrafiltración. Es de destacar que la presente invención permite, no sólo facilitar enormemente la síntesis del constituyente dendrítico, sino que, además, evita la síntesis del copolímero de bloque lineal de carga opuesta, permitiendo el uso de polímeros lineales iónicos comerciales.

35 Otra ventaja fundamental de esta invención es la capacidad de las micelas poliméricas dendríticas sensibles al pH descritas de alojar otras especies (por ejemplo fármacos u otras especies bioactivas) en su interior, y liberarlas en el lugar deseado (por ejemplo en el endosomallisosoma o en tejidos tumorales) gracias a la desestabilización que sufre la micela en medio ácido.

40 El método propuesto simplifica y reduce enormemente el esfuerzo necesario para obtener una micela polimérica dendrítica sensible al pH, con su consecuente abaratamiento e idoneidad desde el punto de vista industrial.

45 Las micelas de la presente invención se caracterizan por una elevada estabilidad frente a la fuerza iónica, dilución y temperatura. Pueden ser liofilizadas y conservadas en estado sólido, ya que recuperan su forma y tamaño original tras resuspensión en disolución tampón salina. Además, la utilización de copolímeros de bloque dendríticos facilita enormemente el proceso global de preparación de micelas PIC, ya que todos los procesos de purificación implicados en su síntesis se llevan a cabo mediante precipitación o ultrafiltración.

La presente invención se refiere a una micela polimérica sensible al pH formada por interacción electrostática entre:

50 a) un copolímero de bloque dendrítico representado por la fórmula general [1];

$$P D q (c) \quad [1]$$

55 donde  $P$  es un polímero,  $D$  es una estructura dendrítica,  $q$  representa el número de átomos cargados en la periferia de la estructura dendrítica que oscila entre 1 y 5000,  $c$  representa carga positiva o negativa, cuando  $c$  representa carga negativa es debida a grupos funcionales con valores de pKa entre 4 y 7 en la periferia de  $D$ , y

60 b) un polímero  $M$  con carga  $c'$  opuesta a  $c$ , donde si  $c'$  representa carga negativa es debida a grupos funcionales con valores de pKa entre 4 y 7.

65 La presente invención se refiere también a una micela polimérica sensible al pH caracterizada porque el polímero  $P$  definido en la reivindicación 1 se selecciona preferentemente entre polímeros lineales, copolímeros de bloque, copolímeros, terpolímeros, copolímeros de injerto, terpolímeros de injerto y copolímeros anfífilos.

La presente invención hace también mención a una micela polimérica sensible al pH caracterizada porque el polímero *P* definido en la reivindicación 1 se selecciona preferentemente entre polímeros de origen natural y polímeros producidos por síntesis biológica o química.

En una realización particular, el polímero *P* definido en la reivindicación 1 es un polímero de origen natural y se selecciona preferentemente entre poliaminoácidos, ácidos polisiálicos, ácidos hialurónicos y sus derivados, polisacáridos y sus derivados, quitosano y sus derivados, alginato y sus derivados, colágeno y sus derivados, poliésteres alifáticos, heparina y sus derivados, policarbonatos y sus derivados, polihidroxialcanoatos y sus derivados.

En otra realización particular, el polímero *P* definido en la reivindicación 1 se selecciona preferentemente entre N-(2-Hidroxipropil)metacrilamida (HPMA), Poli(estireno-co-ácido maleico/anhídrido) (SMA), Poli(divinil éter anhídrido maleico) (DIVEMA), Poli(N-vinil pirrolidona) (PVP), Poli(N-acriloil)morfolina (PacM), Polietilenglicol (PEG), Poli(óxido de propileno) (POP) y sus derivados.

En otra realización particular, el polímero *P* definido en la reivindicación 1 es Polietilenglicol (PEG).

La presente invención hace también mención a una micela polimérica sensible al pH caracterizada porque el polímero *M* definido en la reivindicación 1 se selecciona preferentemente entre polímeros lineales, copolímeros de bloque, copolímeros, terpolímeros, copolímeros de injerto, terpolímeros de injerto y copolímeros anfifílicos.

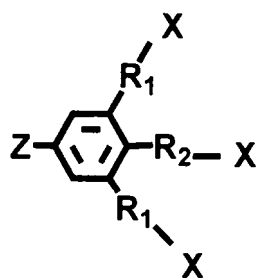
La presente invención hace también mención a una micela polimérica sensible al pH caracterizada porque el polímero *M* definido en la reivindicación 1 se selecciona preferentemente entre polímeros de origen natural y polímeros producidos por síntesis biológica o química.

En una realización particular, el polímero *M* definido en la reivindicación 1 es de origen natural y se selecciona preferentemente entre poliaminoácidos, ácidos polisiálicos, ácidos hialurónicos y sus derivados, polisacáridos y sus derivados, quitosano y sus derivados, alginato y sus derivados, heparina y sus derivados.

En otra realización particular, el polímero *M* definido en la reivindicación 1 se selecciona preferentemente entre polilisina, polihistidina, poliarginina, ácido poliglutámico, ácido poliaspártico, quitosano y ácido hialurónico.

La presente invención se refiere también a una micela polimérica sensible al pH caracterizada porque la estructura dendrítica *D* definida en la reivindicación 1 es un dendrímero, dendrón o polímero dendrítico construidos a partir de una única o varias unidades de repetición.

En una realización particular, la estructura dendrítica *D* definida en la reivindicación 1 es preferiblemente un dendrón construido a partir de la unidad de repetición representada por la fórmula general [2]



[2]

donde *Z* representa un enlace covalente entre la unidad de repetición y el polímero *P* o una unidad de repetición de la generación anterior.

*R*<sub>1</sub> y *R*<sub>2</sub> son cadenas lineales o ramificadas que pueden ser idénticas o diferentes y que se caracterizan por contener grupos alquilo, alcoholes, tioles, azidas, nitrilos, aminas, imidas, iminas, cianatos, isocianatos, isotiocianatos, éteres, tioéteres, cetonas, aldehídos, ésteres, ácidos carboxílicos o grupos aromáticos;

*X* representa la unidad de repetición de la siguiente generación o alternativamente un grupo aniónico con valores de pK<sub>a</sub> entre 4 y 7 o un grupo terminal de naturaleza catiónica.

En otra realización particular la estructura dendrítica *D* definida en la reivindicación 1 es preferiblemente un dendrón construido a partir de la unidad de repetición representada por la fórmula general [2] donde

*Z* es preferentemente un enlace amida;

$R_1$  y  $R_2$  son idénticos y se seleccionan entre cadenas de polietilenglicol u oligoetilenglicol, preferentemente son trietilenglicol;

cuando  $X$  es un grupo aniónico con valores de pKa entre 4 y 7 se selecciona preferentemente entre ácidos carboxílicos y sus derivados, fosfatos y sus derivados, fosfonatos y sus derivados, ácidos arilfosfónicos y sus derivados, fenoles y sus derivados;

cuando  $X$  es un grupo terminal de naturaleza catiónica se selecciona preferentemente entre aminas, poliaminas, oligoaminas, preferentemente son espermidinas, esperminas, imidazoles, morfolinás, sales de amonio, aminas primarias, secundarias, terciarias o grupos guanidinio.

Un aspecto concreto de la invención se refiere a una micela polimérica sensible al pH formada por interacción electrostática entre un copolímero de bloque PEG-dendrímico con grupos carboxilato y el polímero lineal poli-L-lisina.

Otro aspecto concreto de la invención se refiere a una micela polimérica sensible al pH formada por interacción electrostática entre un copolímero de bloque PEG-dendrímico con grupos catiónicos y el polímero lineal ácido poliglutámico.

La presente invención hace también referencia a la encapsulación de un fármaco, proteína, péptido, ácido nucleico, agente de diagnóstico, molécula o macromolécula de cualquier naturaleza en el interior de la micela polimérica sensible al pH definida en las reivindicaciones de 1 a 16.

Se contempla también en la presente invención el uso de una micela, definida en las reivindicaciones de 1 a 16, como vehículo para la administración de un fármaco o agente de diagnóstico.

Finalmente, la presente invención hace también referencia a una composición farmacéutica que comprenda una micela polimérica sensible al pH definida en las reivindicaciones de 1 a 16 y un principio activo.

### Descripción de la figura

En la Figura 1 se esquematiza una micela polimérica sensible al pH formada por interacción electrostática entre un copolímero de bloque PEG-dendrímico con grupos carboxilato y el polímero lineal poli-L-lisina.

Tal y como se ha descrito en detalle, la presente invención proporciona un tipo de micela polimérica sensible al pH y estable en condiciones fisiológicas, que puede prepararse por un método rápido, sencillo y económico. El tipo de micela polimérica descrito puede ser empleado para procesos de diagnóstico y transporte de fármacos.

La preparación de las micelas poliméricas de esta invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no deben ser considerados en modo alguno como una limitación del alcance de la misma:

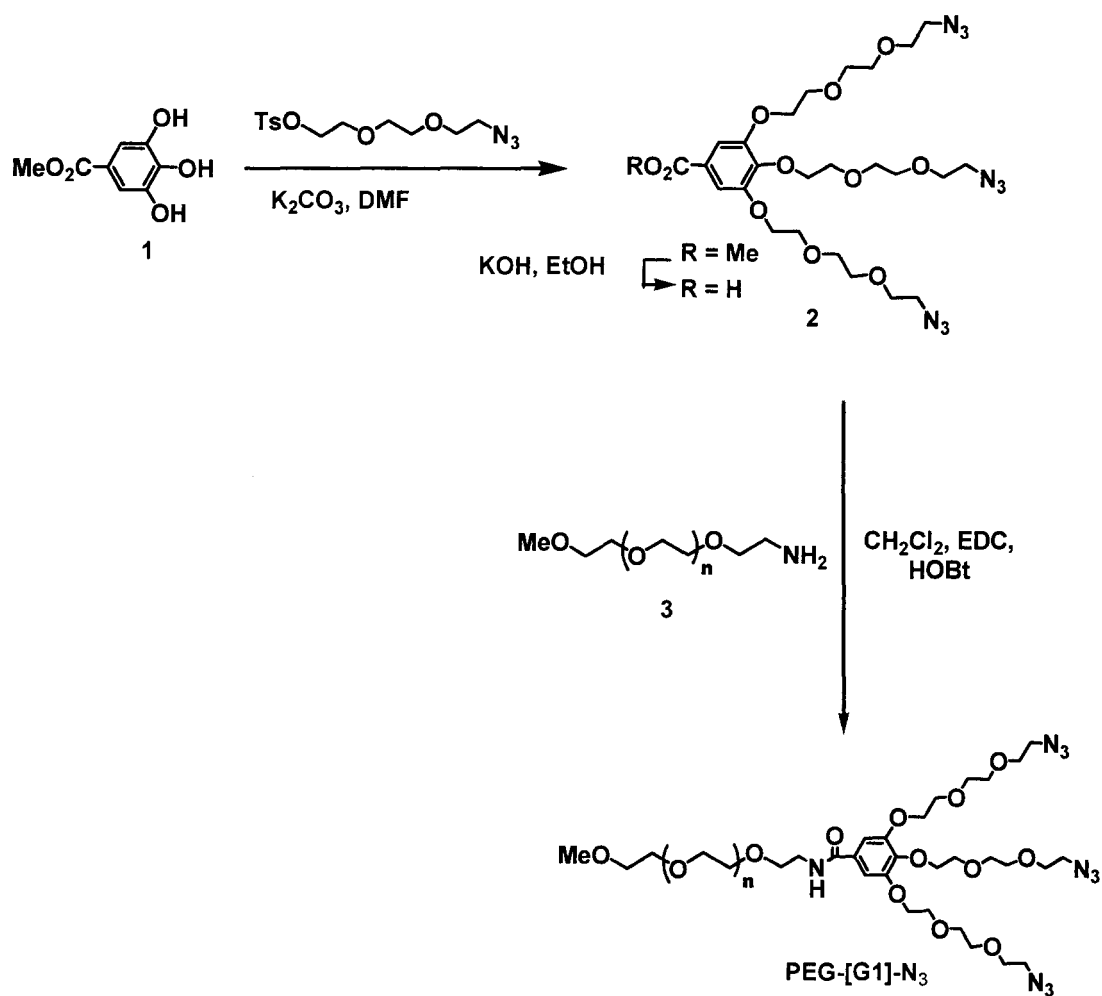
(Esquema pasa a página siguiente)

## Ejemplo 1

*Síntesis de los copolímeros de bloque*

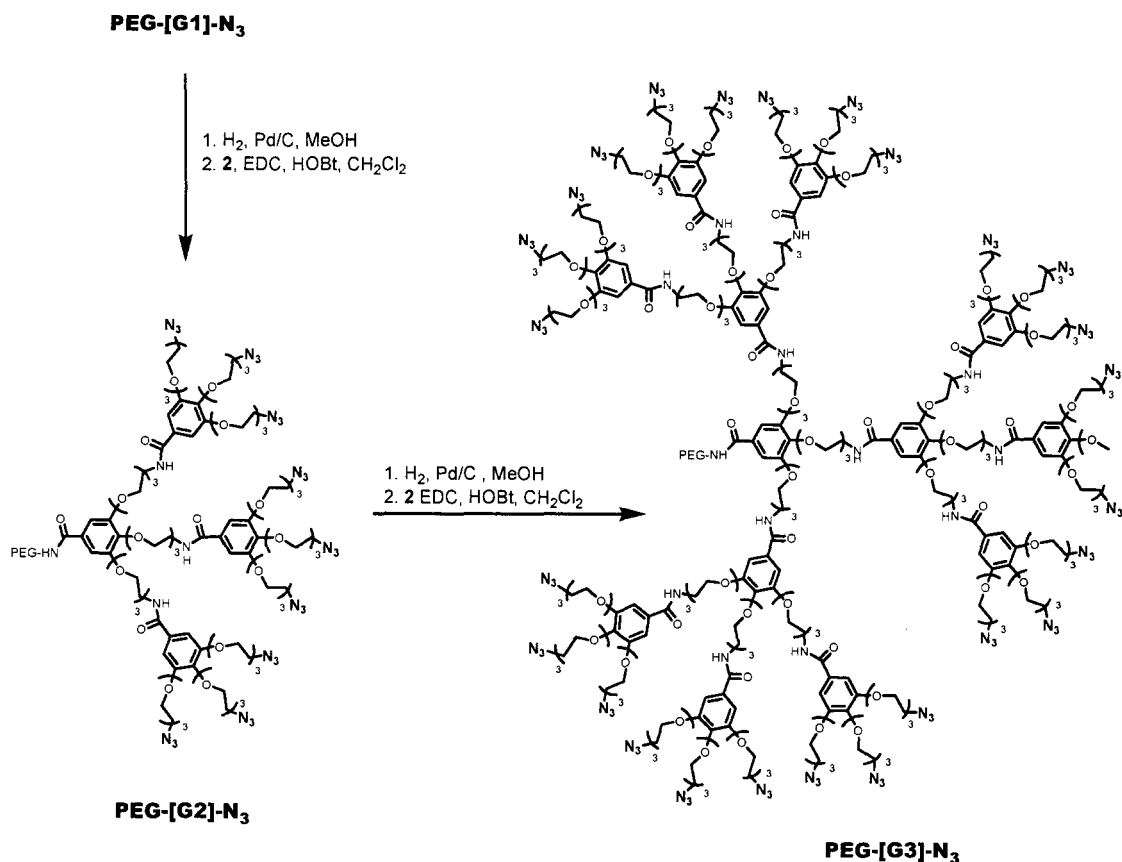
- 5 Se preparó la unidad dendrítica 2 partiendo de galato de metilo 1 según se indica en el Esquema 1. El copolímero de bloque de generación uno PEG-[G1]-N<sub>3</sub> se obtuvo por acoplamiento de la unidad dendrítica 2 con un PEG-NH<sub>2</sub> (3).

Esquema 1



Los copolímeros de bloque de generaciones superiores se obtienen por reducción de los grupos azida terminales de la generación anterior mediante hidrogenación catalítica y acoplamiento de las aminas resultantes con la unidad dendrítica 2 tal y como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



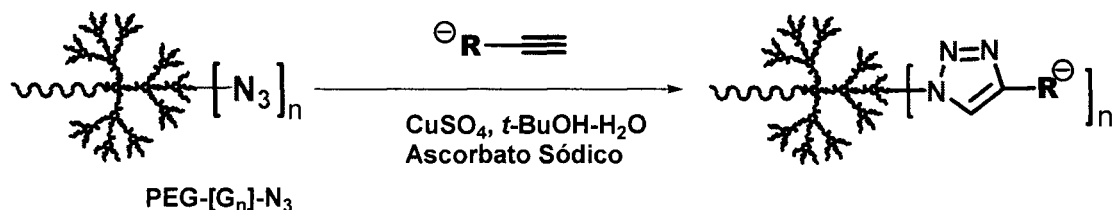
## Ejemplo 2

*Procedimiento general para la funcionalización aniónica de los copolímeros de bloque PEG-dendrímico, (PEG-[G<sub>n</sub>]-N<sub>3</sub>)*

La funcionalización de los copolímeros de bloque con grupos aniónicos se llevó a cabo mediante una reacción de cicloadición [3+2] azida-alquino catalizada por Cu (I). Para ello, es necesario que los ligandos aniónicos que se desea introducir estén funcionalizados con grupos alquinos terminales.

Se disolvieron el copolímero de bloque PEG-dendrímico PEG-[G<sub>n</sub>]-N<sub>3</sub> y el ligando aniónico en una mezcla *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O (1:1). Posteriormente, se añadieron cantidades catalíticas de CuSO<sub>4</sub> y ascorbato sódico (Esquema 3).

Esquema 3



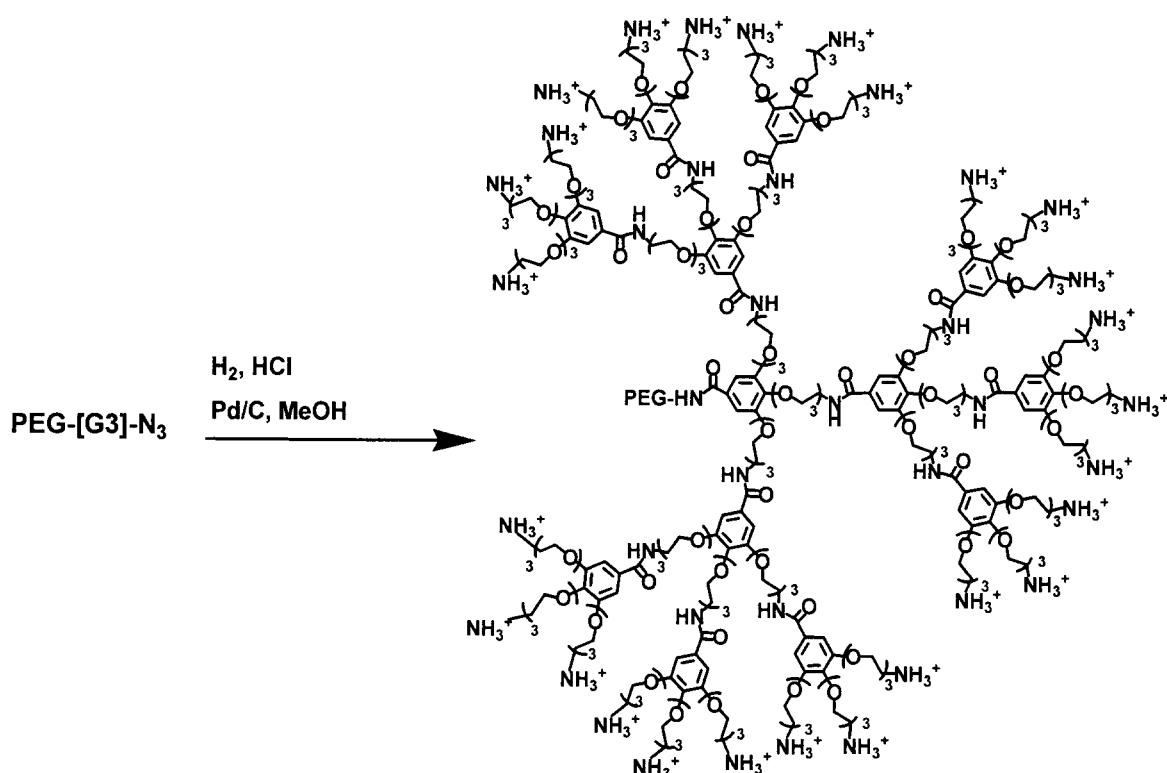
## Ejemplo 3

*Procedimiento general para la funcionalización catiónica de los copolímeros de bloque PEG-dendrímico, (PEG-[Gn]-N<sub>3</sub>)*

Para introducir grupos catiónicos en la periferia del copolímero de bloque pueden seguirse dos estrategias:

1. La reducción de las azidas terminales, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica en medio ácido, conduce a sales de amonio de las correspondientes aminas primarias en la periferia del dendrímico. En el Esquema 4 se muestra la obtención de PEG-[G3]-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>.
2. Una reacción de cicloadición [3+2] azida-alquino catalizada por Cu (I), tal y como se ha descrito en el Esquema 3, pero utilizando ligandos catiónicos funcionalizados con alquinos terminales.

Esquema 4



## Ejemplo 4

*Preparación de micelas poliméricas sensibles al pH a partir de un copolímero de bloque funcionalizado con grupos carboxilato y un polímero lineal policationico*

El copolímero de bloque PEG-[G3]-CO<sub>2</sub><sup>-</sup> (obtenido a partir de PEG-NH<sub>2</sub>, *M<sub>n</sub>* 5219) se disolvió en PBS/NaOH pH 12. Separadamente se disolvió Poli-L-Lisina (*M<sub>n</sub>* 12400) en PBS pH 4.95. Las dos disoluciones se filtraron y se mezclaron, en una relación estequiométrica de cargas, para dar lugar a micelas tipo PIC con una concentración 1 mg/mL y pH 7.4. Tras 24 h bajo agitación magnética, la disolución resultante se filtró y se analizó por DLS (Dynamic Light Scattering). Las medidas de DLS confirmaron la existencia de micelas poliméricas con una muy baja polidispersión, un tamaño de 24 nm y un potencial-z próximo a cero. Estos datos fueron corroborados por TEM (Transmission Electron Microscopy) y por AFM (Atomic Force Microscopy).



## Ejemplo 5

*Preparación de las micelas poliméricas sensibles al pH a partir de un copolímero de bloque catiónico y un polímero lineal policarboxilado*

5 El copolímero de bloque PEG-[G3]-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (obtenido a partir de PEG-NH<sub>2</sub>,  $M_n$  5219) se disolvió en un tampón PBS pH 4.95. Separadamente, se disolvió ácido poliglutámico (PGA) ( $M_v$  14500) en PBS pH 9. Las dos disoluciones se filtraron y se mezclaron, en una relación estequiométrica de cargas, para dar lugar a micelas tipo PIC con una concentración 1 mg/mL y pH 7.4. Tras 24 h bajo agitación magnética, la disolución resultante se filtró y se analizó por  
10 DLS (Dynamic Light Scattering). Las medidas de DLS confirmaron la existencia de micelas poliméricas con una muy baja polidispersión, un tamaño de 23 nm y un potencial-z próximo a cero. Estos datos fueron corroborados por TEM (Transmission Electron Microscopy) y por AFM (Atomic Force Microscopy).

## 15 Ejemplo 6

*Estabilidad de las micelas frente al pH*

20 Para comprobar la estabilidad de las micelas frente al pH se prepararon varias disoluciones de las micelas PIC descritas en los ejemplos 4 y 5 a distintos pHs.

Tras 24 h las disoluciones fueron analizadas por DLS, observándose una clara desestabilización de las micelas a pH  $\leq$  5.5.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Una micela polimérica sensible al pH formada por interacción electrostática entre:

a) un copolímero de bloque dendrítico representado por la fórmula general [1];

$$P D q (c) \quad [1]$$

donde  $P$  es un polímero,  $D$  es una estructura dendrítica,  $q$  representa el número de átomos cargados en la periferia de la estructura dendrítica que oscila entre 1 y 5000,  $c$  representa carga positiva o negativa, cuando  $c$  representa carga negativa es debida a grupos funcionales con valores de pKa entre 4 y 7 en la periferia de  $D$ , y

b) un polímero  $M$  con carga  $c'$  opuesta a  $c$ , donde si  $c'$  representa carga negativa es debida a grupos funcionales con valores de pKa entre 4 y 7.

2. Una micela polimérica, según la reivindicación 1, donde el polímero  $P$  se selecciona preferentemente entre polímeros lineales, copolímeros de bloque, copolímeros, terpolímeros, copolímeros de injerto, terpolímeros de injerto y copolímeros anfifílicos.

3. Una micela polimérica, según la reivindicación 1, donde el polímero  $P$  se selecciona preferentemente entre polímeros de origen natural o polímeros producidos por síntesis biológica o química.

4. Una micela polimérica, según la reivindicación 3, donde el polímero  $P$  es de origen natural y se selecciona preferentemente entre poliaminoácidos, ácidos polisialícos, ácidos hialurónicos y sus derivados, polisacáridos y sus derivados, quitosano y sus derivados, alginato y sus derivados, colágeno y sus derivados, poliésteres alifáticos, heparina y sus derivados, policarbonatos y sus derivados, polihidroxialcanoatos y sus derivados.

5. Una micela polimérica, según las reivindicaciones 1, 2, 3, y 4, donde el polímero  $P$  se selecciona entre poliésteres, policarbonatos, poliamidas, poli(éster-amidas), polianhídridos, poliuretanos, poli(éster-uretanos), polihidroxialcanoatos y sus derivados.

6. Una micela polimérica, según las reivindicaciones anteriores, donde el polímero  $P$  se selecciona preferentemente entre N-(2-Hidroxipropil)metacrilamida (HPMA), Poli(estireno-co-ácido maleico/anhídrido) (SMA), Poli(divinil éter anhídrido maleico) (DIVEMA), Poli(N-vinil pirrolidona) (PVP), Poli(N-acrilolil)morfolina (PAcM), Polietilenglicol (PEG), Poli(óxido de propileno) (POP) y sus derivados.

7. Una micela polimérica, según las reivindicaciones anteriores, donde el polímero  $P$  es preferentemente Polietilenglicol (PEG).

8. Una micela polimérica, según la reivindicación 1, donde el polímero  $M$  se selecciona preferentemente entre polímeros lineales, copolímeros de bloque, copolímeros, terpolímeros, copolímeros de injerto, terpolímeros de injerto y copolímeros anfifílicos.

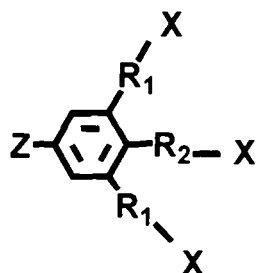
9. Una micela polimérica, según la reivindicación 1, donde el polímero  $M$  se selecciona preferentemente entre polímeros de origen natural o polímeros producidos por síntesis biológica o química.

10. Una micela polimérica, según la reivindicación 9, donde el polímero de origen natural se selecciona preferentemente entre poliaminoácidos, ácidos polisialícos, ácidos hialurónicos y sus derivados, polisacáridos y sus derivados, quitosano y sus derivados, alginato y sus derivados, heparina y sus derivados.

11. Una micela polimérica, según las reivindicaciones 1, 9 y 10, donde el polímero  $M$  se selecciona preferentemente entre polilisina, polihistidina, poliarginina, ácido poliglutámico, ácido poliaspártico, quitosano y ácido hialurónico.

12. Una micela polimérica, según la reivindicación 1, donde la estructura dendrítica  $D$  es un dendrímero, dendrón o polímero dendrítico construidos a partir de la misma o diferentes unidades de repetición.

13. Una micela polimérica, según las reivindicaciones 1 y 12, donde *D* es preferiblemente un dendrón construido a partir de la unidad de repetición representada por la fórmula general [2]



[2]

donde *Z* representa un enlace covalente entre la unidad de repetición y el polímero *P* o la unidad de repetición de la generación anterior,

*R*<sub>1</sub> y *R*<sub>2</sub> son cadenas lineales o ramificadas que pueden ser idénticas o diferentes y que se **caracterizan** por contener grupos alquilo, alcoholes, tioles, azidas, nitrilos, aminas, imidas, iminas, cianatos, isocianatos, isotiocianatos, éteres, tioéteres, cetonas, aldehídos, ésteres, ácidos carboxílicos o grupos aromáticos,

*X* representa la unidad de repetición de la siguiente generación o alternativamente un grupo aniónico con valores de pKa entre 4 y 7 o un grupo terminal de naturaleza catiónica.

14. Una micela polimérica, según la reivindicación 13, donde

*Z* es preferentemente un enlace amida;

*R*<sub>1</sub> y *R*<sub>2</sub> son idénticos y se seleccionan entre cadenas de polietilenglicol u oligoetilenglicol, preferentemente son trietilenglicol;

cuando *X* es un grupo aniónico con valores de pKa entre 4 y 7 se selecciona preferentemente entre ácidos carboxílicos y sus derivados, fosfatos y sus derivados, fosfonatos y sus derivados, ácidos arilfosfónicos y sus derivados, fenoles y sus derivados;

cuando *X* es un grupo terminal de naturaleza catiónica se selecciona preferentemente entre aminas, poliaminas, oligoaminas, preferentemente son espermidinas, esperminas, imidazoles, morfolininas, sales de amonio, aminas primarias, secundarias, terciarias o grupos guanidinio.

15. Una micela polimérica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque *P* es polietilenglicol, *D* contiene grupos carboxilato en su periferia y *M* es poli-L-lisina.

16. Una micela polimérica, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque *P* es PEG, *D* contiene grupos amino cargados positivamente en su periferia y *M* es ácido poliglutámico.

17. Una micela polimérica, según las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque un fármaco, agente de diagnóstico, molécula o macromolécula de cualquier naturaleza está encapsulada en su interior.

18. Uso de una micela, según las reivindicaciones de 1 a 16, como vehículo para la administración de un fármaco o agente de diagnóstico.

19. Composición farmacéutica que comprende una micela según las reivindicaciones de 1 a 16 y un principio activo.

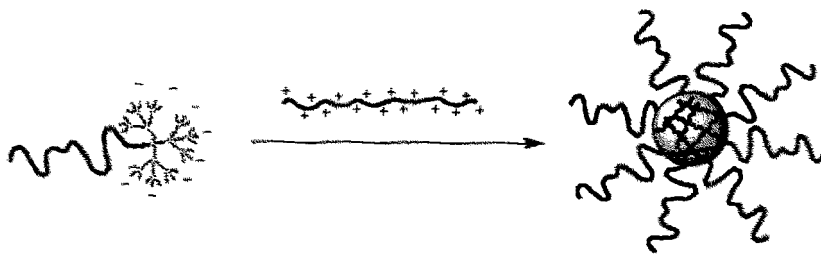


FIG. 1



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 333 087

⑫ Nº de solicitud: 200802293

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 31.07.2008

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑯ Documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                           | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| A         | JANG, WOO-DONG et al.; Polyon complex micelles for photodynamic therapy: Incorporation of dendritic photosensitizer excitable at long wavelenght relevant to improved tissue-penetrating property; Journal of Controlled Release (2006), volumen 113, número 1, páginas 73-79; ISSN 0168-3659. | 1-19                       |
| A         | ZHANG, GUO-DONG et al.; Polyon complex micelles entrapping dendrimer porphyrin: effective photosensitizer for photodynamic therapy of cancer; Journal of Controlled Release (2003), volumen 93, número 2, páginas 141-150; ISSN 0168-3659.                                                     | 1-19                       |
| A         | GILLIES, ELIZABETH R.et al.; Stimuli-responsive supramolecular assemblies of linear-dendritic copolymers; J. Am. Chem. Soc. (2004), 126, páginas 11936-11943.                                                                                                                                  | 1-19                       |
| A         | GILLIES, ELIZABETH R. et al.; Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery; Drug Discovery Today, enero 2005, volumen 10, número 1, páginas 35-43; ISSN 1359-6446.                                                                                                                       | 1-19                       |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

02.02.2010

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K 47/34** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 9/127** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

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

A61K

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

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.02.2010

**Declaración**

|                                                      |                  |      |           |
|------------------------------------------------------|------------------|------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>                 | Reivindicaciones | 1-19 | <b>SÍ</b> |
|                                                      | Reivindicaciones |      | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva<br/>(Art. 8.1 LP 11/1986)</b> | Reivindicaciones | 1-19 | <b>SÍ</b> |
|                                                      | Reivindicaciones |      | <b>NO</b> |

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

**Base de la Opinión:**

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

**1. Documentos considerados:**

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

| Documento | Número Publicación o Identificación                  | Fecha Publicación |
|-----------|------------------------------------------------------|-------------------|
| D01       | Journal of Controlled Release (2003), 93(2), 141-150 | 2003              |
| D02       | Journal of Controlled Release (2006), 113(1), 73-79  | 2006              |

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

La invención se refiere a una micela polimérica sensible al pH, formada por interacción electrostática, así como al uso de dicha micela como vehículo para la administración de un fármaco o un agente de diagnóstico.

En los documentos D01 y D02 se describen micelas poliméricas tipo PIC que llevan incorporada una sustancia fotosensibilizante, para su empleo en terapia fotodinámica. En D01 estas micelas se forman a partir de un copolímero de bloque de poli(etilenglicol)-poli(L-lisina) y un dendrímero de ftalocianina (ver apartados 2 y 3). En el documento D02, la sustancia sensibilizante es un dendrímero de porfirina y el copolímero de bloque está constituido por poli(etilenglicol)-poli(alfa, beta-ácido aspártico) (ver apartados 2 y 3).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que recojan micelas en las que el copolímero de bloque esté constituido por un polímero y una estructura dendrítica y que dicho copolímero se una por interacciones electrostáticas con otro polímero de carga opuesta. Tampoco existen indicios que lleven al experto en la materia a concebir micelas con esas características.

Por tanto, la invención recogida en las reivindicaciones 1-19 de la solicitud es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).