



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 335 958**

② Número de solicitud: 200802364

⑤ Int. Cl.:

**C08J 3/075** (2006.01)

**C08F 220/06** (2006.01)

**C08B 37/16** (2006.01)

**G02C 7/04** (2006.01)

**C08F 8/00** (2006.01)

**C08F 220/44** (2006.01)

**C08F 220/56** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **06.08.2008**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**06.04.2010**

⑦ Solicitante/s:  
**Universidade de Santiago de Compostela  
Edificio CACTUS-Campus Sur  
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES**

⑦ Inventor/es: **Álvarez Lorenzo, Carmen;  
Rosa dos Santos, José Fernando;  
Torres Labandeira, Juan José y  
Concheiro Nine, Ángel**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Hidrogeles acrílicos con ciclodextrinas colgantes, su preparación y su aplicación como sistemas de liberación y componentes de lentes de contacto.**

⑦ Resumen:

Hidrogeles acrílicos con ciclodextrinas colgantes, su preparación y su aplicación como sistemas de liberación y componentes de lentes de contacto. Procedimiento de obtención de hidrogeles acrílicos con ciclodextrinas colgantes caracterizado porque los hidrogeles están constituidos por un entramado polimérico obtenido por polimerización de monómeros acrílicos o metacrílicos mono- y bifuncionales y monómeros que cuentan con grupos glicídilo en su estructura, al que una vez formado se unen covalentemente unidades de ciclodextrina; y el uso y aplicaciones de las composiciones en la preparación de lentes de contacto con capacidad para incorporar fármacos, sustancias activas o demulcentes útiles en el tratamiento de estados patológicos o fisiológicos, en la elaboración de sistemas de liberación tópica, transdérmica o transmucosal de medicamentos o sustancias activas y en la preparación de cosméticos.

ES 2 335 958 A1

## DESCRIPCIÓN

Hidrogeles acrílicos con ciclodextrinas colgantes, su preparación y su aplicación como sistemas de liberación y componentes de lentes de contacto.

5

**Sector de la técnica**

Hidrogeles acrílicos con ciclodextrinas colgantes constituidos por un entramado polimérico, procedimiento de preparación de hidrogeles mediante polimerización de monómeros acrílicos o metacrílicos mono- y bifuncionales a los que una vez formados se unen covalentemente unidades de ciclodextrina; y el uso y las aplicaciones de las composiciones en la preparación de lentes de contacto con capacidad para incorporar fármacos, sustancias activas o demulcentes, útiles en el tratamiento de estados patológicos o fisiológicos, en la elaboración de sistemas de liberación tópica, transdérmica o transmucosal de medicamentos o sustancias activas y en la preparación de cosméticos.

15

**Estado de la técnica**

En los últimos años está cobrando un interés creciente el empleo de lentes de contacto blandas como reservorios capaces de liberar fármacos de manera prolongada en el área precorneal, con el fin de optimizar la biodisponibilidad ocular y hacer posible el tratamiento de patologías agudas y crónicas, aplicando pautas posológicas sencillas (Alvarez-Lorenzo *et al. Am. J. Drug Del.* 4: 131-151, 2006).

20

También se está prestando atención al desarrollo de lentes de contacto que contienen demulcentes para incrementar el confort durante su uso prolongado y paliar el síndrome de ojo seco (Winterton *et al., J. Biomed. Mater. Res. B* 80: 424-432, 2007; Yañez *et al., Eur. J. Pharm. Biopharm.* doi:10.1016/j.ejpb.2008.01.023).

25

Para llevar a la práctica la posibilidad de corregir un problema de visión y, de manera simultánea, tratar farmacológicamente una patología ocular se requieren lentes de contacto que sean capaces de incorporar fármacos en cantidades suficientes para cederlos, una vez insertadas en el ojo, a una velocidad adecuada. Entre las diversas aproximaciones que se han desarrollado para dotar de estas cualidades a las lentes de contacto blandas basadas en hidrogeles acrílicos, se cuentan la inmovilización de las moléculas de fármaco mediante la unión a través de enlaces lábiles a la estructura polimérica, la incorporación de fármaco a la lente formando parte de estructuras coloidales y la incorporación de fármaco a lentes sintetizadas utilizando monómeros funcionales, aplicando o no técnicas de moldeado molecular (molecular imprinting) (Alvarez-Lorenzo y Concheiro, *Molecularly imprinted materials as advanced excipients for drug delivery systems*. En: *Biotechnology Annual Review* vol. 12, M.R. El-Gewely (editor), Elsevier, Amsterdam 2006, pp. 225-268).

30

35

Para obtener lentes de contacto gas permeables constituidas por entramados de ciclodextrinas, se ha propuesto la utilización de derivados lipofílicos de ciclodextrina que se reticular mediante hidrosililación con  $\alpha,\omega$ -dihidrogenopolidimetilsiloxano (Patente EP 586332). También se pueden incorporar las ciclodextrinas a lentes intraoculares y a lentes de contacto blandas formando poli-rotaxanos (complejos constituidos por polímeros lineales que se insertan en las cavidades de varias ciclodextrinas) e introduciendo, a continuación, grupos polimerizables en las unidades de ciclodextrinas de manera que puedan someterse a un proceso de polimerización que de lugar a un entramado tridimensional (Patentes JP 2007130386; WO 2006115255; WO 2005095493; WO 2001083566). Estos procedimientos requieren la modificación química de las unidades de ciclodextrinas como etapa previa a la formación del entramado, lo que complica el procedimiento y puede afectar a las propiedades finales del entramado.

40

45

La incorporación de demulcentes, tales como alcohol polivinílico (PVA) o polivinilpirrolidona (PVP), se ha llevado a cabo añadiendo el demulcente libre o previa formación de un macromonomero a la mezcla de monómeros constituyentes de la lente de contacto antes de la polimerización (Bühler *et al., Chimia* 53:269, 1999; Müller B. US Patent 6,407,145,2002; Peterson *et al., Contact Lens Ant. Eye* 29: 127-134, 2006; Winterton *et al., J. Biomed. Mater. Res. B* 80: 424-432, 2007; Yañez *et al., Eur. J. Pharm. Biopharm.* doi: 10.1016/j.ejpb.2008.01.023).

50

La presente invención tiene por objeto hidrogeles que son capaces de incorporar eficazmente una gran variedad de fármacos, principios activos o demulcentes mediante la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas colgantes.

55

Para incorporar ciclodextrinas a hidrogeles o entramados tridimensionales, se han desarrollado procedimientos que comprenden la síntesis de monómeros vinílicos, acrílicos o metacrílicos de ciclodextrinas y la posterior polimerización de los monómeros de ciclodextrina con otros monómeros (Lee *et al., J. Appl. Polym. Sci.* 80: 438-446, 2001; Siemoneit *et al., Int. J. Pharm.* 312: 66-74, 2006; Rosa dos Santos *et al., Acta Biomater.* 4: 745-755, 2008). Los monómeros de ciclodextrina se obtienen haciendo reaccionar algunos de sus grupos hidroxilo o, si se trata de derivados de ciclodextrina, de sus grupos amino con monómeros que cuentan con grupos vinílico, acrílico o metacrílico. La marcha de la reacción es difícil de controlar y conduce a la obtención de monómeros que contienen grupos polimerizables en proporciones y posiciones variables. La posterior polimerización/reticulación de los monómeros da lugar a la formación de entramados en los que las unidades de ciclodextrinas son eslabones estructurales de las cadenas que constituyen el hidrogel. Ello conduce a que, en general, los entramados presenten una elevada rigidez al actuar las unidades polimerizables de ciclodextrina como agentes reticulantes. Para conseguir hidrogeles flexibles es necesario incorporar

60

65

las unidades polimerizables de ciclodextrina en proporciones bajas, lo que limita la capacidad de los hidrogeles para cargar sustancias activas formando complejos de inclusión con las ciclodextrinas.

También se pueden formar hidrogeles de ciclodextrina por reticulación directa de las ciclodextrinas con agentes reticulantes que contengan dos o más grupos glicidilo en su estructura (Patente WO 2006/089993; *Rodríguez-Tenreiro et al., Pharm. Res. 23:121-130, 2006*; *Rodríguez-Tenreiro et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 66: 55-62, 2007*; *Rodríguez-Tenreiro et al., J. Control. Release 123: 56-66, 2007*). Esta aproximación conduce también a la formación de entramados en los que las unidades de ciclodextrinas son eslabones estructurales de las cadenas que constituyen el hidrogel.

La presente invención proporciona una solución respecto a lo conocido en el estado de la técnica que consiste en hidrogeles acrílicos con ciclodextrinas colgantes que presentan mayor capacidad para incorporar fármacos, principios activos o demulcentes y mayor capacidad para controlar su cesión. Además, estas composiciones mejoran las propiedades de resistencia mecánica, flexibilidad y estabilidad dimensional frente a la hidratación.

### Descripción de la invención

En la presente invención por cadena acrílica o metacrílica se entiende una cadena polimérica que es el resultado de la polimerización de monómeros acrílicos o metacrílicos. Por unidad acrílica o metacrílica se entiende cada unidad monomérica que constituye la cadena polimérica tras la polimerización de monómeros acrílicos o metacrílicos. Las unidades acrílicas o metacrílicas monofuncionalizadas son el resultado de la polimerización de monómeros que contienen un único grupo acrílico o metacrílico. Las unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionalizadas son el resultado de la polimerización de monómeros que contienen dos grupos acrílicos o metacrílicos.

Un aspecto de la invención se dirige a hidrogeles en forma de red tridimensional caracterizados por estar constituidos por cadenas acrílicas o metacrílicas entrecruzadas que poseen grupos alquílicos a los que se unen ciclodextrinas mediante un enlace éter. A estos hidrogeles los denominaremos hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrinas colgantes, para la mejor comprensión de la memoria.

Los hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrinas colgantes, objeto de esta invención, presentan una elevada claridad óptica y propiedades físicas y mecánicas que las hacen útiles para su empleo como componentes de lentes de contacto blandas medicadas, de sistemas de liberación de fármacos, principios activos o demulcentes, o de cosméticos.

En un aspecto particular, las cadenas acrílicas o metacrílicas de estos hidrogeles están formadas por unidades acrílicas o metacrílicas que poseen un grupo alquiléter, unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionalizadas y unidades acrílicas o metacrílicas monofuncionalizadas.

En un aspecto más particular, estos hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrinas colgantes se caracterizan porque la proporción de las unidades acrílicas o metacrílicas que contienen un grupo alquiléter está preferiblemente entre el 0,1% y el 10% en peso del hidrogel. En otro aspecto más particular, la proporción de las unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionalizadas está preferiblemente entre el 0,1% y el 10% en peso del hidrogel.

Otro aspecto de la invención se dirige a hidrogeles en forma de red tridimensional caracterizados por estar constituidos por cadenas acrílicas o metacrílicas formadas por unidades acrílicas o metacrílicas que poseen un grupo glicidilo, unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionalizadas y unidades acrílicas o metacrílicas monofuncionalizadas. Estos hidrogeles son materiales intermedios útiles en la preparación de hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrinas colgantes. A estos hidrogeles los denominaremos hidrogeles acrílicos tridimensionales con grupos glicidilo, para la mejor comprensión de la memoria.

Otro aspecto de la invención se dirige a la preparación de hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrinas colgantes mediante un procedimiento que comprende la inmersión de un hidrogel acrílico tridimensional con grupos glicidilo, en una disolución de ciclodextrina a pH básico.

En un aspecto particular, los hidrogeles acrílicos tridimensionales con grupos glicidilo empleados en el procedimiento anterior, se preparan mediante la polimerización de monómeros acrílicos o metacrílicos que poseen un grupo glicidilo, monómeros acrílicos o metacrílicos monofuncionalizados y monómeros acrílicos o metacrílicos bifuncionalizados en presencia de un iniciador de polimerización.

En otro aspecto, la invención se dirige a hidrogeles para su uso como vehículo farmacéutico en la administración de un fármaco, una sustancia activa o un demulcente.

En un último aspecto, la invención se dirige al uso de hidrogeles para la elaboración de lentes de contacto que opcionalmente pueden incorporar un fármaco, una sustancia activa o un demulcente; al uso para la elaboración de sistemas de liberación tópica, transdérmica o transmucosal de un fármaco, una sustancia activa o un demulcente; y al uso para la preparación de cosméticos.

**Descripción detallada de la invención**

Los hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrinas colgantes poseen la capacidad de incorporar agua en elevadas proporciones sin disolverse, dando lugar a sistemas viscoelásticos dotados de una elevada claridad óptica.

De un modo particular, las ciclodextrinas se seleccionan preferentemente entre  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrina, una ciclodextrina compuesta por más de ocho unidades de  $\alpha$ -1,4-glucopiranososa, o un derivado alquílico lineal o ramificado, hidroxialquílico lineal o ramificado, acetil-, propionil-, butiril-, succinil-, benzoil-, palmitil-, toluensulfonil-, acetilalquílico, glucosil-, maltosil-, carboximetil éter-, carboximetil alquil-, fosfato éster-, 3-trimetilamonio-, sulfobutil éter-ciclodextrina, o un polímero de ciclodextrina. En un modo más particular, la proporción de ciclodextrinas está comprendida entre 1 y 0.2 unidades de ciclodextrina por cada grupo alquiléter.

Los hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrinas colgantes, además, tienen la capacidad de incorporar un fármaco, una sustancia activa o un demulcente. Estas composiciones son muy adecuadas para controlar la cesión de fármacos, principios activos o demulcentes. Las composiciones proporcionan velocidades de cesión diferentes dependiendo de su composición cuali- y cuantitativa y de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, especialmente de su hidrosolubilidad y de su afinidad por la cavidad de la ciclodextrina. Para un fármaco o una sustancia activa hidrosoluble con constante de afinidad por  $\beta$ -ciclodextrina igual a  $170 \text{ M}^{-1}$ , son valores típicos de porcentaje cedido un 50% al cabo de 2 días, un 80% al cabo de 8 días y un 100% al cabo de 24 días.

Las composiciones que incorporan demulcentes son útiles para reducir el coeficiente de fricción de los hidrogeles o de las lentes de contacto.

El procedimiento de obtención de hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrinas colgantes comprende la inmersión del hidrogel acrílico tridimensional con grupos glicidilo en una disolución de ciclodextrina a pH básico. De este modo, los grupos hidroxilo de las unidades de ciclodextrina reaccionan con los grupos glicidilo presentes en el hidrogel y dan lugar a enlaces éter. Si se desea, se puede proceder al lavado de los hidrogeles resultantes y opcionalmente, a su secado.

Se trata de un procedimiento ventajoso ya que no requiere la obtención previa de un monómero vinílico, acrílico o metacrílico de ciclodextrina que cuente con grupos polimerizables.

El fármaco, la sustancia activa o el demulcente se incorpora al hidrogel acrílico tridimensional con ciclodextrinas colgantes sumergiéndolo en una disolución o en una suspensión del fármaco, la sustancia activa o el demulcente. También se puede incorporar el fármaco o la sustancia activa formando complejos de inclusión con las ciclodextrinas antes de llevar a cabo la inmersión del hidrogel acrílico tridimensional con grupos glicidilo.

La obtención de hidrogeles acrílicos tridimensionales con grupos glicidilo se puede llevar a cabo mediante un procedimiento que comprende la polimerización de monómeros acrílicos o metacrílicos que poseen un grupo glicidilo, monómeros acrílicos o metacrílicos monofuncionalizados y monómeros acrílicos o metacrílicos bifuncionalizados en presencia de un iniciador de polimerización.

La iniciación de la polimerización se puede realizar mediante la calefacción de la mezcla o por exposición de ésta a radiación ultravioleta-visible.

El proceso de polimerización se puede realizar en moldes de dimensiones adecuadas para dotar a los hidrogeles de la forma que se requiera para su empleo como componentes de sistemas de liberación de fármacos, principios activos o demulcentes, o como lentes de contacto medicadas.

Los hidrogeles acrílicos tridimensionales con grupos glicidilo se caracterizan por contener en su estructura unidades acrílicas o metacrílicas que poseen un grupo glicidilo, y de un modo particular los monómeros que dan lugar a estas unidades son preferentemente glicidil acrilato o glicidil metacrilato; unidades acrílicas o metacrílicas que poseen dos grupos acrílicos o metacrílicos en su estructura y que actúan como agentes reticulantes, y de un modo particular los monómeros que dan lugar a estas unidades son preferentemente etilenglicol dimetacrilato, 1,3-Butanediol diacrilato, 1,4-Butanediol diacrilato, 1,6-Hexanediol diacrilato, Etilen glicol diacrilato, Fluorescein O,O'-diacrilato, Glicerol 1,3-diglicerolato diacrilato, Pentaeritritol diacrilato monoestearato, 1,6-Hexanediol etoxilato diacrilato, 3-Hidroxil-2,2-dimetilpropil 3-hidroxil-2,2-dimetilpropionato diacrilato, Bisfenol A etoxilato diacrilato, Di(etilen glicol) diacrilato, Neopentil glicol diacrilato, Poli(etilen glicol) diacrilato, Poli(propilen glicol) diacrilato, Propilen glicol glicerolato diacrilato, Tetra(etilen glicol) diacrilato, 1,3-Butanediol dimetacrilato, 1,4-Butanediol dimetacrilato, 1,6-Hexanediol dimetacrilato, Bisfenol A dimetacrilato, Diuretano dimetacrilato, Etilen glicol dimetacrilato, Fluorescein O,O'-dimetacrilato, Glicerol dimetacrilato, Bisfenol A etoxilato dimetacrilato, Bisfenol A glicerolato dimetacrilato, Di(etilen glicol) dimetacrilato, Poli(etilen glycol) dimetacrilato, Poli(propilen glicol) dimetacrilato, Tetraetilen glycol dimetacrilato, Tri(etilen glicol) dimetacrilato, Trietilen glicol dimetacrilato, Poli(lauril metacrilato-co-etilen glycol dimetacrilato), Poli(metil metacrilato-co-etilen glicol dimetacrilato); unidades acrílicas o metacrílicas que poseen un grupo acrílico o metacrílico en su estructura, y de un modo particular los monómeros que dan lugar a estas unidades son preferentemente hidroxietil metacrilato, 1-(trimetilsiloxisililpropil)-metacrilato, metilmecacrilato, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dietilacrilamida, ácido metacrílico, ácido acrílico, aminopropil metacrilato, ciclohexil metacrilato, o fluoro-siloxano acrilato.

La proporción de unidades acrílicas o metacrílicas que poseen un grupo glicidilo en su estructura está comprendida preferentemente entre el 0.1 y el 10% peso/peso del total de los componentes del entramado acrílico; la proporción de unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionales que actúan como agentes reticulantes está comprendida preferentemente entre el 0.1% y el 10% peso/peso; y la proporción de unidades acrílicas o metacrílicas que cuentan con un grupo acrílico o metacrílico en su estructura está comprendida preferentemente entre el 80% y el 99.8% peso/peso.

La excelente biocompatibilidad de las ciclodextrinas y de los entramados acrílicos hace que las composiciones resultantes puedan ser utilizadas como componentes de dispositivos biomédicos o de lentes de contacto medicadas. Además, el procedimiento transcurre en condiciones que no comprometen la estabilidad de los fármacos, las sustancias activas o los demulcentes, y en el transcurso del proceso no se generan residuos que impliquen riesgos de contaminación ambiental.

Todo ello supone que las composiciones objeto de la invención se puedan utilizar con ventaja como componentes de sistemas de liberación tópica, transdérmica o transmucosal de fármacos o sustancias activas, como componentes de lentes de contacto medicadas con fármacos o sustancias activas o de lentes de contacto que incorporan demulcentes, y como componentes de cosméticos.

### Relación de figuras

Figura 1. Evolución en el tiempo de los valores de módulo de almacenamiento (●) y pérdida (○) del hidrogel acrílico con  $\beta$ -ciclodextrina colgante 1 (Tabla 1).

Figura 2. Perfiles de cesión de diclofenaco a partir de las composiciones a base de hidrogeles acrílicos con  $\beta$ -ciclodextrina colgante a las que se les incorporó el fármaco por inmersión en una disolución de diclofenaco sódico (Tabla 2). El ensayo se llevó a cabo introduciendo cada disco en un vial con 10 ml de una disolución acuosa de fluido lacrimal artificial de pH 8, preparada con NaCl (6.78 g/L), NaHCO<sub>3</sub> (2.18 g/L), KCl (1.38 g/L) y CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.084 g/L). Todas las composiciones controlaron el proceso de liberación hasta 24 días.

### Modo de realización

A continuación, se incluyen algunos ejemplos que muestran la obtención de hidrogeles acrílicos con ciclodextrinas colgantes, la cuantificación del contenido en ciclodextrinas y la evaluación de la transparencia y de las propiedades mecánicas de las composiciones obtenidas. También, se incluyen ejemplos de la preparación de composiciones que incorporan fármacos y los liberan de manera controlada. Estos ejemplos sirven para ilustrar la invención y no son limitantes de la misma.

Para llevar a cabo la preparación de los hidrogeles acrílicos tridimensionales con ciclodextrina colgante, se prepara, en primer lugar, una disolución de ciclodextrina de concentración comprendida entre el 1 y el 5% peso/peso, en un medio constituido por disolución cloruro sódico 0.5M:dimetilformamida 50:50 v/v alcalinizada con un 3% de NaOH, utilizando un agitador mecánico o magnético y, si es necesario, aplicando ultrasonidos. Se introduce en esta disolución el hidrogel acrílico tridimensional con grupos glicidilo, de manera que el peso de la disolución sea entre 10 y 50 veces su peso, y el sistema se mantiene a 60-90°C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, los hidrogeles obtenidos se lavan con agua o con una disolución de cloruro sódico al 0.9%, a 60-90°C o aplicando un ciclo de autoclavado. Se secan a temperatura ambiente y se sumergen en etanol durante 24 horas reemplazando el medio cada 8 horas. El proceso de lavado se da por finalizado cuando la absorbancia del medio de lavado es menor que 0.001 en la totalidad del intervalo de longitudes de onda comprendido entre 190 y 800 nm. Los tiempos de lavado suelen estar comprendidos entre 20 minutos y 1 día. Los hidrogeles se conservan sumergidos en medio acuoso o desecados utilizando una estufa, de vacío o con corriente de aire, o aplicando liofilización.

Para cuantificar la ciclodextrina colgante en el hidrogel acrílico tridimensional con ciclodextrinas colgantes, se puede medir la absorción de moléculas orgánicas con elevada afinidad por las ciclodextrinas (typical organic compounds, TOC), tales como indol para  $\alpha$ -ciclodextrina, ácido 3-metilbenzoico para  $\beta$ -ciclodextrina o rojo congo para  $\gamma$ -ciclodextrina (Fundueanu *et al. J. Chromatogr. B* 2003;791:407-419). El contenido final en ciclodextrinas colgantes está comprendido entre 1 y 0.2 unidades de ciclodextrina por cada grupo glicidilo presente en el entramado acrílico antes de la reacción con las ciclodextrinas. La conversión de los grupos glicidilo en enlaces éter se puede monitorizar por espectro fotometría de infrarrojos.

El fármaco o la sustancia activa se incorpora al hidrogel acrílico tridimensional con ciclodextrinas colgantes por inmersión directa del hidrogel en una disolución o en una suspensión del fármaco o de la sustancia activa, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C y a la presión atmosférica, con ayuda o no de ultrasonidos. La incorporación también se puede llevar a cabo en autoclave a una temperatura comprendida entre 100 y 130°C. También se puede incorporar el fármaco o la sustancia activa formando complejos de inclusión con las ciclodextrinas en el momento en que éstas se anclan al entramado polimérico.

El demulcente se incorpora al hidrogel acrílico con ciclodextrinas colgantes por inmersión directa del hidrogel en una disolución del demulcente, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C y a la presión atmosférica, con ayuda o no de ultrasonidos. La incorporación también se puede llevar a cabo en autoclave a una temperatura comprendida entre 100 y 130°C. Son ejemplos de demulcentes, ciertos derivados de la celulosa tales como la carboximetilcelulosa

## ES 2 335 958 A1

(CMC), la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilcelulosa (HPC) o la metilcelulosa (MC), el dextrano, la gelatina, los polioles tales como la glicerina, el polietilenglicol (PEG), el polisorbato 80, el propilenglicol, el alcohol polivinílico (PVA) y la polivinilpirrolidona (PVP, povidona).

5 La cantidad de fármaco, sustancia activa o demulcente que se incorpora al hidrogel se calcula a partir de las concentraciones inicial y final de fármaco, sustancia activa o demulcente en la disolución o la suspensión utilizada para incorporarlos al hidrogel.

10 Las composiciones obtenidas se pueden usar para elaborar lentes de contacto que incorporen fármacos, sustancias activas o demulcentes destinadas al tratamiento de estados patológicos o fisiológicos en humanos. También se pueden utilizar para elaborar sistemas de liberación tópica, transdérmica o transmucosal de fármacos o sustancias activas y para preparar cosméticos.

### Ejemplo 1

15 *Procedimiento de obtención de un hidrogel acrílico con  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina o  $\gamma$ -ciclodextrina colgante*

20 Se preparó un hidrogel de hidroxietil metacrilato (HEMA) disolviendo 0.0714 ml de etilenglicol dimetacrilato (EGDMA, 8 mM), 0.074 g de azoisobutironitrilo (AIBN, 10 mM) y 0.245 ml de glicidil metacrilato (GMA, 300 mM) en 6 ml de HEMA, inyectando la mezcla en moldes constituidos por placas de vidrio cubiertas internamente por una lámina de polipropileno y separadas por un marco de silicona de 0.4 mm de espesor, y calentando a 50°C durante 12 horas y a 70°C durante 24 horas más. Las láminas de hidrogel se sumergieron en agua hirviendo durante 15 minutos para eliminar los monómeros no reaccionantes y facilitar el corte de discos de 10 mm de diámetro. Los discos se sumergieron en agua durante 24 horas; a continuación, en NaCl al 0.9% durante otras 24 horas y finalmente en agua otras 24 horas más.

30 Los discos húmedos se sumergieron en porciones de 100 ml de disolución de  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina o  $\gamma$ -ciclodextrina de concentración 0.019 M, que se preparó incorporando la ciclodextrina correspondiente a una mezcla de disolución acuosa de cloruro sódico 0.5 M (50 ml) y dimetilformamida (50 ml) a la que se adicionó NaOH hasta alcanzar una concentración del 3%. El sistema se mantuvo a 80°C durante 24 horas. Los hidrogeles se lavaron con agua a 80°C, se desecaron a temperatura ambiente, y se sumergieron en etanol 24 horas reemplazando el medio cada 8 horas.

### 35 Ejemplo 2

*Procedimiento de cuantificación del contenido en ciclodextrina de un hidrogel acrílico con  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o metil- $\beta$ -ciclodextrina colgante*

40 Para determinar el contenido en  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o metil- $\beta$ -ciclodextrina en las composiciones de hidrogel acrílico con  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o metil- $\beta$ -ciclodextrina colgante obtenidas en el ejemplo 1, se aplicó el siguiente procedimiento. Discos secos de cada hidrogel sumergidos en disolución acuosa de ácido 3-metilbenzoico (0.5 mg/ml, 10 ml por disco) se mantuvieron durante 48 horas en la oscuridad. Transcurrido este tiempo, se determinó espectrofotométricamente a 281 nm la concentración de ácido 3-metilbenzoico y se estimó la cantidad total de ácido 3-metilbenzoico captada por el hidrogel por diferencia respecto de la concentración inicial.

50 La cantidad de ácido 3-metilbenzoico captada por complejación con la  $\beta$ -ciclodextrina, la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o la metil- $\beta$ -ciclodextrina colgante se estimó sustrayendo de la cantidad total de ácido 3-metilbenzoico que captó el hidrogel acrílico con  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o metil- $\beta$ -ciclodextrina colgante, la cantidad de ácido 3-metilbenzoico captada por un hidrogel acrílico de la misma composición sin ciclodextrina.

La relación molar ciclodextrina colgante/glicidilo se situó, en todos los casos, dentro del intervalo 1-0.33.

### 55 Ejemplo 3

*Procedimiento de obtención de hidrogeles acrílicos con distintos contenidos en  $\beta$ -ciclodextrina colgante y evaluación de sus propiedades mecánicas y ópticas*

60 Se prepararon hidrogeles de hidroxietil metacrilato (HEMA) disolviendo 0.0714 ml de etilenglicol dimetacrilato (EGDMA, 8 mM), 0.074 g de azoisobutironitrilo (AIBN, 10 mM) y volúmenes de glicidil metacrilato (GMA) comprendidos entre 0.041 y 0.327 ml (50 a 400 mM) en 6 ml de HEMA, inyectando las mezclas en moldes constituidos por placas de vidrio recubiertas internamente por láminas de polipropileno y separadas por un marco de silicona de 0.4 mm de espesor, y calentando a 50°C durante 12 horas y a 70°C durante 24 horas más. Las láminas de hidrogel se sumergieron en agua hirviendo durante 15 minutos para eliminar los monómeros no reaccionantes y facilitar el corte de discos de 10 mm de diámetro. Los discos se sumergieron en agua durante 24 horas; a continuación, en NaCl 0.9% durante 24 horas más y finalmente en agua durante otras 24 horas.

## ES 2 335 958 A1

Discos húmedos (6 discos para cada proporción de GMA) se sumergieron en porciones de 100 ml de disolución de  $\beta$ -ciclodextrina de concentración 0.019 M, preparada incorporando  $\beta$ -ciclodextrina a una mezcla de disolución acuosa de cloruro sódico 0.5 M (50 ml) y dimetilformamida (50 ml) a la que se adicionó NaOH hasta alcanzar una concentración del 3%, y se mantuvieron a 80°C durante 24 horas. Los hidrogeles se lavaron con agua a 80°C, se desecaron a temperatura ambiente, y se mantuvieron sumergidos en etanol durante 24 horas reemplazando el etanol cada 8 horas. Finalmente se secaron en estufa a 40°C.

Los resultados de la determinación del contenido en  $\beta$ -ciclodextrina, obtenidos aplicando el procedimiento que se describe en el ejemplo 2, se recogen en la tabla 1. La temperatura de transición vítrea,  $T_g$ , se determinó por calorimetría diferencial de barrido (DSC Q100, TA Instruments, USA) sometiendo 10 mg de cada hidrogel acrílico con  $\beta$ -ciclodextrina colgante a una rampa de calefacción desde 25°C hasta 300°C. Los valores de la  $T_g$  se estimaron como la temperatura que corresponde al punto medio del cambio de línea base. En la figura 1 se muestra el perfil reométrico del hidrogel 1 hidratado en agua registrado en un reómetro TA Instruments AR-1000N, aplicando una deformación del 0.5% a temperatura ambiente.

TABLA 1

*Composición y temperatura de transición vítrea de hidrogeles acrílicos con  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) colgante elaborados como se describe en el ejemplo 3*

Hidrogel	Proporción de GMA utilizada en la síntesis del hidrogel (mM)	GMA (mmol/g)	Contenido en $\beta$ CD colgante (mmol/g)	Relación molar GMA/ $\beta$ CD	$T_g$ (°C)
1	400	0.364	0.177	2.33	110
2	300	0.276	0.130	2.38	109
3	200	0.187	0.086	2.38	111
4	150	0.141	0.075	2.05	110
5	100	0.095	0.054	1.92	109
6	50	0.048	0.016	2.96	109
7	0	0	0	---	110

### Ejemplo 4

*Procedimiento de obtención de hidrogeles acrílicos con distintos contenidos en  $\beta$ -ciclodextrina colgante que incorporan diclofenaco sódico y lo ceden de manera controlada*

Hidrogeles de hidroxietil metacrilato con diversos contenidos en  $\beta$ -ciclodextrina colgante (Tabla 1) se cortaron en discos de 8 mm de diámetro y se introdujeron en viales conteniendo 10 mL de disolución de diclofenaco sódico (80 mg/L), que se mantuvieron a 25°C. Transcurridos 4 días, se cuantificó el diclofenaco incorporado por diferencia entre la cantidad de diclofenaco presente en la disolución al inicio y al final del ensayo (valoración espectrofotométrica a 276 nm, Agilent 8453, Alemania). En la Tabla 2 se muestran, a modo de ejemplo, los contenidos en diclofenaco de discos de hidrogel de diferente composición. Los hidrogeles con mayor contenido en  $\beta$ -ciclodextrina colgante capturaron una cantidad de diclofenaco 28 veces mayor que la que capturaron los hidrogeles acrílicos de la misma composición sin  $\beta$ -ciclodextrina colgante.

TABLA 2

*Cantidad de diclofenaco captado por hidrogeles con  $\beta$ -ciclodextrina colgante con distintos contenidos en  $\beta$ -ciclodextrina*

Hidrogel	Contenido en $\beta$ -ciclodextrina colgante (mmol/g)	Diclofenaco incorporado (mg/g)
1	0.177	8.6
2	0.130	7.7
3	0.086	6.4
4	0.075	4.8
5	0.054	2.6
6	0.016	2.3
7	0	0.3

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Hidrogeles en forma de red tridimensional **caracterizados** por estar constituidos por cadenas acrílicas o metacrílicas entrecruzadas que poseen grupos alquílicos a los que están unidas ciclodextrinas mediante un enlace éter.
- 10 2. Hidrogeles, según la reivindicación 1, **caracterizados** porque las cadenas acrílicas o metacrílicas están formadas por unidades acrílicas o metacrílicas que poseen un grupo alquiléter, unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionalizadas y unidades acrílicas o metacrílicas monofuncionalizadas.
- 15 3. Hidrogeles, según la reivindicación 2, **caracterizados** porque la proporción de las unidades acrílicas o metacrílicas que contienen un grupo alquiléter está preferiblemente entre el 0,1% y el 10% en peso del hidrogel.
- 20 4. Hidrogeles, según las reivindicaciones 2 y 3, **caracterizados** porque la proporción de las unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionalizadas está preferiblemente entre el 0,1% y el 10% en peso del hidrogel.
- 25 5. Hidrogeles, según las reivindicaciones anteriores, **caracterizados** porque la ciclodextrina se selecciona preferentemente entre  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrina, una ciclodextrina compuesta por más de ocho unidades de  $\alpha$ -1,4-glucopiranososa, o un derivado alquílico lineal o ramificado, hidroxialquílico lineal o ramificado, acetil-, propionil-, butiril-, succinil-, benzoil-, palmitil-, toluensulfonil-, acetilalquílico, glucosil-, maltosil-, carboximetil éter-, carboximetil alquil-, fosfato éster-, 3-trimetilamonio-, sulfobutil éter- ciclodextrina, o un polímero de ciclodextrina.
- 30 6. Hidrogeles, según las reivindicaciones anteriores, **caracterizados** porque la proporción de ciclodextrinas está comprendida entre 1 y 0.2 unidades de ciclodextrina por cada grupo alquiléter.
- 35 7. Hidrogeles según las reivindicaciones anteriores, en los que las ciclodextrinas están formando o no complejos de inclusión con fármacos o sustancias activas.
- 40 8. Hidrogeles en forma de red tridimensional **caracterizados** por estar constituidos por cadenas acrílicas o metacrílicas formadas por unidades acrílicas o metacrílicas que poseen un grupo glicidilo, unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionalizadas y unidades acrílicas o metacrílicas monofuncionalizadas.
- 45 9. Hidrogeles, según la reivindicación 8, **caracterizados** porque la proporción de las unidades acrílicas o metacrílicas que contienen un grupo glicidilo está preferiblemente entre el 0,1% y el 10% en peso del hidrogel.
- 50 10. Hidrogeles, según las reivindicaciones 8 y 9, **caracterizados** porque la proporción de las unidades acrílicas o metacrílicas bifuncionalizadas está preferiblemente entre el 0,1% y el 10% en peso del hidrogel.
- 55 11. Procedimiento de obtención de hidrogeles en forma de red tridimensional, como se definieron en la reivindicación 1, que comprende la inmersión de un hidrogel, según se definió en la reivindicación 8, en una disolución de ciclodextrina a pH básico.
- 60 12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque la disolución de ciclodextrina tiene una concentración de entre el 1% y el 5% en peso.
- 65 13. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque la ciclodextrina se selecciona preferentemente entre  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ - ciclodextrina, una ciclodextrina compuesta por más de ocho unidades de  $\alpha$ -1,4-glucopiranososa, o un derivado alquílico lineal o ramificado, hidroxialquílico lineal o ramificado, acetil-, propionil-, butiril-, succinil-, benzoil-, palmitil-, toluensulfonil-, acetilalquílico, glucosil-, maltosil-, carboximetil éter-, carboximetil alquil-, fosfato éster-, 3-trimetilamonio-, sulfobutil éter-ciclodextrina, o un polímero de ciclodextrina.
- 70 14. Procedimiento según las reivindicaciones de la 11 a la 13, **caracterizado** porque la ciclodextrina está formando o no complejos de inclusión con fármacos o sustancias activas.
- 75 15. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque la inmersión del hidrogel en una disolución de ciclodextrina se mantiene a una temperatura seleccionada preferentemente entre 60 y 90°C.
- 80 16. Procedimiento según la reivindicación 11, para la obtención del hidrogel según se definió en la reivindicación 8, que comprende la polimerización de monómeros acrílicos o metacrílicos que poseen un grupo glicidilo, monómeros acrílicos o metacrílicos monofuncionalizados y monómeros acrílicos o metacrílicos bifuncionalizados en presencia de un iniciador de polimerización.
- 85 17. Procedimiento según la reivindicación 16, en donde los monómeros acrílicos o metacrílicos que poseen un grupo glicidilo son preferentemente glicidilacrilato o glicidilmetacrilato.
- 90 18. Procedimiento según las reivindicaciones 16 y 17, en donde los monómeros acrílicos o metacrílicos bifuncionalizados se seleccionan preferentemente entre etilenglicol dimetacrilato, 1,3-Butanediol diacrilato, 1,4-Butanediol diacrilato, 1,6-Hexanediol diacrilato, Etilen glicol diacrilato, Fluorescein O,O'-diacrilato, Glicerol 1,3-diglicerolato

## ES 2 335 958 A1

diacrilato, Pentaeritritol diacrilato monoestearato, 1,6-Hexanediol etoxilato diacrilato, 3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato diacrilato, Bisfenol A etoxilato diacrilato, Di(etilen glicol) diacrilato, Neopentil glicol diacrilato, Poli(etilen glicol) diacrilato, Poli(propilen glicol) diacrilato, Propilen glicol glicerolato diacrilato, Tetra(etilen glicol) diacrilato, 1,3-Butanediol dimetacrilato, 1,4-Butanediol dimetacrilato, 1,6-Hexanediol dimetacrilato, Bisfenol A dimetacrilato, Diuretano dimetacrilato, Etilen glicol dimetacrilato, Fluorescein O,O'-dimetacrilato, Glicerol dimetacrilato, Bisfenol A etoxilato dimetacrilato, Bisfenol A glicerolato dimetacrilato, Di(etilen glicol) dimetacrilato, Poli(etilen glycol) dimetacrilato, Poli(propilen glicol) dimetacrilato, Tetraetilen glycol dimetacrilato, Tri(etilen glicol) dimetacrilato, Trietilen glicol dimetacrilato, Poli(lauril metacrilato-co-etilen glycol dimetacrilato), Poli(metil metacrilato-co-etilen glicol dimetacrilato).

19. Procedimiento según las reivindicaciones de la 16 a la 18, en donde los monómeros acrílicos o metacrílicos monofuncionalizados se seleccionan preferentemente entre hidroxietil metacrilato, 1-(tristrimetilsiloxisililpropil)metacrilato, metilmetacrilato, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dietilacrilamida, ácido metacrílico, ácido acrílico, aminopropil metacrilato, ciclohexil metacrilato o fluoro-siloxano acrilato.

20. Procedimiento según la reivindicación 16, en donde la proporción de monómeros acrílicos o metacrílicos que poseen un grupo glicidilo está comprendida entre el 0,1 y el 10%.

21. Procedimiento según las reivindicaciones 16 y 20, en donde la proporción de monómeros acrílicos o metacrílicos bifuncionalizados está comprendida entre el 0,1 y el 10%.

22. Procedimiento según las reivindicaciones de la 16 a la 21, según el cual la polimerización se lleva a cabo en un molde.

23. Uso de los hidrogeles según las reivindicaciones 1 y 8, como vehículo farmacéutico en la administración de un fármaco, una sustancia activa o un demulcente.

24. Uso de los hidrogeles según las reivindicaciones 1 y 8, para la elaboración de lentes de contacto que opcionalmente pueden incorporar un fármaco, una sustancia activa o un demulcente.

25. Uso de los hidrogeles según las reivindicaciones 1 y 8, para la elaboración de sistemas de liberación tópica, transdérmica o transmucosal de fármacos, sustancias activas o demulcentes.

26. Uso de los hidrogeles según las reivindicaciones 1 y 8, para la preparación de cosméticos.

Figura 1

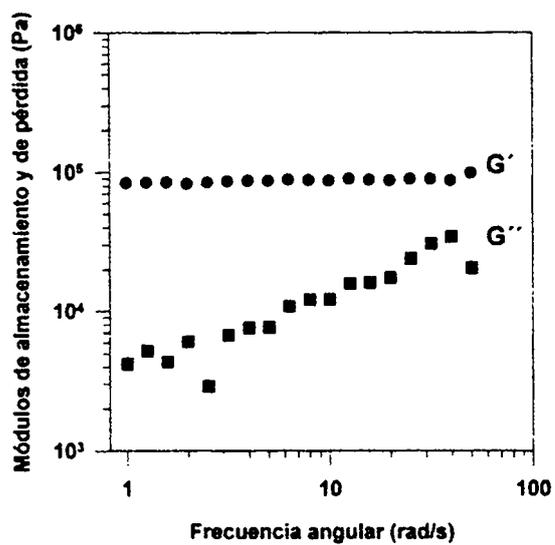
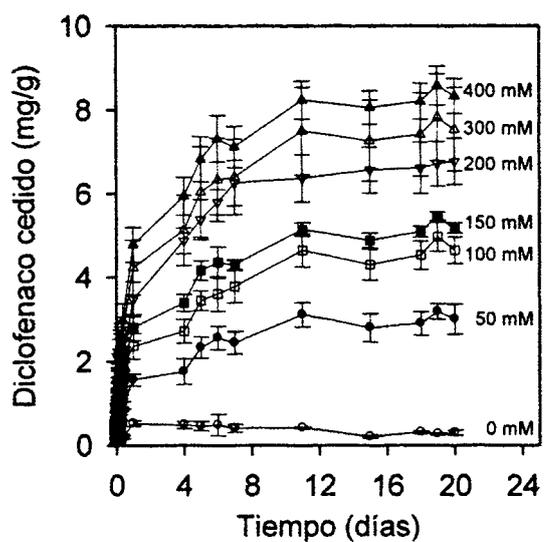


Figura 2





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 335 958

② Nº de solicitud: 200802364

③ Fecha de presentación de la solicitud: **06.08.2008**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2004086548 A1 (ST JOHN JOHN V et al.) 06.05.2004, párrafos [0027],[0028],[0109] y [0110] y reivindicaciones 4, 23 y 55.	8-10, 16-22
X	EP 1564232 A1 (TOYO GOSEI CO LTD) 17.08.2005, párrafos [0018],[0030] y [0036]	8-10, 16-22
A	Yu-Yang Liu et al. Synthesis, properties and controlled release behaviors of hydrogel networks using cyclodextrin as pendant groups. Biomaterials. 23.05.2005. Vol.26, pp. 6367-6374.	1-26
A	Jianping Deng et al. Using Glycidyl Methacrylate as Cross-linking Agent to Prepare Thermosensitive Hydrogels by a Novel One-Step Method. Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry. 15.03.2008. Vol. 46, pp. 2193-2201	1-26

#### 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

11.09.2009

Examinador

J. A. Peces Aguado

Página

1/5

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C08J 3/075** (2006.01)

**C08F 220/06** (2006.01)

**C08B 37/16** (2006.01)

**G02C 7/04** (2006.01)

**C08F 8/00** (2006.01)

**C08F 220/44** (2006.01)

**C08F 220/56** (2006.01)

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

C08J, C08F, C08B, G02C

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

INVENES, EPODOC, WPI, HCAPLUS, XPESP, EMBASE, COMPENDEX

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.09.2009

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	1-7, 11-15, 23-26	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	8-10, 16-22	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	1-7, 11-15, 23-26	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	8-10, 16-22	<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	US 2004086548 A1	06-05-2004
D02	EP 1564232 A1	17-08-2005
D03	Yu-Yang Liu et al. Biomaterials. Vol.26, pp. 6367-6374.	23-05-2005
D04	Jianping Deng et al. Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry. Vol. 46, pp. 2193-2201	15-03-2008

**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 de la solicitud se refiere al producto y al procedimiento de preparación de hidrogeles en red tridimensional constituidos por cadenas acrílicas o metacrílicas entrecruzadas que poseen grupos alquílicos a los que se unen ciclodextrinas "colgantes" mediante un enlace éter. Además se incluyen en la solicitud reivindicaciones de uso de los citados hidrogeles con ciclodextrinas colgantes. También se incluyen reivindicaciones relativas a los hidrogeles intermedios en los que aún no están incorporadas las ciclodextrinas y a su procedimiento de preparación.

D01 se refiere a un hidrogel constituido por partículas que forman un agregado que retiene una determinada configuración espacial. Dicho hidrogel está constituido por un polímero entrecruzado tridimensionalmente entre cuyos posibles monómeros están unidades acrílicas o metacrílicas funcionalizadas y entre ellas se reivindican el glicidil acrilato y el glicidil metacrilato (reivs. 4, 23 y 55 y párrafos [0027] y [0109]).

D02 se refiere a la preparación de un hidrogel mediante la polimerización de una resina constituida por unidades acrílicas y metacrílicas a las que se añade una proporción de unidades acrílicas o metacrílicas que contienen un grupo glicidilo (párrafos [0018] y [0036]).

D03 se refiere a la formación de un hidrogel partiendo de una  $\alpha$ -ciclodextrina que se funcionaliza con etineldiamina y a la que se hace reaccionar con glicidilmetacrilato creándose así un monómero que denomina GMA-EDA-betaCD. Dicho monómero copolimeriza con hidroxietilacrilato para formar un hidrogel con grupos colgantes de ciclodextrina con capacidad de retener fármacos cuya liberación se investiga mediante ensayos de hinchamiento y carga y descarga de melatonina. Sin embargo, en este artículo no se prepara un hidrogel intermedio al que se le incorporan las ciclodextrinas mediante inmersión en una disolución de ciclodextrina a pH básico, ni tampoco las ciclodextrinas se incorporan al hidrogel mediante un enlace éter.

D04 se refiere a la síntesis en un solo paso de un hidrogel que se obtiene mediante la adición de glicidilmetacrilato a una solución de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y a la que se añade a continuación, sin necesidad de separaciones intermedias, N-isopropilacrilamida junto con persulfato potásico para obtener finalmente un hidrogel cuyo mecanismo de formación y cuya estructura se proponen esquemáticamente en el Scheme 2. Este artículo divulga la formación de un hidrogel constituido por cadenas acrílicas entrecruzadas que poseen grupos alquílicos a los que se unen ciclodextrinas mediante un enlace éter. Sin embargo, el procedimiento refiere que el glicidilmetacrilato reacciona inicialmente con la ciclodextrina por lo que se entiende que la ciclodextrina no es colgante sino que participa en el entrecruzamiento.

El objeto de las reivindicaciones 8 a 10 relativas al producto intermedio de hidrogel deriva sin equívoco de lo divulgado en D01 y en D02. En particular, la constitución del hidrogel por cadenas acrílicas y metacrílicas incluyendo grupos glicidilo que está recogida en dichas reivindicaciones también está contemplada en los lugares de D01 y D02 antes referidos.

Las reivindicaciones 16 a 22 relativas al procedimiento donde se refiere la polimerización de las unidades, se refieren las distintas posibilidades de monómeros acrílicos y metacrílicos mono y bi funcionalizados y las amplias proporciones en las que se mezclan, y de las que no se ha descrito ventaja alguna por su selección, no contienen ninguna característica que, en combinación con las características de cualquier reivindicación de la que dependan, cumplan las exigencias con respecto a la novedad y a la actividad inventiva. En concreto, D01 contempla que los monómeros a polimerizar se seleccionen entre hidroxietil metacrilato, ácido metacrílico, ácido acrílico y N,N-dimetilacrilamida entre otros (ver párrafos [0027],[0028],[0109] y [0110] y reivindicaciones 4, 23 y 55).

Hoja adicional

D02 también contempla la polimerización de los monómeros referidos en las reivindicaciones 16 a 22 como son ácido metacrílico, ácido acrílico, metilmetacrilato e hidroxietilmetacrilato (ver párrafo [0030]).

Sobre la base a lo divulgado en D01 y D02, las reivindicaciones 8 a 10 del producto intermedio del hidrogel de la invención y las reivindicaciones 16 a 22 relativas a su procedimiento de preparación, carecen de novedad y actividad inventiva según lo establecido en los Artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes.

Ninguno de los documentos D01 a D04 del estado de la técnica, tomados solos o en combinación, revelan el producto o el procedimiento de la solicitud relativos a los hidrogeles que incorporan ciclodextrinas "colgantes" mediante un enlace éter y que están recogidos en las reivindicaciones 1 a 7, 11 a 15 y 23 a 26 de la solicitud. Por lo tanto, dichas reivindicaciones cumplen los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial de acuerdo con los artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes.