

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 105**

21 Número de solicitud: 201530906

51 Int. Cl.:

**C08F 220/06** (2006.01)  
**C08F 220/18** (2006.01)  
**A61L 27/52** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**G02B 1/04** (2006.01)  
**C08L 33/08** (2006.01)  
**C08L 33/10** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:  
**25.06.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:  
**04.11.2015**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE  
COMPOSTELA (100.0%)  
Edificio EMPRENDIA - Campus Vida  
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES**

72 Inventor/es:

**ÁLVAREZ LORENZO, Carmen;  
GONZÁLEZ CHOMON, Clara y  
CONCHEIRO NINE, Ángel**

74 Agente/Representante:

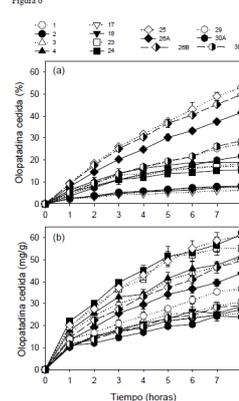
**TORRENTE VILASÁNCHEZ, Susana**

54 Título: **Lentes de contacto para conjuntivitis alérgica**

57 Resumen:

Lentes de contacto para conjuntivitis alérgica. La presente invención se refiere a hidrogeles, sistemas de liberación y dispositivos ópticos adecuados para el tratamiento o prevención de la conjuntivitis alérgica, en particular, la conjuntivitis alérgica estacional. Los hidrogeles de la invención son útiles en lentes de contacto blandas, y para cargar principios activos antihistamínicos como olopatadina, ketotifeno o azelastina en una cantidad suficiente para provocar una respuesta de eficacia adecuada.

Figura 6



ES 2 550 105 A1

**DESCRIPCIÓN**

Lentes de contacto para conjuntivitis alérgica

**Sector de la técnica**

La invención se refiere a un hidrogel y a un sistema de liberación de fármacos que lo comprende, y que son adecuados para ser incorporados a dispositivos ópticos. Más concretamente, se refiere a una lente de contacto blanda que permite la liberación controlada de fármacos a nivel ocular. Más en particular, el fármaco es un antihistamínico. La invención también se refiere al proceso de preparación de los hidrogeles, y de los sistemas de liberación incorporando un principio activo antihistamínico.

**10 Antecedentes**

La alergia ocular es un problema común que puede variar en un amplio rango en términos de gravedad, desde formas leves tales como conjuntivitis alérgica estacional, a formas más graves como keratoconjuntivitis vernal o conjuntivitis papilar gigante que puede conducir a la pérdida de visión. La alergia ocular más común es la conjuntivitis alérgica estacional, que es una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE donde los alérgenos, principalmente el polen, interactúan con anticuerpos IgE unidos a mastocitos sensibilizados induciendo su activación y causando la liberación de histamina, triptasa, prostaglandinas, leucotrienos y citocinas proinflamatorias (P.S. Bilkhu, J.S. Wolffsohn, S.A. Naroo. A review of non-pharmacological and pharmacological management of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. Contact lens & Anterior Eye 35: 9-16, 2012).

Entre los fármacos utilizados en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional destacan la olopatadina, el ketotifeno y la azelastina, que además de tener efecto antihistamínico son estabilizadores de la membrana de los mastocitos. La olopatadina, en particular, tiene además propiedades anti-inflamatorias. La olopatadina se comercializa en disolución acuosa de uso oftálmico en forma de hidrocloreto a concentraciones de 0,1% ó 0,2% y es más eficaz que otros fármacos, como por ejemplo el fumarato de ketotifeno, por su mayor afinidad y selectividad hacia el receptor H1 (McGill JI. A review of the use of olopatadine in allergic conjunctivitis. Int Ophthalmol. 25:171-9, 2004). Sin embargo, la administración ocular de fármacos en forma de colirios tiene importantes limitaciones: sólo el 5% de la dosis de fármaco administrada

penetra en la córnea, la biodisponibilidad a nivel ocular es baja y se puede producir una absorción sistémica significativa que puede causar efectos secundarios (Kompella UB, Kadam RS, Lee VHL. Recent advances in ophthalmic drug delivery. Ther. Deliv. 1, 435–456, 2010). La limitada duración del efecto del fármaco, requiere aplicaciones  
5 frecuentes, lo que provoca picos de concentración en las estructuras oculares.

En el campo de la oftalmología se ha propuesto el uso de lentes de contacto como vehículo para cesión sostenida de fármacos, que dé lugar a una permanencia prolongada del fármaco en el fluido lacrimal post-lente y, por lo tanto, sobre la córnea, de manera que se favorezca la absorción ocular y disminuyan los efectos secundarios. Aunque esta  
10 aproximación se ha investigado durante décadas, aún hay dificultades en la técnica para ponerla en práctica de modo eficiente debido a la baja afinidad de los componentes de las lentes de contacto por una gran mayoría de fármacos, lo que da lugar a la incorporación de dosis subterapéuticas y a un deficiente control de la cesión (C. Gonzalez-Chomón, A. Concheiro, C. Alvarez-Lorenzo. Soft contact lenses for  
15 controlled ocular delivery: 50 years in the making. Therapeutic Delivery 4: 1141-1161, 2013).

Se han descrito hidrogeles biomiméticos, que poseen las propiedades ópticas y mecánicas adecuadas como lentes de contacto, para cargar ketotifeno y cederlo de forma prolongada en el tiempo (Venkatesh S, Sizemore SP, Byrne ME. Biomimetic  
20 hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics. Biomaterials 28, 717-724, 2007). Sin embargo, estos hidrogeles ópticos sólo son capaces de cargar como máximo 0.050 mmol/g, lo que equivale a 15.5 mg/g (apartado 3.1 y Figura 2b, páginas 720-721), la liberación de hasta el 80% del principio activo se produce en los primeros 4 días (página 723) y la liberación se completa en 8 días.

Por lo tanto, todavía persiste la necesidad de proporcionar un vehículo de liberación de fármacos para el tratamiento o prevención de alergias oculares, que permita una elevada carga de fármaco de manera que sea suficiente para obtener una respuesta de eficacia aceptable, que proporcione una elevada biodisponibilidad ocular, que no requiera  
25 aplicaciones repetidas a cortos intervalos de tiempo, que no dé lugar a picos marcados de concentración de fármaco en las estructuras oculares y que minimice los efectos  
30 secundarios.

**Breve descripción de la invención**

Los autores de la presente invención han desarrollado un sistema de liberación para la administración de fármacos oculares, en particular principios activos antihistamínicos, como olopatadina, ketotifeno y azelastina, y más en particular olopatadina, que permite  
5 cargar el fármaco de manera eficaz y en cantidad suficiente y cederlo de manera controlada en el transcurso del tiempo para conseguir un efecto terapéutico. Este sistema de liberación comprende un hidrogel que tiene propiedades ópticas y de biocompatibilidad adecuadas, de manera que el sistema de liberación y/o el hidrogel pueden ser empleados en oftalmología, en particular como lente de contacto, inserto  
10 ocular, lente intraocular o vendaje ocular.

Así, en un primer aspecto, la invención se refiere a un hidrogel que comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y al menos un monómero funcional seleccionado de entre los del grupo que consiste en un monómero con al menos un grupo arilo, un monómero con al menos un grupo amido y  
15 un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, con la condición de que si un monómero funcional en el hidrogel es un monómero con al menos un grupo arilo entonces el hidrogel comprende además al menos uno de los otros monómeros funcionales.

En una realización particular, los monómeros metacrílicos se seleccionan de entre 2-  
20 hidroxietil metacrilato, 1-(tristimetilsiloxisililpropil)-metacrilato, metilmetacrilato, ácido metacrílico, aminopropil metacrilato y ciclohexil metacrilato. En una realización más particular, el monómero metacrílico es 2-hidroxietil metacrilato.

En una realización particular, los monómeros acrílicos se seleccionan de entre ácido acrílico y fluoro-siloxano acrilato. En una realización más particular, el monómero  
25 acrílico es ácido acrílico.

En una realización particular, el agente reticulante se selecciona de entre etilenglicol dimetacrilato, 1,3-butanodiol diacrilato, 1,4-butanodiol diacrilato, 1,6-hexanodiol diacrilato, etilen glicol diacrilato, fluorescein O,O'-diacrilato, glicerol 1,3-diglicerolato diacrilato, pentaeritritol diacrilato monoestearato, 1,6-hexanodiol etoxilato diacrilato, 3-  
30 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  
5 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 glicol dimetacrilato) y poli(metil metacrilato-co-etilen glicol dimetacrilato). En una realización más particular, el agente  
10 reticulante es etilenglicol dimetacrilato.

En una realización particular, en el monómero funcional que posee al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, dicho grupo ácido se selecciona de entre sulfonato, sulfónico, fosfato, fosfonato y carboxílico presente en un alfa o beta aminoácido.

En una realización particular, en el hidrogel anteriormente descrito el monómero  
15 funcional seleccionado es un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4. En una realización particular, en el hidrogel anteriormente descrito los monómeros funcionales seleccionados son un monómero con al menos un grupo arilo y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4. Más en particular, en el hidrogel anteriormente descrito los monómeros funcionales seleccionados son un  
20 monómero con al menos un grupo arilo y un monómero con al menos un grupo sulfonato. En otra realización particular, en el hidrogel anteriormente descrito el monómero funcional seleccionado es un monómero con al menos un grupo amido. En otra realización particular, en el hidrogel anteriormente descrito los monómeros funcionales seleccionados son un monómero con al menos un grupo arilo, un monómero  
25 con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo sulfonato. En otra realización particular, en el hidrogel anteriormente descrito el monómero funcional seleccionado es un monómero con al menos un grupo sulfonato.

En una realización particular, la invención se refiere a un hidrogel como se ha descrito anteriormente, que comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un  
30 monómero acrílico, un agente reticulante, bencilmetacrilato y ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

En otra realización particular, la invención se refiere a un hidrogel como se ha descrito anteriormente, que comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante y acrilamida.

En una realización particular, en el hidrogel de la invención el monómero funcional que posee al menos un grupo arilo se selecciona de entre bencilmetacrilato, bencilacrilato, o-nitrobencilmetacrilato, vinilbenzoico, bencidrilmetacrilato, N-bencilmetacrilamido, fenil acrilato, fenil metacrilato, 4-clorofenil acrilato, 2-naftil acrilato, 2-fenoxietilmetacrilato, 2-feniletilacrilato, 2-feniletilmetacrilato, pentafluorofenilacrilato perfluorofenilo, pentafluorofenilmetacrilato, 2-naftilmetacrilato, pentabromofenilacrilato, pentabromofenilmetacrilato, pentafluorofenilacrilato, pentafluorofenilmetacrilato. En una realización particular el monómero funcional que posee al menos un grupo arilo es el monómero bencilmetacrilato.

En una realización más particular, el grupo arilo del monómero funcional anteriormente descrito es un grupo bencilo. En una realización más particular, en el hidrogel de la invención el monómero funcional con un grupo arilo se selecciona de entre bencil metacrilato, bencil acrilato, o-nitrobencil metacrilato, bencidril metacrilato y N-bencilmetacrilamido.

En una realización particular, en el hidrogel de la invención el monómero funcional que posee al menos un grupo amido se selecciona de entre acrilamido, metacrilamido, N-(n-octadecil)acrilamido, N-bencilmetacrilamido, N,N-dietilacrilamido, N,N-dimetilacrilamido, N,N-dimetilmetacrilamido, N,N-difenil N-etilmetacrilamido, N-(tert-octil)acrilamido, N-iso-propilacrilamido, N,N'-cistaminabisacrilamido, N,N'-dialilacrilamido y N-(2-hidroxipropil) metacrilamido. En una realización particular el monómero funcional que posee al menos un grupo amido es el monómero acrilamido. En una realización más particular el monómero que posee al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4 es el ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la obtención del hidrogel de la invención como se ha descrito anteriormente, que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y al menos un monómero funcional seleccionado de entre los del grupo que consiste en un

monómero con al menos un grupo arilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, y opcionalmente un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

5 Un tercer aspecto de la invención se refiere al hidrogel obtenible mediante el procedimiento anteriormente descrito.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un sistema de liberación que comprende un hidrogel, según se ha descrito anteriormente, y un principio activo antihistamínico.

En una realización particular, en el sistema de liberación de la invención el principio activo antihistamínico se selecciona de entre olopatadina, ketotifeno y azelastina.

10 En una realización particular, en el sistema de liberación de la invención el principio activo es olopatadina.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a una lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular que comprende un sistema de liberación o un hidrogel según se han descrito anteriormente.

15 En una realización particular, la lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular consiste en un sistema de liberación o un hidrogel según se han descrito anteriormente.

Un sexto aspecto de la invención se refiere al uso del sistema de liberación, lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según se han descrito  
20 anteriormente para la preparación de un medicamento.

Una realización particular, se refiere al uso del sistema de liberación, lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según se han descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la conjuntivitis alérgica.

25 Otra realización particular se refiere al sistema de liberación, lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según se han descrito anteriormente para su uso como medicamento.

Una realización particular se refiere al sistema de liberación, lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según se han descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o prevención de conjuntivitis alérgica.

## 5 Descripción de las figuras

La figura 1 muestra el grado de hinchamiento de los hidrogeles preparados en el ejemplo 1, cuando se ponen en contacto con agua (barras oscuras) y cuando se ponen en contacto con fluido lacrimal artificial (barras de color claro).

La figura 2 muestra el resultado de la prueba HET-CAM descrita en el ejemplo 2, donde  
10 la figura de la izquierda es el control negativo, la figura del centro es el resultado con el hidrogel 1, y la figura de la derecha es el control positivo.

La figura 3 muestra la carga de olopatadina, la influencia de los monómeros funcionales y la influencia del proceso imprinting.

La figura 4 muestra los perfiles de cesión de olopatadina, como se describe en el  
15 ejemplo 4, donde los perfiles para los hidrogeles sintetizados en ausencia de fármaco (no-imprinted) se señalan con trazos discontinuos, y los perfiles para los hidrogeles sintetizados en presencia de fármaco (imprinted) se señalan con trazos continuos.

La figura 5 muestra los niveles de histamina (eje Y a la izquierda) registrados en un cultivo de mastocitos después de la preincubación con una disolución de olopatadina  
20 seguido por exposición a anti-IgE. Los rombos indican la cantidad de olopatadina liberada (eje Y a la derecha) a partir de los hidrogeles (eje X) a las 4 horas. Diferencias significativas estadísticamente: “a” denota diferencias con respecto al control negativo (mastocitos no estimulados) y “b” denota diferencias con respecto al control positivo (mastocitos estimulados preincubados con fluido lacrimal artificial sin olopatadina).

La figura 6 muestra los perfiles de cesión de olopatadina, como se describe en el  
25 ejemplo 4, durante las 8 primera horas donde los perfiles para los hidrogeles sintetizados en ausencia de fármaco (no-imprinted) se señalan con trazos discontinuos, y los perfiles para los hidrogeles sintetizados en presencia de fármaco (imprinted) se señalan con trazos continuos.

**Descripción detallada de la invención**

El término “arilo” en la presente invención se refiere a un grupo hidrocarburo aromático con 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno,  
5 un grupo alquilo, un grupo alcoxilo, un grupo alqueno, o un grupo nitro.

El término “bencilo” en la presente invención se refiere a un grupo hidrocarburo aromático de 6 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula mediante un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-).

En la presente invención el término “olopatadina”, el término “azelastina” y el término  
10 “ketotifeno” se refieren a dichos compuestos en su forma de base libre, en forma de sal, hidrato, solvato y cualquiera de sus isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros, indistintamente. En particular se refieren a los compuestos como base libre, o a los compuestos en forma de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, nitrato, y también incluyen sales orgánicas como acetato, maleato, oxalato, fumarato, hidrógeno  
15 fumarato, succinato, etc. En particular, “olopatadina” se refiere a la base libre, al hidrocloreuro y a cualquiera de sus isómeros geométricos *Z*, *E* y sus mezclas, indistintamente. En particular, el término “azelastina” se refiere a la base libre y al hidrocloreuro, indistintamente. En particular, el término “ketotifeno” se refiere a la base libre y al fumarato, indistintamente.

20 La presente invención proporciona un hidrogel que es útil en la preparación de dispositivos ópticos como lentes de contacto, insertos oculares, lentes intraoculares o vendajes oculares, debido a las propiedades ópticas y físico-químicas que posee, tales como permeabilidad al oxígeno, transmitancia óptica e hinchamiento en agua, como se describe en el ejemplo 2 y la figura 1. Estas características son especialmente adecuadas  
25 para su aplicación como lentes de contacto blandas.

Una propiedad necesaria para que los hidrogeles de la invención sean útiles en su aplicación como lentes de contacto blandas es el grado de hinchamiento, que se estudia en el ejemplo 1 con agua y con fluido lacrimal artificial. En dicho ejemplo, los hidrogeles 17 y 18 de la tabla 1, que tienen como único monómero funcional un  
30 monómero con un grupo bencilo, tienen un grado de hinchamiento inferior al 40%; mientras que si el monómero funcional con un grupo bencilo se polimeriza con uno o

más monómeros funcionales, como en los hidrogeles 25, 29, 26 y 30, o si el monómero funcional posee un grupo amido como en el caso de los hidrogeles 23 y 24, el grado de hinchamiento supera el 40%.

Los sistemas de liberación de la invención están especialmente diseñados para ser útiles en dispositivos ópticos. Así, los hidrogeles de la invención comprenden monómeros metacrílicos y acrílicos, que son ampliamente empleados en lentes de contacto. Sin embargo, estos monómeros polimerizados cargan principios activos pero en una cantidad insuficiente para tener efecto terapéutico (ver ejemplo 5.3, hidrogel 1).

Los autores de la presente invención han diseñado sistemas de liberación que además de ser adecuados para dispositivos ópticos, son capaces de cargar principios activos antihistamínicos de manera eficiente, en particular principios activos indicados para la prevención o tratamiento de conjuntivitis alérgica como por ejemplo olopatadina, ketotifeno o azelastina, en particular olopatadina. Dichos principios activos antihistamínicos se unen a sitios activos del receptor-H1, que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Además, en el ligando hay un ión fosfato que actúa como lugar de unión de aniones en la entrada del receptor y que no se ve desplazado por estas interacciones (Shimamura T. Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin. Nature 475: 65-70, 2011).

Así, los autores de la presente invención han seleccionado monómeros funcionales que una vez polimerizados forman un hidrogel que mimetiza el receptor-H1 y posee puntos de unión eficientes para los principios activos antihistamínicos. La selección de monómeros funcionales es tal que los hidrogeles resultantes, además, deben tener las características ópticas adecuadas para estar presentes en dispositivos ópticos como se ha expuesto anteriormente. En particular, los sistemas de liberación de la invención son adecuados para cargar olopatadina, que se caracteriza por tener un grupo ácido carboxílico que extiende su unión con el receptor hacia el espacio extracelular e interactúa con la lisina 191 y la tirosina 108.

Así, en un primer aspecto, la invención se refiere a un hidrogel que comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y al menos un monómero funcional seleccionado de entre los del grupo que consiste en un

monómero con al menos un grupo arilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, con la condición de que si el monómero funcional seleccionado posee al menos un grupo arilo entonces el hidrogel comprende además al menos uno de los otros  
5 monómeros funcionales.

El grado de hinchamiento más elevado en fluido lacrimal artificial se consigue cuando el hidrogel de la invención tiene un único monómero funcional, dicho monómero funcional es un monómero con al menos un grupo amido, como acrilamida (hidrogeles 3, 4, 23 y 24, figura 1); o bien cuando se seleccionan monómeros funcionales entre los  
10 que al menos un monómero funcional tiene un grupo arilo, como bencilmacrilato, y al menos un monómero tiene un grupo ácido con un pKa inferior a 4, como ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico (hidrogeles 25, 26A y 26B, figura 1).

Así, en una realización particular, el monómero funcional en el hidrogel de la invención es un monómero funcional con al menos un grupo amido. En otra realización particular,  
15 los monómeros funcionales en el hidrogel de la invención son un monómero funcional con al menos un grupo arilo y un monómero funcional con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4.

El sistema de liberación de la invención permite cargar principios activos antihistamínicos, como olopatadina, ketotifeno o azelastina, en una cantidad suficiente  
20 de manera que al ser cedido induce un efecto antihistamínico. Como se puede comprobar en la figura 3, la cantidad de olopatadina cargada en los hidrogeles de la invención es superior a 20 mg por cada gramo de hidrogel seco tras 5 días de incubación; y es superior a 40 mg/g de hidrogel seco tras 20 días de incubación. La mayor carga de olopatadina se consiguió cuando un monómero funcional con al menos  
25 un grupo ácido con un pKa inferior a 4 estaba presente en el hidrogel. En particular, cuando los tres tipos de monómeros funcionales seleccionados en la invención estaban presentes en el hidrogel.

Así, en una realización particular el monómero funcional en el hidrogel de la invención es un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4. En otra  
30 realización particular, los monómeros funcionales en el hidrogel de la invención son un

monómero con al menos un grupo arilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4.

En una realización particular el monómero funcional que posee al menos un grupo arilo es el monómero bencilmetacrilato. En una realización particular el monómero funcional que posee al menos un grupo amido es el monómero acrilamido. En una realización particular, en el monómero funcional que posee al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, dicho grupo ácido se selecciona de entre sulfónico, sulfonato, fosfato, fosfonato y carboxílico presente en un monómero que es un alfa o beta aminoácido. En una realización más particular el monómero que posee al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4 es el ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la obtención del hidrogel de la invención como se ha descrito anteriormente, que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y al menos un monómero funcional seleccionado de entre los del grupo que consiste en un monómero con al menos un grupo arilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, y opcionalmente un principio activo seleccionado de entre olopatadina, ketotifeno y azelastina está presente durante la polimerización.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención del hidrogel de la invención como se ha descrito anteriormente, que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, un monómero con al menos un grupo arilo y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, y opcionalmente un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención del hidrogel de la invención como se ha descrito anteriormente, que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa

inferior a 4, y opcionalmente un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

En una realización más particular, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención del hidrogel de la invención como se ha descrito anteriormente, que  
5 comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, bencilmetacrilato y ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico, y opcionalmente un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

10 En una realización más particular, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención del hidrogel de la invención como se ha descrito anteriormente, que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende 2-hidroxietil metacrilato, ácido acrílico, un agente reticulante, bencilmetacrilato y ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico, y opcionalmente  
15 un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de los sistemas de liberación de la invención que comprende

a) la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un  
20 agente reticulante, y al menos un monómero funcional seleccionado de entre los del grupo que consiste en un monómero con al menos un grupo arilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4,

b) la incubación de un hidrogel obtenido en la etapa a) en una disolución de un principio  
25 activo seleccionado de entre olopatadina, ketotifeno y azelastina.

Cuando en la etapa a) está presente un principio activo seleccionado de entre olopatadina, ketotifeno y azelastina, entonces el procedimiento comprende una etapa adicional intermedia entre las etapas a) y b) que comprende el lavado de los hidrogeles obtenidos en la etapa a).

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de los sistemas de liberación de la invención que comprende

- a') polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y al menos un monómero funcional seleccionado de entre los del grupo que consiste en un monómero con al menos un grupo arilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, en presencia de un principio activo seleccionado de entre olopatadina, ketotifeno y azelastina,
- 10 b') lavado del hidrogel resultante de la etapa a'),
- c') incubación del hidrogel resultante de la etapa b') en una disolución de un principio activo seleccionado de entre olopatadina, ketotifeno y azelastina.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al sistema de liberación obtenible mediante el procedimiento anteriormente descrito.

- 15 En una realización particular, los monómeros metacrílicos se seleccionan de entre 2-hidroxietil metacrilato, 1-(tristimetilsiloxisililpropil)-metacrilato, metilmetacrilato, ácido metacrílico, aminopropil metacrilato y ciclohexil metacrilato. En una realización más particular, el monómero metacrílico es 2-hidroxietil metacrilato.

- En una realización particular, los monómeros acrílicos se seleccionan de entre ácido acrílico y fluoro-siloxano acrilato. En una realización más particular, el monómero acrílico es ácido acrílico.
- 20

- En una realización particular, el agente reticulante se selecciona de entre Etilenglicol dimetacrilato, 1,3-Butanodiol diacrilato, 1,4-Butanodiol diacrilato, 1,6-Hexanodiol diacrilato, Etilen glicol diacrilato, Fluorescein O,O'-diacrilato, Glicerol 1,3-diglicerolato diacrilato, Pentaeritritol diacrilato monoestearato, 1,6-Hexanodiol 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-Butanodiol dimetacrilato, 1,4-Butanodiol dimetacrilato, 1,6-Hexanodiol dimetacrilato, Bisfenol A dimetacrilato, Diuretano
- 25
- 30

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 glicol dimetacrilato, Tri(etilen glicol) dimetacrilato, Trietilen glicol dimetacrilato, Poli(lauril metacrilato-co-etilen glycol dimetacrilato) y Poli(metil metacrilato-co-etilen glicol dimetacrilato). En una realización más particular, el agente reticulante es etilenglicol dimetacrilato.

En una realización particular, en el monómero funcional que posee al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, dicho grupo ácido se selecciona de entre sulfonato, sulfónico, fosfato, fosfonato y carboxílico presente en un alfa o beta aminoácido.

En una realización particular, en el hidrogel de la invención el monómero funcional que posee al menos un grupo arilo se selecciona de entre bencil metacrilato, bencil acrilato, o-nitrobencil metacrilato, bencidril metacrilato, N-bencilmetacrilamido y fenil acrilato. En una realización particular el monómero funcional que posee al menos un grupo arilo es el monómero bencilmetacrilato.

En una realización particular, en el hidrogel de la invención el monómero funcional que posee al menos un grupo amido se selecciona de entre acrilamido, metacrilamido, N-(n-octadecil)acrilamido, N-bencilmetacrilamido, N,N-dietilacrilamido, N,N-dimetilacrilamido, N,N-dimetilmetacrilamido, N,N-difenil N-etilmetacrilamido, N-(tert-octil)acrilamido, N-iso-propilacrilamido, N,N'-Cistaminebisacrilamido, N,N'-dialilacrilamido y N-(2-hidroxi)propil metacrilamido. En una realización particular el monómero funcional que posee al menos un grupo amido es el monómero acrilamido. En una realización más particular el monómero que posee al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4 es el ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

En una realización particular, la polimerización tiene lugar en presencia de un iniciador de radicales. En una realización particular, el iniciador de radicales se selecciona de entre 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), 2,2'-azobis(2-metilpropionamida) dihidrocloruro, 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 4,4'-azobis(4-ácido cianoaléxico), 2-azidoetil 2-bromoisobutirato, bis[2-(2'-bromoisobutirilo)etil]disulfuro, 2-bromoisobutírico anhídrido, dodeci 2-bromoisobutirato, polietilenglicol bi(2-bromoisobutirato), propargil 2-bromoisobutirato,

1-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-2-hidroxi-2-metil-1-propano-1-ona, 2-metilbenzofenona, 3-metilbenzofenona, y 4-metilbenzofenona.

En una realización particular, la polimerización tiene lugar por aplicación de calor o aplicación de luz.

- 5 En una realización particular, los monómeros metacrílicos están presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 81% y 97 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

En una realización particular, los monómeros acrílicos están presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 2.5% y 5.3 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

10

En una realización particular, los monómeros funcionales con al menos un grupo arilo están presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 0% y 5.7 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

En una realización particular, los monómeros funcionales con al menos un grupo amido están presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 0% y 5.7 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

15

En una realización particular, los monómeros funcionales con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4 están presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 0% y 2.8 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

20

Otro aspecto de la invención se refiere al hidrogel obtenible mediante el procedimiento anteriormente descrito.

En una realización particular, la invención se refiere a un hidrogel como se ha descrito anteriormente, obtenible mediante un procedimiento que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, y opcionalmente un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

25

En una realización particular, la invención se refiere a un hidrogel como se ha descrito anteriormente, obtenible mediante un procedimiento que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, un  
5 monómero con al menos un grupo arilo y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4, y opcionalmente un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

En una realización más particular, la invención se refiere a un hidrogel como se ha descrito anteriormente, obtenible mediante un procedimiento que comprende la  
10 polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, bencilmacrilato y ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico, y opcionalmente un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

15 En una realización más particular, la invención se refiere a un hidrogel como se ha descrito anteriormente, obtenible mediante un procedimiento que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende 2-hidroxietil metacrilato, ácido acrílico, un agente reticulante, bencilmacrilato y ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico, y opcionalmente un principio activo  
20 antihistamínico está presente durante la polimerización.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un sistema de liberación que comprende un hidrogel, como se ha descrito anteriormente, y un principio activo antihistamínico.

En una realización particular, el principio activo antihistamínico se selecciona de entre olopatadina, ketotifeno y azelastina.

25 El sistema de liberación de la invención permite cargar un principio activo antihistamínico de manera eficiente y liberarlo de forma controlada provocando un efecto terapéutico. En la figura 4 se puede comprobar que los hidrogeles preparados solamente con un monómero metacrílico, como el hidrogel 1 o 2, liberan un 10% de olopatadina en las primeras 24 horas, que resulta insuficiente en términos de eficacia.  
30 Los hidrogeles en los que el único monómero funcional es un monómero con al menos un grupo bencilo (hidrogeles 17 y 18, figura 4) tienen un comportamiento similar al del

hidrogel 1; mientras que los sistemas de liberación de la invención ceden olopatadina en mayor cantidad y con una velocidad casi constante durante las primeras 8 horas, evitando un pico inicial de cesión (*burst*) (ejemplo 4, figura 6). Los mejores resultados para la cesión de olopatadina se obtienen cuando los hidrogeles de la invención comprenden un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4. El hidrogel 25 cede hasta 150 mg de olopatadina /g de hidrogel en 48 horas.

En una realización particular, el sistema de liberación de la invención comprende un hidrogel como se ha definido anteriormente, donde el único monómero funcional de dicho hidrogel es un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4.

10 En una realización particular, el sistema de liberación de la invención comprende un hidrogel como se ha definido anteriormente, donde los monómeros funcionales de dicho hidrogel son un monómero con al menos un grupo arilo y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4. En una realización más particular, el sistema de liberación de la invención comprende un hidrogel como se ha definido anteriormente, donde los monómeros funcionales de dicho hidrogel son bencilmacrilato y ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

En otra realización particular, el sistema de liberación de la invención comprende un hidrogel como se ha definido anteriormente, donde los monómeros funcionales de dicho hidrogel son un monómero funcional con al menos un grupo arilo, un monómero funcional con al menos un grupo amido y un monómero funcional con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a una lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular que comprende un sistema de liberación o un hidrogel según se han descrito anteriormente.

25 En particular, las lentes de contacto de la invención son lentes de contacto blandas. Las lentes de contacto de la invención proporcionan ventajas frente a la tradicional aplicación de principios activos antihistamínicos en forma de gotas (colirios). En comparación, las gotas convencionales de olopatadina proporcionan entre 0.02 y 0.04 miligramos en el ojo en cada aplicación, y la administración debe ser repetida cada 6 o 12 horas; mientras que las lentes de contacto blandas preparadas a partir de los sistemas de liberación de la presente invención (peso aproximado de 30 mg) pueden cubrir un

intervalo de carga de olopatadina de entre 0.09 y 2.6 miligramos por lente. Esto significa que cada lente contiene una cantidad suficiente de olopatadina para al menos una semana de tratamiento, que es el tiempo mínimo para que los síntomas de la conjuntivitis alérgica reviertan en un paciente (M. Brodsky, Allergic conjunctivitis and contact lenses: experience with olopatadine hydrochloride 0.1%, Therapy Acta Ophthalmol. Scand., 2000: 78: 56-59).

En una realización particular, la invención se refiere a una lente de contacto blanda que comprende un hidrogel o un sistema de liberación como se han descrito anteriormente. En una realización más particular, el principio activo en el sistema de liberación de la invención es olopatadina. En una realización particular, las lentes de contacto blandas de la invención comprenden olopatadina.

En una realización particular, la invención se refiere a una lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular que comprende un sistema de liberación para la administración de olopatadina que comprende un hidrogel, dicho hidrogel comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y un monómero con al menos un grupo amido.

En una realización particular, la invención se refiere a una lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular que comprende un sistema de liberación para la administración de olopatadina que comprende un hidrogel, dicho hidrogel comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, un monómero con un grupo arilo y un monómero con un grupo ácido con un pKa inferior a 4. En una realización más particular, la invención se refiere a una lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular que comprende un sistema de liberación para la administración de olopatadina que comprende un hidrogel, dicho hidrogel comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, bencilmacrilato y ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

En una realización particular, la invención se refiere a una lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular que comprende un sistema de liberación para la administración de olopatadina que comprende un hidrogel, dicho hidrogel comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente

reticulante, un monómero con al menos un grupo arilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4. En una realización más particular, la invención se refiere a una lente de contacto, inserto ocular o vendaje ocular que comprende un sistema de liberación para la administración  
5 de olopatadina que comprende un hidrogel, dicho hidrogel comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, bencilmacrilato, acrilamida y ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

La lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular de la invención es útil en un método para prevenir o tratar la conjuntivitis alérgica, más en particular la  
10 conjuntivitis alérgica estacional.

Así, un sexto aspecto de la invención se refiere al uso del sistema de liberación, lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según se han descrito anteriormente para la preparación de un medicamento.

Una realización particular, se refiere al uso del sistema de liberación, lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según se han descrito anteriormente  
15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de conjuntivitis alérgica.

Otra realización particular se refiere al sistema de liberación, lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según se han descrito anteriormente para su  
20 uso como medicamento.

Una realización particular se refiere al sistema de liberación, lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según se han descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o prevención de conjuntivitis alérgica.

En una realización particular, la invención se refiere al uso del sistema de liberación descrito anteriormente, que comprende olopatadina, para la preparación de un  
25 medicamento para la prevención o el tratamiento de conjuntivitis alérgica.

En una realización particular, el hidrogel de la invención como se ha descrito anteriormente para su uso para prevenir o tratar la conjuntivitis alérgica, más en particular la conjuntivitis alérgica estacional.

A continuación se recogen ejemplos que ilustran la invención y no deben de considerarse como una limitación de la misma.

## **Ejemplos**

### 5 *1. Síntesis de los hidrogeles*

#### *1.1. Materiales*

2-Hidroxietil metacrilato (HEMA) de grado oftálmico, ácido acrílico (AAc) y acrilamida (AAm) de Merck (Alemania). Acido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico (AMPSA), dimetil sulfoxido (DMSO), etilenglicol dimetacrilato 10 (EGDMA) y diclorodimetilsilano de Sigma-Aldrich (St. Louis MO, USA). 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) de Acros Organics (Thermo Fisher Scientific, Geel, Bélgica). Bencilmetacrilato (BzMA) de Polysciences (Alemania) y olopatadina clorhidrato de Ragactives (España) (Figura 1). Agua purificada obtenida por osmosis reversa (resistividad >18.2 MΩ cm; MilliQ<sup>®</sup>, Millipore, España). Fluido lacrimal 15 artificial preparado con 6.78 g/L NaCl, 2.18 g/L NaHCO<sub>3</sub>, 1.38 g/L KCl, 0.084 g/L CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (pH ajustado a 8). Tampón acetato pH 5 preparado con acetato sódico 0.2 M y ácido acético 0.2 M. Todos los restantes reactivos fueron de calidad analítica.

#### *1.2. Método de preparación de los hidrogeles*

20 AAc (200 o 400 mM), AAm (200 o 400 mM), AMPSA (200 mM) y/o BzMA (400 mM), DMSO (1 mL) y el agente reticulante EGDMA (200 o 400 mM) se mezclaron con HEMA (4 mL), como se indica en la Tabla 1. AIBN (10 mM) se incorporó como iniciador de polimerización. Cada mezcla de monómeros se inyectó en un molde compuesto por dos placas de vidrio (previamente tratadas con diclorodimetilsilano) 25 separadas por un marco de silicona (0.4 mm de espesor). La polimerización se llevó a cabo a 50°C durante 12 horas y se completó a 70°C durante 24 horas. Los hidrogeles imprinted se prepararon de manera similar añadiendo olopatadina clorhidrato (50 o 100 mM) a las mezclas de monómeros. Los hidrogeles se retiraron de los moldes, se lavaron en agua hirviendo durante 5 minutos y se cortaron en discos de 10 mm de diámetro. Los 30 discos se mantuvieron en agua durante 5 días, en 0.9% NaCl durante 24 horas y en agua durante otros 3 días. A continuación, los discos se sumergieron en tampón acetato

durante 24 horas y finalmente en agua otra semana. Finalmente, los discos se secaron a 70 °C durante 12 h.

5 Tabla 1. Composición de los hidrogeles imprinted (hidrogeles con números pares) y no imprinted (hidrogeles con números impares). A todas las mezclas de monómeros se les incorporó 1 mL de DMSO y 0.00821 g de AIBN.

<b>Hidrogel</b>	<b>HEMA (mL)</b>	<b>Fármaco (g)</b>	<b>AAc (μL)</b>	<b>BzMA (μL)</b>	<b>AAm (g)</b>	<b>AMPSA (g)</b>	<b>EGDMA (μL)</b>
<b>1</b>	4	0	0	0	0	0	188.6
<b>3</b>	4	0	68.6	0	0.072	0	188.6
<b>17</b>	4	0	68.6	338.9	0	0	188.6
<b>23</b>	4	0	137.2	0	0.144	0	188.6
<b>25</b>	4	0	68.6	338.9	0	0.207	188.6
<b>29</b>	4	0	68.6	338.9	0.072	0.207	377.2
<b>2</b>	4	0.1869	0	0	0	0	188.6
<b>4</b>	4	0.1869	68.6	0	0.072	0	188.6
<b>18</b>	4	0.1869	68.6	338.9	0	0	188.6
<b>24</b>	4	0.1869	137.2	0	0.144	0	188.6
<b>26A</b>	4	0.1869	68.6	338.9	0	0.207	188.6
<b>26B</b>	4	0.0935	68.6	338.9	0	0.207	188.6
<b>30A</b>	4	0.1869	68.6	338.9	0.072	0.207	377.2
<b>30B</b>	4	0.0935	68.6	338.9	0.072	0.207	377.2

## 10 2. Caracterización de los hidrogeles

A continuación se recogen los métodos empleados en la caracterización de los hidrogeles preparados, y los resultados.

### 2.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

15 Se llevaron a cabo análisis de DSC en un DSC Q-100 (TA Instruments, USA) equipado con un sistema de refrigeración. Fragmentos de discos secos (4-6 mg) se colocaron en cápsulas de aluminio y se sometieron a calefacción hasta 150°C, se mantuvieron 5

minutos a esta temperatura, se enfriaron hasta -50 °C y finalmente se sometieron a calefacción hasta 300 °C a una velocidad de 10 °C/min. Como gas de purga se utilizó nitrógeno (50 mL/min).

### 5 2.2 *Transparencia*

Discos hidratados se colocaron en la pared interna de una cubeta de cuarzo llena de agua y se registró la transmitancia entre 190 y 700 nm en un espectrofotómetro UV-Vis (Agilent 8453, Alemania).

La transmitancia a 600 nm de todos los hidrogeles preparados e hinchados fue superior al 97% lo que indica su excelente transparencia óptica (tabla 2).

### 2.3. *Permeabilidad al oxígeno*

Se midió la permeabilidad al oxígeno de discos de hidrogel previamente hidratados en 0.9% NaCl utilizando un permeómetro Createch modelo 210T (Rehder Development Co., Castro Valley, CA, USA) a temperatura ambiente y 100% humedad relativa.

Tabla 2. En esta tabla se recogen los resultados obtenidos al emplear los métodos descritos de calorimetría diferencial de barrido, transparencia y permeabilidad al oxígeno.

<b>Hidrogel</b>	<b>T<sub>g</sub> (°C)</b>	<b>Transmitancia (%)</b>	<b>Permeabilidad O<sub>2</sub> (cm<sup>2</sup>/s)(mL O<sub>2</sub>/mm Hg) x10<sup>11</sup></b>
<b>1</b>	122.2	99.6	9.23
<b>3</b>	122.1	98.9	10.20
<b>17</b>	119.2	98.8	7.50
<b>23</b>	122.5	97.9	7.73
<b>25</b>	123.8	97.4	11.40
<b>29</b>	134.9	99.1	7.14
<b>2</b>	120.2	99.9	13.70
<b>4</b>	121.0	99.7	14.40
<b>18</b>	118.8	98.6	4.32
<b>24</b>	122.2	97.4	11.90

<b>26A</b>	126.5	97.0	11.00
<b>26B</b>	125.9	98.9	5.00
<b>30A</b>	131.8	98.9	3.96
<b>30B</b>	134.5	98.8	4.08

#### 2.4. Hinchamiento

Discos secos previamente pesados ( $W_s$ ) se sumergieron en agua o en fluido lacrimal y se monitorizó el incremento de peso ( $W_d$ ). El grado de hinchamiento se calculó como sigue:

$$S_w = (W_s - W_d) \times 100 / W_d \quad \text{Ec. (1)}$$

Todos los hidrogeles se hincharon rápidamente en las tres primeras horas y se aproximaron al equilibrio después de 8 horas, tanto cuando se hincharon con agua como con fluido lacrimal artificial.

En la figura 1 se muestran los resultados de hinchamiento de los hidrogeles preparados en el ejemplo 1. Los valores más bajos se obtuvieron con los hidrogeles 17 y 18 preparados con BzMA como único monómero funcional; mientras que los valores más elevados de hinchamiento se obtuvieron para los hidrogeles 23 y 25, en particular cuando se empleó fluido lacrimal artificial.

15

#### 2.5. Ensayo HET-CAM

La biocompatibilidad de los hidrogeles se evaluó utilizando el ensayo HET-CAM [US National Toxicology Program, Evaluation of In Vitro Ocular Test Methods. <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/test-method-evaluations/ocular/in-vitro-test-methods/index.html>, Mayo 2015]. Se incubaron huevos de gallina fertilizados (Avirojo, Pontevedra, España) a 37 °C y 60% humedad relativa durante 9 días. A continuación, se cortó la cámara de aire de la parte superior del huevo con ayuda de una cuchilla circular, se hidrató la membrana interna con 0.9% NaCl durante 30 min y, después, se retiró para exponer la membrana corioalantoidea. Discos de hidrogel previamente hidratados en 0.9% NaCl se mantuvieron 5 min en contacto con la membrana corioalantoidea y se monitorizó la aparición de hemorragia (H), lisis (L) o coagulación (C). Como controles negativo y positivo se utilizaron disoluciones de 0.9% NaCl y 0.1N NaOH, respectivamente. El grado de irritación se calculó utilizando la ecuación:

25

$$IS = \left[ \left( \frac{301 - H_{tiempo}}{300} \right) \cdot 5 \right] + \left[ \left( \frac{301 - L_{tiempo}}{300} \right) \cdot 7 \right] + \left[ \left( \frac{301 - C_{tiempo}}{300} \right) \cdot 9 \right] \quad \text{Ec. (2)}$$

Como resultado de esta prueba se concluyó que ningún hidrogel preparado en el ejemplo 1 indujo hemorragia, lisis o coagulación y todos se comportaron como el control negativo (0.9% NaCl). Así, IS es igual a 0. Por otro lado, el control positivo (0.1 N NaOH) tuvo un valor IS de 20. La figura 2 muestra el comportamiento del hidrogel 1 y los demás hidrogeles se comportaron de igual modo.

### 3. Incorporación de olopatadina

Discos secos se sumergieron en disoluciones del fármaco (0.2 o 10 mg/mL; 20 mL) a temperatura ambiente. A tiempos pre-establecidos se retiraron muestras (500 µL) de la disolución del fármaco y se determinó la concentración de olopatadina por HPLC (717 plus Autosampler y 600 Controller, Waters, USA) equipado con un detector de red de diodos y una columna Agilent ZORBAX SB-C18 (3.5 µm, 4.6x150 mm). La fase móvil fue agua:acetonitrilo 30:70 a un flujo de 1 mL/min. Se inyectaron alícuotas de 20 µL y se registró la absorbancia a 236 nm. El tiempo de retención fue de 2.3 min.

El factor monómero funcional (FMF) se calculó dividiendo la cantidad total de olopatadina cargada por los geles preparados con monómero funcional entre la cantidad de fármaco cargada por el hidrogel de HEMA sin monómeros funcionales (Hidrogel 1). El factor imprinting (IF) se calculó como el cociente entre la cantidad de fármaco cargada por cada hidrogel imprinted y la cantidad de fármaco cargada por el correspondiente hidrogel no-imprinted.

El coeficiente de reparto de olopatadina entre la red polimérica y el agua,  $K_{N/W}$ , se estimó para cada hidrogel a partir de la cantidad total de olopatadina incorporada utilizando la expresión (Kim SW, Bae YH, Okano T. Hydrogels: swelling, drug loading, and release. Pharm. Res. 9:283-290, 1992):

$$\text{Olopatadina cargada (total)} = [(V_s + K_{N/W} V_p) / W_p] \cdot C_0 \quad \text{Ec. (3)}$$

donde  $V_s$  es el volumen de agua en el hidrogel,  $V_p$  es el volumen del hidrogel seco,  $W_p$  es el peso del hidrogel seco y  $C_0$  la concentración de fármaco en la disolución de carga.

Cuando se sumergieron los discos en la disolución de olopatadina de concentración 0.2 mg/mL, todos los discos capturaron rápidamente olopatadina durante las primeras 24 horas, a lo que siguió una incorporación sostenida en el tiempo que se prolongó durante

20 días. Los discos preparados con HEMA sin monómeros funcionales (hidrogeles 1 y 2) fueron capaces de incorporar 30 mg/g en los primeros 5 días y hasta 38 mg/g cuando alcanzaron el equilibrio. La cantidad de olopatadina que estos discos de HEMA fueron capaces de alojar en fase acuosa fue de 0.1 mg/g lo que significa que el coeficiente de reparto de olopatadina entre la red polimérica y el agua es de 188 (tabla 3). La cantidad de olopatadina cargada por el hidrogel 1 está en concordancia con los datos publicados para Acuvue (J&J) sumergidas en Patanol (hidrocloruro de olopatadina disolución oftálmica al 0.1%) (N.L. Dassanayake, T. C. Carey, G. R. Owen. A Laboratory Model to Determine the Uptake and Release of Olopatadine by Soft Contact Lenses. Acta Ophthalmol. Scand. 2000: 78: 16–17).

Los hidrogeles que combinan AAc, BzMA y AMPSA (hidrogel 25) cargan olopatadina más rápido y en una cantidad dos veces mayor que los hidrogeles preparados solamente con HEMA (figura 3).

Tabla 3. Datos de carga de olopatadina y coeficiente de reparto de olopatadina entre la red polimérica y el agua.

Hidrogel	Olopatadina incorporada (mg/g)	$K_{N/W}$
<b>1</b>	38.51	188
<b>3</b>	39.34	192
<b>17</b>	52.05	255
<b>23</b>	52.27	255
<b>25</b>	79.42	389
<b>29</b>	87.22	427
<b>2</b>	37.25	182
<b>4</b>	46.39	227
<b>18</b>	41.87	205
<b>24</b>	50.64	248
<b>26A</b>	59.51	291
<b>26B</b>	69.15	339
<b>30A</b>	56.70	277
<b>30B</b>	85.64	420

#### 4. Cesión de olopatadina

Los discos cargados con fármaco por inmersión en disoluciones de concentración 0.2 mg/mL, se sumergieron en 20 mL de fluido lacrimal artificial a 37°C y se mantuvieron bajo agitación suave (25 rpm). Los discos cargados con fármaco por inmersión en disoluciones de concentración 10 mg/mL, se sumergieron en 2 mL de fluido lacrimal artificial a 37°C y se mantuvieron bajo agitación suave (25 rpm). A distintos intervalos de tiempo, se tomaron muestras (500 µL) del medio de cesión y se valoró la concentración de fármaco por HPLC, como se indica en el apartado anterior. Las muestras se repusieron con medio fresco.

Los datos de cesión de olopatadina a partir de los hidrogeles preparados en el ejemplo 1, están recogidos en la figura 4 en la que se indican los intervalos de tiempo en los que se tomaron las muestras.

#### 5. Citocompatibilidad y evaluación de la actividad antihistamínica

##### 5.1. Células

Células MC/9 (mastocitos de hígado murino, ATCC® CRL-8306™) se mantuvieron en medio Dulbecco's Modified Eagle (DMEM, Sigma-Aldrich, USA) suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS, Sigma-Aldrich, USA), 10% T-STIM con concanavalin A (BD Biosciences, Bedford, USA), 1% antibiótico (10<sup>4</sup> unidades/mL penicilina y 10<sup>4</sup> µg/mL estreptomycin; HyClone Laboratories, Thermo Scientific, USA), 0.05 mM 2-mercaptoetanol (Sigma-Aldrich, USA) y 2 mM L-glutamina (200 mM; Sigma-Aldrich, USA) a 37 °C en ambiente con 5% CO<sub>2</sub> y 90% humedad relativa.

##### 5.2. Citotoxicidad

La citotoxicidad se evaluó utilizando un kit de lactato deshidrogenasa (Cytotoxicity detection kit (LDH) v. 10, Roche, Germany). Los discos se sumergieron en fluido lacrimal artificial y se esterilizaron en autoclave (121 °C durante 20 min). A continuación, se colocaron en placas de 24 pocillos conteniendo 10<sup>5</sup> células en 1 mL de medio en cada pocillo, y se incubaron durante 24 y 48 horas a 37 °C en ambiente con 5% CO<sub>2</sub> y 90% humedad relativa. Para la medida de LDH se siguió el protocolo descrito en las instrucciones del kit. Células no expuestas a los discos se utilizaron como control negativo, mientras que células lisadas con disolución de Triton X-100 se utilizaron como control positivo. Como blanco se utilizaron muestras de medio de

cultivo. Los ensayos se llevaron a cabo por duplicado y la citotoxicidad se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Citotoxicidad (\%)} = \frac{[(\text{Abs}_{\text{muestra}} - \text{Abs}_{\text{control negativo}})]}{(\text{Abs}_{\text{control positivo}} - \text{Abs}_{\text{control negativo}})} \times 100$$

5 Ec. (4)

Los resultados obtenidos mostraron que los hidrogeles de la invención son citocompatibles, con un nivel de citotoxicidad inferior al 1% después de 24 horas y 48 horas en contacto directo.

### 10 5.3. Liberación de histamina

Células cultivadas en placas de 24 pocillos ( $10^3$  células/500  $\mu\text{L}$ ) se incubaron con IgE (4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; BioPorto Diagnostics, Gentofte, Dinamarca) a 37 °C y 5%  $\text{CO}_2$  durante 12 h. A continuación, se adicionaron a las células 500  $\mu\text{L}$  de disoluciones patrón de olopatadina (0.25-5  $\text{mg}/\text{mL}$  en fluido lacrimal artificial) o de muestras de medio de cesión tomadas a  
15 las 4 y a las 48 horas del comienzo del ensayo con los hidrogeles que habían sido cargados con el fármaco por inmersión en disolución de olopatadina de concentración 10  $\text{mg}/\text{mL}$  (los ensayos de cesión se describen en el ejemplo 4). También se ensayaron controles positivos preparados adicionando fluido lacrimal sin olopatadina a las células y controles negativos preparados con células que no se expusieron ni a IgE ni a anti-  
20 IgE. Las células se incubaron durante 2 horas. A continuación, se incorporó anti-IgE (5  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ; Serotec, BioRad, USA) a las células (menos el control negativo) y las placas se incubaron durante 1 hora. Se cuantificó la concentración de histamina en los sobrenadantes (previamente diluidos 1:3) siguiendo las instrucciones del kit Histamina EIA (SPIbio, bertin pharma, France).

25 Los resultados obtenidos se muestran en la figura 5, donde se observa la ineficacia del hidrogel 1 y se muestra que los hidrogeles 25 y 26 son los más eficaces.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Hidrogel que comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y al menos un monómero funcional seleccionado de entre los del grupo que consiste en un monómero con al menos un grupo fenilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4,  
5 con la condición de que si un monómero funcional en el hidrogel posee al menos un grupo fenilo entonces el hidrogel comprende además al menos uno de los otros monómeros funcionales.
- 10 2.- El hidrogel según la reivindicación 1, donde el monómero funcional en el hidrogel es el monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4.
- 3.- El hidrogel según la reivindicación 1, donde los monómeros funcionales en el hidrogel son un monómero con al menos un grupo fenilo y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4.
- 15 4.- El hidrogel según la reivindicación 1, donde el monómero funcional en el hidrogel es un monómero funcional con al menos un grupo amido.
- 5.- El hidrogel según la reivindicación 1, donde los monómeros funcionales en el hidrogel son un monómero con al menos un grupo fenilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4.
- 20 6.- El hidrogel según la reivindicación 1, donde el monómero funcional en el hidrogel es un monómero con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4.
- 7.- El hidrogel según las reivindicaciones 1, 3 o 5 donde el monómero funcional que posee al menos un grupo fenilo es el monómero bencilmetacrilato.
- 8.- El hidrogel según las reivindicaciones 1, 4 o 5, donde el monómero funcional que  
25 posee al menos un grupo amido es el monómero acrilamido.
- 9.- El hidrogel según las reivindicaciones 1, 2, 3, 5 o 6, donde el grupo ácido con un pKa inferior a 4 se selecciona de entre sulfonato, sulfónico, fosfato, fosfonato y carboxílico presente en un alfa o beta aminoácido.

10.- El hidrogel según la reivindicación 1, 2, 3, 5 o 6, donde el monómero que posee al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4 es el ácido de 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

5 11.- Procedimiento para la obtención del hidrogel según las reivindicaciones 1-10, que comprende la polimerización de una mezcla de monómeros, dicha mezcla de monómeros comprende al menos un monómero metacrílico, al menos un monómero acrílico, un agente reticulante, y al menos un monómero funcional seleccionado de entre los del grupo que consiste en un monómero con al menos un grupo fenilo, un monómero con al menos un grupo amido y un monómero con al menos un grupo ácido  
10 con un pKa inferior a 4, y opcionalmente un principio activo antihistamínico está presente durante la polimerización.

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, donde la polimerización tiene lugar en presencia de un iniciador de radicales.

13.- Procedimiento según la reivindicación 11, donde los monómeros metacrílicos están  
15 presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 81% y 97 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

14.- Procedimiento según la reivindicación 11, donde los monómeros acrílicos están presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 2.5% y 5.3 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

20 15.- Procedimiento según la reivindicación 11, donde los monómeros funcionales con al menos un grupo fenilo están presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 0% y 5.7 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

25 16.- Procedimiento según la reivindicación 11, donde los monómeros funcionales con al menos un grupo amido están presentes en la mezcla de polimerización en una proporción de entre 0% y 5.7 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

17.- Procedimiento según la reivindicación 11, donde los monómeros funcionales con al menos un grupo ácido con un pKa inferior a 4 están presentes en la mezcla de

polimerización en una proporción de entre 0% y 2.8 mol% con respecto al total de los monómeros en la mezcla.

18.- Hidrogel obtenible mediante el procedimiento según se ha descrito en las reivindicaciones 11-17.

5 19.- Sistema de liberación que comprende un hidrogel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un principio activo antihistamínico.

20.- Sistema de liberación según la reivindicación 19, donde el principio activo es olopatadina.

10 21.- Lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular que comprende un sistema de liberación según cualquiera de las reivindicaciones 19-20 o un hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 18.

22.- Lente de contacto blanda que comprende un sistema de liberación según cualquiera de las reivindicaciones 19-20 o un hidrogel según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 18.

15 23.- Uso del sistema de liberación, según las reivindicaciones 19-20, de la lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según la reivindicación 21, o de la lente de contacto blanda según la reivindicación 22, para la preparación de un medicamento.

20 24.- Uso del sistema de liberación, según las reivindicaciones 19-20, de la lente de contacto, inserto ocular, lente intraocular o vendaje ocular según la reivindicación 21, o de la lente de contacto blanda según la reivindicación 22, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de conjuntivitis alérgica.

Figura 1

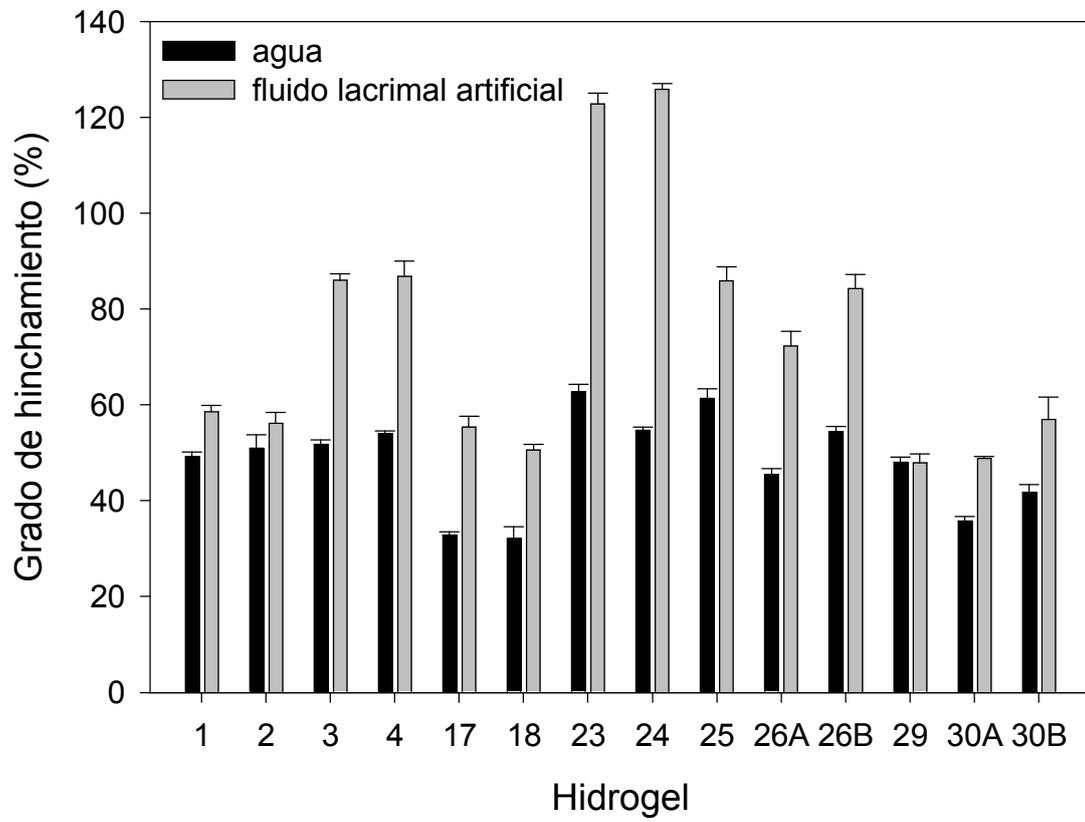


Figura 2

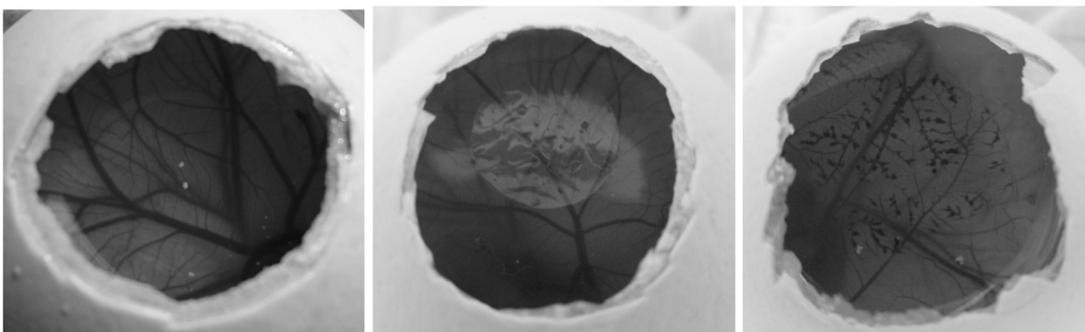


Figura 3

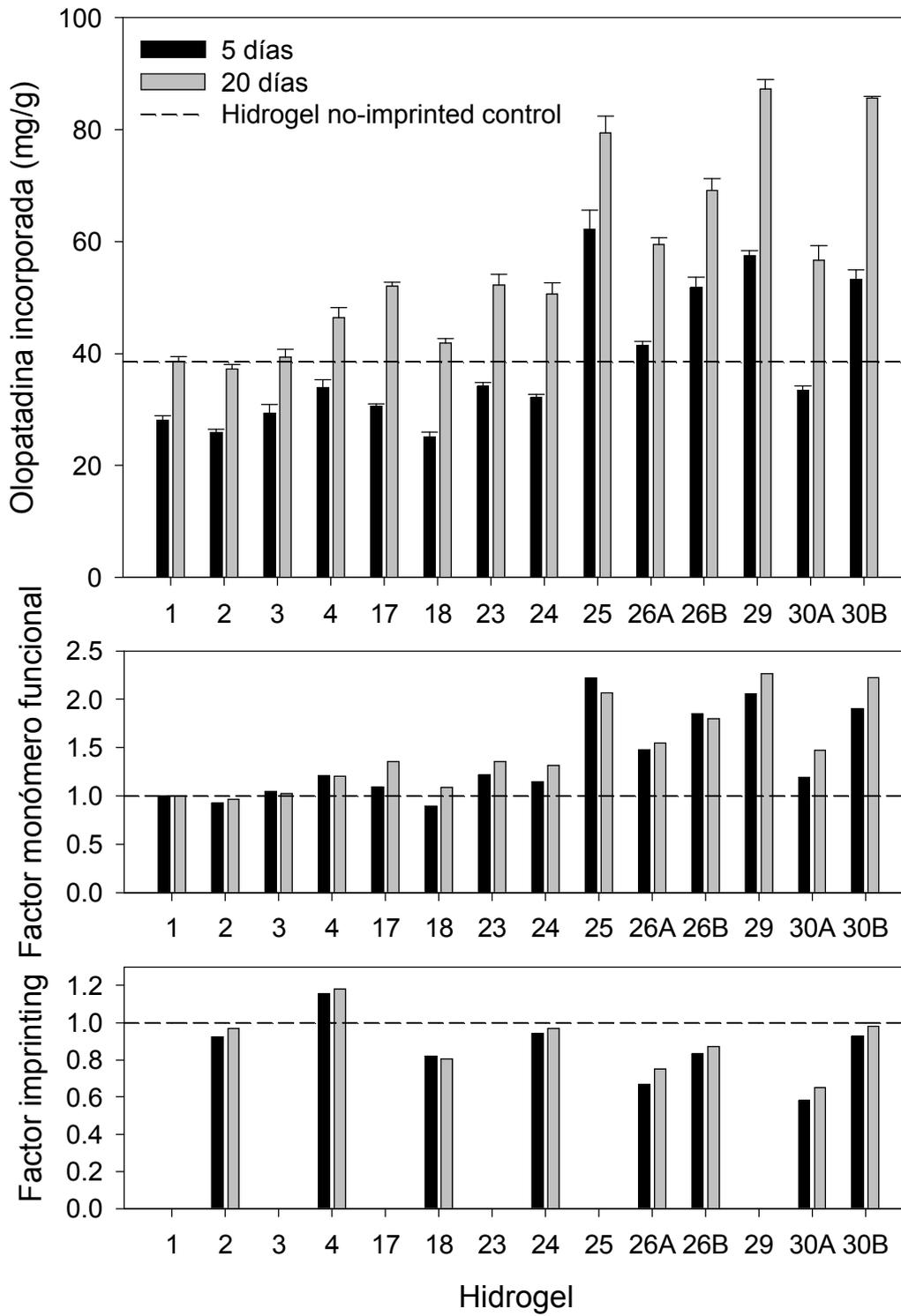


Figura 4

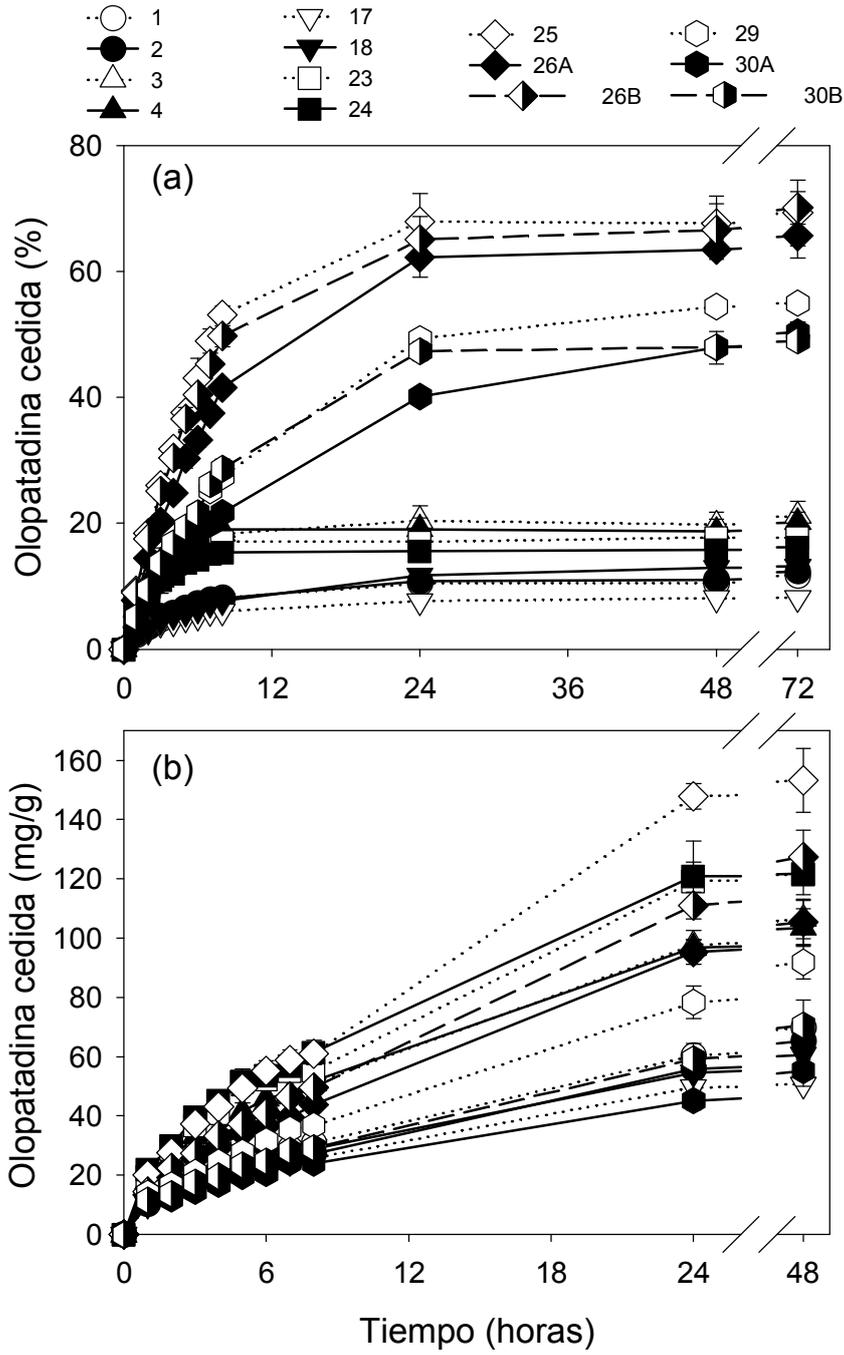


Figura 5

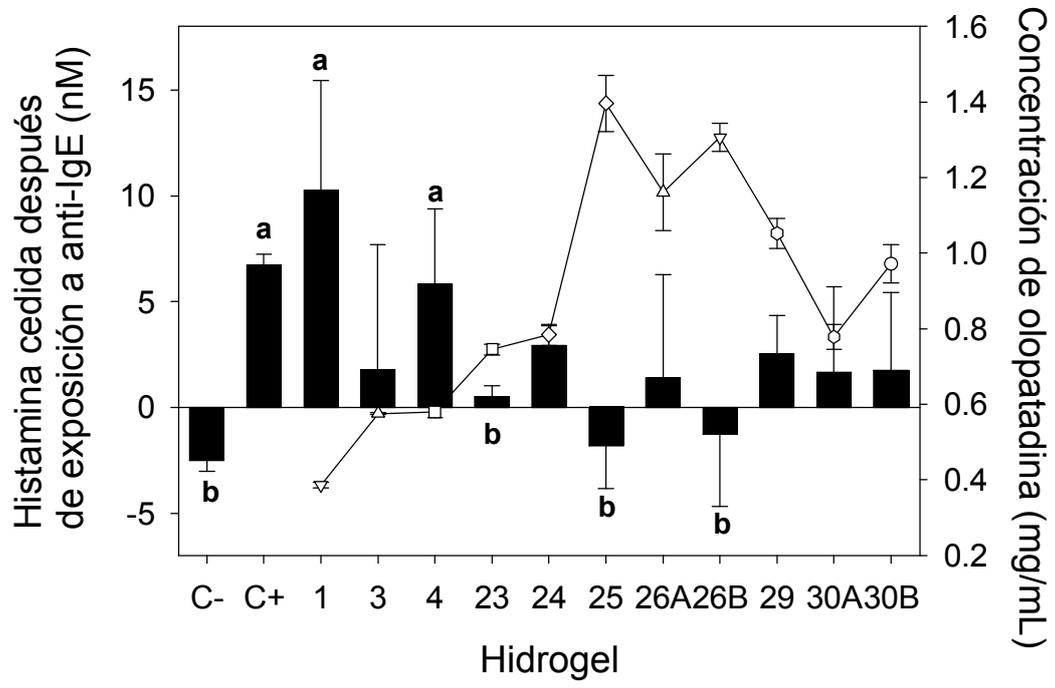
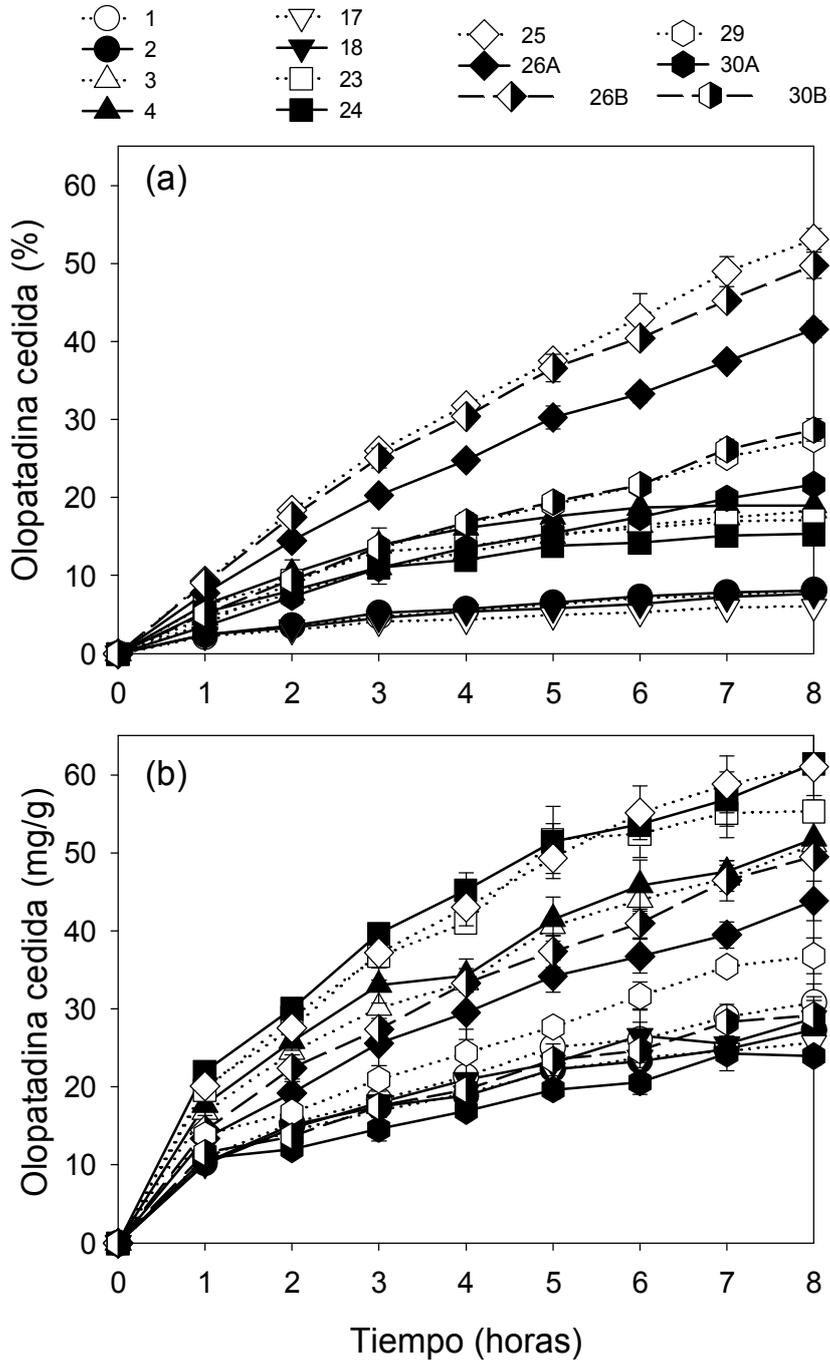


Figura 6





②① N.º solicitud: 201530906

②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.06.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2012087971 A1 (BYRNE MARK E et al.) 12.04.2012, párrafos [0022],[0023],[0028],[0029],[0034],[0058],[0071].	1,2,4,6,8-24
X	NART Z. et al. Preparation, characterization and drug release behavior of poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethylmethacrylate-co-2acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) microgels. Journal of Polymer Research (2011), Vol. 18, Nº 5, pp. 869-874. Ver Experimental, preparación de microgeles.	1,2,4,6,8-24
A	JUI-YANG LAI. Effect of chemical composition on corneal tissue response to photopolymerized materials comprising 2-hydroxyethyl methacrylate and acrylic acid. Materials Science and Engineering C (2014), Vol. 34, pp. 334-340. Ver apartado 2. Materiales y métodos, 2.2. Preparación de hidrogeles de poly(HEMA-co-AAc).	1-24
A	US 4123407 A (GORDON STANLEY I) 31.10.1978, columna 4, líneas 3-43.	1-24
A	US 2014034519 A1 (SHRESTHA RITU et al.) 06.02.2014, ejemplos.	1-24

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  
27.10.2015

Examinador  
M. C. Bautista Sanz

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C08F220/06** (2006.01)

**C08F220/18** (2006.01)

**A61L27/52** (2006.01)

**A61K47/32** (2006.01)

**G02B1/04** (2006.01)

**C08L33/08** (2006.01)

**C08L33/10** (2006.01)

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

C08F, A61K, A61L, G02B, C08L

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, Bases de datos de patentes de texto completo, XPESP, NPL, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, MEDLINE, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.10.2015

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 3, 5, 7	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 8-24	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 3, 5, 7	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 8-24	<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 se publica.

**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 2012087971 A1 (BYRNE MARK E et al.)	12.04.2012
D02	NART Z. et al. Preparation, characterization and drug release behavior of poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethylmethacrylate-co-2acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) microgels. Journal of Polymer Research (2011), Vol. 18, Nº 5, pp. 869-874.	2011

**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**

El objeto de la invención es un hidrogel de un copolímero acrílico-metacrílico, el procedimiento de obtención del hidrogel y los usos del mismo como sistema de liberación de fármacos, lentes de contacto o intraoculares, así como insertos y vendajes oculares.

El documento D01 divulga un hidrogel de un copolímero de un monómero metacrílico (2-hidroxietil metacrilato), un monómero acrílico (ácido acrílico) y un monómero con un grupo funcional amido (acrilamida). Este hidrogel constituye un sistema de liberación de fármacos, en especial de principios activos anti-histamínicos para conjuntivitis alérgica, como ketotifen, olopatadina y azelastina, y también puede formar parte de lentes o vendajes oculares. La preparación del hidrogel se realiza por mezclado de los monómeros anteriores con el reticulante (polietilglicol metacrilato), un iniciador de radicales libres y, opcionalmente, el principio activo antihistamínico. Ver párrafos [0022], [0023], [0028], [0029], [0034], [0058] y [0071].

A la luz de lo divulgado en el documento D01, las reivindicaciones 1, 4, 8 y 11 a 24 no cumplen con el requisito de novedad (artículo 6.1. Ley 11/1986 de Patentes).

El documento D02 divulga un hidrogel de un copolímero de un monómero metacrílico (2-hidroxietil metacrilato), un monómero acrílico (ácido acrílico) y un monómero con un grupo funcional ácido (2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico) y su caracterización como sistema para la liberación de fármacos. Para su preparación se mezclan los monómeros anteriormente citados con el agente reticulante y un iniciador. La incorporación del fármaco se realiza posteriormente. Ver Experimental, preparación de microgeles.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 8-12, 15-18 no tiene novedad a la vista de lo divulgado en D02 (artículo 6.1. Ley 11/1986 de Patentes).

Con respecto a las reivindicaciones 3, 5 y 7 relativas a que uno de los monómeros funcionales comprenda un grupo fenilo, ninguno de los documentos citados ni cualquier combinación relevante de los mismos, divulga ni dirige al experto en la materia hacia un hidrogel que comprenda un copolímero de un monómero metacrílico, un monómero acrílico, un monómero con un grupo fenilo y otro monómero con un grupo funcional elegido entre ácido y/o amido, de forma conjunta, como recogen estas reivindicaciones para obtener una elevada carga del fármaco y mayor eficacia frente a la histamina.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 3, 5 y 7 cumple con los requisitos de novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1. y 8.1. de la Ley 11/1986.