(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 309 618**

(51) Int. Cl.:
A61K 47/48 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05012776 .0**
(96) Fecha de presentación : **28.04.1999**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1588717**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

(54) Título: **Conjugados de análogos de LHRH-PEG.**

(30) Prioridad: **28.04.1998 US 83340 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

(73) Titular/es: **Laboratoires Serono S.A.**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaud, CH

(72) Inventor/es: **El Tayar, Nabil;**
Zhao, Xuan y
Bentley, Michael D.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Conjugados de análogos de LHRH-PEG.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a conjugados de análogos de LHRH-PEG en los que la unidad de PEG está unida covalentemente a Ser^4, o bien directamente o bien por medio de una molécula bifuncional de engarce tal como un aminoácido. Su uso en el tratamiento terapéutico, en que es aconsejable la administración de análogos de LHRH, es un objeto de la presente invención.

Fundamento de la invención

La unión covalente del polímero hidrófilo polietilenglicol, (PEG), conocido también como poli(óxido de etileno) (PEO), con moléculas, tiene aplicaciones importantes en biotecnología y en medicina. En su forma más común el PEG es un polímero lineal que posee grupos hidroxilo en cada uno de sus extremos:

$$HO - CH_2 - CH_2O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2 - OH$$

Esta fórmula puede representarse de forma breve como HO-PEG-OH, en la que se entiende que -PEG- representa la cadena principal sin los grupos terminales:

"-PEG-" significa "$-CH_2 - CH_2O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2-$"

El PEG se emplea comúnmente como metoxi-PEG-OH, (m-PEG), en el que un extremo es el grupo metoxi, relativamente inerte, mientras que el otro extremo es un grupo hidroxilo que está sujeto a modificación química:

$$CH_3O - (CH_2CH_2O)_n - CH_2CH_2 - OH$$

También son de uso común PEGs ramificados. Los PEGs ramificados pueden representarse como $R(\text{-PEG-PH})_m$ en cuya fórmula R representa un resto central de núcleo tal como pentaeritritol o glicerina, y m representa el número de brazos de ramificación. El número de brazos de ramificación (m) puede variar desde tres a cien o más. Los grupos hidroxilo están sujetos a modificación química.

Otra forma ramificada, tal como la descrita en la solicitud de patente PCT, WO 96/21469, posee un solo terminal sujeto a modificación química. Este tipo de PEG puede ser representado como $(CH_3O\text{-PEG-})_pR\text{-X}$, en cuya fórmula p es igual a 2 ó 3, R representa un núcleo central tal como lisina o glicerina, y X representa un grupo funcional tal como carboxilo que está sujeto a activación química. Todavía otra forma ramificada, el PEG colgante posee grupos reactivos, tales como carboxilo, a lo largo de la cadena principal del PEG en vez de en el extremo de las cadenas de PEG.

Además de estas formas de PEG, el polímero puede prepararse también con enlaces débiles o degradables en la cadena principal. Por ejemplo, Harris ha indicado en la solicitud de patente de EE.UU. 06/026.716, que puede prepararse PEG con enlaces de tipo éster en la cadena principal del polímero, que están sujetos a hidrólisis. Esta hidrólisis da por resultado la segmentación del polímero en fragmentos de peso molecular más bajo, según el esquema de reacción:

$$-PEG - CO_2 - PEG - + H_2O \rightarrow -PEG - CO_2H + HO - PEG-$$

Tal como se usa en esta memoria, se entiende que el término polietilenglicol o PEG incluye todos los derivados anteriormente descritos.

Los copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno están estrechamente relacionados con el PEG en sus propiedades química, y pueden ser utilizados en lugar de PEG en muchas de sus aplicaciones. Estos compuestos poseen la fórmula general siguiente:

$$HO - CH_2CHRO(CH_2CHRO)_nCH_2CHR - OH$$

en cuya fórmula R es H o CH_3.

El PEG es un polímero útil que posee la propiedad de alta solubilidad en agua así como también alta solubilidad en muchos disolventes orgánicos. El PEG, asimismo, no es tóxico y no es inmunógeno. Cuando el PEG se une químicamente (PEGilación) a un compuesto insoluble en agua, el conjugado que resulta, por lo general, es soluble en agua así como también es soluble en muchos disolventes orgánicos.

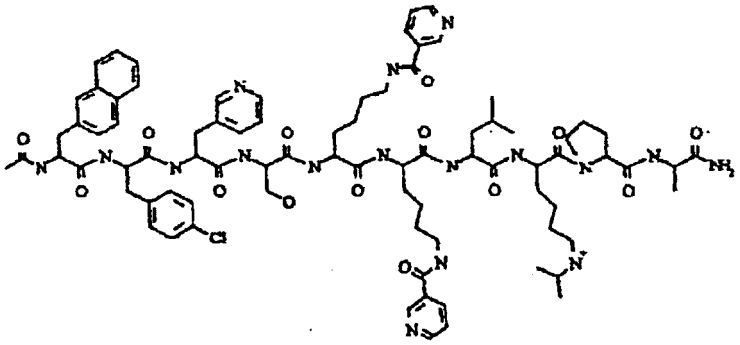
La hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH o GnRH) es un decapéptido secretado por el hipotálamo, capaz de inducir la liberación de LH y FSH, ambas. Posee la fórmula siguiente:

pyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2.

La LHRH puede o bien estimular la secreción de la gonadotropina pituitaria, o bien ser un inhibidor potente. Cuando se administra según un patrón pulsátil preciso, la LHRH puede restaurar la secreción normal de la gonadotropina cíclica. La administración pulsátil de LHRH usando una bomba computerizada se ha empleado con buenos resultados para la inducción de ovulación en mujeres anovulatorias con disfunción hipotalámica. Cuando se ha administrado crónicamente, la LHRH o sus agonistas han demostrado ser inhibidores potentes de la secreción gonadotrópica, proporcionando una hipofisectomía médica temporal (totalmente reversible), específica, de gonadotropinas.

Hasta la fecha, han sido sintetizados miles de análogos de LHRH, que pueden actuar o bien como agonistas o bien como antagonistas. Con objeto de producir antagonistas de LHRH, que actúan por ocupación del receptor, es necesario sustituir varios aminoácidos existentes en la molécula de LHRH. Los antagonistas requieren también características topológicas precisas para conseguir una alta afinidad de unión al receptor. Existen muchos análogos de LHRH sintetizados recientemente, en los que los aminoácidos contienen grupos aromáticos u otros grupos funcionales capaces de la denominada interacción hidrotrópica. El uso de antagonistas de LHRH con su inhibición inmediata de la liberación de gonadotrofina, puede ser útil en campos terapéuticos, tales como la contracepción, y en el tratamiento de afecciones dependientes de hormonas. En el caso de tumores dependientes de hormonas, puede ser una ventaja particular el evitar la fase estimuladora inicial producida por agonistas de la LHRH. Para una revisión de análogos de la LHRH, véase Karten y Rivier, 1986.

La antida, en particular, es un antagonista potente de la LHRH, con fórmula, actividad biológica y preparación según se ha descrito en la patente EP 377.665, y se indica a continuación en esta memoria.



ANTIDA

[Acetil-D-3-(2'-naftil)-alanina][1]*, D-(4-clorofenil)-alanina*[2]*, D-3-(3'-piridil)-alanina*[3]*, Lisina(NE-nicotinoil)*[5]*, D-lisina(NE-nicotinoil)*[6]*, Lisina(NE-isopropil)*[8]*, D-alanina*[10]*]-hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)*

Partiendo de estudios llevados a cabo, se ha descubierto, por ejemplo, que la antida posee una solubilidad muy mala en solución de NaCl al 0,9% (solubilidad 25 μg/ml) u otros medios isotónicos tales como solución salina tamponada con fosfato (la solubilidad era 16 μg/ml). Las formulaciones anteriores de antida (por ejemplo, antida, 1 mg/ml, en glucosa al 5%) han puesto de manifiesto mala biodisponibilidad y reproducibilidad farmacocinética.

La unión covalente de PEG a péptidos es un enfoque potencialmente útil para distribuir fármacos peptídicos insolubles en agua, como ha sido indicado por Felix (A.M. Felix en J.M. Harris y S. Zalipsky, Compiladores, Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications, A.C.S. Symposium Series 680, páginas 218-238, A.C.S. Washington, DC, 1997).

La solicitud de patente JP, JP 3148298, describe conjugados de péptidos (por ejemplo, con inclusión de GnRH)-PEG obtenidos haciendo reaccionar con PEG el grupo guanidino, presente, por ejemplo, en el resto de arginina, al tiempo que se protegen los grupos amino presentes en las moléculas. El documento WO 94/27641 se refiere a conjugados de fármaco-polímero.

La mención de cualquier documento en esta memoria no se considera como una admisión de que tal documento sea técnica anterior pertinente, o que sea un material considerado respecto a la patentabilidad de cualquier reivindicación de la presente solicitud de patente. Cualquier referencia en cuanto a su contenido o a la fecha de cualquier documento está basada en la información de que disponen los solicitantes en el momento de la presentación y no constituyen admisión en cuanto a la exactitud de tal referencia.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona nuevos conjugados de análogos de LHRH-PEG, en los que una unidad de PEG está unida covalentemente a Ser^4, o bien directamente, o bien por medio de una molécula bifuncional de engarce, tal como un aminoácido. El PEG o la molécula de engarce de PEG está unida, específicamente, a la función alcohol del resto de serina. El engarce entre el análogo de LHRH y el polietilenglicol o la molécula de engarce del PEG en estos conjugados, está sujeta a hidrólisis en un pH fisiológico (7,2 - 7,4) y está sujeta también, preferiblemente, a hidrólisis por esterasas presentes en la sangre.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 muestra un esquema de reacción para preparar un conjugado de antida-PEG. con un engarce de glicina insertado entre el PEG y los restos de la antida.

La Figura 2 muestra las gráficas de Electroforesis Capilar (CE) de hidrólisis del conjugado de antida-PEG, a 37ºC, en solución tampón de fosfato pH 7,2, en t=0, 460 y 1395 minutos.

La Figura 3 muestra la gráfica de la cinética de hidrólisis deducida de los datos de la Figura 2 suponiendo una cinética de pseudo primer orden.

Descripción detallada de la invención

Los conjugados de la presente invención, preferiblemente, exhiben una solubilidad en agua de 30 mg/ml, por lo menos, a temperatura ambiente y pH fisiológico (7,2-7,4), y una solubilidad en una solución salina fisiológica de 10 mg/ml, por lo menos, en las mismas condiciones.

En el caso de que el análogo de la LHRH sea antida, por ejemplo, tales propiedades permiten el uso de la antida como fármaco, mientras que, con anterioridad, el desarrollo de la antida como fármaco ha sido considerado difícil debido a su mala solubilidad en agua.

La expresión "análogos de la LHRH", tal como se usa en esta memoria, se entiende que incluye un decapéptido que es un antagonista de la LHRH. Preferiblemente, el análogo de la LHRH es antida.

Los conjugados de la presente invención pueden ser preparados mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Según una realización de la invención, el análogo de LHRH se hace reaccionar con un agente de PEGilación, en el seno de un disolvente adecuado, y se aísla y purifica el conjugado deseado, por ejemplo, empleando uno o más métodos cromatográficos.

"Métodos cromatográficos" significa cualquier técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla mediante su aplicación sobre un soporte (fase estacionaria) a través de la cual circula un disolvente (fase móvil). Los principios de separación de la cromatografía se basan en la diferente naturaleza física de la fase estacionaria y de la fase móvil.

Algunos tipos particulares de métodos cromatográficos, bien conocidos en la bibliografía científica, incluyen cromatografía líquida, cromatografía líquida de alta presión, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de absorción, cromatografía de afinidad, de partición, hidrófoba, de fase invertida, filtración en gel, ultrafiltración o cromatografía en capa fina.

El "agente de PEGilación" tal como se usa en la presente solicitud de patente, significa cualquier derivado de PEG capaz de reaccionar con el OH de un resto de serina o un grupo funcional de una molécula bifuncional de engarce, tal como el grupo amino de una molécula de un aminoácido de engarce. El otro grupo funcional de la molécula de engarce sirve para formar un enlace covalente con el resto de serina de un análogo de la LHRH, es decir, el grupo carboxilo de una molécula de aminoácido de engarce forma con la serina un enlace de tipo éster. Puede ser un reactivo de alquilación tal como un aldehído de PEG, epóxido de PEG o tresilato de PEG, o puede ser un reactivo de acilación, tal como PEG-O-$(CH_2)_nCO_2$-Z, en cuya fórmula n = 1-3 y Z es un grupo N-succinimidilo u otro grupo de activación adecuado.

El agente de PEGilación se usa en su forma mono-metoxilada cuando solamente uno de sus terminales está disponible para la conjugación, o en una forma bifuncional cuando ambos terminales están disponibles para la conjugación, tal como, por ejemplo, para formar un conjugado con dos análogos de LHRH unidos covalentemente a un único resto de PEG. Tiene un peso molecular entre 500 y 100.000, de preferencia entre aproximadamente 5.000 y 40.000 (40 kDa) y más preferiblemente, entre aproximadamente 10 kDa y 40 hDa, y, lo más preferible, entre aproximadamente 20 kDa y 40 kDa.

Si el agente de PEGilación es un agente de acilación, puede contener o bien un resto de norleucina o de ornitina fijado a la unidad de PEG por medio de un enlace amídico. Estos restos permiten una determinación precisa de las unidades de PEG unidas, por mol de péptido (véase por ejemplo, Sartore *et al*., 1991).

El disolvente para la reacción de PEGilación es, de preferencia, un disolvente aprótico polar, tal como DMF, DMSO, piridina, etc.

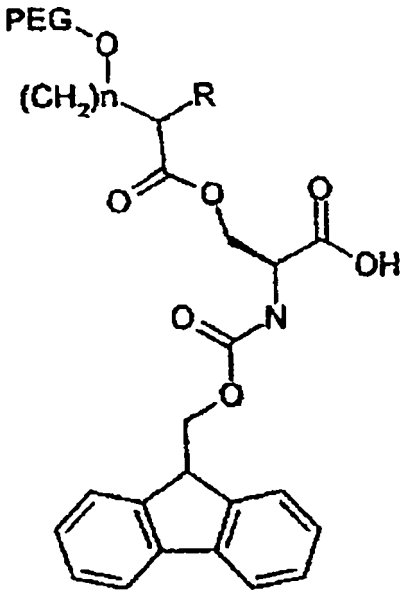
Cuando el análogo de LHRH se hace reaccionar con el agente de PEGilación, puede tener lugar derivatización sobre el OH del resto de serina[4], así como sobre el nitrógeno amídico de otros restos, tal como, por ejemplo, sobre el grupo ε-amino de la lisina (en el caso de la antida, sobre el N-Isopropil-Lys[8]). En tales reacciones puede tener lugar alta selectividad para la PEGilación de aminas. Los productos formados por PEGilación sobre aminas son amidas, y si bien las amidas de PEG pueden ser solubles en agua, el enlace amídico puede ser estable en condiciones fisiológicas y, por tanto, el análogo de la LHRH pudiera no ser liberado hidrolíticamente, de modo sustancial, *in vivo*. Por consiguiente, usando este método, el éster del análogo de LHRH-PEG ha de ser separado de la amida del análogo de LHRH-PEG utilizando cromatografía. Una limitación de este método es, por consiguiente, el bajo rendimiento del conjugado del análogo de LHRH-PEG deseado.

Por tanto, en una realización preferida, el análogo de la LHRH se protege en los grupos amino que o bien podría hacerse reaccionar con el agente de PEGilación o con una molécula bifuncional de engarce antes de la PEGilación.

En el caso de la antida, es preferible, por consiguiente, proteger reversiblemente el resto de N-Isopropil-Lys[8] con un grupo que pueda ser separado usando métodos fotoquímicos, hidrolíticos suaves o de hidrogenación. Con el nitrógeno protegido de este modo, el grupo hidroxilo del resto de serina se hace reaccionar con un reactivo de PEGilación para formar un éster de PEG y el grupo de protección sobre el N-Isopropil-Lys[8] se separa después obteniendo la antida PEGilada selectivamente sobre el grupo hidroxilo del resto de serina mediante un enlace de tipo éster. Las condiciones para la separación del grupo de protección del grupo amino deben ser suficientemente suaves para evitar la segmentación del enlace de tipo éster del conjugado de antida-PEG. En otra realización en la que se utiliza una molécula bifuncional de engarce o una molécula espaciadora para enlazar un resto de PEG con un análogo de LHRH tal como la antida, el grupo de protección se separa, preferiblemente, después de que una molécula bifuncional de engarce sea unida covalentemente al resto de serina de un análogo de LHRH o puede separarse después de la PEGilación de la molécula bifuncional de engarce unida covalentemente al análogo de la LHRH.

Los reactivos preferidos para la protección incluyen el cloruro de benciloxicarbonilo o derivados de este compuesto sustituidos en el anillo, ésteres de N-hidroxisuccinimidilo ó 1-benzotriazolilo de un ácido benciloxicarbónico o derivados sustituidos en el anillo de cloruro de t-butoxicarbonilo o los ésteres de N-hidroxisuccinimidilo ó 1-benzotriazolilo del ácido t-butoxicarbónico.

En otra realización de la invención, los conjugados de la invención pueden ser preparados usando una serina PEGilada apropiada tal como Fmoc-Ser(PEG)-OH o tBoc-Ser(PEG)-OH, en lugar de serina, durante la síntesis en fase sólida de los análogos de la LHRH. Un ejemplo de un derivado de Fmoc-Ser(PEG)-OH se muestra a continuación.



Fmoc–Ser(PEG)–OH

Una regulación del grado de liberación *in vivo* del análogo de LHRH, puede conseguirse variando n y R en el enlace de PEG. En general, a medida que aumenta n, disminuye el grado de liberación del análogo de LHRH, y si R es alquilo, el grado de liberación del análogo de LHRH es menor que el grado de liberación si R es H. En general, a medida que el tamaño de R aumenta, el grado de liberación del análogo de LHRH, o la antida en particular, disminuye la variación de n y R, por tanto, proporciona sustancialmente un control preciso del grado de distribución *in vivo* de la antida cuando se usa como fármaco.

Según estudios recientes, tales como la patente de EE.UU. 5.840.900, el PEG de peso molecular más alto parece ser importante para obtener eficacia terapéutica en ciertos casos. Para la antida, tres conjugados de antida-PEG con agentes de PEGilación que tienen pesos moleculares de 20 kDa o 40 kDa, han sido preparados modificando el procedimiento operatorio de protección-desprotección. En una realización preferida, el grado de PEGilación de la antida, en particular con restos de PEG de peso molecular más alto, se aumenta fijando en primer lugar a la antida una molécula de engarce, tal como glicina y después PEGilando la molécula de engarce unida covalentemente a la antida. El esquema de reacción para preparar una antida PEGilada con un engarce de glicina, se muestra en la Figura 1. El esquema de la Figura 1 puede ser utilizado para preparar, por ejemplo, conjugados tales como antida-glicina-PEG 20k (puede emplearse un PEG ramificado de 20kDa), antida-glicina-mPEG (puede emplearse un mPEG lineal de 20 kDa), y antida-glicina-PEG2 40 k (puede emplearse un PEG ramificado de 40 kDa). Podrá apreciarse por lo expertos en la técnica, que el esquema indicado en la Figura 1 no se limita a antida o engarce de glicina sino que puede aplicarse a otros análogos de LHRH y otras moléculas de engarce.

La molécula de engarce es, de preferencia, una molécula bifuncional pequeña que puede reaccionar rápidamente con el grupo OH del resto de serina de un análogo de LHRH. Esta molécula de engarce es, preferiblemente, una molécula de engarce heterobifuncional, tal como un aminoácido, que forma un éster con un resto de serina de un análogo de LHRH. El segundo grupo funcional de la molécula de engarce sirve de sitio de PEGilación por el agente de PEGilación. El aminoácido, glicina, es la molécula de engarce heterobifuncional preferida según la presente invención. Otra moléculas de engarce adecuadas pueden reconocerse o determinarse con facilidad por los expertos en la técnica.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar los conjugados en forma sustancialmente purificada con objeto de que sean adecuados para emplear como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento, diagnosis o pronóstico de patologías en las que es aconsejable la administración de análogos de LHRH. Tales composiciones farmacéuticas representan otro objeto de la presente invención.

Si el análogo de LHRH es la antida, las patologías anteriormente citadas incluyen endometriosis, fibroides uterinas, cánceres dependientes de hormonas (próstata, mama), mioma uterino, superproducción de LH en mujeres sometidas a fertilización *in vitro* y todos los otros estados patológicos indicados en el documento EP 377.665.

Otras realizaciones y ventajas de la invención serán evidentes en la descripción que sigue.

Una realización de la invención es la administración de una cantidad farmacológicamente activa de los conjugados de la invención a sujetos en riesgo de desarrollar una de las enfermedades anteriormente indicadas, o a sujetos que manifiestan ya tales patologías.

Puede emplearse cualquier vía de administración compatible con el principio activo. La administración preferida es la administración parenteral, tal como inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. La dosis del ingrediente activo que ha de administrarse depende de la base de las prescripciones médicas según la edad, el peso y la respuesta individual del paciente.

La dosis diaria para el paciente, sin tener en cuenta el peso, puede estar entre 0,2 y 20 mg, y la dosis diaria preferible está entre 0,2 y 10 mg.

La composición farmacéutica para administración parenteral puede prepararse en una forma inyectable que comprenda el principio activo y un vehículo adecuado. Vehículos para la administración parenteral son bien conocidos en la técnica y comprenden, por ejemplo, agua, solución salina, solución de Ringer y/o dextrosa.

El vehículo puede contener pequeñas cantidades de excipientes con objeto de mantener la estabilidad e isotonicidad de la preparación farmacéutica.

La preparación de las soluciones citadas puede llevarse a cabo según las modalidades ordinarias.

La invención se describirá ahora por medio de los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de conjugado de antida-PEG

Se disolvió antida (10 mg, 6,3 mmol) en 15 ml de piridina anhidra y la solución resultante se destiló azeotrópicamente, bajo vacío, a 45ºC hasta que quedaron, aproximadamente, 8 ml de piridina. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadió el éster succinimidílico de mPEG carboximetilado (93 mg, 19 mmol, Shearwater

Polymers, Huntsville, AL), y la solución se agitó durante 48 horas, bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Luego se separó la piridina en vacío y se recogió el producto mediante filtración en vacío después de precipitación con éter (50 ml), y se secó en vacío.

El producto (50 mg) obtenido de la etapa anterior, se disolvió en agua desionizada (1,5 ml) y la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 ml. La solución se cargó en una columna de cromatografía de intercambio iónico (CM Sepharose Fast Flow, Pharmacia, Uppsala, Suecia). Los eluyentes fueron agua desionizada y solución de NaCl 50 mM, con un gradiente desde cero a 60% de solución de sal. Se observaron tres picos, siendo el pico medio el del conjugado de antida-PEG deseado, en el que la cadena de PEG está unida a la Ser^4.

Este conjugado se recogió por fraccionamiento y se liofilizó. El producto puso de manifiesto que era muy soluble en agua (>30 mg/ml).

Cinética de hidrólisis del conjugado de antida-PEG

La hidrólisis del conjugado se determinó usando electroforesis capilar (CE). La semivida calculada en estas condiciones es de 5,5 horas según ilustran las Figuras 2 y 3.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un conjugado de un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)-polietilenglicol, que tiene un resto de polietilenglicol (PEG) unido covalentemente a un resto de serina del análogo de LHRH, en el que el análogo de LHRH es un antagonista de LHRH y en el que dicho conjugado es capaz de hidrólisis para liberar dicho análogo de LHRH, en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos dependientes de hormonas.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho resto de PEG está unido covalentemente a dicho resto de serina del análogo de LHRH por medio de una molécula bifuncional de engarce.

3. El uso según la reivindicación 2, en el que dicha molécula bifuncional de engarce es una molécula heterobifuncional de engarce.

4. El uso según la reivindicación 3, en el que dicha molécula bifuncional de engarce forma un éster con dicho resto de serina del análogo de LHRH.

5. El uso según la reivindicación 3, en el que dicha molécula heterobifuncional de engarce es un aminoácido.

6. El uso según la reivindicación 5, en el que dicha molécula heterobifuncional de engarce es glicina.

7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho antagonista de la LHRH es antida.

8. El uso según la reivindicación 7, en el que el medicamento es para tratar endometriosis, fibroides uterinas, cánceres dependientes de hormonas, mioma uterino, superproducción de LH en mujeres sometidas a fertilización *in vitro*.

9. Uso de una composición farmacéutica que comprende un conjugado de análogo de LHRH-PEG según se utiliza según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en calidad de un ingrediente activo y un excipiente o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos dependientes de hormonas.

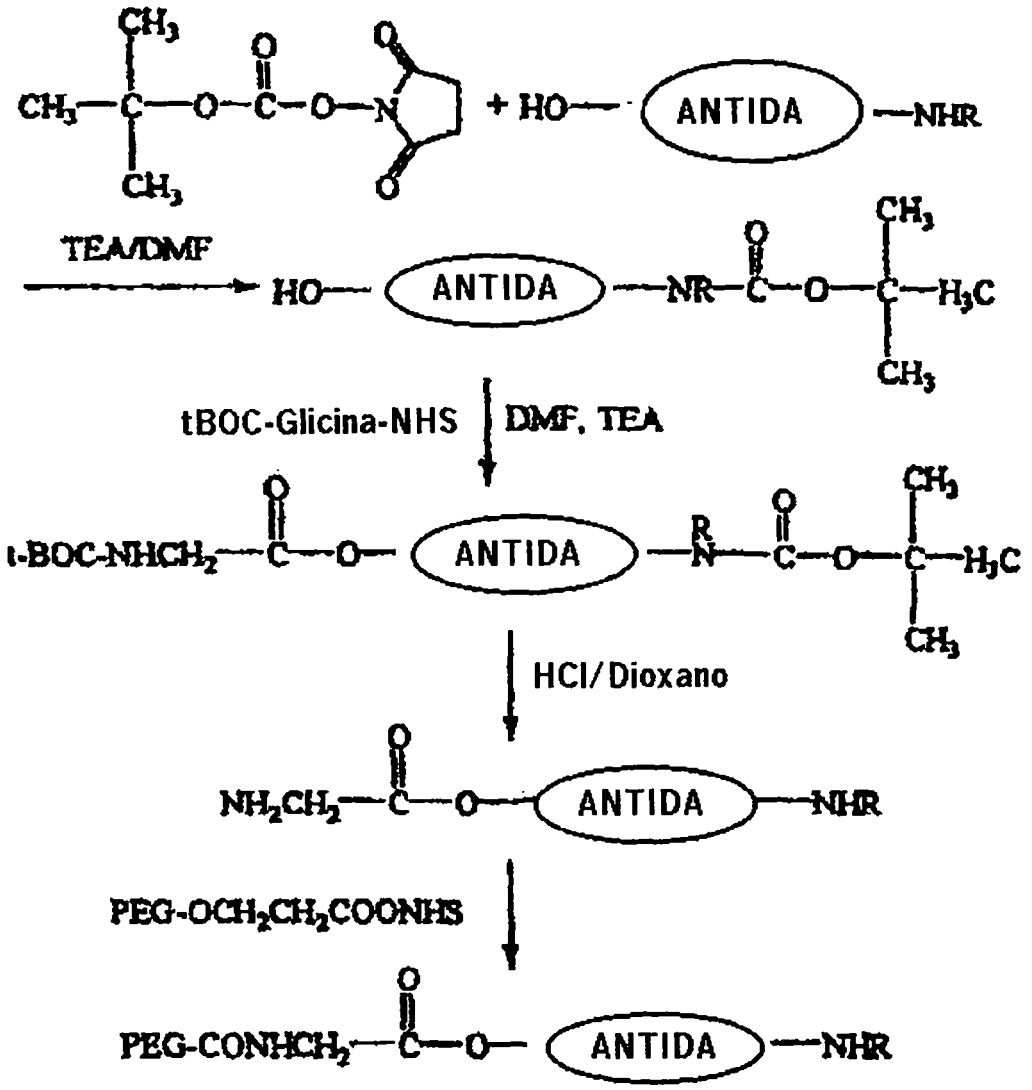

TEA/DMF
tBOC-Glicina-NHS
DMF, TEA
HCl/Dioxano
PEG-OCH2CH2COONHS
ANTIDA
NHR

FIG. 1

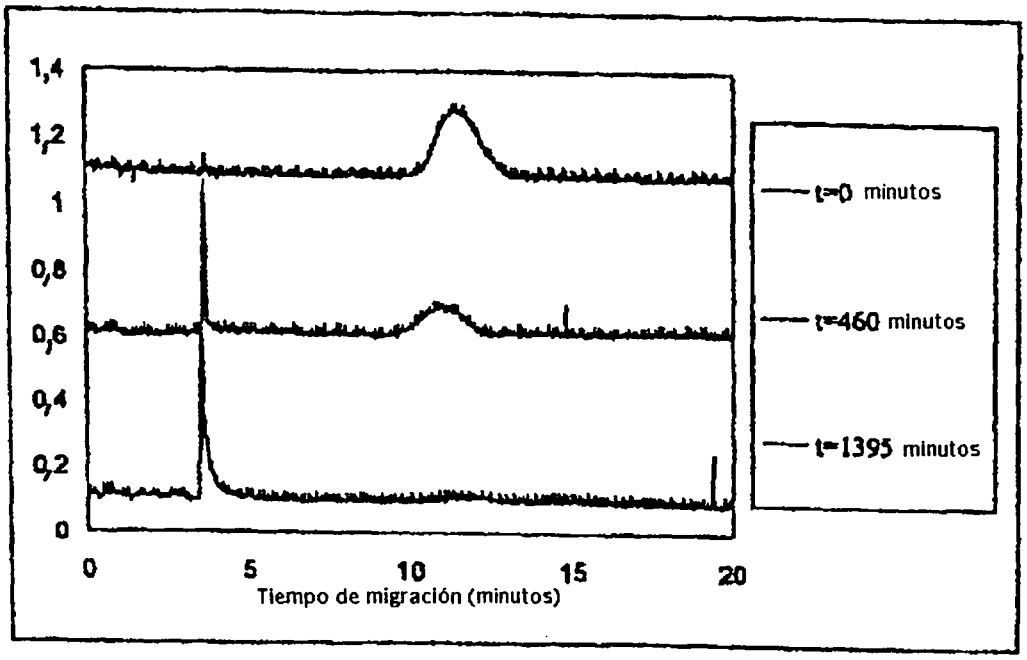

1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0
5
10
15
20
Tiempo de migración (minutos)
t=0 minutos
t=460 minutos
t=1395 minutos

FIG. 2

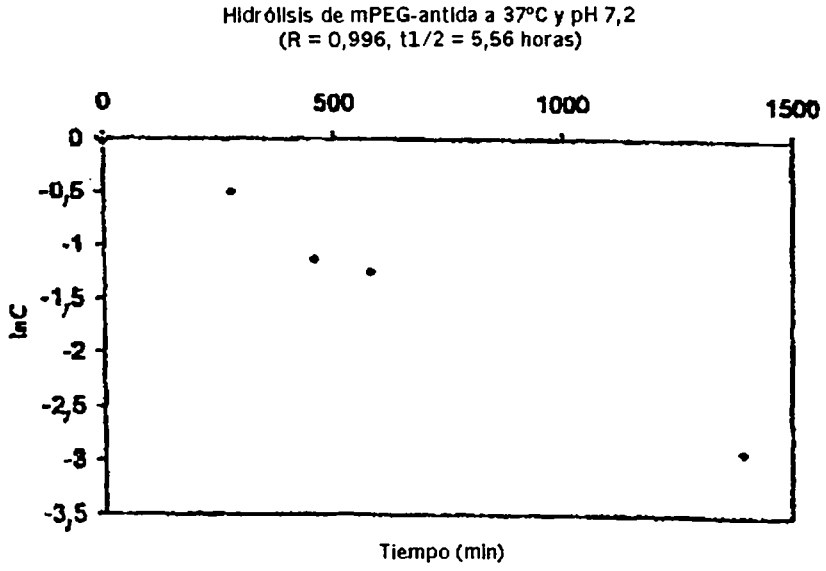

Hidrólisis de mPEG-antida a 37°C y pH 7,2
(R = 0,996, t1/2 = 5,56 horas)
0
500
1000
1500
0
-0,5
-1
-1,5
-2
-2,5
-3
-3,5
ln C
Tiempo (min)

FIG. 3