



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 168**

51 Int. Cl.:

C08L 29/02 (2006.01)

C08L 101/00 (2006.01)

C08L 101/14 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00952029 .7**

86 Fecha de presentación : **10.08.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1226212**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.07.2002**

54 Título: **Composición polimérica para solubilizar fármacos poco solubles en agua y procedimiento para su preparación.**

30 Prioridad: **14.08.1999 KR 99-033500**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Samyang Corporation**
263, Yeonji-dong, Jongro-ku
Seoul 110-725, KR

72 Inventor/es: **Seo, Min-Hyo y**
Choi, In-Ja

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).

DESCRIPCIÓN

Composición polimérica para solubilizar fármacos poco solubles en agua y procedimiento para su preparación.

5 **Ámbito técnico**

La presente invención se refiere a una composición polimérica biodegradable que contiene un copolímero de bloques que tiene un componente de polialquilenglicol hidrófilo y un componente de polímero biodegradable hidrófobo suspendido en un medio de polietilenglicol, y a un método para su preparación. La composición puede solubilizar eficazmente un medicamento hidrófobo y forma una solución que se puede almacenar como una formulación líquida estable. Además, la composición se puede inyectar en el cuerpo sin diluir o como una solución diluida en un medio acuoso y, por lo tanto, es útil para la administración intravenosa de medicamentos pobremente solubles en agua.

15 **Técnica antecedente**

Muchos medicamentos importantes son hidrófobos y tienen solubilidad en agua limitada. Con el fin de alcanzar el efecto terapéutico esperado de tales medicamentos, se requiere normalmente que se administre a un paciente una forma solubilizada del medicamento. Por lo tanto, la solubilización de un medicamento pobremente soluble en agua es la tecnología clave en la preparación de una formulación para la administración oral o parenteral, especialmente intravenosa, del medicamento. Los métodos comunes usados para la solubilización de medicamentos pobremente solubles en agua son: i) disolver el medicamento en un codisolvente de un disolvente orgánico miscible con agua y agua; ii) modificar el medicamento como una sal que pueda ser soluble en agua; iii) formar un complejo del medicamento soluble usando un agente acomplejante; y iv) micelar el medicamento en un medio acuoso con un tensioactivo. (Leon Lachman, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, Philadelphia, 1986).

Los métodos de solubilización que usan tensioactivos sin requerir ningún cambio en la estructura química de un medicamento han sido usados ampliamente para solubilizar diversos medicamentos. Los tensioactivos no iónicos, por ejemplo, ésteres de ácido graso de sorbitán y poli(óxido de etileno) (Tween®) y éteres de alquilo y poli(óxido de etileno) (Brij™ o Myrj™) se usan comúnmente como agentes tensioactivos. La patente europea EP 0645145 describe un método para solubilizar un medicamento pobremente soluble en agua típico, paclitaxel, mediante el uso de Cremophor EL™, un derivado de aceite de ricino y poli(óxido de etileno). El uso de estos tensioactivos, no obstante, está restringido debido a sus efectos secundarios tóxicos, tales como hipersensibilidad, y tienen limitaciones porque su mala capacidad para estabilizar micelas puede producir precipitación del medicamento cuando la solución micelar o se almacena o se mantiene en el lugar durante un periodo de tiempo prolongado.

Se han desarrollado otros métodos de solubilización que usan una micela polimérica, en la que el polímero es un copolímero de dibloques o tribloques que consiste en un derivado de polialquilenglicol hidrófilo y un poliéster alifático o poli(aminoácido) biodegradable hidrófobo (véanse las patentes de Estados Unidos 5.449.513 y 5.429.826). No obstante, los derivados de poli(aminoácido) u otros polímeros reticulados usados en la formación de micelas poliméricas no pueden ser hidrolizados o degradados en el cuerpo, lo que puede producir reacciones inmunes indeseadas.

X. Zang *et al.* informaron de que una micela polimérica preparada con un copolímero de dibloques de poli(ácido láctico) y monometoxipolietilenglicol era útil como vehículo de paclitaxel. (X. Zang *et al.*, Int. J. Pharm. 132 (1996) 195-206), y Shin *et al.* describen un método de solubilización para indometacina que usa un copolímero de dibloques de polietilenglicol y policaprolactona (I. Gyun Shin *et al.*, J. Contr. Rel., 51(1998), 13-22). En estos métodos, se incorpora un medicamento pobremente soluble en agua en una micela polimérica, en la que los polímeros son biocompatibles y biodegradables. Según sus métodos, se disuelven juntos un medicamento y un copolímero de bloques en un disolvente orgánico, especialmente en un disolvente orgánico miscible con agua, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida. Las micelas poliméricas se preparan dializando la solución en agua primero y después liofilizando la solución micelar acuosa. Por otra parte, se prepara una solución de un polímero y medicamento en un disolvente orgánico miscible con agua, acetonitrilo. El disolvente orgánico se evapora lentamente para dar una matriz de medicamento-polímero homogénea y la matriz se dispersa después en un medio acuoso a alrededor de 60°C para formar las micelas poliméricas.

Como se describe anteriormente, un método de solubilización convencional para un medicamento pobremente soluble en agua usando micelas poliméricas emplea etapas complicadas que incluyen la formación de una solución micelar polimérica acuosa que contiene un medicamento pobremente soluble en agua seguido por la preparación de un polvo liofilizado. Además, el producto en polvo debe ser reconstituido después cuando se usa en un hospital u otro escenario y no es posible almacenar el producto en una solución acuosa debido al componente hidrolizable y biodegradable en el polímero. Otra desventaja es que este método no puede ser aplicado a un polímero que tenga una temperatura de fusión por debajo de alrededor de 50°C.

Descripción de la invención

La presente invención crea una composición capaz de formar una micela en fluidos corporales o en un medio acuoso y que puede ser inyectada en el cuerpo en forma pura o sin diluir o en forma diluida como una solución acuosa.

La presente invención también crea una composición capaz de solubilizar un medicamento pobremente soluble en agua y un método para su preparación.

La composición de la presente invención comprende un copolímero de bloques de un bloque de polialquilenglicol hidrófilo y un bloque de polímero biodegradable hidrófobo dispersado o suspendido en una matriz de polietilenglicol o sus derivados. El término polietilenglicol o PEG, como se usa en esta invención, también se considerará que incluye derivados de PEG, a menos que se declare específicamente de otro modo. Tales derivados serán descritos más específicamente en la descripción que sigue. Puesto que sólo el bloque de componente hidrófilo, no el bloque de componente hidrófobo, del copolímero tiene una afinidad o atracción por la matriz de polietilenglicol, el copolímero de bloques forma una estructura de núcleo-concha en la que el bloque de polímero biodegradable hidrófobo ocupa el núcleo interior y el bloque de polialquilenglicol hidrófilo forma la concha exterior en el medio de polietilenglicol.

Preferentemente, el contenido de copolímero de bloques en la composición de la invención está dentro del intervalo de 5~95% en peso, y más preferentemente en el intervalo de 10~50% en peso, y el contenido del polietilenglicol soluble en agua está dentro del intervalo de 5~95% en peso, y más preferentemente 50~90% en peso. En una composición que contenga un medicamento pobremente soluble en agua, el contenido de medicamento está preferentemente dentro del intervalo de 0,1~50% en peso, y más preferentemente 5-30% en peso, basado en el peso del copolímero de bloques.

En la composición de la presente invención se puede añadir un disolvente orgánico miscible con agua y biocompatible para facilitar la mejor solubilidad de un medicamento. La cantidad añadida del disolvente orgánico depende de la solubilidad de un medicamento, y el contenido preferido de disolvente es menor que 50% en peso, basado en la cantidad de polietilenglicol o sus derivados. La presente invención se describe en detalle a continuación en ésta.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se dirige a una composición que contiene un copolímero de bloques anfifílico que tiene un componente de polialquilenglicol hidrófilo y un componente de polímero biodegradable hidrófobo dispersado o suspendido en un medio de polietilenglicol, y a un método para su preparación.

La composición combinada de copolímero de bloques y polietilenglicol es un líquido que es autoestable durante extensos periodos de tiempo. La porción de copolímero de bloques de tales composiciones tiene una estructura de núcleo-concha en el medio de polietilenglicol, en la que el bloque de polímero biodegradable hidrófobo ocupa el núcleo interior y el bloque de polialquilenglicol hidrófilo forma la concha exterior en la matriz o medio de polietilenglicol soluble en agua. Cuando se administra, el polietilenglicol funciona como dispersante para facilitar la solubilidad en agua y la porción de copolímero de bloques de la composición forma una estructura micelar en los fluidos corporales o en un medio acuoso. Cuando se añade un medicamento a la composición de copolímero de bloques y polietilenglicol, el medicamento pobremente soluble en agua está contenido dentro del núcleo hidrófobo interior. De acuerdo con esto, una formulación farmacéutica que contenga la composición de polímero de la presente invención y un medicamento pobremente soluble en agua se puede almacenar como una formulación líquida estable sin degradación del bloque de polímero biodegradable. La formulación es capaz de solubilizar eficazmente un medicamento pobremente soluble en agua en un fluido corporal o en un medio acuoso formando una micela, en la que el medicamento está atrapado en el núcleo de la micela.

En resumen, la presente invención es una combinación de un copolímero de bloques, como se define en esta invención, suspendido en un medio de polietilenglicol que es un líquido. El copolímero de bloques anfifílico de la presente invención comprende un componente de polialquilenglicol hidrófilo y un componente de polímero biodegradable hidrófobo. Cuando se coloca en un ambiente acuoso, tal como fluidos corporales, o se formula como una suspensión, sirope o similar, el medio de polietilenglicol facilita la dispersión del copolímero de bloques que forma una micela polimérica en el medio acuoso. Cuando se añade a la composición un medicamento pobremente soluble en agua y se coloca en un ambiente acuoso, se solubiliza el medicamento, incorporando el medicamento en el núcleo interior de la micela.

El polialquilenglicol apropiado para el componente hidrófilo en el copolímero de bloques de la presente invención es un miembro seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, monoalcoxipolietilenglicol o monoaciloxipolietilenglicol, en los que el peso molecular del polialquilenglicol está preferentemente dentro del intervalo de 200~20.000 daltones, y más preferentemente dentro del intervalo de 1.000~15.000 daltones. El contenido del componente hidrófilo está dentro del intervalo de 40~80% en peso, preferentemente 40~70% en peso, basado en el peso total del copolímero de bloques.

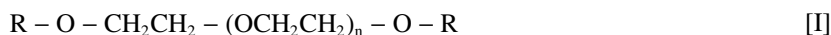
El componente de polímero biodegradable hidrófobo del copolímero de la presente invención es un miembro seleccionado del grupo que consiste en polilactidas, policaprolactona, copolímeros de lactida y glicolida, copolímeros de lactida y caprolactona, copolímeros de lactida y 1,4-dioxan-2-ona, poliésteres, polianhídridos, polifosfazinas, poliaminoácidos y policarbonatos. Preferentemente, el componente de polímero biodegradable hidrófobo del copolímero de la presente invención es un miembro seleccionado del grupo que consiste en polilactida, policaprolactona, un

copolímero de lactida y glicolida, un copolímero de lactida y caprolactona, y un copolímero de lactida y 1,4-dioxan-2-ona. El peso molecular del componente de polímero biodegradable hidrófobo está preferentemente dentro del intervalo de 500~20.000 dáltones, y más preferentemente dentro del intervalo de 1.000~10.000 dáltones.

5 El copolímero de bloques anfífilico de la presente invención puede ser un copolímero de dibloques de tipo AB, o de tribloques de tipo ABA o BAB que comprende un componente (A) del bloque A de polialquilenglicol hidrófilo y un componente (B) del bloque B de polímero biodegradable hidrófobo, que forma una micela en un medio acuoso y se disuelve o mezcla homogéneamente en un medio de polietilenglicol.

10 Los copolímeros de bloques anfífilicos se pueden preparar según métodos descritos en las patentes de Estados Unidos 5.683.723 y 5.702.717, incorporadas completamente por la presente por referencia. Por ejemplo, se pueden preparar vía polimerización en masa por apertura de anillo de uno de los monómeros de éster cíclico, tal como lactida, glicolida, o 1,4-dioxan-2-ona con monometoxipolietilenglicol (mPEG) o polietilenglicol (PEG) en presencia de octoato estannoso como catalizador a 80~130°C. Cuando se usa 1,4-dioxan-2-ona como monómero, la temperatura de reacción preferible es 80~110°C. Cuando se usa un copolímero de 1,4-dioxan-2-ona y lactida, el monómero de 1,4-dioxan-2-ona se hace reaccionar primero con mPEG o PEG a 100~130°C, después se añade lentamente el monómero de lactida para aumentar el grado de polimerización de la 1,4-dioxan-2-ona. Puesto que la conversión del monómero de 1,4-dioxan-2-ona es 50~60%, la cantidad añadida de este monómero debería ser mayor que la cantidad calculada cuando se añaden juntos los dos monómeros, 1,4-dioxan-2-ona y lactida. El producto de copolímero de bloques se disuelve en diclorometano o acetona, se precipita en dietil-éter, hexano, pentano o heptano, seguido por secado.

25 El polietilenglicol o sus derivados usados como medio de dispersión para la composición de la presente invención son polímeros solubles en agua que tienen alta atracción por el componente hidrófilo del copolímero de bloques. Preferentemente, el polietilenglicol, o un derivado apropiado del mismo, tiene una temperatura de fusión por debajo de alrededor de 70°C, y un peso molecular de 200~10.000 dáltones. El polietilenglicol, incluyendo sus derivados, se puede representar por la fórmula I:



30 en la que R es hidrógeno, alquilo de C₁~C₄, bencilo o acilo; y n es un número entero de 3~220.

Ejemplos de alquilo de C₁~C₄ en la fórmula I incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo y el grupo acilo incluye grupos formilo, acetilo o benzoilo.

35 Cuando se prepara una composición farmacéutica para inyección IV o IM, se prefiere un polietilenglicol que tenga un peso molecular de 200 hasta 1.000 dáltones y que se pueda disolver en minutos en un medio acuoso. Cuando se prepara una composición farmacéutica para usos oral, oftálmico o externo, tal como un parche o pomada, se prefiere un polietilenglicol que tenga un peso molecular de 1.000 hasta 10.000 dáltones y que se pueda disolver lentamente en un medio acuoso. También se puede utilizar cualquier mezcla de polietilenglicoles que tenga un peso molecular promedio ponderal dentro de los intervalos anteriormente declarados.

45 Las composiciones de la presente invención son especialmente útiles para administrar medicamentos pobremente solubles en agua que tengan solubilidades menores que 10 mg/ml. Ejemplos de los medicamentos hidrófobos incluyen agentes anticancerosos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antieméticos, agentes antihipertensivos, hormonas sexuales, y esteroides. Ejemplos típicos de los medicamentos hidrófobos son: agentes anticancerosos tales como paclitaxel, camptotecina, doxorubicina, daunomicina, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina, metotrexato, y etopósido; agentes antiinflamatorios tales como indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, piroxicam, tenoxicam, naproxeno, aspirina y acetaminofeno; agentes antifúngicos tales como itraconazol, ketoconazol y anfotericina; hormonas sexuales tales como testosterona, estrógeno, progesterona, y estradiol; esteroides tales como tales como dexametasona, prednisolona y triamcinolona; agentes antihipertensivos tales como captopril, ramipril, terazosina, minoxidil y prazosina; antieméticos tales como ondansetron y granisetron; antibióticos tales como metronidazol y ácido fusídico; ciclosporina y ácido bifenil dimetil dicarboxílico.

55 Se puede añadir a la composición un disolvente orgánico, que no sea componente esencial en la composición de la presente invención, para facilitar mejor solubilidad de un medicamento y aumentar la eficiencia de carga dentro de una micela. El disolvente orgánico empleado en la composición es un disolvente polar que es inofensivo para el cuerpo y miscible con agua y polietilenglicol. Ejemplos de disolventes orgánicos apropiados incluyen etanol, ácido acético, ácido láctico, ácido glicólico, N-metil-2-pirrolidona, alcohol bencílico, glicerina, N,N-dimetil-acetamida, propilenglicol, dimetilamina y sus mezclas.

60 La composición de la presente invención se puede preparar dispersando el copolímero de bloques anfífilico en el polietilenglicol o sus derivados mediante uno o más de los siguientes métodos. La composición se puede preparar primero sin la presencia del medicamento o la composición se puede preparar con la incorporación simultánea del medicamento.

Dependiendo de la solubilidad de un medicamento hidrófobo en polietilenglicol o sus derivados, la composición que contiene un medicamento hidrófobo o pobremente soluble en agua se prepara por varios métodos como sigue:

(1) *Calentamiento*: Cuando un medicamento pobremente soluble en agua sea soluble en polietilenglicol, el medicamento y el copolímero de bloques se mezclan con polietilenglicol y se agitan a 30~100°C para formar una solución. La solución se enfría después hasta temperatura ambiente y se obtiene una composición líquida homogénea con el medicamento incorporado.

(2) *Añadir un disolvente orgánico*: Cuando un medicamento pobremente soluble en agua no sea fácilmente soluble en polietilenglicol, el medicamento y el copolímero de bloques se mezclan con polietilenglicol y se agitan mientras se calienta. Se añade un disolvente orgánico a la mezcla hasta que el medicamento y el copolímero de bloques se disuelvan y formen una solución transparente. La solución se enfría después hasta temperatura ambiente y se obtiene una composición líquida homogénea con el medicamento incorporado.

(3) *Evaporación del disolvente*: Cuando un medicamento pobremente soluble en agua sea prácticamente insoluble en polietilenglicol, el medicamento, el copolímero de bloques y el polietilenglicol se disuelven juntos en un disolvente orgánico que tenga una temperatura de ebullición menor que 100°C, tal como etanol, metanol, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo o acetona. El disolvente orgánico se evapora después calentando y/o bajo vacío para dar una composición en la que el copolímero de bloques incorporado con un medicamento está homogéneamente dispersado en el polietilenglicol.

La composición de la presente invención, que se dispersa fácilmente en un medio acuoso, es capaz de solubilizar en agua un medicamento pobremente soluble en agua y se puede formular como: una formulación oral tal como líquido y cápsula; una formulación transdérmica tal como una pomada o parche; y un fluido para inyección para administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. Cuando la composición se administra por inyección, se puede disolver en un medio apropiado para inyección, por ejemplo, solución salina o DW5, antes del uso, o se puede inyectar sin disolución. Para administración distinta de inyección, por ejemplo, vía oral, la composición se formula con aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, manitol, sorbitol, hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.

La composición de la presente invención que, en un medio acuoso, forma una micela polimérica, es especialmente apropiada para la inyección intravenosa de un agente anticanceroso pobremente soluble en agua tal como paclitaxel.

La composición de la presente invención también se puede usar como un vehículo para cualquier otra sustancia pobremente soluble en agua en el cuerpo así como para medicamentos pobremente solubles en agua.

Aunque los siguientes ejemplos se dan con el fin de ilustrar ciertos aspectos de la presente invención, no se deben interpretar como que limitan el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PLA (Pm: 2.000-1.850 dáltones)

Se añadió una combinación de 20 g de monometoxipolietilenglicol (mPEG, peso molecular (Pm): 2.000) y 19 g de D,L-lactida recristalizada en acetato de etilo a un matraz de 100 ml, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico. Se añadieron al matraz 24,5 mg de octoato estannoso en 3 ml de tolueno y se evaporó el tolueno a una temperatura elevada de 120°C bajo vacío. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 120°C bajo vacío (3,333 kPa). El producto resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se disolvió en diclorometano. La solución se vertió en éter anhidro frío (4°C) para precipitar el polímero de dibloques que se formó. El copolímero de dibloques de mPEG-PLA (Pm: 2.000-1.850 dáltones) se purificó repitiendo dos veces el procedimiento de disolución-precipitación. (Rendimiento: 37 g, 95%).

Ejemplo 2

Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PLA (Pm: 2.000-1.240 dáltones)

Se preparó un copolímero de dibloques por el mismo método que en el ejemplo 1 usando 20 g de mPEG (Pm: 2.000), 12,5 g de D,L-lactida (Pm: 1.240) y 20 mg de octoato estannoso para formar un copolímero de dibloques de mPEG-PLA (Pm: 2.000-1.240 dáltones). (Rendimiento: 30 g, 92%).

Ejemplo 3

Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PLA (Pm: 5.000-3.790 dáltones)

Se preparó un copolímero de dibloques por el mismo método que en el ejemplo 1 usando 25 g de mPEG (Pm: 5.000), 19 g de D,L-lactida (Pm: 3.790) y 10 mg de octoato estannoso para formar un copolímero de dibloques de mPEG-PLA (Pm: 5.000-3.790 dáltones). (Rendimiento: 42 g, 96%).

ES 2 269 168 T3

Ejemplo 4

Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PLGA (Pm: 2.000-1.720 dáltones, LA/GA=7:3)

- 5 Se preparó un copolímero de dibloques por el mismo método que en el ejemplo 1 usando 20 g de mPEG (Pm: 2.000), 12,5 g de D,L-lactida, 4,5 g de glicolida (GA) y 20 mg de octoato estannoso para formar un copolímero de dibloques de mPEG-PLGA (Pm: 2.000-1.720 dáltones, relación molar de LA/GA=7:3). (Rendimiento: 35,5 g, 96%).

Ejemplo 5

- 10 *Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PDO (Pm: 2.000-1.190 dáltones)*

- 15 Se preparó un copolímero de dibloques por el mismo método que en el ejemplo 1 usando 20 g de mPEG (Pm: 2.000), 12 g de 1,4-dioxan-2-ona y 20 mg de octoato estannoso para formar un copolímero de dibloques de mPEG-PDO (Pm: 2.000-1.190 dáltones). (Rendimiento: 28,2 g, 88%).

Ejemplo 6

- 20 *Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PLDO (Pm: 2.000-1.400 dáltones, LA/DO=7:3)*

- 25 Se preparó un copolímero de dibloques por el mismo método que en el ejemplo 1 usando 20 g de mPEG (Pm: 2.000), 11 g de D,L-lactida (LA), 3,4 g de 1,4-dioxan-2-ona (DO) y 20 mg de octoato estannoso para formar un copolímero de dibloques de mPEG-PLDO (Pm: 2.000-1.400 dáltones, relación molar de LA/DO=7:3). (Rendimiento: 33 g, 95%).

Ejemplo 7

Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PLDO (Pm: 5.000-2.900 dáltones, LA/DO=7:3)

- 30 Se preparó un copolímero de dibloques por el mismo método que en el ejemplo 1 usando 25 g de mPEG (Pm: 5.000), 11 g de D,L-lactida, 3,4 g de 1,4-dioxan-2-ona y 10 mg de octoato estannoso para formar un copolímero de dibloques de mPEG-PLDO (Pm: 5.000-2.900 dáltones, relación molar de LA/DO=7:3). (Rendimiento: 38 g, 96%).

Ejemplo 8

- 35 *Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PLDO (Pm: 5.000-4.880 dáltones, LA/DO=5:5)*

- 40 Se preparó un copolímero de dibloques por el mismo método que en el ejemplo 1 usando 25 g de mPEG (Pm: 5.000), 14,4 g de D,L-lactida (LA), 10,2 g de 1,4-dioxan-2-ona (DO) y 10 mg de octoato estannoso para formar un copolímero de dibloques de mPEG-PLDO (Pm: 5.000-4.880 dáltones, relación molar de LA/DO=5:5). (Rendimiento: 46 g, 93%).

Ejemplo 9

- 45 *Preparación de copolímero de dibloques de mPEG-PCL (Pm: 2.000-1.720 dáltones)*

- 50 Se preparó un copolímero de dibloques por el mismo método que en el ejemplo 1 usando 20 g de mPEG (Pm: 2.000), 17 g de caprolactona (CL) y 20 mg de octoato estannoso para formar un copolímero de dibloques de mPEG-PCL (Pm: 2.000-1.720 dáltones). (Rendimiento: 36 g, 97%).

Ejemplo 10

Preparación de copolímero de tribloques de mPEG-PLA-mPEG

- 55 Una solución de 10 g (2,6 mmol) del copolímero de dibloques preparado en el ejemplo 1 y 210 mg (1,36 mmol) de cloruro de succinilo disueltos en 50 ml de tolueno se añadió a un matraz de 100 ml, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico. La solución se puso a reflujo durante 6 horas a 110~130°C y, después, se evaporó el tolueno a 120°C bajo vacío. El producto se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó en hexano para separar el polímero. El polímero se disolvió en diclorometano, se precipitó en éter anhidro frío y se secó bajo vacío (40°C, 133,3 Pa).
60 (Rendimiento: 9,7 g, 96%).

Ejemplo 11

Preparación de copolímero de tribloques de mPEG-PLDO-mPEG

- 65 Se preparó un copolímero de tribloques por el mismo método que en el ejemplo 10 usando 10 g (2,94 mmol) del copolímero de dibloques preparado en el ejemplo 6 y 250 mg (1,48 mmol) de diisocianato de hexametileno. (Rendimiento: 10,2 g, 99%).

ES 2 269 168 T3

Ejemplo 12

Solubilización de un medicamento pobremente soluble en agua

5 Se prepararon composiciones poliméricas líquidas usando los copolímeros de bloques preparados en los ejemplos 1-11, medicamentos pobremente solubles en agua, polietilenglicol y disolventes orgánicos, cuando sea aplicable, por los siguientes métodos:

10 (1) *Calentamiento*: (Método C) Un copolímero de bloques preparado en los ejemplos 1-11 y un medicamento pobremente soluble en agua se mezclaron en polietilenglicol y se agitaron a 80°C para dar una solución. La solución se enfrió después hasta temperatura ambiente y se obtuvo una composición líquida homogénea.

15 (2) *Añadir disolvente orgánico*: (Método A) Un copolímero de bloques preparado en los ejemplos 1-11 y un medicamento pobremente soluble en agua se añadieron a una solución de un disolvente orgánico y polietilenglicol y se agitaron a 80°C para dar una solución. La solución se enfrió después hasta temperatura ambiente y se obtuvo una composición líquida homogénea.

20 (3) *Evaporación de disolvente*: (Método D) Un copolímero de bloques preparado en los ejemplos 1-11, un medicamento pobremente soluble en agua y polietilenglicol se disolvieron en un disolvente orgánico y el disolvente se evaporó a 40~60°C bajo flujo de nitrógeno. Se obtuvo una solución homogénea.

Se prepararon composiciones comparativas sin los copolímeros de bloques por los mismos métodos descritos anteriormente.

25 Las composiciones preparadas por los anteriores métodos se muestran en la tabla 1. El copolímero de bloques usado está designado por la fórmula del bloque, el peso molecular de cada bloque y la cantidad de copolímero de bloques usada. El medicamento pobremente soluble en agua se lista junto con la cantidad usada. El polímero de PEG hidrófilo se lista por peso molecular y cantidad usada. La columna "Disolvente" es aplicable al Método A y lista el disolvente y la cantidad usada. Finalmente, la columna de "Método" lista el método usado y, cuando se usa el Método D, lista el disolvente que se evaporó.

TABLA

Composiciones que contienen medicamentos pobremente solubles en agua

35

40

45

50

55

60

65

N°	Copolímero de bloques	Medicamento	Polímero hidrófilo	Disolvente	Método*
1	mPEG-PLA (2.000-1.850) 270 mg	Indometacina 30 mg	PEG 400 500 mg	-	C
2	mPEG-PLA (2.000-1.850) 285 mg	Indometacina 15 mg	PEG 400 500 mg	-	C
3	mPEG-PLA (2.000-1.850) 240 mg	Indometacina 60 mg	PEG 400 500 mg	-	C
4	mPEG-PLA (2.000-1.850) 270 mg	Paclitaxel 30 mg	PEG 600 400 mg	Etanol 100 mg	A
5	mPEG-PLGA (2.000-1.720, LA/GA=7/3) 270 mg	Ciclosporina A 30 mg	PEG 300 900 mg	Ácido acético 100 mg	A
6	mPEG-PLA (2.000-1.850) 270 mg	Dexametasona 30 mg	dimetoxiPEG 400 1300 mg	N-metil-2- pirrolidona 400 mg	A
7	mPEG-PLA (5.000-3.790) 270 mg	Doxorubicina 30 mg	DiacetilPEG 600 600 mg	Glicerina 400 mg	A
8	mPEG-PLDO (2.000-1.400, LA/DO=7/3) 90 mg	Paclitaxel 10 mg	PEG 600 200 mg	-	C

ES 2 269 168 T3

Nº	Copolímero de bloques	Medicamento	Polímero hidrófilo	Disolvente	Método*
9	mPEG-PLDO (5.000-4.880, LA/DO=5/5) 90 mg	Camptotecina 10 mg	PEG 400 500 mg	-	D (dicloro- metano)
10	mPEG-PLA (2.000-1.240) 270 mg	Tenoxicam 30 mg	PEG 400 1.000 mg	-	D (dicloro- metano)
11	mPEG-PLA (5.000-3.790) 270 mg	Ácido bifenildimetil- dicarboxílico 30 mg	PEG 400 600 mg	N-metil-2- pirrolidona 400 mg	A
12	mPEG-PLA (2.000-1.850) 270 mg	Testosterona 30 mg	PEG 1.000 800 mg	Etanol 200 mg	A
13	mPEG-PDO (2.000-1.190) 270 mg	Paclitaxel 30 mg	PEG 2.000 800 mg	-	D (acetoni- trilo)
14	mPEG-PCL (2.000-1.720) 270 mg	Ciclosporina A 30 mg	PEG 6.000 800 mg	-	D (etanol)
15	mPEG-PLA-mPEG (2.000-3.700-2.000) 270 mg	Indometacina 30 mg	PEG 8.000 800 mg	-	D (acetoni- trilo)
C1**	-	Indometacina 30 mg	PEG 400 800 mg	-	C
C2**	-	Paclitaxel 30 mg	PEG 400 800 mg	-	A
C3**	-	Paclitaxel 30 mg	PEG 2.000 800 mg	-	D (acetoni- trilo)
C4**	-	Testosterona 30 mg	PEG 8.000 800 mg	-	D (dicloro- metano)
*C: Calentamiento; A: Añadir disolvente orgánico; D: Evaporación de disolvente					
** Composición comparativa					

Solubilidad de las composiciones

En una serie de tubos, conteniendo cada uno una composición listada en la tabla 1, se añadió 1,0 ml de agua destilada. Las mezclas resultantes se sacudieron a mano para facilitar la formación de micelas por la disolución de la composición polimérica líquida en el medio acuoso. La mezcla se ultracentrifugó (10.000 ges) después durante 20 minutos. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de jeringa de PVDF de 0,22 μ m. El filtrado se ensayó por HPLC para determinar el contenido de medicamento incorporado en las micelas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

ES 2 269 168 T3

TABLA 2

Eficiencia de carga y solubilidad

N°	Eficiencia de carga*(%)	Solubilidad (mg/ml)
1	100	30
2	100	15
3	100	60
4	100	30
5	100	30
6	100	30
7	100	30
8	100	10
9	100	10
10	100	30
11	100	30
12	100	30
13	100	30
14	100	30
15	100	30
C1**	-	0,001
C2**	-	0,008
C3**	-	0,010
C4**	-	0,002
* Eficiencia de carga (%) = medicamento solubilizado (g)/medicamento añadido (g) x 100, donde el medicamento solubilizado se ensaya por HPLC ** Composición comparativa		

Los resultados mostrados en la tabla 2 indican que las composiciones preparadas según la presente invención aumentan significativamente la solubilidad de un medicamento hidrófobo comparadas con las composiciones que no contienen copolímeros de bloques. También se prepararon composiciones comparativas que contienen un copolímero de bloques que tiene un componente de polialquilenglicol hidrófilo y un componente de polímero biodegradable hidrófobo y un medicamento hidrófobo, pero no PEG, pero no lograron formar soluciones.

Por lo tanto, lo anterior muestra claramente que la composición según la presente invención puede solubilizar eficazmente un medicamento hidrófobo y forma una solución. Aunque no demostrado específicamente, tales soluciones se pueden almacenar como una formulación líquida estable. Además, la composición se puede inyectar en el cuerpo sin diluir o como solución diluida en un medio acuoso y, por lo tanto, es útil para la administración intravenosa de medicamentos pobremente solubles en agua.

Aunque la invención ha sido descrita con respecto a las anteriores realizaciones específicas, debería reconocerse que se pueden hacer diversas modificaciones y cambios a la invención por los expertos en la técnica que también entran dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición capaz de formar una micela polimérica en un fluido corporal o en un medio acuoso, dicha composición comprende un copolímero de bloques anfifílico que tiene un componente de bloque A de polialquilenglicol hidrófilo y un componente de bloque B de polímero biodegradable hidrófobo contenido en un medio de polietilenglicol.

10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el copolímero de bloques está dentro del intervalo de 5 hasta 95% en peso, y el medio de polietilenglicol está dentro del intervalo de 5 hasta 95% en peso, basado en el peso total de dicha composición.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que el copolímero de bloques anfifílico se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de dibloques AB, tribloques ABA y tribloques BAB.

15 4. La composición de la reivindicación 3, en la que el copolímero de bloques anfifílico se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de dibloques AB y tribloques ABA.

20 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el componente del bloque A hidrófilo está dentro del intervalo de 40 hasta 80% en peso, basado en el peso total del copolímero de bloques.

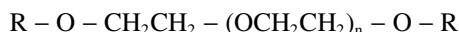
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el componente del bloque A de polialquilenglicol hidrófilo es polietilenglicol o monometoxipolietilenglicol.

25 7. La composición de la reivindicación 6, en la que el polialquilenglicol hidrófilo tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 1.000 hasta 15.000 dáltones.

30 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el componente del bloque B de polímero biodegradable hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en polilactida, copolímero de lactida y glicolida, copolímero de D,L-lactida y glicolida, policaprolactona, polianhídrido, poliortoéster, copolímero de lactida y 1,4-dioxan-2-ona y copolímero de caprolactona y 1,4-dioxan-2-ona.

9. La composición de la reivindicación 8, en la que el polímero biodegradable hidrófobo tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 1.000 hasta 10.000 dáltones.

35 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el polietilenglicol está representado por la fórmula:



40 en la que R es hidrógeno, alquilo de C₁~C₄, bencilo o acilo; y n es un número entero de 3~220.

45 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 200 hasta 10.000 dáltones.

50 12. Una composición polimérica biodegradable que contiene un medicamento hidrófobo capaz de solubilizar dicho medicamento hidrófobo en un ambiente hidrófilo para formar una solución, comprendiendo dicha composición un medicamento hidrófobo físicamente atrapado dentro de, pero no unido covalentemente a, un vehículo del medicamento polimérico biodegradable que comprende un copolímero de bloques anfifílico que tiene un componente de polialquilenglicol hidrófilo y un componente de polímero biodegradable hidrófobo contenido en un medio de polietilenglicol.

55 13. La composición de la reivindicación 12, en la que el medicamento hidrófobo está en el intervalo de 0,1 hasta 50% en peso, basado en el peso total del copolímero de bloques.

14. La composición de la reivindicación 12 o 13, en la que el medicamento hidrófobo tiene una solubilidad menor que 10 mg/ml.

60 15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que el medicamento hidrófobo se selecciona de agentes anticancerosos, agentes antifúngicos, esteroides, agentes antiinflamatorios, hormonas sexuales, inmunosupresores, agentes antivirales, anestésicos, antieméticos y agentes antihistamínicos.

65 16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que el medicamento hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, camptotecina, doxorubicina, cisplatino, 5-fluorouracilo, ciclosporina A, anfotericina B, itraconazol, ketoconazol, indometacina, testosterona, estradiol, dexametasona, prednisolona y acetónido de triamcinolona.

ES 2 269 168 T3

17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, que comprende además un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, ácido acético, ácido láctico, ácido glicólico, N-metil-2-pirrolidona, alcohol bencílico, glicerina, N,N-dimetil-acetamida, propilenglicol, dimetilamina y sus mezclas.

5 18. Un método para preparar una composición de micela polimérica biodegradable que contiene medicamento hidrófobo capaz de solubilizar dicho medicamento hidrófobo en un ambiente hidrófilo para formar una solución, que comprende las etapas de:

10 1) preparar una mezcla que contiene un copolímero de bloques anfifílico que tiene un componente de polialquilenglicol hidrófilo y un componente de polímero biodegradable hidrófobo, un medicamento hidrófobo y un polietilenglicol;

2) someter la mezcla resultante a una etapa que se selecciona del grupo que consiste en:

15 (a) agitar a 30 hasta 100°C;

(b) agitar a 30 hasta 100°C mientras se añade un disolvente orgánico en dicha mezcla; y

20 (c) disolver dicha mezcla en un disolvente orgánico seguido por evaporar el disolvente.

25

30

35

40

45

50

55

60

65