



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 304**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

C08G 81/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03739446 .7**

86 Fecha de presentación : **24.01.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1474110**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54

Título: **Medicamentos de liberación prolongada con nuevos vehículos conjugados.**

30

Prioridad: **16.02.2002 DE 102 06 517**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73

Titular/es: **GELITA AG.**
Uferstrasse 7
69412 Eberbach, DE

72

Inventor/es: **Reich, Gabriele y**
Köhler, Berthold

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 289 304 T3

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

Medicamentos de liberación prolongada con nuevos vehículos conjugados.

5 La invención se refiere a un medicamento de liberación prolongada que tiene un principio activo farmacológico y un portador, particularmente a un medicamento de liberación prolongada para administración parenteral, a materiales portadores para medicamentos de liberación prolongada y a un procedimiento para la producción de estos materiales portadores.

10 Los medicamentos de liberación prolongada, particularmente aquellos que pueden ser administrados parenteralmente o bien oralmente, se vuelven cada vez más importantes debido a que no solamente permiten la liberación controlada de los ingredientes activos incluidos en el portador durante un período más prolongado, y de esta manera un nivel en sangre uniforme del principio activo en el cuerpo, sino que además permiten el uso selectivo de los ingredientes activos y proporcionan protección para ingredientes activos inestables.

15 Los materiales portadores que ya han sido empleados son un gran número de diferentes polímeros biodegradables, particularmente poliésteres tales como, por ejemplo, polilactidas y polipéptidos, estando todos los sistemas asociados a desventajas considerables.

20 De esta manera, R. Mank *et al.* describen en *Pharmazie* (1991), páginas 9 a 18, "Parenterale Depotarzneiformen auf der Basis von biologisch abbaubaren Polymeren", diversos materiales de partida, los cuales son posibles en principio para producir materiales portadores para medicamentos de liberación prolongada, particularmente poliésteres y polipéptidos. Posteriormente, diversos estudios, por ejemplo L. Meinel *et al.*, *Journal of Controlled Release* 70 (2001), páginas 193 a 202, "Stabilizing insuline-like growth factor-I in poly (D, L-lactide-co-glycolide) microspheres", han descrito el uso de poliésteres como material portador para principios farmacéuticos activos.

25 El estudio de Y.S. Nam y T.G. Park, *J. Microencapsulation* 16 (1999), páginas 625 a 637, "Protein loaded biodegradable microspheres based on PLGA-protein bioconjugates" se basa igualmente en poli (D,L-lactida-co-glicolidas) y, en este caso, se acopla químicamente un principio activo prototipo (lisozima) a la polilactida.

30 J. K. Li *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86 (1997), páginas 891 a 895, "A Novel Biodegradable System Based on Gelatin Nanoparticles and Poly (lactide-co-glycolic acid) microspheres for Protein and Peptide Drug Delivery" utilizan mezclas de gelatina-PLGA. Otra publicación, específicamente WO 94/15587, utiliza conjugados moleculares iónicos de poliésteres biodegradables y polipéptidos biológicamente activos.

35 Un ejemplo adicional que puede ser finalmente mencionado es la publicación de A. Kosasih *et al.* en *International Journal of Pharmaceutics* 204 (2000), páginas 81 a 89, "Characterization and *in vitro* release of methotrexate from gelatin/methotrexate conjugates formed using different preparation variables", en la que se utilizan conjugados de gelatina/metotrexato para producir medicamentos de liberación prolongada.

40 Los polipéptidos son un material adecuado *per se* como portadores biodegradables, pero generalmente su velocidad de disolución es claramente demasiado alta, de modo que después de administración parenteral no proporcionan suficiente protección contra la degradación proteolítica, o con la administración oral ocurre una liberación casi instantánea de los principios activos. Particularmente los principios activos peptídicos, no pueden llevarse de manera segura a través del tracto gastrointestinal mediante materiales portadores polipeptídicos, debido a que el ambiente ácido en el estómago conduce a una rápida descomposición hidrolítica del material portador y del principio activo.

45 En consecuencia, los polímeros insolubles, por ejemplo, polilactidas, se han preferido en la bibliografía como poliésteres, los cuales se degradan de manera considerablemente más lenta en un medio acuoso.

50 Sin embargo, la biodegradación de polilactidas en solución acuosa produce protones, los cuales pueden afectar de manera adversa la estabilidad de los principios activos farmacológicos y, particularmente, pueden conducir a degradación de los mismos o a su desnaturalización.

55 Con partículas de polilactida puras, existe una descomposición acelerada del material polimérico principalmente en el interior (degradación volumétrica heterogénea), debido a que se forma allí un medio ácido que no se intercambia con el entorno, de modo que la concentración de iones de hidrógeno más elevada formada consiguientemente en el interior de la partícula conduce de manera cuasi-autocatalítica a una degradación adicional acelerada del interior de la partícula de polilactida. Sin embargo, las cantidades más grandes del principio activo están presentes generalmente en el interior de la partícula de modo que, hasta que ocurre el intercambio de la fase líquida en el interior de la partícula con el entorno, la mayor parte del principio activo presente en la partícula ha sido modificado o bien ha sido ya desnaturalizado por la concentración de iones de hidrógeno. Esto da como resultado una liberación irregular del principio activo, la cual no puede ser determinada de antemano.

65 Es un cometido de la presente invención proponer un medicamento de liberación prolongada del tipo descrito al inicio con el cual se obtenga un suministro de principio activo definido con el tiempo y con el cual el principio activo se mantenga en su forma farmacológicamente activa.

ES 2 289 304 T3

Este cometido se consigue de acuerdo con la invención con el medicamento de liberación prolongada descrito al inicio, al producir el portador con el uso de un material portador que comprende un polímero portador formado a partir de un polipéptido y un poliéster biodegradable covalentemente unido al mismo.

5 De manera sorprendente, es posible mediante el uso de dicho polímero portador novedoso, conseguir primeramente un suministro de principio activo definido con el tiempo, es decir, distribuido durante un período considerablemente prolongado en comparación con la liberación de principio activo de principios activos incorporados en polipéptidos, y además evitar de manera sustancial la desnaturalización del propio principio activo.

10 Con el polímero portador de acuerdo con la invención, el hinchamiento, degradación y disolución ocurren de manera homogénea. Primeramente, hace que sea posible la difusión continua del principio activo fuera de las partículas de polímero portador y, además, significa que no se puede formar un medio ácido en el interior de la partícula, debido a que este interior de la partícula está conectado con el ambiente acuoso exterior y, al mismo tiempo, el contenido polipeptídico actúa como una sustancia tampón.

15 El polímero portador puede ser utilizado para recubrir una fase de principio activo de modo que el principio activo se emplee cuasi-encapsulado o presente en una matriz. También se contempla que el polímero portador capte el principio activo farmacológico mediante adsorción y/o que lo contenga incluido en los poros presentes.

20 El contenido de poliéster químicamente unido en el polímero portador es preferiblemente de 1% molar o más. Esto significa que en la reacción de poliéster con polipéptido por lo menos un 1% molar del poliéster empleado está presente enlazado químicamente al polipéptido. El contenido no unido del poliéster y/o polipéptido puede permanecer en la mezcla o, para requerimientos especiales, puede eliminarse mediante un procedimiento de procesamiento. Es posible influir en el efecto de liberación prolongada de los medicamentos o el periodo previsto para liberación del principio activo mediante el contenido de poliéster en el polímero portador.

25 La relación en peso de poliéster a polipéptido en el polímero portador varía preferiblemente en el intervalo de 1:99 a 99:1, preferiblemente en el intervalo de 30:70 a 99:1. La velocidad de degradación del polímero portador puede variar dentro de límites amplios, y en correspondencia a la misma, la liberación del principio activo, al variar esta relación.

30 En cada uno de los límites existe un cambio marcado en el comportamiento de degradación del polímero portador en comparación con los polímeros de partida respectivos. Particularmente, ya a un 1% en peso de polipéptido es notable su efecto tampón en el procedimiento de degradación del polímero portador.

35 La experiencia ha mostrado que, en polímeros vehiculantes preferidos para medicamentos de liberación prolongada, un contenido de polipéptido de 2% en peso, particularmente 3% en peso, es ya suficiente para asegurar un efecto óptimo para la liberación y también la protección del principio activo farmacológico por parte del portador. Son más preferidos polímeros vehiculantes con 10% en peso de polipéptido o más.

40 Los poliésteres recomendados son, particularmente, poliglicolidas, poli(D,L-lactida-co-glicolidas), copolímeros de bloque de polialquilenglicol-polilactida, copolímeros de bloque de polialquilenglicol-PLGA, copolímeros de bloque de POE-POP-PLA, copolímeros de bloque de POE-PLGA, poli- ϵ -caprolactamas, oligómeros de lactida estereoisoméricos, oligolactidas ($n \geq 3$) o polilactidas.

45 El polipéptido del polímero portador se selecciona preferiblemente de colágeno, gelatina, proteínas globulares y albúminas u otras proteínas formadoras de hidrogel, enzimas y productos de degradación de proteínas.

50 Se utilizan como bases para los polipéptidos materiales de colágeno de mamífero y sus productos de degradación, particularmente gelatina, tal como por ejemplo, gelatina vacuna, gelatina porcina, gelatina ovina, pero también gelatina de aves de corral y pescado. Desde luego también son adecuados materiales proteicos producidos genéticamente tales como, por ejemplo, gelatina, colágeno o fragmentos de colágeno, incluyendo particularmente aquellos que se producen a base de plantas y que pueden convertirse en cada vez más importantes en el futuro en vista de la discusión sobre EEB que tiene lugar en la actualidad. También son igualmente convenientes polipéptidos modificados química y/o enzimáticamente.

55 La gelatina puede tener un índice de Bloom en el intervalo de 30-320 o ser hidrolizada y obtenerse mediante el procedimiento ácido (tipo A) o el procedimiento alcalino (tipo B), o mediante presión/temperatura o a través de medios enzimáticos.

60 Son convenientes como constituyente adicional de los polímeros portadores plastificantes, sustancias tampón, agentes tensioactivos, lípidos y formadores de poro convencionales.

En los polímeros vehiculantes particularmente preferidos, el enlace de polipéptido y poliéster se efectúa a través de una función hidroxilo libre del poliéster con un grupo reactivo del polipéptido.

65 Una posibilidad alternativa, pero además complementaria, es enlazar polipéptido y poliéster a través de una función carboxilo libre del poliéster o, después de oxidación de una función hidroxilo a un grupo carbonilo, a través del último con un grupo reactivo del polipéptido.

ES 2 289 304 T3

El grupo reactivo preferido del polipéptido es la función amino.

5 En vista del modo preferido de enlace, se preferirán los polipéptidos que contienen lisina, con un contenido de, por ejemplo, un 3% de grupos lisina, si fuera conveniente también grupos lisina modificados, dando muy buenos resultados.

10 La invención se refiere además a un procedimiento para la producción de un material portador para medicamentos de liberación prolongada, que se caracteriza porque se produce un poliéster en un primer paso con grupos hidroxilo activados, y en un segundo paso se agrega un polipéptido y se hacen reaccionar sus grupos reactivos con los grupos hidroxilo activados del poliéster para formar un enlace covalente.

Esto da como resultado un nuevo copolímero de bloque que es sorprendentemente adecuado como material portador para medicamentos de liberación prolongada.

15 La activación del grupo hidroxilo se realiza de tal manera que se convierta en un buen grupo saliente.

20 Los poliésteres adecuados son una variedad muy amplia de compuestos con diferentes pesos moleculares (por ejemplo 2.000 a 300.000), incluyendo particularmente una amplia variedad de poli(D,L-lactidas) o poli(D,L-lactida-co-glicolidas).

25 Con los últimos poliésteres mencionados, es posible utilizar una amplia variedad de relaciones de ácido glicólico o ácido D- o L-láctico. Igualmente es posible utilizar poliésteres que tienen grupos terminales de éster modificado, polialquilenglicoles, copolímeros de bloque de óxido de polipropileno-óxido de polietileno-polilactida-coglicolida (copolímeros de bloque de POP-POE-PLGA), y son también igualmente convenientes diversas combinaciones de estos polímeros como material de partida.

30 Los reactivos adecuados para activar el grupo hidroxilo del poliéster son, por ejemplo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-bromobencenosulfonilo, cloruro de p-nitrobencenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo y otros, los cuales son conocidos por el experto en la técnica para formar buenos grupos salientes.

Debido a que la mayoría de los reactivos son sensibles al agua, esta reacción se debe realizar en un disolvente orgánico seco, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno.

35 Los disolventes adecuados son tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo y otros.

40 Con el fin de atrapar los iones de hidrógeno liberados durante la reacción, es posible añadir diversas bases tales como por ejemplo, dietilamina, trietilamina, base de Hünig, piridina, 2,6-di(ter-butil)-4-metipiridina y otras a la mezcla de reacción. El producto resultante se aísla de manera convencional. Los polímeros que serán empleados son aquellos anteriormente mencionados y particularmente aquellos que forman hidrogeles tales como, por ejemplo, gelatina.

45 Con el fin de ajustar la reactividad del poliéster activado, el grupo activado se puede convertir también en un compuesto haluro. Para esto se recomienda una reacción de Finckelstein modificada, en la que es posible obtener los compuestos de yoduro o bromuro correspondientes.

Los compuestos haluro se pueden obtener adicionalmente de manera directa a partir del grupo hidroxilo utilizando, por ejemplo, cloruro de tionilo, el bromuro de trifenilfosfina más sensible o trifenilfosfina en CCl₄.

50 El poliéster activado se puede hacer entonces reaccionar con cualquier grupo nucleófilo del polipéptido tal como, por ejemplo, grupos amino o grupos hidroxilo. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente polar (por ejemplo, DMF o DMSO) o en mezclas de disolventes tales como, por ejemplo, acetato de etilo/agua, acetona/agua, THF/agua, CHCl₃/agua y CH₂Cl₂/agua.

55 La temperatura de la reacción y el tiempo de reacción pueden variar dependiendo de la reactividad de los reactivos utilizados.

Después de terminar la reacción, se evapora el disolvente y se seca el producto adicionalmente, dando como resultado un polvo blanco o amarillento pálido.

60 La presencia de un compuesto novedoso se demostró por medio de espectroscopía de IR y NIR y calorimetría de barrido diferencial (DSC), en la que es posible observar una nueva temperatura de transición vítrea para el producto. Además, la solubilidad del producto es completamente diferente a la de los materiales de partida.

65 Estas y otras ventajas de la invención se explican con más detalle con referencia a los ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Activación de los grupos hidroxilo del componente poliéster

Se disolvieron 3,4 g de Resomer RG503H (poli(D,L-lactida-co-glicolida) con un peso molecular de 34.000, temperatura de transición vítrea 49,9°C de la compañía Boehringer Ingelheim) en 10 ml de diclorometano seco en un matraz de reacción seco con una capacidad de 50 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Otros disolventes que se pueden utilizar de manera similar son THF, CHCl₃ y acetato de etilo. A esto se añaden 104 mg de trietilamina (secada sobre KOH). La mezcla se enfría a 0°C durante 15 minutos y luego se dosifican 114 mg de cloruro de metanosulfonilo mediante una jeringuilla. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vierte en una mezcla de hielo/agua para hidrólisis. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la extracción, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente y se elimina cualquier residuo de disolvente restante a alto vacío.

Acoplamiento del componente poliéster con un polipéptido

Se disuelve el componente poliéster activado recién preparado en 20 ml de cloroformo y se añade a 20 ml de una solución acuosa de 3,7 g de gelatina de piel porcina (alto Bloom de tipo A, temperatura de transición vítrea 67,9°C). Se agita la mezcla a una temperatura de 55°C (temperatura de baño de aceite) durante 6 horas y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el disolvente tanto como sea posible en un rotavapor. El agua restante se elimina en un desecador que contiene un desecante.

Se elimina el PLGA que no ha reaccionado mediante extracción con cloruro de metileno. Se seca el residuo insoluble a vacío y luego se capta en DMSO. Se disuelve así el producto de acuerdo con la invención. Posteriormente, se seca por pulverización la solución de DMSO que contiene el producto de acuerdo con la invención. Se obtienen partículas esféricas en el intervalo de diámetro de 1-10 µm, dependiendo de las condiciones de pulverización.

El producto de acuerdo con la invención tiene una relación de poliéster:polipéptido de 90:10 y una temperatura de transición vítrea de 55,9°C.

Para determinar las temperaturas de transición vítrea, todos los materiales investigados han sido previamente acondicionados a 25°C y 25% de humedad relativa.

Los datos de IR y NIR del producto de acuerdo con la invención difieren significativamente de los compuestos de partida y de espectros superimpuestos de las sustancias de partida.

En contraste con la gelatina de partida, el producto de acuerdo con la invención es completamente soluble en DMSO. El producto es insoluble en disolventes por lo demás habituales tales como alcoholes, acetona (cetonas), éteres y agua.

La cinética de degradación puede variarse dentro de amplios límites mediante la selección del tipo de poliéster, su longitud de cadena y la relación de contenido de gelatina a poliéster en el producto de acuerdo con la invención, y la naturaleza de los grupos terminales del poliéster.

La cinética de degradación del producto de acuerdo con la invención también se puede ver influida dentro de ciertos límites mediante la selección apropiada de la gelatina.

Ejemplo 2

Se hacen reaccionar diversos componentes de poliéster, particularmente copolímeros de PLGA, PLA y POP-POE-PLGA con diversas relaciones de los dos grupos de polímeros de la misma manera que en el ejemplo 1. La reacción fue exitosa en cada uno de los casos, independientemente del fabricante del componente poliéster particular (se probaron compuestos proporcionados por las compañías Boehringer Ingelheim, Medisorp y Vako). Los resultados en términos de rendimiento de producto de acuerdo con la invención son comparables con los del ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se activó la función hidroxilo del componente poliéster utilizando cloruro de p-toluenosulfonilo, dando como resultado un procedimiento simplificado en comparación con el procedimiento en el ejemplo 1:

Se disuelven 3,4 g de Resomer RG503H en 10 ml de diclorometano destilado en un recipiente de reacción con una capacidad de 50 ml. Se añaden a los mismos 104 mg de trietilamina (grado analítico). Se enfría la mezcla a 0°C durante 15 minutos y se agregan 190 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora y luego se vierte en una mezcla de hielo/agua para hidrólisis. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano, y se lavan las fases orgánicas combinadas de los pasos de extracción con una solución

ES 2 289 304 T3

saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Después del lavado con la solución de bicarbonato de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se evapora el disolvente y se eliminan los residuos de disolvente restantes a alto vacío.

5 La ventaja de este procedimiento es que no es necesaria la exclusión de agua.

Se disuelve el componente poliéster activado recién preparado en 20 ml de cloroformo y se añaden a éste 20 ml de una solución acuosa de 3,7 g de gelatina de piel porcina (tipo A). Se agita la mezcla a una temperatura de 55°C (temperatura de baño de aceite) durante seis horas y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el disolvente tanto como sea posible con un rotavapor. Se elimina el agua restante en un desecador con un desecante. Las propiedades del producto resultante corresponden a las del ejemplo 1.

Ejemplo 4

15 Se disuelven 3,4 g de Resomer RG503H en 10 ml de diclorometano seco en un matraz seco con una capacidad de 50 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregan 104 mg de trietilamina (secada sobre KOH). Se enfría la mezcla a 0°C durante 15 minutos y se añaden 114 mg de cloruro de metanosulfonilo utilizando una jeringuilla. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vierte en una mezcla de hielo/agua para hidrólisis. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de que la fase orgánica ha sido lavada, se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente y se eliminan los residuos de disolvente restantes a alto vacío.

20 Una diferencia del procedimiento descrito en el ejemplo 1 es en este caso la conversión del componente poliéster con grupos hidroxilo activados (que en este caso se convierten en grupos sulfonato) en un yoduro o bromuro en una reacción de Finckelstein modificada, en la cual el compuesto simplemente se agita con un exceso de yoduro de sodio o bromuro de litio en acetona seca como disolvente. Después de que la mezcla ha sido agitada durante un día (a temperatura ambiente) se filtra, y se elimina la acetona del producto resultante.

25 La reactividad, y por lo tanto el grado de conversión de una reacción de acoplamiento, puede estar influida por la reacción de Finckelstein posterior.

Reacción de acoplamiento del componente poliéster con el componente polipéptido

35 Se disuelve el componente poliéster recién preparado (véase anteriormente) en 20 ml de cloroformo, se añaden a éste 20 ml de una solución acuosa de 3,7 g de gelatina de piel porcina (tipo A). Los disolventes alternativos son en este caso agua/diclorometano 1:1, agua/acetato de etilo 1:1, DMF y DMSO. Se agita la mezcla a 55°C (temperatura de baño de aceite) durante seis horas y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el disolvente tanto como sea posible con un rotavapor. Se elimina el agua restante en un desecador que contiene un desecante.

Ejemplo 5

40 Se utiliza el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, pero en este caso se usa una gelatina tipo B la cual se produce a partir de hueso o piel de vacuno en lugar de la gelatina de piel porcina de tipo A. Fue posible llevar a cabo la reacción de acoplamiento del componente polipéptido y componente poliéster de la misma manera que se describió anteriormente.

Ejemplo 6

50 Se utiliza el mismo procedimiento de producción que en el ejemplo 1, pero se utiliza gelatina hidrolizada enzimáticamente (Gelita-Collage[®] A) en la reacción de acoplamiento del componente polipéptido con el componente poliéster activado.

Ejemplo 7

55 Se utiliza el mismo procedimiento de preparación que en el ejemplo 1, pero se utiliza hidrolizado de gelatina (gelatina hidrolizada enzimáticamente tal como por ejemplo Gelita-Sol[®] D/Sol DA y otros) para la reacción de acoplamiento del polipéptido con el poliéster activado.

Ejemplo 8

60 Se utiliza el mismo procedimiento de producción que en el ejemplo 1, pero se utiliza ovalbúmina como componente polipéptido para la reacción de acoplamiento con el poliéster activado.

Ejemplo 9

65 Se utiliza el mismo procedimiento de preparación que en el ejemplo 1, pero la reacción de acoplamiento del componente de poliéster activado con el polipéptido se lleva a cabo en solución básica. La basicidad del medio de reacción incrementa la reactividad y, por lo tanto, acorta el tiempo de reacción.

ES 2 289 304 T3

Se puede utilizar el mismo procedimiento de preparación que en el ejemplo 1, aunque la reacción de acoplamiento del componente poliéster activado con el componente polipéptido se lleva a cabo en una solución ácida. El tiempo de reacción se reduce por el ambiente ácido del medio de reacción.

5 Ejemplo 10

Se utiliza el mismo procedimiento de producción que en el ejemplo 1, pero la reacción de acoplamiento del componente poliéster activado con el componente polipéptido se lleva a cabo a temperatura ambiente con un tiempo de reacción prolongado en comparación con el ejemplo 4.

10

Se puede utilizar el mismo procedimiento de preparación que en el ejemplo 1, aunque la reacción del componente poliéster activado con el componente polipéptido se realiza sometiendo a reflujo la mezcla de reacción, con un tiempo de reacción reducido en consecuencia.

15 Ejemplo 11

Este ejemplo está destinado a describir la introducción de un principio activo en un material portador y, por lo tanto, la producción de un medicamento de liberación prolongada, utilizando la enzima lisozima como principio activo modelo. Se determina la cinética de liberación y la actividad del principio activo modelo liberado.

20

La lisozima principio activo modelo se introduce, en una cantidad de 10% en peso basada en el contenido total de sólidos, en esta disolución de DMSO contenida en el procesamiento del producto de reacción de la reacción de acoplamiento del ejemplo 1, y se seca posteriormente la solución por pulverización de la misma manera que se describió en el ejemplo 1. Las partículas obtenidas de esta manera presentan en consecuencia un contenido de lisozima de 10% en peso.

25

Se midieron el comportamiento de degradación del polímero portador de acuerdo con la invención, y la liberación, correspondiente al mismo, de la lisozima del principio activo modelo, en una solución isotónica de PBS con hidrolasas de suero a una temperatura de 37°C y a un valor de pH de 7,4.

30

La figura 1 muestra tres curvas de liberación de la lisozima principio activo modelo a partir de micropartículas que consisten en polipéptido (■) (gelatina con Bloom elevado de tipo A, temperatura de transición vítrea 67,9°C), poliéster (▲) (Resomer RG503A) y el polímero portador de acuerdo con la invención (◇) en el transcurso de 28 días. Se añadió un 10% en peso de lisozima como principio activo modelo a los tres tipos de polímero, como se describió al inicio de este ejemplo.

35

El polipéptido (gelatina) muestra una liberación prácticamente 100% inmediata de la lisozima principio activo modelo dentro del intervalo de tiempo seleccionado.

40

La liberación de lisozima del poliéster no se completa incluso después de 28 días. A medida que aumenta el tiempo de incubación, se observa una inactivación progresiva del principio activo y un estancamiento gradual de liberación.

La liberación del polímero portador del ejemplo 1 de acuerdo con la invención ocurre durante cinco días de manera muy uniforme sin un efecto adverso en la actividad del principio activo. Se obtienen perfiles de liberación comparables con los materiales vehiculantes de acuerdo con la invención producidos como en los ejemplos 2 a 10.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medicamento de liberación prolongada que tiene un principio activo farmacológico y un vehículo, particularmente para administración parenteral, **caracterizado** porque el vehículo se produce usando un material vehiculante que comprende un polímero vehiculante formado a partir de un polipéptido y un poliéster biodegradable covalentemente unido al mismo.
- 10 2. Medicamento de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la relación en peso de contenido de poliéster a contenido de polipéptido es de 1:99 a 99:1.
- 15 3. Medicamento de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la relación en peso de contenido de poliéster a contenido de polipéptido es de 30:70 a 99:1.
- 20 4. Medicamento de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el poliéster se selecciona de poliglicolidas, poli(D,L-lactida-coglicolidas), copolímeros de bloque de polialquilenglicol-polilactida, copolímeros de bloque de polialquilenglicol-PLGA, copolímeros de bloque de POP-POE-PLA, copolímeros de bloque de POP-PLA, copolímeros de bloque de POP-PLGA, copolímeros de bloque de POE-PLGA, poli- ϵ -caprolactamas, oligómeros de lactidas estereoisoméricos, oligolactidas ($n \geq 3$) o polilactidas.
- 25 5. Medicamento de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque el polipéptido se selecciona de colágeno, gelatina, proteínas globulares u otras proteínas formadoras de hidrogel, enzimas y productos de degradación de proteínas, que pueden estar química y/o enzimáticamente modificados.
- 30 6. Medicamento de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el enlace de polipéptido y poliéster se efectúa a través de una función hidroxilo libre del poliéster con un grupo reactivo del polipéptido.
- 35 7. Medicamento de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque el enlace de polipéptido y poliéster se efectúa a través de una función carboxilo libre del poliéster, o una función carbonilo obtenida mediante oxidación de la función hidroxilo, con un grupo reactivo del polipéptido.
- 40 8. Medicamento de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque el grupo reactivo de polipéptido es una función amino.
- 45 9. Un procedimiento para la producción de un material portador para medicamentos de liberación prolongada, **caracterizado** por los pasos de:
- 50 reacción de un componente poliéster con un agente de activación para convertir grupos hidroxilo del componente poliéster en una forma activada,
- 55 adición de un componente polipéptido y reacción de grupos reactivos del polipéptido con los grupos hidroxilo activados del poliéster para formar enlaces covalentes.
- 60 10. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 9, **caracterizado** porque los grupos hidroxilo se convierten con el agente de activación en buenos grupos salientes.
- 65 11. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque el componente poliéster se selecciona de poliglicolidas, poli(D,L-lactida-coglicolidas), copolímeros de bloque de polialquilenglicol-polilactida, copolímeros de bloque de polialquilenglicol-PLGA, copolímeros de bloque de POP-POE-PLA, copolímeros de bloque de POP-PLA, copolímeros de bloque de POP-PLGA, copolímeros de bloque de POE-PLGA, poli- ϵ -caprolactamas, oligómeros de lactida estereoisoméricos, oligolactidas ($n \geq 3$) o polilactidas.
12. Procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizado** porque el componente polipéptido se selecciona de colágeno, gelatina, proteínas globulares u otras proteínas formadoras de hidrogel, enzimas y productos de degradación de proteínas.
13. Procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, **caracterizado** porque el agente de activación se selecciona de cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-bromobenzenosulfonilo, cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo y cloruro de trifluorometanosulfonilo.
14. Procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, **caracterizado** porque el paso de activación de los grupos hidroxilo del componente poliéster se lleva a cabo en un disolvente que se selecciona de tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo y cualquier mezcla de los disolventes anteriormente mencionados.

ES 2 289 304 T3

15. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 14, **caracterizado** porque los disolventes se emplean secos, y el paso de activación de los grupos hidroxilo se realiza bajo una atmósfera de gas protector, en particular atmósfera de nitrógeno.

5 16. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, **caracterizado** porque se agrega un agente básico a la mezcla de reacción en el paso de activación de los grupos hidroxilo con el fin de atrapar los iones de hidrógeno liberados.

10 17. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, **caracterizado** porque el agente básico se selecciona de dietilamina, trietilamina y base de Hünig.

15 18. Procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, **caracterizado** porque el componente poliéster con los grupos hidroxilo activados se hace reaccionar en una reacción de Finckelstein modificada con el fin de convertir los grupos hidroxilo activados en grupos haluro, antes de que el componente poliéster se haga reaccionar con el componente polipéptido.

20 19. Procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18, **caracterizado** porque la reacción del componente poliéster con el componente polipéptido se lleva a cabo en un disolvente polar que se selecciona de DMF, DMSO y mezclas de disolventes tales como por ejemplo, acetato de etilo/agua, acetona/agua, THF/agua, CHCl_3 /agua y CH_2Cl_2 /agua.

20. Un copolímero de bloque de poliéster-polipéptido que se puede obtener a través de un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

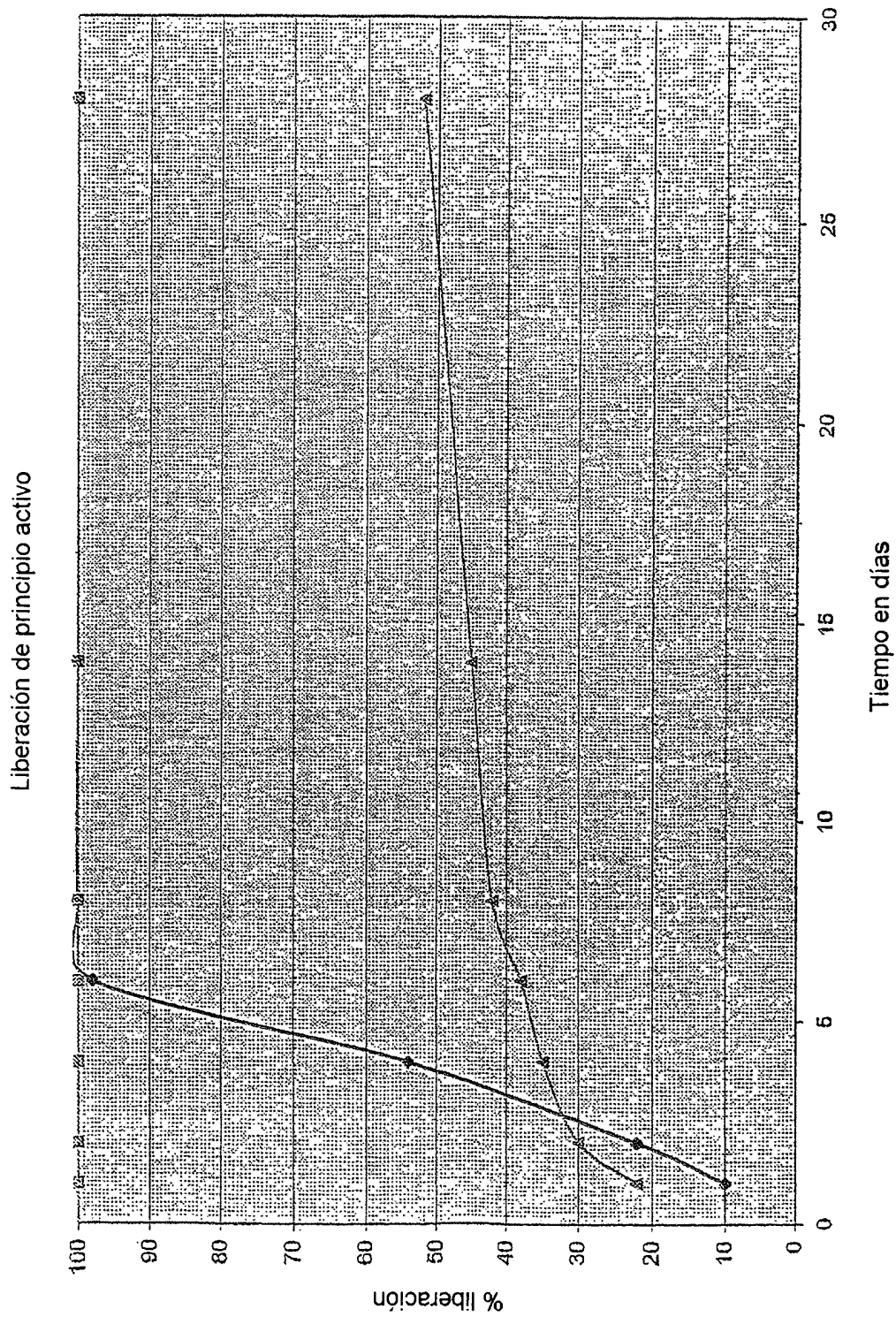


Fig. 1