



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 559**

51 Int. Cl.:
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
C08F 290/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08840675 .6**
96 Fecha de presentación : **07.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231131**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Formulaciones de compuestos organoplatínicos en presencia de polímeros asociativos, productos obtenidos y sus usos.**

30 Prioridad: **19.10.2007 FR 07 07306**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.07.2011

73 Titular/es: **COATEX S.A.S.**
35, rue Ampère Z.I. Lyon Nord
69730 Genay, FR

72 Inventor/es: **Guerret, Olivier y**
Suau, Jean-Marc

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 362 559 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

Formulaciones de compuestos organoplatínicos en presencia de polímeros asociativos, productos obtenidos y sus usos.

5

La invención se refiere a un nuevo tipo de formulación de compuestos organoplatínicos (derivados orgánicos del platino) para administración por vía oral.

10

Entre los compuestos organoplatínicos, cisplatino y oxaliplatino son moléculas basadas en platino usadas en el tratamiento de diferentes cánceres tales como sarcomas, carcinomas (cáncer de pulmón microcítico, cáncer de ovario, etc.) y linfomas. Pertenecen a la clase de compuestos alquilantes del ADN con el carboplatino.

15

Ahora bien, estos compuestos provocan numerosos efectos indeseables, particularmente cuando se administran por vía intravenosa: nefrotoxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos), neurotoxicidad y mielosupresión moderada. Se han realizado trabajos con vistas a ensayar análogos de estos principios activos, pero ninguno se ha revelado tan eficaz como las moléculas de base. Se han realizado igualmente estudios con vistas a combinar otras terapias, con cantidades reducidas de cisplatino y oxaliplatino, pero se ha reducido entonces la eficacia del tratamiento.

20

Otro eje de investigación se refiere a procedimientos de administración de los compuestos organoplatínicos por vía oral. El enfoque consiste aquí en poner a punto un procedimiento para limitar la toxicidad de estos principios activos, permitirlos franquear la barrera gastrointestinal, controlar su liberación en el transcurso de su trayecto y finalmente ofrecer al paciente la posibilidad de un tratamiento por vía oral que pueda administrarse por sí mismo.

25

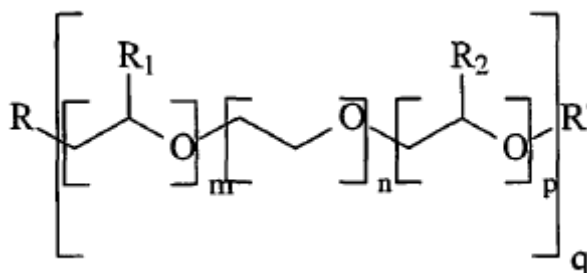
En esta línea, la solicitud de patente FR 2.759.293 describe un procedimiento bastante complejo de fabricación de microgránulos que contienen cisplatino. Comprende efectivamente una etapa de fijación del cisplatino sobre los microgránulos mediante pulverización de una solución orgánica que contiene cisplatino sobre un soporte neutro, y entonces una segunda etapa de recubrimiento con la ayuda de polímeros que permitan la liberación prolongada del principio activo. Las sustancias de recubrimiento se eligen entre los polímeros celulósicos o metacrílicos, y preferiblemente entre los copolímeros de ácido metacrílico con un éster acrílico comercializados con la marca Eudragit™. Este recubrimiento constituye un barniz protector del principio activo, que se disolverá progresivamente en el medio acuoso: se regula así la liberación del compuesto organoplatínico de manera continua.

35

Al proseguir sus investigaciones para enriquecer el estado de la técnica con una solución alternativa que permitiera administrar compuestos organoplatínicos por vía oral, protegiendo al paciente de su toxicidad y permitiendo pasar la barrera gastrointestinal y controlar la liberación progresiva del principio activo, la solicitante ha puesto a punto nuevas formulaciones que contienen al menos un compuesto organoplatínico y al menos un polímero hidrosoluble asociativo, estando caracterizadas estas formulaciones porque dicho polímero hidrosoluble asociativo es el resultado de la polimerización de:

40

- ácido (met)acrílico;
- al menos un monómero no hidrosoluble que es preferiblemente un éster (met)acrílico elegido muy preferiblemente entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas,
- y al menos un monómero de fórmula (I):



45

- m, n, p y q son enteros, m, n y p son inferiores a 150 y uno de ellos al menos es superior a 0, preferiblemente es 20,
- R comprende una función vinílica polimerizable,
- R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno o agrupamientos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,
- R' es un agrupamiento hidrófobo que tiene de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y se elige preferiblemente entre los agrupamientos alquilo ramificados que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y entre los agrupamientos aromáticos sustituidos que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive.

55

Los polímeros hidrosolubles asociativos descritos anteriormente se denominan también polímeros de tipo HASE (acrónimo inglés para "Hydrophobically Alkali Swellable Emulsion", emulsión hinchable hidrofólicamente por base): designan polímeros acrílicos basados en ácido (met)acrílico, un monómero no hidrosoluble que es preferiblemente un éster (met)acrílico y un monómero hidrófobo asociativo. Se distinguen de los polímeros de tipo ASE (Alkali Soluble Emulsion, emulsión soluble en base) tales como Eudragit™ por el hecho de que contienen un monómero hidrófobo susceptible de desarrollar interacciones asociativas en ciertas condiciones de pH.

5

10

Este monómero posee la propiedad, en medio acuoso y a pH elevado, de desarrollar interacciones asociativas que conducen a la formación de nódulos nanométricos (de diámetro comprendido entre 0,1 y 100 nm): son otras tantas jaulas de solvatación frente a compuestos organoplatínicos. El principio activo así aislado se va a liberar progresivamente a través de los nódulos creados por el polímero. Por tanto, el paciente está protegido y la eficacia del tratamiento mejora.

15

Uno de los méritos de la solicitante es haber sabido usar este mecanismo asociativo para aislar los compuestos organoplatínicos. Otro de sus méritos es haber sabido seleccionar y poner a punto monómeros hidrófobos particulares que permiten aislar eficazmente los compuestos organoplatínicos: esta selección se basa particularmente en la longitud y la naturaleza de la cadena R' tal como se indica anteriormente, y como se ilustra en los ejemplos de la presente solicitud.

20

25

En una primera variante, las formulaciones según la invención son formulaciones acuosas que contienen el compuesto organoplatínico y el polímero hidrosoluble asociativo; se han obtenido mediante mezclado de diferentes constituyentes y regulación del pH a un valor superior a 6, de manera que se desencadene el efecto asociativo inducido por el monómero de fórmula (I). En la práctica, el pH se ajusta mediante una base mineral u orgánica y los constituyentes (compuesto organoplatínico, agua, polímero, así como base mineral u orgánica) se introducen con agitación en un reactor. Esta variante corresponde a la forma líquida del producto que el paciente puede ingerir: la de un jarabe.

30

En una segunda variante, se reduce el pH de las formulaciones obtenidas anteriormente a un valor inferior a 6, preferiblemente a 3, por ejemplo mediante un ácido medianamente fuerte a fuerte: a través de un mecanismo de precipitación, la estructura de nódulos "se derrumba" sobre los compuestos organoplatínicos. Gracias a una etapa de posterior eliminación del agua, tal como por ejemplo secado o filtración, se obtienen formulaciones secas que contienen el compuesto organoplatínico y el polímero asociativo. Esta variante comprende la forma seca del producto que el paciente puede tragar: la de un gránulo.

35

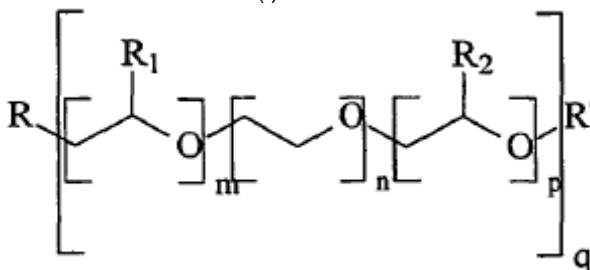
Otro interés de la invención reside también en la existencia de estas dos variantes que conducen cada una a una forma particular del producto final, que son precisamente las dos formas buscadas por el formulador. Además, la unidad de la invención está asegurada entre estas formas por la presencia sistemática del polímero hidrosoluble asociativo y del compuesto organoplatínico.

40

Un primer objetivo de la invención consiste por tanto en formulaciones acuosas que contienen al menos un compuesto organoplatínico y al menos un polímero hidrosoluble asociativo, y caracterizadas porque dicho polímero es el resultado de la polimerización de:

45

- ácido (met)acrílico;
- al menos un monómero no hidrosoluble que es preferiblemente un éster (met)acrílico elegido muy preferiblemente entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas,
- y al menos un monómero de fórmula (I):



50

- m, n, p y q son enteros, m, n y p son inferiores a 150 y uno de ellos al menos es superior a 0, preferiblemente es 20,
- R comprende una función vinílica polimerizable,
- R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno o agrupamientos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,
- R' es un agrupamiento hidrófobo que tiene de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y se elige preferiblemente entre los agrupamientos alquilo ramificados que tienen de 14 a 32 átomos de

55

carbono inclusive, y entre los agrupamientos aromáticos sustituidos que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive.

5 Se entiende que estos tres monómeros son indispensables en la constitución de polímeros hidrosolubles asociativos según la invención. El especialista en la materia podrá añadir otros monómeros, tales como por ejemplo un monómero que posea al menos dos funciones etilénicas insaturadas, también llamado monómero reticulante.

10 En una primera variante, estas formulaciones acuosas se caracterizan también porque su pH es superior a 6, preferiblemente es 6,5, muy preferiblemente es 7.

15 En una segunda variante, estas formulaciones acuosas se caracterizan también porque su pH es inferior a 6, preferiblemente es 3. Es evidente que esta variante se obtiene mediante la reducción del pH, habiéndose aumentado previamente el pH a un valor superior a 6 de manera que se desencadene el efecto asociativo que permite proteger al compuesto organoplatínico.

20 Estas formulaciones acuosas se caracterizan también porque contienen de 0,1 a 30%, preferiblemente de 5 a 30%, muy preferiblemente de 10 a 30%, en peso seco de dicho compuesto organoplatínico, con relación al peso seco de dicho polímero hidrosoluble asociativo.

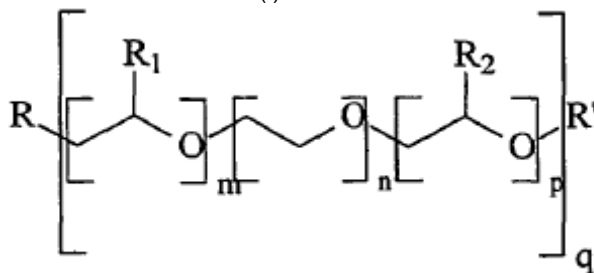
Estas formulaciones acuosas se caracterizan también porque contienen de 0,1 a 15%, preferiblemente de 1 a 10%, en peso de material seco con relación a su peso total.

25 Estas formulaciones acuosas se caracterizan también porque el compuesto organoplatínico se elige entre carboplatino, oxaliplatino y sus mezclas, y es preferiblemente oxaliplatino.

Estas formulaciones acuosas se caracterizan también porque contienen eventualmente al menos otro agente anticanceroso elegido entre fluorouracilo, S1, la combinación de vinblastina con bleomicina, la combinación de etopósido con bleomicina o paclitaxel.

30 Otro objetivo de la invención consiste en gránulos que contienen al menos un compuesto organoplatínico y al menos un polímero hidrosoluble asociativo, y caracterizados porque dicho polímero es el resultado de la polimerización de:

- ácido (met)acrílico;
- al menos un monómero no hidrosoluble que es preferiblemente un éster (met)acrílico elegido muy preferiblemente entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas,
- y al menos un monómero de fórmula (I):



- m, n, p y q son enteros, m, n y p son inferiores a 150 y uno de ellos al menos es superior a 0, preferiblemente es 20,
- R comprende una función vinílica polimerizable,
- R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno o agrupamientos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,
- R' es un agrupamiento hidrófobo que tiene de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y se elige preferiblemente entre los agrupamientos alquilo ramificados que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y entre los agrupamientos aromáticos sustituidos que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive.

50 Estos gránulos se caracterizan también porque contienen menos de un 5%, preferiblemente un 1%, muy preferiblemente un 0,1%, en peso de agua, tal como se mide mediante pesada diferencial después de evaporar en una estufa a 110°C durante 1 hora.

55 Estos gránulos se caracterizan también porque contienen de 0,1 a 30%, preferiblemente de 5 a 30%, muy preferiblemente de 10 a 30%, en peso seco de dicho compuesto organoplatínico, con relación al peso seco de dicho polímero hidrosoluble asociativo.

Estos gránulos se caracterizan también porque el compuesto organoplatínico se elige entre carboplatino, oxaliplatino y sus mezclas, y es preferiblemente oxaliplatino.

5 Estos gránulos se caracterizan también porque contienen eventualmente al menos otro agente anticanceroso elegido entre fluorouracilo, S1, la combinación de vinblastina con bleomicina, la combinación de etopósido con bleomicina o paclitaxel.

10 Estos gránulos se caracterizan también porque contienen un agente de recubrimiento que se elige entre un polímero celulósico, un copolímero de ácido (met)acrílico con un éster acrílico y sus mezclas.

Estos gránulos se caracterizan también porque contienen un agente lubricante que es preferiblemente talco.

15 Estos gránulos se caracterizan también porque contienen un agente plastificante que es preferiblemente citrato de trietilo.

Estos gránulos se caracterizan también porque contienen un agente tensioactivo que es preferiblemente polisorbato 80 (conocido también con el nombre de Tween™ 80, y comercializado por la compañía UNIQEMA™).

20 Es otro objetivo de la invención una preparación farmacéutica caracterizada porque contiene una formulación acuosa según la invención o un gránulo según la invención.

25 Es un último objetivo de la invención el uso de una formulación acuosa según la invención y de un gránulo según la invención para fabricar un medicamento para administración por vía oral, y destinado a emplearse en poliquimioterapia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de monómeros empleados según la invención:

30 Protocolo a: Síntesis de monómero metacrílico:

Se pesan en un reactor de 1 litro:

- 35
- 400 g de alcohol behénico condensado con 25 mol de óxido de etileno fundido,
 - 0,0994 g de alocimeno,
 - 43,75 g de anhídrido metacrílico.

40 Se calienta la mezcla a $82 \pm 2^\circ\text{C}$ y se prosigue el calentamiento durante 3 horas a esta temperatura. Se diluye entonces el macromonómero obtenido con 396 g de ácido metacrílico con el fin de obtener una solución líquida a temperatura ambiente.

Protocolo b: Síntesis de monómero de uretano:

45 En una primera etapa, se realiza un precondensado pesando en un Erlenmeyer:

- 13,726 g de toluendiisocianato,
- 36,1 g de acrilato de etilo,
- 0,077 g de alocimeno,
- 0,198 g de dilaurato de dibutilestaño.

50 Se pesan entonces en un embudo de adición 10,257 g de metacrilato de etilenglicol y 10 g de acrilato de etilo. Se vierte el contenido de este embudo en el Erlenmeyer durante 20 minutos a una temperatura inferior a 35°C y se deja reaccionar durante 30 minutos.

55 En una segunda etapa, se realiza la condensación pesando 132 g de triestirilfenol condensado con 25 mol de óxido de etileno en un reactor de 1000 ml que lo mantendrá fundido a 65°C . Se vierte entonces el precondensado durante 20 minutos a 65°C sobre este alcohol y entonces se calienta durante 2 horas a 65°C . Finalmente, se diluye la mezcla con 15,5 g de acrilato de etilo y 84,6 g de agua bipermutada con el fin de obtener un líquido a temperatura ambiente.

60 Protocolo c: Síntesis de monómero de hemimaleato:

Se pesan en un reactor de 1 litro:

- 65
- 400 g de alcohol ramificado de 32 átomos de carbono condensado con 25 mol de óxido de etileno

- fundido,
- 0,0994 g de alocimeno,
- 25,3 g de anhídrido maleico.

5 Se calienta la mezcla a $822 \pm 2^\circ\text{C}$ y se prosigue el calentamiento durante 3 horas. Se diluye entonces el macromonomero obtenido con 425 g de ácido metacrílico con el fin de obtener una solución líquida a temperatura ambiente.

10 **Ejemplo 2: Síntesis de polímeros hidrosolubles asociativos:**

Protocolo A:

Se pesan en un reactor de 1 litro 280 g de agua bipermutada y 3,89 g de dodecilsulfato de sodio. Se calienta el fondo del recipiente a $82 \pm 2^\circ\text{C}$.

15 Durante este tiempo, se prepara una preemulsión pesando en un vaso de precipitados:

- 112,4 g de agua bipermutada,
- 2,1 g de dodecilsulfato de sodio,
- 80,6 g de ácido metacrílico,
- 20 - 146,1 g de acrilato de etilo,
- 55,6 g de una solución de macromonomero tal como se describe en el protocolo a).

25 Se pesan a continuación 0,85 g de persulfato de amonio diluidos en 10 g de agua bipermutada para el primer catalizador, y 0,085 g de metabisulfito de sodio diluidos en 10 g de agua bipermutada para el segundo catalizador. Cuando el fondo del recipiente está a la temperatura, se añaden los dos catalizadores y se efectúa la polimerización durante 2 horas a $76 \pm 2^\circ\text{C}$, con adición en paralelo de la preemulsión. Se aclara la bomba con 20 g de agua bipermutada y se calienta durante 1 hora a $76 \pm 2^\circ\text{C}$. Se enfría finalmente a temperatura ambiente y se filtra el polímero así obtenido.

30 Protocolo B:

En un reactor de 1 litro, se pesan 280 g de agua bipermutada y 3,89 g de dodecilsulfato de sodio. Se calienta el fondo del recipiente a $82 \pm 2^\circ\text{C}$.

35 Durante este tiempo, se prepara una preemulsión pesando en un vaso de precipitados:

- 334 g de agua bipermutada,
- 3,89 g de dodecilsulfato de sodio,
- 0,92 g de dodecilmercaptano,
- 80,6 g de ácido metacrílico,
- 40 - 160,55 g de acrilato de etilo,
- 60,4 g de la solución de metacriluretano descrita en el protocolo b).

45 Se pesan a continuación 0,33 g de persulfato de amonio diluidos en 10 g de agua bipermutada para el primer catalizador, y 0,28 g de metabisulfito de sodio diluidos en 10 g de agua bipermutada para el segundo catalizador. Cuando el fondo del recipiente está a la temperatura, se añaden los dos catalizadores y se efectúa la polimerización durante dos horas a $84 \pm 2^\circ\text{C}$, con adición en paralelo de la preemulsión. Se aclara la bomba con 20 g de agua bipermutada y se calienta durante 1 hora a $84 \pm 2^\circ\text{C}$. Se enfría finalmente a temperatura ambiente y se filtra.

50 Protocolo C:

Este protocolo es idéntico al protocolo B, con la única diferencia que se suprime aquí el dodecilmercaptano en la primera etapa de pesada.

55 Protocolo D:

Este protocolo es idéntico al protocolo A, con la única diferencia que se introducen 0,9 g de dodecilmercaptano en la etapa de pesada inicial en el vaso de precipitados.

60 **Ejemplo 3: Fabricación de formulaciones acuosas de polímeros hidrosolubles asociativos en presencia de oxaliplatino a un pH superior a 6,5.**

En todos los ensayos siguientes, el oxaliplatino es el producto del mismo nombre comercializado por la compañía MIDAS PHARMA™.

65

Primer ensayo en blanco:

Este ensayo es un blanco que consiste en introducir en el agua oxaliplatino sin polímero hidrosoluble asociativo.

- 5 Se introducen 0,09 g de oxaliplatino en 8,6 g de agua, habiéndose ajustado el pH a un valor igual a 7 mediante una solución de sosa al 5%. La concentración de oxaliplatino en el agua es aquí igual a 10,5 g/l, mientras que la solubilidad del oxaliplatino es inferior a 7,9 g por litro de agua.
- 10 Se obtiene un polvo en suspensión en el agua: para la concentración estudiada, el oxaliplatino se dispersa pero solo es en parte soluble en el agua.

Segundo ensayo de blanco:

- 15 Este ensayo es un blanco que consiste en introducir en agua oxaliplatino con un polímero hidrosoluble no asociativo.

20 Se introducen 0,09 g de oxaliplatino en 8,6 g de agua, estando ajustado el pH a un valor igual a 8 mediante una solución de sosa al 5%. La concentración de oxaliplatino en el agua es aquí igual a 10,5 g/l, mientras que la solubilidad del oxaliplatino es inferior a 7,9 g por litro de agua.

25 Se añaden entonces 1,9 g de una emulsión de polímero hidrosoluble al 30% de extracto seco, estando constituido dicho polímero por un 36,9% en peso de ácido metacrílico y un 63,1% en peso de acrilato de etilo.

Se obtiene un polvo en suspensión en el agua: el polímero no ha conseguido encapsular el oxaliplatino.

Ensayos nº 1 a 12:

30 Estos ensayos ilustran formulaciones acuosas que contienen oxaliplatino y polímeros hidrosolubles asociativos que poseen:

- un monómero (met)acrílico,
- un monómero no hidrosoluble,
- y un monómero hidrófobo asociativo.

35 Se pesan exactamente 1,9 g de una emulsión de polímero hidrosoluble asociativo a un 30% de extracto seco. Se añaden 8,6 g de una solución de agua bipermutada y finalmente como mínimo 100 mg de oxaliplatino a una concentración mínima de un 0,86% de oxaliplatino en la formulación. Se agita el medio durante esta adición, y se ajusta el pH a 8 a partir de una solución de sosa al 5%.

40 En la tabla 1, se indican:

- el porcentaje en peso seco de oxaliplatino con relación al peso seco del polímero asociativo empleado,
- el porcentaje en peso de materia seca de la formulación realizada (este cálculo tiene en cuenta la cantidad de sosa añadida en el medio para regular el pH a 8),
- el aspecto de la formulación obtenida.

Tabla 1

Nº de ensayo	% de oxaliplatino/ polímero seco	% de materia seca/ formulación total	Aspecto de la formulación
1	14,8	5,2	Polvo en dispersión en el agua
2	14,8	5,2	Polvo en dispersión en el agua
3	16,3	5,4	Solución
4	13,2	5,8	Solución
5	13,6	5,7	Solución
6	14,5	5,8	Solución
7	14,7	5,8	Solución
8	13,8	5,8	Solución
9	14,4	5,7	Solución
10	15,0	5,8	Solución
11	15,0	5,8	Solución
12	13,5	5,7	Solución

50 En cada uno de los ensayos nº 1 a 12, se remite a los protocolos A, B o C para la síntesis del polímero: en función de las relaciones monoméricas pretendidas, el especialista en la materia calcula el peso de los diferentes

constituyentes a pesar en cada uno de estos protocolos.

Igualmente, se remite a los protocolos a, b o c para la síntesis del monómero de fórmula (I) y se precisa la naturaleza y la masa del alcohol empleado.

5

El ensayo 1 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo B) entre:

10

- 36,5% en peso de ácido metacrílico,
- 54,1% en peso de acrilato de etilo,
- 9,4% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo b) en el que se pesan 100 g de alcohol láurico (condensado con 25 mol de óxido de etileno), siendo R el resultado de la condensación entre metacrilato de etilenglicol y toluenodisocianato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento alquilo que contiene 12 átomos de carbono.

15

El ensayo 2 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo A) entre:

20

- 36,0% en peso de ácido metacrílico,
- 54,5% en peso de acrilato de etilo,
- 9,5% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo A) en el que se pesan 346,6 g de alcohol dodecíclico (condensado con 25 mol de óxido de etileno), siendo R metacrilato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento alquilo que contiene 10 átomos de carbono.

25

El ensayo 3 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo A) entre:

30

- 36,7% en peso de ácido metacrílico,
- 53,1% en peso de acrilato de etilo,
- 10,2% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo A), siendo R metacrilato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento alquilo que contiene 22 átomos de carbono.

El ensayo 4 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo C) entre:

35

- 38,9% en peso de ácido metacrílico,
- 53,1% en peso de acrilato de etilo,
- 8,0% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo b), siendo R el resultado de la condensación entre metacrilato de etilenglicol y toluenodisocianato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento de triestirilfenilo que contiene 30 átomos de carbono.

40

El ensayo 5 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo B) entre:

45

- 40,3% en peso de ácido metacrílico,
- 54,7% en peso de acrilato de etilo,
- 8,0% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo b) en el que se pesan 190,1 g de nonilfenol (que tiene 15 átomos de carbono y se condensa con 50 mol de óxido de etileno) con R que es el resultado de la condensación entre metacrilato de etilenglicol y toluenodisocianato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 50$ y siendo R un agrupamiento de nonilfenol que contiene 15 átomos de carbono.

50

El ensayo 6 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo A) entre:

55

- 37,3% en peso de ácido metacrílico,
- 54,8 % en peso de acrilato de etilo,
- 7,9% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo a) en el que se pesan 439,8 g de alcohol ramificado (que tiene 32 átomos de carbono y se condensa con 50 mol de óxido de etileno), siendo R metacrilato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento alquilo ramificado que contiene 32 átomos de carbono.

60

El ensayo 7 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo A) entre:

65

- 37,4% en peso de ácido metacrílico,

- 5
- 55,0% en peso de acrilato de etilo,
 - 7,6% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo a) en el que se pesan 627 g de alcohol ramificado (que tiene 32 átomos de carbono y se condensa con 40 mol de óxido de etileno), siendo R metacrilato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 40$ y siendo R un agrupamiento alquilo ramificado que contiene 32 átomos de carbono.

El ensayo 8 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo A) entre:

- 10
- 34,6% en peso de ácido metacrílico,
 - 57,7% en peso de acrilato de etilo,
 - 7,7% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo c), siendo R hemimaleato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento alquilo ramificado que contiene 32 átomos de carbono.

15 El ensayo 9 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo A) entre:

- 20
- 37,4% en peso de ácido metacrílico,
 - 54,8% en peso de acrilato de etilo,
 - 8,3% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo a) en el que se pesan 376,1 g de alcohol ramificado (que tiene 16 átomos de carbono y se condensa con 25 mol de óxido de etileno), siendo R metacrilato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento alquilo ramificado que contiene 16 átomos de carbono.

25 El ensayo 10 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo C) entre:

- 30
- 40,3% en peso de ácido metacrílico,
 - 54,7% en peso de acrilato de etilo,
 - 5,0% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo b) en el que se pesan 190,1 g de nonilfenol (que tiene 15 átomos de carbono y se condensa con 50 mol de óxido de etileno), siendo R el resultado de la condensación entre metacrilato de etilenglicol y toluendiisocianato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 50$ y siendo R el agrupamiento nonilfenilo que contiene 15 átomos de carbono.

35 El ensayo 11 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo C) entre:

- 40
- 36,05% en peso de ácido metacrílico,
 - 53,65% en peso de acrilato de etilo,
 - 10,3% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo a) en el que se pesan 389,8 g de alcohol ramificado (que tiene 20 átomos de carbono y se condensa con 25 mol de óxido de etileno), siendo R metacrilato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento alquilo ramificado que contiene 20 átomos de carbono.

45 El ensayo 12 emplea un polímero hidrosoluble asociativo caracterizado porque se obtiene mediante la reacción (según el protocolo D) entre:

- 50
- 33,7% en peso de ácido metacrílico,
 - 59,0% en peso de acrilato de etilo,
 - 7,3% en peso de un monómero de fórmula (I) (según el protocolo a) en el que se pesan 376,1 g de alcohol ramificado (que tiene 16 átomos de carbono y se condensa con 25 mol de óxido de etileno), siendo R metacrilato, $m = p = 0$, $q = 1$, $n = 25$ y siendo R un agrupamiento alquilo ramificado que contiene 16 átomos de carbono.

55 Solo los ensayos 3 a 12 que ilustran la invención, y que corresponden a la elección particular del monómero (I), han conducido a la obtención de soluciones: se ha conseguido aquí encapsular el oxaliplatino.

Ejemplo 4: Fabricación de gránulos basados en polímeros hidrosolubles asociativos y oxaliplatino:

60 En este ejemplo, se han retomado ciertas formulaciones acuosas que han permitido obtener una solución en el ejemplo 3 (se ha conservado el mismo número de ensayo).

Se ha reducido el pH de dichas formulaciones hasta 5,8 mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 4%.

65 Se obtiene una dispersión de partículas sólidas en agua cuyo tamaño se ha determinado mediante difusión

dinámica de luz con la ayuda de un Zétasizer™ nano S90 comercializado por la compañía MALVERN™ (tabla 2).

Tabla 2

Nº de ensayo	Tamaño de partículas (nm)
3	100
5	30
8	150
9	110
10	130
11	115

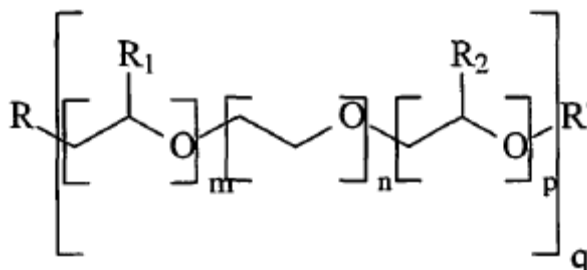
- 5 Se han almacenado estas dispersiones durante 21 días a temperatura ambiente y son estables, no se observa ninguna sedimentación ni reaglomeración.

Se han secado finalmente durante 1 hora a 110°C en una estufa, lo que conduce a la obtención de gránulos que comprenden oxaliplatino encapsulado en las partículas poliméricas.

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones acuosas que contienen al menos un compuesto organoplatínico y al menos un polímero hidrosoluble asociativo, caracterizadas porque dicho polímero es el resultado de la polimerización de:

- 5
- ácido (met)acrílico;
 - al menos un monómero no hidrosoluble que es preferiblemente un éster (met)acrílico elegido muy preferiblemente entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas,
 - y al menos un monómero de fórmula (I):



- 10
- m, n, p y q son enteros, m, n y p son inferiores a 150 y uno de ellos al menos es superior a 0, preferiblemente es 20,
 - R comprende una función vinílica polimerizable,
 - R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno o agrupamientos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,
- 15
- R' es un agrupamiento hidrófobo que tiene de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y se elige preferiblemente entre los agrupamientos alquilo ramificados que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y entre los agrupamientos aromáticos sustituidos que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive.

20 2. Formulaciones acuosas según la reivindicación 1, caracterizadas porque su pH es superior a 6, preferiblemente es 6,5, muy preferiblemente es 7.

3. Formulaciones acuosas según la reivindicación 1, caracterizadas porque su pH es inferior a 6, preferiblemente es 3.

25 4. Formulaciones acuosas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque contienen de 0,1 a 30%, preferiblemente de 5 a 30%, muy preferiblemente de 10 a 30%, en peso seco de dicho compuesto organoplatínico, con relación al peso seco de dicho polímero hidrosoluble asociativo.

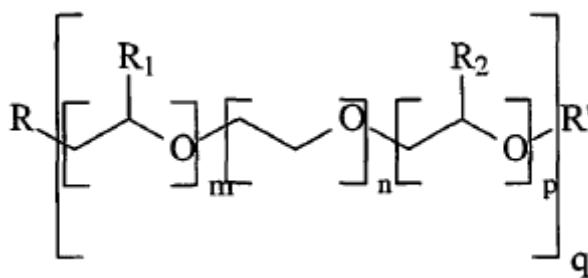
30 5. Formulaciones acuosas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque contienen de 0,1 a 15%, preferiblemente de 1 a 10%, en peso de materia seca con relación a su peso total.

6. Formulaciones acuosas según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque el compuesto organoplatínico se elige entre carboplatino, oxaliplatino y sus mezclas, y es preferiblemente oxaliplatino.

35 7. Formulaciones acuosas según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque contienen eventualmente al menos otro agente anticanceroso elegido entre fluorouracilo, S1, la combinación de vinblastina con bleomicina, la combinación de etópósido con bleomicina o paclitaxel.

40 8. Gránulos que contienen al menos un compuesto organoplatínico y al menos un polímero hidrosoluble asociativo, caracterizados porque dicho polímero es el resultado de la polimerización de:

- 45
- ácido (met)acrílico;
 - al menos un monómero no hidrosoluble que es preferiblemente un éster (met)acrílico elegido muy preferiblemente entre acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo y sus mezclas,
 - y al menos un monómero de fórmula (I):



- 5
- m, n, p y q son enteros, m, n y p son inferiores a 150 y uno de ellos al menos es superior a 0, preferiblemente es 20,
 - R comprende una función vinílica polimerizable,
 - R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y representan átomos de hidrógeno o agrupamientos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono,
 - R' es un agrupamiento hidrófobo que tiene de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y se elige preferiblemente entre los agrupamientos alquilo ramificados que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive, y entre los agrupamientos aromáticos sustituidos que tienen de 14 a 32 átomos de carbono inclusive.
- 10
9. Gránulos según la reivindicación 8, caracterizados porque contienen menos de un 5%, preferiblemente un 1%, muy preferiblemente un 0,1% en peso de agua, tal como se mide mediante pesada diferencial después de evaporar en una estufa a 110°C durante 1 hora.
- 15
10. Gránulos según una de las reivindicaciones 8 o 9, caracterizados porque contienen de 0,1 a 30%, preferiblemente de 5 a 30%, muy preferiblemente de 10 a 30%, en peso seco de dicho compuesto organoplatínico, con relación al peso seco de dicho polímero hidrosoluble asociativo.
- 20
11. Gránulos según una de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizados porque el compuesto organoplatínico se elige entre carboplatino, oxaliplatino y sus mezclas, y es preferiblemente oxaliplatino.
- 25
12. Gránulos según una de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizados porque contienen eventualmente al menos otro agente anticanceroso elegido entre fluorouracilo, S1, la combinación de vinblastina con bleomicina, la combinación de etoposído con bleomicina o paclitaxel.
- 30
13. Gránulos según una de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizados porque contienen un agente de recubrimiento que se elige entre un polímero celulósico, un polímero de ácido (met)acrílico con un éster acrílico y sus mezclas.
- 35
14. Gránulos según una de las reivindicaciones 8 a 13, caracterizados porque contienen un agente lubricante que es preferiblemente talco.
- 40
15. Gránulos según una de las reivindicaciones 8 a 14, caracterizados porque contienen un agente plastificante que es preferiblemente citrato de trietilo.
- 45
16. Gránulos según una de las reivindicaciones 8 a 15, caracterizados porque contienen un agente tensioactivo que es preferiblemente polisorbato 80.
17. Preparación farmacéutica caracterizada porque contiene una formulación acuosa según una de las reivindicaciones 1 a 7 o un gránulo según una de las reivindicaciones 8 a 16.
18. Uso de una formulación acuosa según una de las reivindicaciones 1 a 7 o de un gránulo según una de las reivindicaciones 8 a 16 para fabricar un medicamento de administración por vía oral, y destinado a emplearse en poliquimioterapia.