

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 471**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

C08G 63/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03785518 .6**

96 Fecha de presentación: **14.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1562559**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Partículas coloidales biodegradables, en especial para aplicaciones pulmonares**

30 Prioridad:
15.11.2002 DE 10253623

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
**JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN (50.0%)
LUDWIGSTRASSE 23
35390 GIESSEN, DE y
PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG (50.0%)**

72 Inventor/es:
**SEEGER, WERNER;
SCHMEHL, THOMAS;
GESSLER, TOBIAS;
DAILEY, LEA, ANN y
WITTMAR, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 471 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

Partículas coloidales biodegradables, en especial para aplicaciones pulmonares

5 El invento se refiere a una composición de un polímero peine anfifílico biodegradable, que se basa en una cadena lineal de polioliol con cadenas laterales cargadas positivamente y un aditivo, en especial, un principio activo medicamentoso ácido para tratar de enfermedades en personas mamíferos superiores.

10 El éxito de tratamientos con principios activos farmacéuticos depende, en gran medida, de su biodisponibilidad en el organismo. La biodisponibilidad depende, a su vez, notablemente de la respectiva forma de aplicación del principio activo. En los últimos años, se desarrollaron, por ello, nuevas técnicas de administración con objeto de desarrollar la utilización lo más simple y cuidadosa para el paciente posible. En una multiplicidad de casos, se confía además en excipientes transportadores de nanopartículas, que absorben los principios activos y los pueden liberar en el lugar deseado. Se consideran asimismo como ventajosos, en general, tales sistemas de partículas cuyos portadores son biodegradables.

15 Una vía de aplicación importante para medicamentos y agentes para tratar enfermedades del pulmón es la administración inhalativa. La aplicación inhalativa de medicamentos se emplea crecientemente asimismo para tratar enfermedades sistémicas, ya que traspasan rápidamente a la sangre una multiplicidad de principios activos, que se depositan alveolarmente. Para ambas aplicaciones es ventajoso un excipiente transportador de nanopartículas, porque los principios activos, tras la deposición de las nanopartículas, se liberan continuamente en el pulmón, de modo que se pueden conseguir concentraciones de principio activo constantes y se puede reducir el número de las inhalaciones requeridas. No obstante, una condición previa importante para la utilización inhalativa de un excipiente transportador de nanopartículas es la estabilidad de la pulverización, es decir, la estabilidad del excipiente con respecto al proceso de generación del aerosol.

20 En el documento de Breitenbach, Kissel Polymer 39, página 3261, (1998), se describe, por ejemplo, un procedimiento para producir polímeros peine biodegradables, que pueden servir de componentes portadores para dichas partículas. La síntesis de los polímeros tiene lugar partiendo de una cadena lineal de alcohol polivinílico, al que se implantan cadenas laterales (PVA-g-PLG) hidrófobas de poli(ácidos láctidos-coglicólidos).

25 Como continuación a los trabajos con dichos polímeros peine, se describe en los documentos DE19839515 y EP1132416 la introducción de grupos laterales de sulfobutilo en el polímero peine de PVA-g-PLG, aprovechándose los polímeros obtenidos como portadores para principios activos peptídicos, en especial, para vacunas. Pero no se consiguió hasta ahora disponer de polímeros apropiados con base de dichos polímeros peine de polioliol, que sean apropiados para transportar principios activos cargados negativamente.

30 En Kissel y otros (2002) Proceed. International Symposium Control. Rel. Bioact. Mater. 29, 286-287, se describe la elaboración de un portador de nanopartículas a partir de DEAPA-PVAL-g-PLGA para la complejación de insulina. El portador sirve para transportar y proteger la insulina durante su paso a través del tracto gastrointestinal.

35 Behrens y otros (2002) Proceed. Internationa Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 29, 881-882 describe complejos de nanopartículas a partir de DEAPA-PVAL-g-PLGA e insulina en su interacción con células Caco-2.

El documento US 2001/0047074 devela complejos de poliéster a partir de alcohol polivinílico con PLGA o grupos de poli(2-sulfobutilo) y su adhesión a células Caco-2, que son apropiados, en especial, para la aplicación oral.

40 Por consiguiente, es deseable la preparación de un sistema de transporte de partículas, en especial, para principios cativos medicamentosos cargados negativamente, preferiblemente para aplicación inhalativa. Asimismo resulta ventajoso que el sistema de transporte de partículas sea estable a la pulverización.

El problema se resuelve por medio de partículas coloidales biodegradables como se expone en la reivindicación 1.

45 Tales polímeros peine, si existen, pues, con cadenas laterales (grupos de aminos cuaternarios) cargadas positivamente o de forma sin carga no forman solos, es absoluto, partículas coloidales estables, en especial, no en soluciones acuosas. En presencia de disolventes orgánicos miscibles con agua, tal como se utilizan en la producción de partículas coloidales, así como tras la eliminación del disolvente orgánico, quedan los polímeros frecuentemente conservados de forma soluble y no muestran la deseada formación de partícula. Por consiguiente, no se pueden generar, en absoluto, partículas coloidales estables, definibles solo con los polímeros peine, que contienen grupos de aminos descritos.

50 Se podría observar, por supuesto, que utilizando los polímeros peine descritos arriba, se podrían producir partículas coloidales muy estables, cuando se agregan compuestos cargados negativamente, en especial, polianiones, como por ejemplo, sulfato de dextrano, carboximetilcelulosa o ácidos nucleicos, en la producción de las partículas. Pero también es posible la estabilización de las partículas con menores moléculas cargadas negativamente. Asimismo, se obtienen, en especial, mediante un exceso de estabilizantes cargados negativamente, partículas muy estables en un margen de tamaños de 50 nm a 1µm, dependiendo el tamaño de partícula del estabilizante, pero también del exceso

- de cargas negativas en la partícula, por lo cual también se pueden obtener fácilmente partículas de un diámetro de visiblemente menos de 1 μm . Por consiguiente, se abre el camino al ajuste del tamaño de partícula a la medida deseada. Asimismo, se prefieren, por lo general, para aplicaciones farmacéuticas, partículas menores de 50 nm a 500 nm, en especial, de 100 a 250 nm, que pueden absorber suficiente principio activo y, al mismo tiempo, permitir una distribución afinada especialmente en lo que se refiere a una absorción inhalativa del principio activo. Asimismo, son muy estables las partículas coloidales obtenidas, lo que sorprende especialmente en cuanto a la reducida tendencia de los polímeros peine puros a formar coloides.
- El exceso o el defecto de cargas negativas, que es necesario para generar partículas coloidales estables, puede establecerse determinando el potencial zeta de las partículas. Asimismo, son apropiados, en función del estabilizante que se ha utilizado, potenciales zeta entre -5 y -80 mV o entre +5 y +80 mV. Se prefieren potenciales zeta entre -10 y -50 mV o entre +10 y +50mV. Además, el potencial zeta queda, en especial, para los polianiones, iones cargados negativamente de bajo peso molecular y mezclas de polianiones y principios activos de bajo peso molecular especialmente, con preferencia entre -20 y -40 mV y entre +20 y +40 mV.
- Principios activos especialmente adecuados son los principios farmacéuticos ácidos. Se prefieren especialmente para tratar las partículas coloidales, los principios activos farmacéuticos seleccionados a partir del grupo de los ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos o ácidos fosfóricos, cuarterizándose los grupos de amina del polímero mediante una reacción ácido-base y transformándose el principio activo en una molécula cargada negativamente.
- Un ejemplo para un grupo de tales principios activos lo representan los prostanoides, entre los cuales se encuentra, por ejemplo, el iloprost®, un principio activo para tratar la hipertensión pulmonar.
- Principios activos cuya acidez no es suficiente o que se utilizan directamente como molécula cargada negativamente en la producción de partículas coloidales, pueden tratarse, por ejemplo, en compañía de un ácido. También es posible la adición de otras sustancias auxiliares como, por ejemplo, de tensidos, en la producción de partículas coloidales, aunque no sea necesaria.
- Las partículas coloidales reivindicadas son especialmente apropiadas para la aplicación inhalativa de principios activos farmacéuticos, ya que permiten la pulverización sin modificación a partir de la fase acuosa, tal como lo muestra, por ejemplo, la figura 1. Se pueden utilizar, para ello, pulverizadores comerciales como, por ejemplo, nebulizadores de ultrasonidos, nebulizadores piezoeléctricos o nebulizadores a reacción. Como nebulizadores apropiados, se pueden emplear, por ejemplo, el Pari LC Star (nebulizador a reacción; Pari Werk GMBH, Starnberg, Alemania), el pulmosonic (nebulizador ultrasónico; DeVilbiss, Langen, Alemania) o el Omron U1 (nebulizador piezoeléctrico; Omron Healthcare GMBH, Hamburgo, Alemania).
- Para evitar una agregación de las partículas coloidales en dichos nebulizadores, las partículas transportadoras deben ser estables, en cierta medida, a las fuerzas de corte, a los ultrasonidos o a las vibraciones mecánicas, ya que, de lo contrario, la capacidad de utilización práctica de las suspensiones coloidales para aplicaciones inhalativas se vería notablemente afectada.
- Se puede mostrar adicionalmente que el diámetro de partícula puede mantenerse, sin problemas, en una zona de menos de 1 μm tras la pulverización, o sea, en una zona de diámetro que resulte ventajosa para una deposición en el pulmón. Asimismo parece sorprendente incrementar la estabilidad de la pulverización de las partículas coloidales con hidrofobia decreciente del polímero peine. En oposición a ello, muchos coloides convencionales forman con la pulverización una elevada proporción de agregaciones de partículas con un diámetro de más de 5 μm , con lo cual ya no es posible una distribución eficaz del aerosol en el pulmón.
- Mediante la estabilidad en la pulverización de las partículas coloidales de un diámetro menor de 1 μm , se garantiza además la absorción de una cantidad elevada de principio activo a aspirar y la distribución delicada de principio activo de las partículas aspiradas en el pulmón. Por consiguiente, se puede aumentar notablemente la biodisponibilidad de un principio activo inhalado utilizando las partículas del invento.
- Por las razones mencionadas, se muestra la aplicación inhalativa de principio activo sencilla y respetuosa con el paciente a través de la región alveolar del pulmón, utilizando las partículas coloidales reivindicadas.
- Asimismo, las partículas se degradan biológicamente con lentitud de modo que se garantiza una liberación continua de principio activo por espacios de tiempo más largos. Por consiguiente, las partículas reivindicadas se adaptan, en especial medida, como excipiente transportador para tratar enfermedades pulmonares y sistémicas tanto en humanos como también en animales superiores.
- Las partículas coloidales cargadas positivamente se adaptan especialmente a la aplicación vía mucosa de los principios activos farmacéuticos, ya que se adhieren especialmente bien a membranas mucosas y se pueden absorber por endocitosis absorptiva. La aplicabilidad de las partículas se mantiene, pero no limitada a las aplicaciones mencionadas, sino que también pueden seleccionarse otras formas de administración como, por ejemplo, la aplicación sublingual, bucal, oral, nasal, vaginal, ocular o gastrointestinal.

Las partículas coloidales según el invento pueden obtenerse, por ejemplo, por el siguiente procedimiento:

- a) diluir en acetona un polímero peine, que contiene una cadena lineal de poliol soluble en agua, cadenas laterales hidrófobas y cadenas laterales portadoras de grupos de aminas secundarios, terciarios o cuaternarios,
- 5 b) mezclar una solución acuosa isotónica con un pH de 7,0, que contiene junto con un azúcar, a saber, glucosa, un tampón, a saber, Tris-EDTA, CMC, con la solución obtenida en a),
- c) agitar la solución obtenida a partir de b) para producir partículas coloidales, y
- d) separar la acetona.

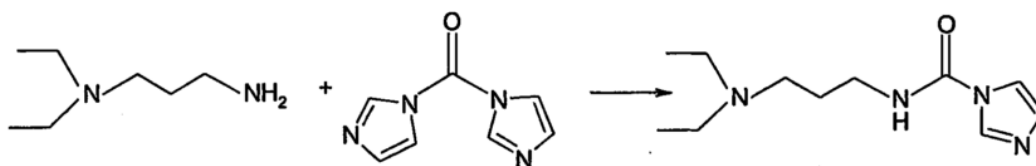
10 Para producir los polímeros peine, se puede injertar una cadena lineal de poliol, como se describe en Breitenbach, Kissel Polymer 39, página 3261, (1998) o en el documento EP 1132416, con cadenas laterales hidrófobas. La hidrofobia de los polímeros peine resultantes puede ajustarse ya al injertar (por ejemplo, por medio del procedimiento de Grafting-Melt) por la cantidad de monómeros de cadenas laterales agregados. Para alcoholes polivinílicos con cerca de 300 grupos hidróxidos, se ha acreditado la adición de láctidos/glicólidos en una relación en peso de 1:1 a 1:50, preferiblemente de 1:5 a 1:30.

15 La ligadura de las cadenas laterales portadoras de grupos de aminas tiene lugar, por lo general, antes del ijerto de las cadenas laterales hidrófobas.

A continuación, se explica el invento con algunos ejemplos de realización, que no se han de contemplar como limitativos.

Ejemplo 1: Producción de polímeros peine de alcohol polivinílico con cadenas laterales portadoras de grupos de aminas.

20 1.1. Preparación de alquilaminas de carbonilimidazol

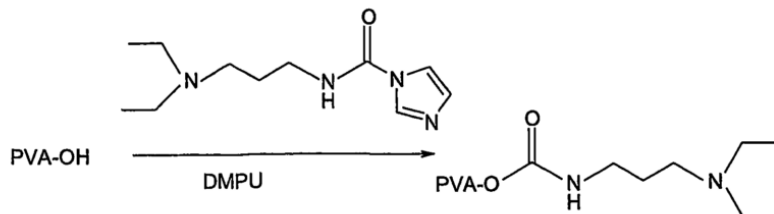


Se disuelven 1,62 g (10 mmoles) de carbonildiimidazol (CDI) en 20 ml de THF sin agua, seguidamente se injertan 10mmoles de una amina (3-dimetilaminopropilamina, 3-dietilaminopropilamina o 2-dietilaminoetilamina). La solución reactiva se agita durante 17 h a temperatura ambiente, luego se elimina el disolvente.

25 El examen de la fórmula reactiva por medio de NMR dió una transformación de casi el 100%.

En una fórmula adicional, se disuelve una diamina [3-dimetilaminopropilamina (DMAPA), 3-dietilaminopropilamina (DEAPA) o 2-dietilaminoetilamina (DEAEA)] junto con CDI en THF deshidratado. El producto de la reacción se trata análogamente a 1.1.

1.2. Síntesis de alcoholes polivinílicos (PVA)



30 Una cantidad de PVA [grado polimerización (PG) 300] se disuelve en 170 ml de NMP (N-metilenopirrolidón) en atmósfera de nitrógeno. Seguidamente, se agrega 1,3-dimetilo-3,4,5,6-tetrahidro-2(H1)-pirimidinón (DMPU). Luego tiene lugar la adición la amina-carbonilimidazol (amina-CI) preparada en 1.1 y diluida en NMP deshidratado. La solución reactiva se agita a 80°C de 4 a 6 días. Seguidamente, se ultrafiltra la carga y se liofiliza el polímero obtenido y se almacena en vacío a 43°C para tratamiento ulterior.

35

Un examen cualitativo del éxito de la reacción se lleva a cabo por medio de FT-IR (Nicolet FT-IR 510P). Además, se compacta el polímero con KBr en forma de pellets. La comprobación de la sustitución de la cadena lineal de alcohol polivinílico tiene lugar a base de las señales del grupo uretano a 1696 cm^{-1} .

- 5 Para determinar la proporción de grupos laterales portadores de grupos de aminas, se diluyen los polímeros obtenidos en d_6 -DMSO y se miden por medio de $^1\text{H-NMR}$ (Joel Eclipse 500; GX4000D). Para evaluar cuantitativamente, se recurre a las señales de los grupos de aminas con $\delta = 2,99, 2,21, 1,53$ (DMAPA) $\delta = 6,89; 2,99; 2,42; 2,36; 0,94$ (DEAPA).

Las cargas y los resultados se reproducen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1:

- 10 Amina empleada: Dimetilaminopropilamina (DMAPA)

	Carga	Proporción Porcentual de Sustitutivos de Aminas
1	12,00g PVAL, 1,20g Cl de Amina, 0,07g DMPU, 200ml NMP	2,3%
2	12,00g PVAL, 2,40g Cl de Amina, 0,16g DMPU, 200ml NMP	4,4%
3	12,00g PVAL, 4,80g Cl de Amina, 0,31g DMPU, 170ml NMP	7,1%
4	12,00g PVAL, 11,99g Cl de Amina, 0,78g DMPU, 170ml NMP	10,8%
5	11,00g PVAL, 23,08g Cl de Amina, 1,51g DMPU, 170ml NMP	23,0%

Amina empleada: Dietilaminopropilamina (DEAPA)

	Carga	Proporción Porcentual de Sustitutivos de Amina
6	10,00g PVAL, 1,00g Cl de Amina, 0,07g DMPU, 200ml NMP	2,1%
7	10,00g PVAL, 2,01g Cl de Amina, 0,06g DMPU, 170ml NMP	4,0%
8	10,00g PVAL, 4,02g Cl de Amina, 0,11g DMPU, 170ml NMP	5,9%
9	10,00g PVAL, 10,05g Cl de Amina, 0,23g DMPU, 120ml NMP	10,9%
10	10,00g PVAL, 23,12g Cl de Amina, 1,32g DMPU, 170ml NMP	22,7%

- 15 Para comprobar los resultados obtenidos mediante el NMR, se comprueban termo-gravimétricamente 5 mg del polímero obtenido con un TGA7 (Perkin Elmer) en atmósfera de nitrógeno a 20°C en vacío. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Polímero (PG 300)	Peso molecular (de $^1\text{H-NMR}$)	Número de Cadenas Laterales Portantes de Grupos Amina por Polímero	Pérdida de Masa determinada con TGA tras la Primera Etapa de Degradación ($250 - 400^\circ\text{C}$)	Pérdida de Masa Prevista según $^1\text{H-NMR}$
1	15318,14	2,25%	4,815	7,59
2	15885,98	4,35%	11,80	14,15
3	16754,20	7,10%	20,04	21,89
4	17875,22	10,76%	36,94	31,10

Polímero (PG 300)	Peso molecular (de ¹ H-NMR)	Número de Cadenas Laterales Portantes de Grupos Amina por Polímero	Pérdida de Masa determinada con TGA tras la Primera Etapa de Degradación (250 – 400°C)	Pérdida de Masa Prevista según ¹ H-NMR
5	22424,22	23,04%	60,67	53,08
6	15461,20	2,10	9,02	8,16
7	16100,74	4,00	12,81	14,93
8	16692,34	5,90	38,19	21,24
9	18406,27	10,87	40,53	35,48
10	2311,77	22,70	58,47	57,04

1.3. Polimerización de injerto con láctido-L

5 0,500 g de la cadena lineal de PVA modificada de 1.2 se transforman con 5,00 g de láctido-L en un pistón redondo en atmósfera de nitrógeno. A la carga reactiva, se agregan 0,113 g de SnOct₂ como catalizador. Para iniciar la polimerización, se sumerge el pistón en un baño de aceite caliente precalentado a 150°C, agitándose continuamente la solución reactiva utilizando un agitador magnético. Tras 3 h, se sustituye el baño de aceite por un baño de agua fría, después se diluye acetona en la mezcla reactiva. La solución polimerizada se precipita en 250 ml de agua/isopropanol (1:1). Tras filtrar el producto reactivo, se deseca el polímero obtenido a temperatura ambiente en vacío. El éxito de la transformación se puede comprobar mediante ¹H-NMR.

10 1.4 Preparación de alcoholes polivinílicos portadores de grupos de poli(láctido-co-glicólido)

15 El polímero modificado por amina obtenido se transforma con una mezcla de D,L-láctido y glicólido (1:1). La relación del polímero empleado respecto de la mezcla de láctido/glicólido es, en las cargas realizadas, de 1:1; 1:2; 1:10 y 1:20 de proporciones estequiométricas referidas a los grupos hidróxidos libres de la cadena lineal de PVA. La preparación reactiva se mezcla con unos 10 mol% Sn(II) 2-etilhexanoato y SnOct₂. Tras una duración de polimerización de 3 h a 150°C, se enfría la preparación reactiva rápidamente a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se diluye en acetona y se precipita para limpieza con una mezcla de isopropanol/agua o agua. El polímero aislado se deseca a 20°C en vacío.

El éxito de la transformación se comprueba mediante ¹H-NMR, el resultado se reproduce a modo de ejemplo para el polímero de la preparación 10 del ejemplo 1.2 y PVA: glicólico/láctido carga de 1:20.

20 ¹H-NMR: δ = 5,56-5,03, 2,04-1,54 (señales de PVA)

5,21 (láctido), 4,22, 1,46 (láctido-grupo final)

1,30 láctidos-grupo final)

4,86 (glicólido), 4,08 (glicólido-grupo final)

Integral: láctido central a final 11:1

25 Integral: glicólido a láctido-grupos finales 1,6:21,8 que resulta una

Relación de láctido:glicólico en cadenas laterales: 56:44.

Ejemplo 2: Preparación de partículas coloidales

30 10 mg del polímero peine [unos 8% de cadenas laterales de dietilaminopropilamina (DEAPA); PVA a láctido/glicólico 1:20] preparado según el ejemplo 1 se diluyen en unos 3 ml de acetona. A 10 ml de agua extrapura, se agregan 100 µl de tampón Tris-EDTA (fuerza iónica baja 100x), una cantidad definida de estabilizante (como estabilizantes de polímero se utilizan: carboximetilcelulosa (CMC); Tylopur ® C600, Hoechst AG; como estabilizante de bajo peso molecular se utiliza Rose Bengal) y 0,5 g de glucosa. El pH de la solución acuosa se ajusta con HCl/NaOH a 7,0. La solución acuosa se separa estérilmente por filtración seguidamente con un filtro de membrana de nitrocelulosa con un tamaño de poro de 0,22 µm. La solución que contiene el polímero se inyecta lentamente por medio de una cánula

20Gx1½ de una inyección de 5 ml a una velocidad de unos 0,3 ml/min, en una fase acuosa, que se pone en una copa de vidrio con un agitador magnético. Durante la inyección, se presiona ligeramente la abertura de la cánula contra la pared de la copa de vidrio. La suspensión resultante se agita durante 4 h bajo presión ligeramente reducida hasta que se elimine la acetona.

5 Las soluciones coloidales así obtenidas pueden pulverizarse sin modificación de las partículas coloidales.

La influencia del estabilizante cargado negativamente en el formación y las propiedades de las partículas coloidales se representan en las Tablas 3 y 4.

La formación del coloide se observa ópticamente, indicando una mezcla opalescente la formación de partículas coloidales.

10

Tabla 3

Estabilizador	Cantidad (µg)	Diámetro de Partículas (nm)	Potencial-Zeta (mV)	Observación
CMC	2000	213,6 ± 3,0	-46,6 ± 1,1	opalescente
	1000	215,5 ± 2,9	-28,4 ± 0,4	opalescente
	500	202,5 ± 1,5	-23,0 ± 0,5	opalescente
	250	202,5 ± 2,9	-16,6 ± 0,3	nuboso turbio
	100	256,6 ± 4,6	39,9 ± 0,3	nuboso/floculado
	50	241,4 ± 1,9	45,6 ± 0,7	nuboso/floculado
	25	177,8 ± 1,0	47,6 ± 1,7	opalescente
	0	76.2 ± 8,8	58,9 ± 1,9	claro

Tabla 4 (no según el invento)

Estabilizador	Cantidad (µg)	Cantidad (µmol)	Diámetro de Partícula (nm)	Potencial Zeta (mV)	Observación
Rose	2840	0,26	392,8 ± 7,9	-	nuboso
Bengal	1360	0,17	246,7 ± 6,1	-22,4 ± 0,4	opalescente
	900	0,11	-	-	floculado

15 La determinación del tamaño de las partículas coloidales se realiza mediante espectrometría de correlación de fotones (PCS). La medición del potencial-Zeta se lleva a cabo mediante anemometría láser-doppler con ayuda de un Zetasizer 4/AZ 104 (Malvern Instruments, Malvern, RU).

Ejemplo 3: Examen de estabilidad de la nebulización

Se prepara un suspensión de partículas coloidales, que contenga CMC, según el ejemplo 2.

20 Se genera una suspensión de partículas RG 503 coloidales (50 mg en 10 ml de acetona; Polímero RG 503 Resomer ©, Boehringer, Ingelheim, Alemania) generada con 0,0025% de Alveofact © (Boehringer Ingelheim) con el método de desplazamiento de disolvente (Jung T., y otros, J. Controlled Release 67, 157-159, (2000).

25 Las suspensiones se pulverizan con un nebulizador de toberas comercial (Parl LC Star) introduciendo un flujo de gas de aire a presión de 20 l/min a través del nebulizador. El aerosol se recoge con una placa de vidrio purificada. Se diluye seguidamente 1 ml del aerosol captado en 29 ml de agua destilada. Para caracterizar el aerosol nebulizado, se toman las suspensiones de CMC diluidas, que contienen de partículas coloidales, y se miden en comparación

con las partículas RG 503 coloidales con un difractómetro láser (Sympatec GMBH, Claustal-Zellerfeld, Alemania). Los resultados se han representado en la figura 1.

5 En la interpretación de los datos de medición, obtenidos por la difracción láser, se ha de tener en cuenta que el método de medición empleado es muy apropiado para determinar variaciones de la distribución de los tamaños de partícula. Los valores absolutos del diámetro medio de partículas pequeñas (menores de 1 μm) pueden determinarse sensiblemente más exactamente mediante la espectrografía de correlación de fotones (PCS). Los valores correspondientes se han expuesto en el ejemplo 2, Tabla 3.

10 Como muestra la figura 1, las partículas según el invento se caracterizan por una desacostumbrada buena estabilidad de nebulización. La distribución de los tamaños de partícula antes (figura 1a) y después (figura 1b) de la nebulización permanece casi estable. El RG 503 posee en estado sin nebulizar (figura 1c) una distribución de tamaños de partícula similar a las partículas reivindicadas. Tras la nebulización, el RG 503 posee, en efecto, una fuerte inclinación a la agregación (figura 1d), por lo cual la proporción de partículas con mayor diámetro aumenta notablemente.

REIVINDICACIONES

1. Partículas coloidales biodegradables que comprenden:

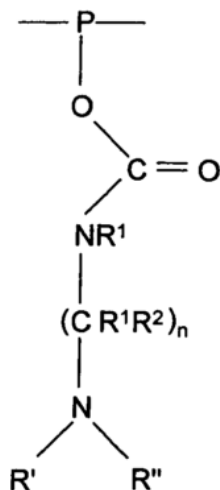
5 a) polímeros peine anfífilos, que contienen una cadena lineal de poliol soluble en agua con un grado de polimerización de 300, cadenas laterales hidrófobas y cadenas laterales portadoras de grupos de aminas secundarios, terciarios o cuaternarios. y

b) como estabilizantes se emplean carboximetilcelulosa (CMC) y uno o varios principios activos farmacéuticos, siendo por lo menos un principio activo una base cargada negativamente o su correspondiente ácido,

10 · encontrándose los grupos ácidos de los estabilizantes en exceso o en defecto con respecto a los grupos de aminas secundarios o terciarios de los polímeros peine, o encontrándose los grupos básicos en defecto o exceso con respecto a los grupos de amina cuaternarios de los polímeros peine, de modo que las partículas coloidales presenten un potencial-zeta positivo o negativo, y

· poseyendo el polímero peine cadenas laterales hidrófobas del grupo de los poli(láctidos-glicólidos) y

· poseyendo las cadenas laterales portadoras de grupos de aminas la fórmula estructural



15 para la que rigen:

$$n = 3$$

P responde por la cadena lineal de poliol, que se seleccionó a partir de los alcoholes polivinílicos,

R' y R'' son grupos de C₂-alquilo,

$$R^1 = R^2 = H,$$

20 donde las cadenas laterales portadoras de los grupos de aminas se han previsto en una proporción del 8%,

donde la relación en peso del estabilizante carboximetilcelulosa respecto del polímero peine es de 0,5 a 2:10,

donde la relación de láctidos o glicólidos en las cadenas laterales hidrófobas es de 56:44, y

donde la relación del alcohol polivinílico al láctido/glicólico es de 1:20.

25 2. Utilización de partículas coloidales biodegradables según la reivindicación 1 para preparar un medicamento de tratamiento de enfermedades pulmonares y sistémicas en el hombre y en los animales.

3. Utilización de partículas coloidales biodegradables según la reivindicación 1, caracterizada por que el medicamento es un medicamento apropiado para la aplicación inhalativa (pulmonar).

30 4. Utilización según una de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizada por que las partículas coloidales biodegradables se presentan en una solución acuosa tolerable fisiológicamente.

5. Procedimiento para la producción de partículas coloidales biodegradables según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas de procedimiento:

- a) diluir en acetona un polímero peine, que contiene una cadena lineal de poliol soluble en agua, cadenas laterales hidrófobas y cadenas laterales portadoras de grupos de aminas secundarios, terciarios o cuaternarios,
- 5 b) mezclar una solución acuosa isotónica con un pH de 7,0 que contenga, junto con un azúcar, a saber, glucosa, y un tampón, a saber, Tris-EDTA, CMC, con la solución obtenida en a),
- c) agitar la solución obtenida en a) para producir partículas coloidales, y
- d) eliminar la acetona.

Fig. 1

