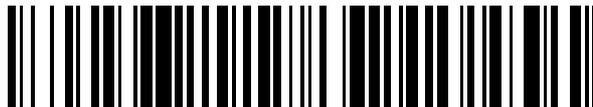


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 633**

51 Int. Cl.:

C08G 69/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

C08G 69/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2003 E 03740692 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1511790**

54 Título: **Poli aminoácidos funcionalizados por alfa-tocoferol y sus aplicaciones, especialmente, terapéuticas**

30 Prioridad:

07.06.2002 FR 0207008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.10.2013

73 Titular/es:

**FLAMEL TECHNOLOGIES (100.0%)
33, AVENUE DU DOCTEUR GEORGES LÉVY
69200 VÉNISSIEUX, FR**

72 Inventor/es:

**CHAN, YOU-PING;
ANGOT, STÉPHANIE y
BREYNE, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 427 633 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

Poli aminoácidos funcionalizados por alfa-tocoferol y sus aplicaciones, especialmente, terapéuticas

La presente invención se refiere a nuevos materiales a base de poli aminoácidos biodegradables, útiles, en particular, para la vectorización de principio(s) activo(s) (PA).

5 La invención contempla también nuevas composiciones farmacéuticas, cosméticas, dietéticas o fitosanitarias a base de estos poli aminoácidos. Estas composiciones pueden ser del tipo de las que permiten la vectorización de PA y que se presentan preferentemente en forma de emulsiones, micelas, partículas, geles, implantes o películas.

10 Los PA considerados son, ventajosamente, compuestos biológicamente activos y que se pueden administrar a un organismo animal o humano por vía oral, parenteral, nasal, vaginal, ocular, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intracerebral, bucal, etc.

Los PA más concretamente pero no limitativamente afectados por la invención son proteínas, glicoproteínas, péptidos, polisacáridos, lipopolisacáridos, oligo o polinucleótidos, y moléculas orgánicas. Pero puede también tratarse de productos cosméticos o productos fitosanitarios, tales como herbicidas, insecticidas, fungicidas, etc.

15 En el ámbito de la vectorización de los principios activos, en particular, medicamentosos, existe una necesidad, en muchos casos:

- de protegerlos contra la degradación (hidrólisis, precipitación in situ, digestión enzimática etc.) hasta que alcancen su sitio de acción,
- y/o de controlar su velocidad de liberación con el fin de mantener un nivel constante en una duración definida, o bien
- 20 • y/o de vehicular (protegiéndolos) en el sitio de acción.

25 A tal efecto, se estudiaron varios tipos de polímeros y algunos están incluso disponibles comercialmente. Se pueden citar por ejemplo los polímeros del tipo poliláctico, poliláctico-glicólico, polioxietileno-oxipropileno, poli aminoácido o también polisacárido. Estos polímeros constituyen materias primas que permiten fabricar, por ejemplo, implantes másicos, micropartículas, nanopartículas, vesículas, micelas o geles. Además el hecho de que estos polímeros se deban adaptar a la fabricación de tales sistemas, deban también ser biocompatibles, no tóxicos, no inmunogénicos, económicos y se deben poder eliminar fácilmente del cuerpo y/o biodegradables. Sobre este último aspecto, es cada vez más esencial que la biodegradación en el organismo genera productos no tóxicos.

30 A título ilustrativo, del estado de la técnica anterior que se refiere a polímeros empleados como materias primas para la realización de sistemas de vectorización de PA, se mencionan a continuación distintas patentes o solicitudes de patente o artículos científicos.

35 La patente de EE.UU. nº 4.652.441 describe microcápsulas de poliláctido que encapsula la hormona LH-RH. Estas microcápsulas se producen preparando una emulsión agua en aceite en agua e incluyen una capa interna acuosa que contiene la hormona, una sustancia (gelatina) que fija esta última, una capa aceitosa de poliláctido, así como una capa externa acuosa (Alcohol polivinílico). La liberación del PA se puede hacer en un período de más de 2 semanas después de la inyección subcutánea.

La patente de EE.UU. nº 6.153.193 describe composiciones a base de micelas de poli (oxietileno)-poli-(oxipropileno) anfífilos, para la vectorización de anti-cancerígeno como el adriamicina.

40 Akiyoshi et al (J. Controlled Release 1998, 54, 313-320) describen pululantes que se vuelven hidrófobos por injerto de colesterol y que forman nanopartículas en el agua. Estas nanopartículas aptas para acomplejarse de manera reversible con la insulina, forman suspensiones coloidales estables.

La patente de EE.UU. nº 4.351.337 describe copoli aminoácidos anfífilos, a base de leucina y de glutamato, utilizables en forma de implantes o de micropartículas para la liberación controlada de principios activos. La liberación de estos últimos se puede hacer sobre una duración muy larga que depende de la velocidad de degradación del polímero.

45 La patente de EE.UU. nº 4.888.398 describe polímeros a base de poliglutamato o poliaspartato, y eventualmente polileucina, con grupos pendientes de tipo alquiloxicarbonilmetilo, colocados de manera aleatoria sobre la cadena poli aminoácidos. Estos poli aminoácidos, injertados por grupos laterales, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, se utilizan en forma de implantes biodegradables que contienen un PA de liberación prolongada.

50 La patente de EE.UU. nº 5.904.936 describe nanopartículas obtenidas a partir de un polímero de bloque polileucina-poliglutamato, aptas para formar suspensiones coloidales estables y capaces de asociarse espontáneamente con proteínas biológicamente activas sin desnaturalizarlas. Estas últimas pueden a continuación ser liberados in vivo de

manera controlada, en un largo período.

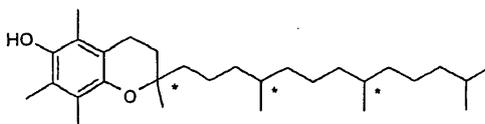
La solicitud de patente internacional nº WO 00/30618 describe nanopartículas obtenidas a partir de un polímero de bloque poli (glutamato de sodio) (poliglutamato de metilo, etilo, hexadecilo o dodecilo), aptos para formar suspensiones coloidales estables y capaces de asociarse espontáneamente con proteínas biológicamente activas sin desnaturalizarlas. Estas últimas se pueden a continuación liberar in vivo de manera controlada, en un largo período.

Estos copoli aminoácidos anfífilos se modifican por la presencia de una cadena lateral alquilo hidrófoba.

La patente de EE.UU. nº 5.449.513 describe copolímeros de bloque anfífilos que incluyen un bloque polioxietileno y un bloque poliaminoácido, por ejemplo poli-(beta-bencil-L-aspartato). Estos polímeros polioxietileno-polibencilaspartato forman micelas que son aptas para encapsular moléculas activas hidrófobas tales como la adriamicina o la indometacina.

La solicitud de patente internacional nº WO 99/61512 describe polilisinas y poliornitinas funcionalizadas por un grupo hidrófobo (ácido palmítico unido a la polilisina u ornitina y un grupo hidrófilo (polioxietileno). Estos polímeros, por ejemplo, la polilisina injertada con cadenas polioxietileno y palmitoilo forman en presencia de colesterol vesículas capaces de encapsular la doxorubicina o el ADN.

Se conoce por otra parte recurrir a derivados de vitamina E, y más concretamente alfa-tocoferol, para construir sistemas de vectorización de PA. La vitamina E natural está constituida por una mezcla de compuestos denominados tocoferoles (véase Burton e Ingold, Acc. Chem. Res. 1986, 19, 194-201) y en esta mezcla, el derivado alfa-tocoferol es ampliamente mayoritario. La vitamina E y algunos de sus derivados se utilizan actualmente como fuente de vitamina o como antioxidante en alimentos y productos cosméticos. Para estas utilidades corrientes, se encuentra la vitamina E bajo su forma D-alfa-tocoferol (su forma natural) o bajo su forma D, L-alfa-tocoferol (en forma racémica y sintética). Estos dos productos se consideran como esencialmente no tóxicos en dosis bien más allá de las dosis terapéuticas. La estructura del alfa-tocoferol es la siguiente.



Las posiciones quirales se marcan con un asterisco. La forma natural posee las configuraciones R, R, R y la forma sintética es una mezcla en que los carbonos quirales son independientemente R o S.

Se tratan de los derivados de la vitamina E utilizados en el ámbito de la vectorización de principios activos, no existe, hasta ahora y con conocimiento de los inventores, ningún producto polimérico a base alfa-tocoferol, a excepción de polímeros de tipo polioxietileno cuyo extremo se injerta por grupos alfa-tocoferol-succinato. Está por otra parte disponible en el mercado, PoliEtilenGlicol injertado de alfa-tocoferol-succinato al final de la cadena (vitamina E PEGilada), comercializado bajo la denominación TPGS 1000, por la sociedad Eastman Chemical, Ltd. Este producto patentado en el año 1954 (patente de EE.UU. nº 2.680.749) se utiliza hoy como fuente de vitamina E por vía oral. Este polímero, así como el alfa-tocoferol-succinato y el alfa-tocoferol no modificado, se propuso para la vectorización de principios activos.

La patente de EE.UU. nº 5.869.703 describe compuestos próximos en los cuales la cadena polioxietileno incluye un extremo de alfa-tocoferol y en su otro extremo un residuo (met) acrílico. Estos derivados alfa-tocoferol se utilizan para preparar vesículas anfífilas (liposomas) estables, directamente empleadas en aplicaciones cosméticas.

La solicitud de patente internacional nº WO 00/71163 describe formulaciones a base de PoliEtilenGlicol injertado de alfa-tocoferol-succinato al final de la cadena (TPGS 1000) y de alfa-tocoferol para la solubilización de paclitaxel (producto anticanceroso). Hasta ahora, no se conoce la toxicidad vinculada a la parte polioxietileno y se sabe que el polioxietileno no se degrada in vivo. Además, este compuesto sólo contiene un único motivo de alfa-tocoferol por cadena de polímero y tiene propiedades en solución asimilables a las de los tensioactivos. En cualquier caso, la utilización de este producto para la vectorización conduciría a asociaciones polímero - principio activo poco estables.

La patente europea nº 0243446 describe la utilización de (hemi) de succinato alfa-tocoferol (derivado de ácido orgánico alfa-tocoferol) para la fabricación de vesículas en combinación con una sal de amina. Estas vesículas se pueden utilizar para la encapsulación de distintos principios activos que incluyen pequeñas moléculas, péptidos y proteínas. De manera general, se indica en esta patente que el ácido orgánico puede ser un aminoácido o un poliaminoácido. No obstante, ninguna precisión se da a este respecto. Solos los (hemi) succinatos de alfa-tocoferol se ilustran.

Así, incluso existe muy numerosas soluciones técnicas en el estado de la técnica anterior, desarrolladas y propuestas para la vectorización de los principios activos medicamentosos, la respuesta al conjunto de las exigencias es difícil de obtener y es insatisfactoria.

En este contexto, uno de los objetivos esenciales de la presente invención es proporcionar una nueva materia prima polímera, susceptible de ser utilizada para la vectorización de PA y que permite satisfacer de manera óptima todas las especificaciones del pliego de condiciones:

- o biocompatibilidad,
- 5 o biodegradabilidad,
- o aptitud a transformarse fácil y económicamente en partículas de vectorización de principios activos,
- o siendo estas partículas apropiadas:
 - para formar suspensiones coloidales acuosas estables,
 - para asociarse fácilmente con numerosos principios activos,
 - 10 ▪ y para liberar estos principios activos in vivo.

Este objetivo, entre otros, se alcanza por la presente invención que se refiere en primer lugar a poliaminoácidos anfífilos que incluyen unidades aspárticas y/o unidades glutámicas, caracterizados porque al menos una parte de estas unidades son portadoras de injertos que incluyen al menos un resto de alfa-tocoferol.

Estos nuevos polímeros tienen una estructura biodegradable a base de poliaminoácidos portadores de cadenas laterales que incluyen alfa-tocoferol. Estos polímeros presentan propiedades de asociación y/o encapsulación sorprendentes en comparación con productos similares y además, se degradan fácilmente en presencia de enzimas.

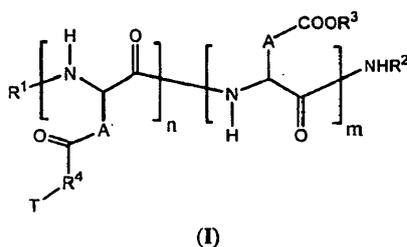
Es un mérito de la firma solicitante tener la idea de combinar, de manera totalmente juiciosa y ventajosa, poliaminoácidos particulares poliAsp y/o poliGlu, biodegradables con injertos a base de alfa-tocoferol (vitamina E) para la vectorización de PA.

20 En el sentido de la invención el término "poliaminoácido" cubre tanto los oligoaminoácidos que incluyen de 2 a 20 unidades de aminoácidos como los poliaminoácidos que incluyen más de 20 unidades de aminoácido.

Preferentemente, los poliaminoácidos según la presente invención son oligómeros u homopolímeros que incluyen unidades recurrentes aminoácido glutámico o aspártico o copolímeros que incluyen una mezcla de estos dos tipos de unidades de aminoácido, estando dichas unidades parcialmente sustituidas por injertos que incluyen alfa-tocoferol. Las unidades en cuestión en estos polímeros son aminoácidos que tienen la configuración D, L o D, L y están unidos por sus posiciones alfa o gamma para la unidad glutamato o glutámica y alfa o beta para la unidad aspártica o aspartato.

Las unidades de aminoácido preferidas son las que tienen la configuración L y un enlace de tipo alfa.

30 De manera más preferida todavía los poliaminoácidos según la invención responden a la siguiente fórmula general (I):



En la cual:

- R1 representa un H, un grupo alquilo lineal en C2 a C10 o ramificado en C3 a C10, o un piroglutamato;
- 35 ▪ R2 representa un H, un alquilo lineal en C2 a C10 o ramificado en C3 a C10, un bencilo, una unidad de aminoácido terminal;
- R3 es un H o una entidad catiónica, preferentemente seleccionada del grupo que incluye:
 - los cationes metálicos ventajosamente elegidos del subgrupo que incluye: el sodio, el potasio, el calcio y el magnesio,
 - los cationes orgánicos ventajosamente elegidos del subgrupo que incluye:
 - 40 o los cationes a base de amina,

- o los cationes a base de oligoamina,
 - o los cationes a base de poliamina (siendo la polietilenoimina especialmente preferida),
 - o los cationes a base de aminoácido(s) ventajosamente elegidos en la clase que incluye los cationes a base de lisina o de arginina,
- 5
- o o los poliaminoácidos catiónicos ventajosamente elegidos del subgrupo que incluye la polilisina o la oligolisina;
 - R4 representa un enlace directo o un “espaciador” a base de 1 a 4 unidades de aminoácido;
 - A representa independientemente un radical -CH2- (unidad aspártica) o -CH2-CH2- (unidad glutámica);
 - $n/(n + m)$ se define como la tasa de injerto molar y varía de 0,5 a 100% molar;
- 10
- $n + m$ varía de 3 a 1000, preferentemente entre 30 y 300;
 - T representa un resto de alfa-tocoferol.

Para estas utilizaciones corrientes, se encuentra la vitamina E bajo su forma D-alfa-tocoferol (su forma natural) o bajo su forma D, L-alfa-Tocoferol (forma racémica y sintética). Estos dos productos se consideran como esencialmente no tóxicos en dosis bastante más allá de las dosis terapéuticas. En el marco de la invención, se

15

prefieren estas dos formas de alfa-tocoferol.

El alfa-tocoferol es de origen natural o sintético.

Según un primer modo de realización de la invención, los poliaminoácidos son homopolímeros de alfa-L-glutamato o de ácido alfa-L-glutámico.

Según un segundo modo de realización de la invención, los poliaminoácidos son homopolímeros de alfa-L-aspartato o de ácido alfa-L-aspártico.

20

Según un tercer modo de realización de la invención, los poliaminoácidos son copolímeros de alfa-L-aspartato/alfa-L-glutamato o de ácido alfa-L-aspártico/ácido alfa-L-glutámico.

Ventajosamente, la distribución de las unidades aspárticas y/o glutámicas portadoras de injertos que incluyen al menos un resto de alfa-tocoferol es tal que los polímeros así constituidos son bien sea aleatorios, o bien de tipo bloque, o de tipo multibloque.

25

Según otro modo de definición, los poliaminoácidos según la invención tienen una masa molar que se sitúa entre 2.000 y 100.000 g/mol, y preferentemente entre 5.000 y 40.000 g/mol.

Es por otra parte preferible que la tasa de injerto molar en alfa-tocoferol de los poliaminoácidos según la invención, esté comprendida entre 3 y 70%, y preferentemente entre 5 y 50%.

De manera destacable, los poliaminoácidos de la invención son susceptibles de ser utilizados de varias maneras según la tasa del injerto. Los métodos de puesta con forma de un polímero para la encapsulación de un principio activo bajo las distintas formas contempladas por la invención se conocen por el experto en la técnica. Para más detalles, puede referirse, por ejemplo a algunas de estas referencias especialmente pertinentes:

30

“Microspheres, Microcapsules and Liposomes; vol. 1. Preparation and chemical applications” Ed. R. Arshady, Citus Books 1999. ISBN: 0-9532187-1-6.

35

“Sustained-Release Injectable Products” Ed. J. Senior et M. Radomsky, Interpharm Press 2000. ISBN: 1-57491-101-5.

“Colloidal Drug Delivery Systems” Ed. J. Kreuter, Marcel Dekker, Inc. 1994. ISBN: 0-8247-9214-9.

“Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology” Ed. D. L. Wise, Marcel Dekker, Inc. 2000. ISBN: 0-8247-0369-3.

40

Los poliaminoácidos son por otro lado extremadamente interesantes, debido a que una tasa de injerto relativamente baja del orden de 3 a 10%, forman en el agua a pH 7,4 (por ejemplo con un tampón fosfato) suspensiones coloidales o geles en función de la concentración de polímeros. Además, las partículas de poliaminoácidos que forman la fase dispersada de la suspensión coloidal, se pueden asociar fácilmente con principios activos tales como proteínas, péptidos o pequeñas moléculas. La puesta en forma preferida es la descrita en la solicitud de patente internacional nº WO 00/30618 de la firma solicitante y que consiste en dispersar el polímero en el agua y en incubar la solución en presencia de un PA. Esta solución, puede a continuación filtrar bajo 0,2 µm luego se inyecta directamente a un

45

paciente.

Más allá de 10% de tasa de injerto, el polímero puede formar micropartículas capaces de asociar o de encapsular PA. En este contexto, la puesta en forma de las micropartículas se puede hacer al co-solubilizar el PA y el polímero en un disolvente orgánico apropiado luego la mezcla se precipita en el agua. Las partículas se recuperan a continuación por filtración y se pueden a continuación utilizar para una administración por vía oral (en forma de cápsula de gelatina, bajo forma compactada y/o cubierta o bien también bajo forma dispersada en un aceite) o por vía parenteral después de la redispersión en agua.

A tasas superiores a 30% de injerto, la redispersión del polímero en fase acuosa se vuelve más difícil a causa de la cantidad más baja de las funciones carboxilato ionizables y el polímero precipita. En este caso, el polímero se puede solubilizar en un disolvente biocompatible tal como la N-metilpirrolidona o un aceite apropiado tal como el Migliol® luego se inyecta en intramuscular o subcutáneo o en un tumor. La difusión del disolvente o el aceite conduce a la precipitación del polímero sobre el sitio de inyección y forma así una deposición. Estas deposiciones garantizan a continuación una liberación controlada por difusión y/o por erosión y/o por degradación hidrolítica o enzimática del polímero.

De manera general, los polímeros de la invención, bajo forma neutra o ionizada, se utilizan solos o en una composición líquida, sólida o gel y en un medio acuoso u orgánico.

Conviene comprender que el polímero a base de poliaminoácidos contiene funciones carboxílicas que son bien sea neutras (en forma de COOH), o bien ionizadas según el pH y la composición. Por esta razón, la solubilidad en una fase acuosa es función directamente de la tasa de COOH libre (no injertado por la vitamina E) y del pH. En solución acuosa, el contra-cation puede ser un cation metálico tal como el sodio, el calcio o el magnesio, o un cation orgánico tal como la trietanolamina, el tris-(hidroximetil)-aminometano o una poliamina tal como la polietilenoimina.

Los polímeros de la invención son obtenidos por métodos conocidos por el experto en la técnica. Los poliaminoácidos se pueden obtener al menos de dos maneras:

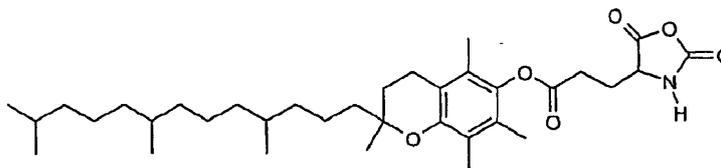
- injerto del alfa-tocoferol sobre un poliaminoácido, o
- polimerización de los derivados NCA alfa-tocoferol seguida de una hidrólisis selectiva.

En el primer caso, se prepara por ejemplo un poliaminoácido, homopoliglutamato, homopoliaspartato o un copolímero glutamato/aspartato, bloque, multibloque o aleatorio según métodos clásicos.

Para la obtención de poliaminoácidos de tipo alfa, la técnica más corriente se basa en la polimerización de anhídridos de N-carboxi-aminoácidos (NCA), descrita, por ejemplo, en el artículo "Biopolimers, 1976, 15, 1869 y en la obra de H. R. Kricheldorf "alfa-Aminoacid-N-carboxi Anhídrido and related Heterocycles" Springer Verlag (1987). Los derivados de NCA son preferentemente derivados NCA-O-Me, NCA-O-Et o NCA-O-Bz (Me = metil, Et = Etilo y Bz = Bencilo). Los polímeros se hidrolizan a continuación en condiciones apropiadas para obtener el polímero bajo su forma ácida. Estos métodos se inspiran de la descripción dada en la solicitud de patente francesa nº 2.801.226 de la firma solicitante. Una serie de polímeros utilizables según la invención, por ejemplo, de tipo poli-(ácido alfa-L-aspartico), poli-(ácido alfa-L-glutámico), poli-(ácido alfa-D-glutámico) y poli-(ácido gamma-L-glutámico) de pesos variables están disponibles comercialmente. El poli-(ácido aspártico) de tipo alfa-beta se obtiene por condensación del ácido aspártico (para obtener una polisuccinimida) seguida de una hidrólisis básica (véase Tomida et al Polimer 1997, 38, 4733-36).

El acoplamiento del alfa-tocoferol con una función ácida se realiza fácilmente por reacción del poliaminoácido con la vitamina E en presencia de una carbodiimida como agente de acoplamiento y preferentemente, un catalizador tal como la 4-dimetilaminopiridina y en un disolvente apropiado tal como la dimetilformamida (DMF), la N-Metil pirrolidona (NMP) o el dimetilsulfóxido (DMSO). La carbodiimida es, por ejemplo, la dicitohexilcarbodiimida o la diisopropilcarbodiimida. La tasa de injerto se controla químicamente por la estequiometría de los constituyentes y reactivos o el tiempo de reacción.

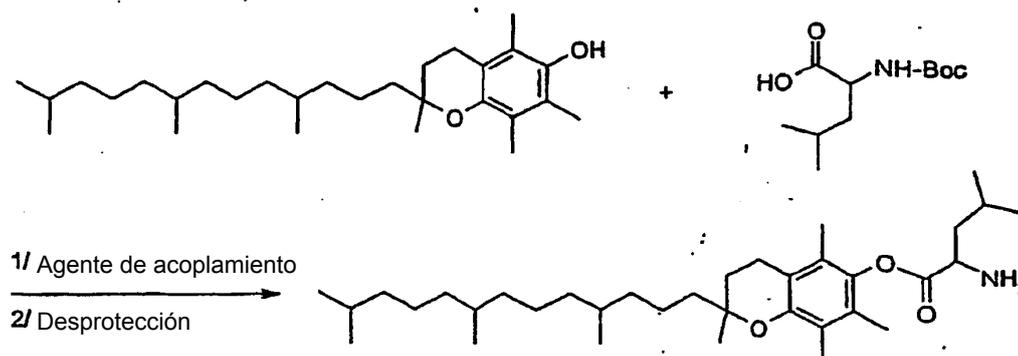
En el segundo caso, se sintetiza un derivado NCA del alfa-tocoferol de estructura siguiente. La síntesis es similar a la descrita para el N-carboxianhídrido de estearil-glutamato por Poché et al Macromoléculas 1995, 28, 6745-53.



El derivado NCA del alfa-tocoferol-glutamato copolimerizado a continuación por ejemplo con el NCA de bencil-glutamato y para obtener las funciones glutamato o glutámico, se realiza una reacción de hidrólisis selectiva de las

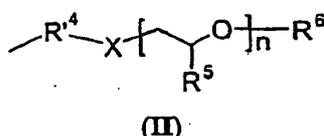
funciones bencilos en una mezcla de ácido trifluoroacético y de ácido bromohídrico a temperatura ambiente. Conviene señalar que esta segunda vía de síntesis permite realizar fácilmente copolímeros aleatorios, de bloques o de multibloques simplemente modificando el orden de adición de los monómeros.

- 5 El acoplamiento de la vitamina E mediante un espaciador constituido de 1 a 4 aminoácidos se puede realizar por reacciones sucesivas de la vitamina E con aminoácidos, protegidos de manera apropiada, luego desprotegidos para tener una función amina injertable sobre el polímero o por reacción con un oligopéptido. Por ejemplo, la síntesis de un alfa-tocoferol con un resto de leucina se realiza según un método general bien conocido por el experto en la técnica y según el siguiente esquema:



- 10 Conviene señalar que el injerto directo del alfa-tocoferol sobre el polímero se hace mediante una función éster mientras que en el caso de la presencia de un espaciador a base de aminoácido(s), se hace mediante una función amida. Como para la realización de un enlace éster, el enlace amida se puede hacer de la misma manera utilizando un agente de acoplamiento clásico tal como una dialquil-carbodiimida.

- 15 Según una variante de la invención, los poliaminoácidos a que se refiere, son no solamente portadores de injertos α -tocoferol sino también, por molécula, de al menos un injerto de tipo polialquilenglicol unido a una unidad de glutamato y/o de aspartato y preferentemente de fórmula (II) siguiente:



En la cual:

- R⁴ representa un enlace directo o un "espaciador" a base de 1 a 4 unidades de aminoácido;
- 20 - X es un heteroátomo elegido del grupo que incluye el oxígeno, el nitrógeno o el azufre;
- R⁵ y R⁶ representan independientemente un H, un alquilo lineal en C1 a C4;
- n varía de 3 a 1000.

Preferentemente, el polialquilenglicol es un polietilenglicol.

- 25 Según otra característica preferida de la invención, el porcentaje molar de injerto del polialquilenglicol varía de 1 a 30%.

El injerto de estos grupos laterales pendientes (II) se efectúan de manera conocida de por sí y según técnicas al alcance del experto en la técnica, por ejemplo por formación de enlaces amida, éster o tioéster con los carboxilos de los monómeros glutamatos y/o aspartatos. Estas técnicas pueden, en particular, ser las utilizadas para el injerto del alfa-tocoferol sobre un estructura poliaminoácido, estando dichas técnicas descritas en la presente solicitud.

- 30 Según otro de sus aspectos, la invención contempla una composición farmacéutica, cosmética, dietética o fitosanitaria que incluye al menos uno de los poliaminoácidos tales como se definen más arriba.

Según una declinación ventajosa de la invención, esta composición comprende, además del alfa-tocoferol, al menos un principio activo, que puede ser terapéutico, cosmético, dietético o fitosanitario.

- 35 Preferentemente, el principio activo es una proteína, una glicoproteína, un polisacárido, un lipopolisacárido, un oligonucleótido, un polinucleótido o un péptido.

Más preferentemente aún, el principio activo es una “pequeña molécula” orgánica hidrófoba, hidrófila o anfífila.

Por “pequeña moléculas”, se designa, en particular, según la presente exposición, moléculas no proteínicas.

Esta composición puede ser en forma de nanopartículas, micropartículas, de soluciones, de emulsiones, de suspensiones, de geles, de micelas, de implantes, de polvos o de películas.

- 5 Según una de sus formas especialmente preferidas, la composición, cargada o no como principio activo(s), es una suspensión coloidal estable de nanopartículas y/o micropartículas y/o de micelas de poliaminoácidos, en una fase acuosa.

La composición según la invención, en cuanto es farmacéutica, se puede administrar por vía oral, parenteral, nasal, vaginal, ocular, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intracerebral o bucal.

- 10 Es también posible que la composición esté en forma de solución en un disolvente biocompatible, susceptible de ser inyectada en subcutáneo, intramuscular o en un tumor.

Según otra variante, la composición según la invención se formula de tal modo que sea inyectable y que sea apta a formar una deposición sobre el lugar de inyección.

- 15 La invención contempla también composiciones que incluyen poliaminoácidos según la invención y principios activos y que son susceptibles de ser utilizados para la preparación:

- de medicamentos, en particular para la administración oral, nasal, vaginal, ocular, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal o intracerebral, pudiendo los principios activos de estos medicamentos ser, en particular, proteínas, glicoproteínas, proteínas unidas a una o varias cadenas polialquilenglicol {por ejemplo polietilenglicol (PEG), se habla entonces de proteínas “PEGiladas”}, péptidos, polisacáridos, lipopolisacáridos, oligonucleótidos, polinucleótidos y pequeñas moléculas orgánicas hidrófobas, hidrófilas o anfífilas;
 - y/o nutrientes;
 - y/o productos cosméticos o fitosanitarios.
- 20

Según también otro de sus aspectos, la invención contempla un método de preparación:

- 25
- de medicamentos, en particular para administración oral, nasal, vaginal, ocular, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal o intracerebral, pudiendo los principios activos de estos medicamentos ser, en particular, proteínas, glicoproteínas, proteínas unidas a una o varias cadenas polialquilenglicol {por ejemplo polietilenglicol (PEG), se habla entonces de proteínas “PEGiladas”}, péptidos, polisacáridos, lipopolisacáridos, oligonucleótidos, polinucleótidos y pequeñas moléculas orgánicas hidrófobas, hidrófilas o anfífilas;
 - y/o de los nutrientes;
 - y/o de productos cosméticos o fitosanitarios;
- 30

estando este método caracterizado porque consiste esencialmente en emplear al menos un poliaminoácido tal como se define más arriba y/o la composición también descrita supra.

- 35 Tal como se indica más arriba, las técnicas de asociación de uno o de varios PA a los poliaminoácidos injertados de alfa-tocoferol según la invención, se describen, en particular, en la solicitud de patente internacional nº WO 00/30618.

La invención se refiere también a un método de tratamiento terapéutico que consiste esencialmente en administrar la composición tal como se describe en la presente exposición, por vía oral, parenteral, nasal, vaginal, ocular, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intracerebral o bucal.

40

Según un modo particular de empleo, el método de tratamiento terapéutico consiste esencialmente en utilizar una composición tal como se describe supra en forma de solución en un disolvente biocompatible luego se inyecta en subcutáneo, intramuscular o en un tumor, preferentemente de tal modo que forma una deposición sobre el lugar de inyección.

- 45 Como ejemplos de PA susceptibles de ser asociado a los poliaminoácidos según la invención, que estén o no en forma de (nano o micro) partículas, se puede citar:

- las proteínas tales como la insulina, los interferones, las hormonas de crecimiento, los interleukinas, la eritropoietina o las citocinas;

- o los péptidos tales como el leuprolide o la ciclosporina;
- o las pequeñas moléculas tales como las que pertenecen a la familia de las antraciclinas, de los taxoides o camptotecinas;
- o y sus mezclas.

5 Se comprenderá mejor la invención y sus ventajas y variantes de empleo resultarán efectivamente de los ejemplos que siguen y que describen la síntesis de los poliaminoácidos injertados alfa-tocoferol, su transformación en sistema de vectorización de PA (suspensión acuosa estable de nanopartículas) y la demostración de la capacidad de tal sistema para asociarse a PA (pequeñas moléculas orgánicas, proteínas...) para formar composiciones farmacéuticas.

10 Ejemplo 1: Polímero P1

Síntesis de un poliglutamato injertado por el alfa-tocoferol de origen sintético

El polímero de alfa-L-poliglutamato, de peso equivalente de aproximadamente 10.000 con respecto a un valor estándar de polioxietileno, se obtiene por polimerización de NCAGluOMe, seguida de una hidrólisis, tal como se describe en la solicitud de patente francesa nº 2.801.226. Se solubilizan 5,5 g de este polímero de alfa-L-poliglutamato en 92 ml de dimetilformamida (DMF), calentando a 40°C durante 2 horas. Una vez solubilizado el polímero, se deja recuperar la temperatura de 25°C y se añaden sucesivamente 1,49 g de D, L-alfa-tocoferol (> 98% obtenido de Fluka®) previamente solubilizado en 6 ml de DMF, 0,09 g de 4-dimetilaminopiridina previamente solubilizado en 6 ml de DMF y 0,57 g de diisopropilcarbodiimida previamente solubilizado en 6 ml de DMF. Después de 8 horas a 25°C bajo agitación, el medio de la reacción se vierte en 800 ml de agua que contiene 15% de cloruro de sodio y de ácido clorhídrico (pH 2). El polímero precipitado se recupera a continuación por filtración, lavado con ácido clorhídrico 0,1 N luego con agua. El polímero a continuación se solubiliza de nuevo en 75 ml de DMF luego se precipita de nuevo con agua que contiene como anteriormente sal y ácido a pH 2. Después de 2 lavados con agua, se lava varias veces con éter diisopropílico. El polímero se seca a continuación en la estufa al vacío a 40°C. Se obtiene un rendimiento del orden de un 85%.

25 La tasa de injerto estimada por RMN del protón es de aproximadamente 7,8% y un análisis por HPLC revela una tasa residual de tocoferol inferior a 0,3%.

Mw (medido por GPC en eluyente con la NMP) = 17.500 g/mol (en equivalente de polimetil metacrilato)

Ejemplos 2,3,4 y 5: Síntesis de polímeros P2, P3, P4 y P5

Se realizan de la misma forma polímeros que tienen cantidades variables de tocoferol.

30 Tabla 1:

Polímero	Alfa-tocoferol	Tasa de injerto
P2	Sintético: D, L	5,2%
P3	Sintético: D, L	12,8%
P4	Sintético: D, L	20,0%
P5	Sintético: D, L	50,0%

En todos los casos, la cantidad de tocoferol efectivamente injertada ha sido confirmada por RMN.

Ejemplo 6: Polímero P6

Síntesis de un poliglutamato injertado por el alfa-tocoferol de origen natural

35 De manera similar, se sintetiza el polímero P6 con 7,3% de D-alfa-tocoferol de origen natural (a 98,5% y obtenido de la sociedad ADM Francia). La masa molar es de 17.400 (GPC NMP, eq. PMMA).

Ejemplo 7: Análisis de los polímeros en solución acuosa

Los polímeros se ponen en solución en un tampón fosfato salino a pH 7,4 a concentraciones que varían de 10 a 40 mg/ml y se ajustan el pH a 7,4 por adición de sosa a 0,1 N. Se observa visualmente la solubilidad.

Tabla 2: solubilidad en el agua salina a pH 7,4

Polímero	Tasa de injerto	Concentración	Aspecto
----------	-----------------	---------------	---------

P1 (D, L)	7,8%	10 a 30 mg/ml	Soluble y límpido
P3 (D, L)	12%	10 mg/ml	Precipitado muy fino
P4 (D, L)	20%	10 mg/ml	Precipitado muy fino
P6 (D)	7,3%	10 a 30 mg/ml	Soluble y límpido

Tampón fosfato: 0,01 M fosfato, 0,0027 M KCl y 0,137M NaCl.

Una observación en transmisión electrónica de las soluciones límpidas del polímero P1 depositado sobre un soporte muestra la existencia de nanopartículas de 15 25 nm. Un análisis comparativo de las soluciones del polímero P1, P6 y el alfa-tocoferol succinato a 15 mg/ml en el agua a pH 7,4 (tampón fosfato) revela que solamente el alfa-tocoferol succinato desarrolla una solución lechosa características de las vesículas tal como se describe en la patente europea nº 0.243.446.

Ejemplo 8: Adsorción de un colorante sobre el polímero P1

Según uno de los objetos de la invención, los polímeros se pueden utilizar en forma de suspensión coloidal en agua y asociarse a un principio activo. Para esta aplicación, demostramos en el siguiente experimento que con algunos polímeros, en particular, aquellos con una tasa de injerto del orden de 5 a 10% de tocoferol, la capacidad de adsorción es superior a la de un compuesto similar del estado de la técnica anterior.

Para este estudio, comparamos el polímero P1 con un polímero similar que tiene una cadena dodecanol injertado sobre un poliglutamato. Este polímero se describe en la patente internacional nº WO 00 30618.

El estudio se realiza de la siguiente forma: se solubilizan los polímeros en una solución acuosa a pH 7 (tampón fosfato) y se añaden 5 mg del colorante denominado Naranja OT (Rn CAS: 2646-17-5). Se dejan las soluciones en un baño de ultrasonido durante una hora para realizar la asociación. Las soluciones se centrifugan a continuación para eliminar el colorante no asociado y se mide la densidad óptica al λ_{max} del colorante que se sitúa a 495 nm.

Tabla 3:

Polímero	Tasa de injerto	Concentración polímero	DO normalizada
P1 (alfa-tocoferol)	7,8% molar	13,8 mg/ml	1
Polímero comparativo* (dodecanol)	15% molar	17,3 mg/ml	0,45

* Según solicitud de patente internacional nº WO 00 30618

Se constata que a una tasa de injerto molar inferior de la mitad y a una concentración de la masa en polímero un poco más baja, el polímero P1 presenta una capacidad de asociación del colorante Naranja OT bien superior.

Ejemplo 9: síntesis del polímero P7

Síntesis de un poliglutamato que tiene un injerto de alfa-tocoferol leucina.

Se sintetiza en primer lugar el derivado alfa-tocoferol leucina de la siguiente forma.

Se hace reaccionar el D, L-alfa-tocoferol (4,3 g) con la BOC-Leucina (2,3 g) en 15 ml de diclorometano en presencia de 4-dimetilaminopiridina (244 mg) y de diisopropilcarbodiimida (1,5 g). Después de 2 horas a 30°C, el producto se purifica por filtración sobre una columna de sílice. Se obtienen 5 g del producto alfa-tocoferol leucina BOC (rendimiento 77%). Su estructura es confirmada por espectroscopia RMN. La desprotección del producto se realiza en el ácido trifluoroacético a una temperatura comprendida entre 5 y 10°C durante una hora. Después de la purificación por filtración sobre sílice, se aíslan 3,3 g del producto deseado (rendimiento 78%). Su estructura es confirmada por espectroscopia RMN.

Se realiza a continuación la reacción de injerto sobre un ácido poliglutámico en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, con una tasa de injerto del 7%. La estructura del polímero y la tasa de injerto fueron confirmadas por espectroscopia RMN.

Ejemplo 10: síntesis del polímero P8

Síntesis de un poliglutamato que tiene un injerto alfa-tocoferol y un injerto de polioxietilenglicol.

Se realiza como en el ejemplo 1, una reacción de injerto con 11% molar de alfa-tocoferol y un 2% molar de un metoxipolietilenglicol aminado de fórmula $\text{MeO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ y de masa molar 3000 (producto obtenido de la sociedad Shearwaters). El polímero bajo su forma ácida se obtiene con un rendimiento de 72%. La RMN del protón confirma una tasa de injerto alfa-tocoferol de 10,9% y de polietilenglicol de 1,9%.

Ejemplo 11: Adsorción de la insulina

5 Se prepara una solución de 1 mg del polímero P1 y 7 mg de insulina a pH 7,0 en 1 ml de agua y se deja incubar durante 2 horas. La suspensión se ultrafiltra a continuación (10000 G, 20 minutos con un umbral máximo de 100 KDa). Se dosifica la insulina libre en el filtrado por HPLC y se deduce por diferencia la cantidad de insulina asociada. Se mide una tasa de asociación que es superior a 95% con respecto a la insulina liberada. En las mismas condiciones, el polímero comparativo del ejemplo 8 permite asociar un 40%. La capacidad de adsorción del polímero P1 es por lo tanto superior.

Ejemplo 12: Degradación in-vitro del polímero P1 en presencia de enzimas

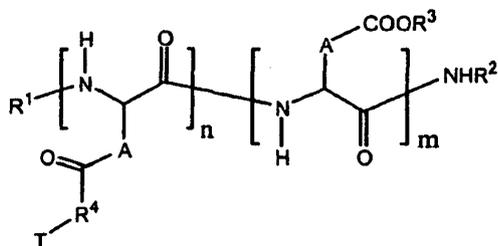
10 Se solubiliza el polímero P1 a pH 7,5 (tampón fosfato y 10 mM en catión calcio) y a una concentración de 20 mg/ml. Se añaden 0,1 ml de proteasa (solución de 10 mg/ml) y se sigue la degradación por la GPC acuosa.

Se constata una degradación relativamente rápida con un tiempo de vida media del polímero inicial de aproximadamente 100 minutos.

REIVINDICACIONES

1.- Poliaminoácidos que incluyen unidades aspárticas y/o unidades glutámicas, caracterizados porque al menos una parte de estas unidades son portadoras de injertos que incluyen al menos un resto de alfa-tocoferol.

2.- Poliaminoácidos según la reivindicación 1, caracterizados por la siguiente fórmula general (I):



(I)

5

En la cual:

- R1 representa un H, un grupo alquilo lineal en C2 a C 10 o ramificado en C3 a C10 o un piroglutamato;
- R2 representa un H, un alquilo lineal en C2 a C10 o ramificado en C3 a C10, un bencilo o una unidad de aminoácido terminal;
- 10 ▪ R3 es un H o una entidad catiónica, preferentemente seleccionada del grupo que incluye:
 - los cationes metálicos ventajosamente elegidos del subgrupo que incluye: el sodio, el potasio, el calcio, o el magnesio,
 - los cationes orgánicos ventajosamente elegidos del subgrupo que incluye:
 - los cationes a base de amina,
 - 15 • los cationes a base de oligoamina,
 - los cationes a base de poliamina (siendo la polietilenoimina especialmente preferida),
 - los cationes a base de aminoácido(s) ventajosamente elegidos de la clase que incluye los cationes a base de lisina o arginina,
 - o los poliaminoácidos catiónicos ventajosamente elegidos del subgrupo que incluye la polilisina o la oligolisina;
- 20 ▪ R4 representa un enlace directo o un "espaciador" a base de 1 a 4 unidades de aminoácido;
- A representa independientemente un radical -CH2- (unidad aspártica) o -CH2-CH2- (unidad glutámica);
- n/(n + m) se define como la tasa de injerto molar y varía de 0,5 a 100% molar;
- n + m varía de 3 a 1000, preferentemente entre 30 y 300;
- 25 ▪ T representa un resto de alfa-tocoferol.

3.- Poliaminoácidos según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque el alfa-tocoferol es de origen natural.

4.- Poliaminoácidos según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque el alfa-tocoferol es de origen sintético.

5.- Poliaminoácidos según la reivindicación 2, caracterizados porque están constituidos por un homopolímero de alfa-L-glutamato o de ácido alfa-L-glutámico.

30 6.- Poliaminoácidos según la reivindicación 2, caracterizados porque están constituidos por un homopolímero de alfa-L-aspartato o de ácido alfa-L-aspártico.

7.- Poliaminoácidos según la reivindicación 2, caracterizados porque están constituidos por un copolímero de alfa-L-aspartato/alfa-L-glutamato o de ácido alfa-L-aspártico/ácido alfa-L-glutámico.

35 8.- Poliaminoácidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque la distribución de las unidades aspárticas y/o glutámicas portadoras de injertos que incluyen al menos un resto de alfa-tocoferol es tal que

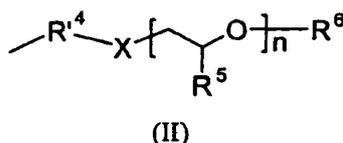
los polímeros así constituidos son bien sea aleatorios, bien de tipo bloque, o bien de tipo multibloque.

9.- Poliaminoácidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque su masa molar se sitúa entre 2.000 y 100.000 g/mol, y preferentemente entre 5.000 y 40.000 g/mol.

5 10.- Poliaminoácidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque la tasa de injerto molar se sitúa entre 3 y 70%, y preferentemente entre 5 y 50%.

11.- Poliaminoácidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque son portadores de al menos un injerto de tipo polialquilenglicol unido a una unidad glutamato o aspartato.

12.- Poliaminoácidos según la reivindicación 11, en los cuales el injerto de tipo polialquilenglicol unido a una unidad glutamato o aspartato tiene la siguiente fórmula (II):



10

En la cual:

- R⁴ representa un enlace directo o un "espaciador" a base de 1 a 4 unidades de aminoácido;
- X es un heteroátomo elegido del grupo que incluye el oxígeno, el nitrógeno o el azufre;
- R⁵ y R⁶ representan independientemente un H, un alquilo lineal en C1 a C4;
- n varía de 3 a 1000.

15

13.- Poliaminoácidos según la reivindicación 11 ó 12, caracterizados porque el polialquilenglicol es un polietilenglicol.

14.- Poliaminoácidos según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizados porque el porcentaje molar de injerto del polialquilenglicol varía de 1 a 30%.

20 15.- Composición farmacéutica, cosmética, dietética o fitosanitaria que incluye al menos uno de los poliaminoácidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16.- Composición según la reivindicación 15, caracterizada porque comprende al menos un principio activo.

17.- Composición según la reivindicación 16, caracterizada porque el principio activo es una proteína, una glicoproteína, un polisacárido, un lipopolisacárido, un oligonucleótido, un polinucleótido o un péptido.

25 18.- Composición según la reivindicación 16, caracterizada porque el principio activo es una molécula no proteínica orgánica hidrófoba, hidrófila o anfífila.

19.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizada porque se puede administrar por vía oral, parenteral, nasal, vaginal, ocular, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intracerebral o bucal.

30 20.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, caracterizada porque está en forma de un gel, de una emulsión, de una solución, de una suspensión, de micelas, de nanopartículas, de micropartículas, de un polvo o de una película.

21.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, caracterizada porque es una suspensión coloidal de nanopartículas y/o de micropartículas y/o de micelas de poliaminoácidos, en una fase acuosa.

35 22.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, caracterizada porque está en forma de solución en un disolvente biocompatible y porque se puede inyectar en subcutáneo, intramuscular o en un tumor.

23.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, caracterizada porque es inyectable y porque es apta para formar una deposición sobre el sitio de inyección.

24.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23, caracterizada porque está destinada para la preparación:

- de medicamentos, en particular para administración oral, nasal, vaginal, ocular, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal o intracerebral, pudiendo los principios activos de estos medicamentos ser, en particular, proteínas, glicoproteínas, proteínas unidas a una o varias cadenas de

40

polialquilenglicol {por ejemplo PoliEtilenGlicol (PEG), se habla entonces de proteínas "PEGiladas"}, péptidos, polisacáridos, lipopolisacáridos, oligonucleótidos, polinucleótidos y moléculas no proteínicas orgánicas hidrófobas, hidrófilas o anfífilas;

- y/o de nutrimentos;
- y/o de productos cosméticos o fitosanitarios.

5 25.- Procedimiento de preparación de un poliaminoácido tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque dicho poliaminoácido se obtiene por polimerización de anhídridos de N-carboxi-aminoácidos (NCA), siendo el polímero así obtenido a continuación hidrolizado en condiciones apropiadas para obtener el polímero bajo su forma ácida, incluyendo dicho procedimiento a continuación el acoplamiento con un alfa-tocoferol.

15 26.- Procedido según la reivindicación 25, caracterizado porque el acoplamiento con un alfa-tocoferol consiste en un acoplamiento del alfa-tocoferol con una función ácida de poliaminoácido, siendo dicho acoplamiento realizado por reacción, en un disolvente apropiado tal como la dimetilformamida (DMF), la N-Metil pirrolidona (NMP) o el dimetilsulfóxido (DMSO), poliaminoácido con la vitamina E en presencia de una carbodiimida como agente de acoplamiento.

27.- Procedimiento de preparación de un poliaminoácido tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que incluye la síntesis de dicho poliaminoácido por polimerización de un derivado NCA del alfa-tocoferol, la cual consiste en:

- 20 1) sintetizar un derivado NCA del alfa-tocoferol-glutamato por acoplamiento de un alfa-tocoferol con una función ácida de un N-carboxianhídrido de glutamato,
- 2) copolimerizar dicho derivado NCA del alfa-tocoferol-glutamato con un NCA de bencil-glutamato,
- 3) realizar una reacción de hidrólisis selectiva de las funciones bencilo del copolímero, en una mezcla de ácido trifluoroacético y de ácido bromhídrico a temperatura ambiente.

25 28.- Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque el acoplamiento con el alfa-tocoferol se realiza mediante un espaciador constituido de 1 a 4 aminoácidos, siendo dicho acoplamiento realizado en presencia de un agente de acoplamiento tal como un dialquil-carbodiimida y que consiste en:

- 1) reacciones sucesivas de la vitamina E con aminoácidos protegidos, los cuales se desprotegen a continuación para tener una función amina injertable sobre el polímero, o,
- 1') reacción de la vitamina E con un oligopéptido,
- 30 2) un acoplamiento del alfa-tocoferol-espaciador que lleva una función amina, con la función ácido carboxílico de un polímero para formar un enlace amida.

29.- procedimiento de preparación de una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, caracterizado porque el principio activo se pone en contacto con dichos poliaminoácidos tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

35 30.- Procedimiento de preparación:

- de medicamentos, en particular para administración oral, nasal, vaginal, ocular, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal o intracerebral, pudiendo los principios activos de estos medicamentos ser, en particular, proteínas, glicoproteínas, proteínas unidas a una o varias cadenas polialquilenglicol {por ejemplo PoliEtilenGlicol (PEG), se habla entonces de proteínas "PEGiladas"}, péptidos, polisacáridos, lipopolisacáridos, oligonucleótidos, polinucleótidos y moléculas no proteínicas orgánicas hidrófobas, hidrófilas o anfífilas;
- y/o de nutrimentos;
- y/o de productos cosméticos o fitosanitarios;

45 caracterizado porque consiste esencialmente en emplear al menos un poliaminoácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y/o la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24.