

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 477**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2016 PCT/EP2016/079707**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017 WO17097688**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2016 E 16809332 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3386486**

54 Título: **Agente de encapsulación con propiedades mejoradas adaptado para la encapsulación celular**

30 Prioridad:

08.12.2015 LU 92895

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

21.07.2020

73 Titular/es:

**LUXEMBOURG INSTITUTE OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY (LIST) (100.0%)
5, avenue des Hauts-Fourneaux
4362 Esch-sur-Alzette, LU**

72 Inventor/es:

SCHLEE, THOMAS

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 774 477 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

Agente de encapsulación con propiedades mejoradas adaptado para la encapsulación celular

5 Campo técnico

[0001] La invención está dirigida al campo de los agentes de encapsulación adaptados para encapsular una célula o células.

10 Antecedentes

[0002] Una red polimérica interpenetrante es una red polimérica tridimensional específica que comprende dos o más redes que están entrelazadas al menos parcialmente a escala molecular pero que no están unidas covalentemente entre sí y no pueden separarse a menos que se rompan los enlaces químicos.

15

[0003] Las microcápsulas significan partículas cada una de las cuales comprende un material de matriz que tiene incrustada una pluralidad de micropartículas sólidas o líquidas o moléculas de solutos. Las microcápsulas suelen tener un diámetro medio de aproximadamente 5 μm o menos, por ejemplo entre 1 μm y 0,05 μm , tal como entre 0,6 y 0,1 μm . También pueden tener un diámetro, por ejemplo entre 2 μm y 0,01 μm , tal como entre 1,5 μm y 0,2 μm . La microcápsula puede atrapar sustancias de forma permanente o temporal, como por ejemplo fármacos, pesticidas, colorantes... Las microcápsulas pueden diseñarse de acuerdo con la estructura química de una red polimérica tridimensional y, más específicamente, de acuerdo con la estructura química de una red polimérica interpenetrante.

20

[0004] Un hidrogel es un gel en el que el agente de hinchamiento es agua y puede formar una microcápsula. El componente de red de un hidrogel suele ser un polímero.

[0005] Una microesfera es un tipo de microcápsula con forma esférica sin membrana ni capa externa distinta.

30

[0006] Una microperla es una microesfera de polietileno que se usa ampliamente en cosméticos como agentes exfoliantes y productos para el cuidado personal como pasta de dientes, así como en la investigación biomédica y de ciencias de la salud, técnicas de microscopía, visualización de fluidos, análisis de flujo de fluidos y resolución de problemas de procesos.

35

[0007] Se sabe que los ácidos poliurónicos y sus sales de sodio, en particular el ácido algínico y el alginato de sodio, presentan propiedades de biocompatibilidad, son fáciles de procesar y son baratos. Además, el alginato es un compuesto aprobado por la FDA. Por lo tanto, estos componentes podrían usarse para crear la microcápsula, la microesfera y/o las microperlas.

40

[0008] El documento de patente de la técnica anterior publicado como US 6,960,617 B2 describe hidrogeles que tienen elasticidad mejorada y propiedades de resistencia mecánica mejoradas. Los autores describen una formulación de hidrogel que comprende un agente fortalecedor y un polímero primario, formando así redes interpenetrantes (IPN). El agente fortalecedor puede ser un polisacárido tal como uno o más seleccionados de alginato y sus derivados, ciclodextrina (CD), dextrano y sus derivados, entre muchos otros, como quitinas, quitosano, celulosa, gomas, ligninas, pectinas, saponinas, ácidos desoxirribonucleicos, ácido ribonucleico, polipéptidos, proteínas... Se describe una composición farmacéutica en forma de dosificación sólida que comprende una dosis farmacológicamente eficaz de un fármaco y un hidrogel reforzado o hidrogel superporoso. La composición farmacéutica está típicamente en forma de pastillas, cápsulas o partículas y puede administrarse a un paciente por vía oral, mucosa, transdérmica o similar.

50

[0009] Las ciclodextrinas (CD) son macrociclos interesantes que presentan una superficie externa que es hidrófila y una superficie interna que es hidrófoba y que es capaz de atrapar restos hidrófobos.

55

[0010] En el campo de las microcápsulas, el resultado de la interacción hospedador-huésped no covalente entre las CD y los polímeros se denomina complejos de inclusión con polímeros (PIC).

60

[0011] Liu Y. *et al* han utilizado α -CD como "chaperonas artificiales" para facilitar el autoensamblaje de un copolímero de doble bloque hidrofílico, óxido de poli(etileno)-b-poli(4-vinilpiridina) (PEO-b-P4VP), en la síntesis de vesículas poliméricas (Liu Y. *et al*, Polymer, 2009, 50, 855-859). A un pH de 4, el polímero se complejó primero con α -CD y se dejó autoensamblar en micelas metaestables. La corona de P4VP se reticuló iónicamente con óxido de poli(etileno)-b-ácido poli(acrílico) (PEO-b-PAA). A través de la diálisis, la α -CD se eliminó del sistema para producir vesículas y, cuando no se utilizó α -CD, el sistema formó micelas reticuladas.

65

[0012] Se ha escrito sobre estructuras supramoleculares consistentes en un complejo de inclusión de poli(etilenimina) lineal con α -CD y γ -CD (Choi H. S. *et al.*, Macromol., 2004, 37, 6705-6710).

[0013] Se ha escrito sobre un sistema de intrusión de doble eje (DI) que utiliza γ -CD y copolímeros dibloque lineales (Joung Y.-K. et al., Adv. Mater., 2007, 19 396-400). Las propiedades reológicas en respuesta a los cambios de pH de esos sistemas particulares se pueden modular.

5

[0014] Pluemsab W. *et al.* han utilizado la propiedad de síntesis e inclusión de alginato unido a α -ciclodextrina para formar un complejo de inclusión con p-nitrofenol como compuesto huésped.

10

[0015] Un inconveniente principal del sistema conocido está relacionado con la estabilidad a largo plazo de las microcápsulas, microesferas y/o microperlas. Bajo la influencia de las condiciones externas, como un medio alcalino, los agentes de encapsulación se colapsan y se desintegran. Por lo tanto, si las células quedan atrapadas en dicho agente, implantado él mismo en el cuerpo humano, tras el colapso del agente atrapador, las células quedan expuestas repentinamente a las condiciones externas y mueren, sin proporcionar suficientes beneficios para la salud del paciente.

15

Resumen de la invención

Problema técnico

20

[0016] La invención tiene como problema técnico proporcionar una red polimérica interpenetrante adaptada para la encapsulación celular que supere los inconvenientes mencionados anteriormente, en particular para proporcionar dicho agente de encapsulación que sea estable a largo plazo. De hecho, es importante que las células presentes en el núcleo interno de la microcápsula sobrevivan y estén activas durante un largo período de tiempo para permitirles proporcionar suficientes efectos beneficiosos para el cuerpo vivo en el que se encuentran las microcápsulas.

25

Solución técnica

30

[0017] La invención tiene como primer objeto una red polimérica tridimensional según la reivindicación 1 para encapsular un ingrediente farmacéutico, comprendiendo dicha red polimérica (a) al menos un primer polímero; y (b) al menos un agente de reticulación. Dicha red polimérica tridimensional es notable en que dicho al menos un primer polímero comprende un primer derivado de poliuronato, donde dicho primer derivado de poliuronato se modifica con un resto hidrófobo; y en que dicho al menos un agente de reticulación es cloruro de calcio y/o un derivado de ciclodextrina.

35

[0018] En una forma de realización preferida, dicha red polimérica tridimensional comprende además un segundo polímero, donde dicho segundo polímero comprende preferentemente un segundo derivado de poliuronato, donde dicho segundo derivado de poliuronato está preferentemente sin modificar.

40

[0019] En una forma de realización preferida, dicho derivado de ciclodextrina se selecciona de ciclodextrina, ciclodextrina polimerizada, ciclodextrina modificada con alginato con un grado de sustitución igual a 1 o ciclodextrina modificada con alginato con un grado de sustitución inferior a 1.

45

[0020] En una forma de realización preferida, dicho primer derivado de poliuronato tiene un grado de sustitución igual a 1 o un grado de sustitución inferior a 1.

50

[0021] En una forma de realización preferida, dicha red polimérica tridimensional comprende un primer polímero que es un primer derivado de poliuronato modificado con un resto hidrófobo con un grado de sustitución igual a 1, un segundo polímero que es un segundo derivado de poliuronato que no está modificado, y un agente reticulante que es cloruro de calcio y ciclodextrina, formando así una red polimérica interpenetrante.

55

[0022] En una forma de realización preferida, dicha red polimérica tridimensional comprende un primer polímero que es un primer derivado de poliuronato modificado con un resto hidrófobo con un grado de sustitución igual a 1, un segundo polímero que es un segundo derivado de poliuronato que no está modificado, y un agente reticulante que es cloruro de calcio y ciclodextrina polimerizada, formando así una red polimérica interpenetrante.

60

[0023] En una forma de realización preferida, dicha red polimérica tridimensional comprende un primer polímero que es un primer derivado de poliuronato modificado con un resto hidrófobo con un grado de sustitución igual a 1, un segundo polímero que es un segundo derivado de poliuronato que no está modificado, y un agente reticulante es cloruro de calcio y ciclodextrina modificada con alginato con un grado de sustitución igual a 1, formando así una red polimérica interpenetrante.

65

[0024] En una forma de realización preferida, dicho primer derivado de poliuronato y segundo derivado de poliuronato son uno de los derivados seleccionados de derivados de manuronato, derivados de guluronato, derivados de alginato, derivados de pectina, derivados de iduronato, derivados de galacturonato, derivados de lignina y/o cualquier combinación de estos.

[0025] En una forma de realización preferida, dicho resto hidrófobo que modifica dicho primer derivado de poliuronato se selecciona de un resto alquilo, un resto fenilalquilo, un fluoroalcano y/o cualquier otro derivado hidrófobo.

5

[0026] En una forma de realización preferida, dicho resto hidrófobo que modifica dicho primer derivado de poliuronato está unido covalentemente a dicho primer derivado de poliuronato por un resto amida, un resto éster, un resto tioéster, un resto fosfonato, un resto éter, un resto tioéter, un resto imina, o cualquier otro grupo químico.

10

[0027] En una forma de realización preferida, dicha red polimérica tridimensional encapsula al menos un ingrediente farmacéutico, donde dicho ingrediente farmacéutico preferentemente son células, más preferentemente islotes de Langerhans.

15

[0028] La invención tiene como segundo objeto un agente de encapsulación adaptado para la encapsulación de ingredientes farmacéuticos. Dicho agente de encapsulación es notable porque comprende una red polimérica tridimensional de acuerdo con el primer objeto de la invención.

20

[0029] En una forma de realización preferida, dicho agente de encapsulación está en forma de una microcápsula, una microesfera o una microperla.

25

[0030] La invención tiene como tercer objeto un agente de encapsulación para usar como medicamento, preferiblemente para usar en el tratamiento del cáncer, la diabetes y/o la enfermedad de Parkinson, notable porque dicho agente de encapsulación es según la forma de realización preferida del segundo objeto de la invención.

30

[0031] La invención tiene como cuarto objeto un proceso para crear una red polimérica tridimensional, donde dicho proceso comprende los pasos de (a) preparar una solución acuosa de al menos un primer polímero; (b) preparar una solución acuosa de al menos un agente de reticulación; (c) mezclar juntas bajo agitación las soluciones acuosas así obtenidas en los pasos (a) y (b); y (d) después de al menos 30 minutos, filtrar la red polimérica tridimensional. Dicho proceso es notable porque dicha red polimérica tridimensional es según la red polimérica tridimensional del primer objeto de la invención.

35

Ventajas de la invención

40

[0032] La invención es particularmente interesante porque los agentes de encapsulación demuestran una estabilidad mejorada a largo plazo y propiedades ajustables. El agente de encapsulación de la presente invención tiene un tamaño de malla de la red polimérica interpenetrante que es flexible gracias a que los grupos hidrófobos presentes en el polielectrolito soluble en agua solo están atrapados o encerrados en la cavidad interna de la ciclodextrina a través de la interacción supramolecular. Como este no es un enlace covalente entre estas dos entidades, la red polimérica interpenetrante que compone el agente de encapsulación es flexible. Por lo tanto, este tipo de red polimérica es fácilmente expandible y contraíble.

45

Breve descripción de los dibujos

50

[0033]

Figura 1: Esquema de la red polimérica tridimensional de acuerdo con la presente invención.

Figura 2: Esquema de la reticulación de dos grupos hidrófobos proporcionados por un derivado de ciclodextrina.

Figura 3: Esquema de la reticulación de un grupo hidrófobo proporcionado por un derivado de ciclodextrina polimérico.

55

Figura 4: Estructura química genérica de los compuestos utilizados en la presente invención.

Descripción de una forma de realización

60

[0034] Para proporcionar un agente de encapsulación capaz de encapsular una célula, es interesante lograr dicho agente de encapsulación que no solo es muy estable, sino también muy flexible, es decir, que puede hincharse y encogerse fácilmente. Estas propiedades conferirán protección a la célula encapsulada.

65

[0035] La red polimérica tridimensional según la presente invención, o la red polimérica interpenetrante específica, comprende una primera red polimérica formada por un hidrogel reticulado iónico formado por un derivado de poliuronato. Un derivado de poliuronato es un polielectrolito soluble en agua con una estructura de polisacárido, y se puede elegir de entre derivados de manuronato, derivados de guluronato, derivados de alginato, derivados de pectina, derivados de iduronato, derivados de galacturonato, derivados de lignina y/o cualquier combinación de estos.

70

[0036] Preferentemente, se utilizan derivados de alginato.

- 5 [0037] Dicho derivado de poliuronato, en particular dicho derivado de alginato, se modifica químicamente con al menos un resto hidrófobo, que puede ser un resto alquilo, un resto fenilalquilo, un fluoroalcano y/o cualquier otro derivado hidrófobo.
- 5 [0038] Dicho resto hidrófobo está unido covalentemente a los derivados de poliuronato por un resto amida. También se pueden emplear otras funcionalidades químicas, tales como un resto éster, un resto tioéster, un resto fosfonato, un resto éter, un resto tioéter, un resto imina o cualquier otro.
- 10 [0039] Dichos derivados de poliuronato también pueden funcionalizarse químicamente con hidrocloreuro de 6-monodeoxi-6-monoamino- β -ciclodextrina.
- 15 [0040] Los derivados de poliuronato están reticulados entre sí a través de un ion multivalente, preferentemente Ca^{++} . Esto se logra mediante la adición de cloruro de calcio durante el proceso de creación de dicha red polimérica interpenetrante.
- 20 [0041] La red polimérica tridimensional según la presente invención, o la red polimérica interpenetrante específica, comprende una segunda red polimérica formada por restos de ciclodextrina o por derivados de esta, tales como ciclodextrinas polimerizadas. Dicha ciclodextrina polimerizada se forma a través de la conexión química de los restos de ciclodextrina con epiclorigidrina.
- [0042] La figura 1 representa esquemáticamente una red polimérica tridimensional de acuerdo con la presente invención.
- 25 [0043] Las ciclodextrinas son una clase de compuesto que presenta una superficie hidrófila externa y una cavidad hidrófoba interna. Las ciclodextrinas se distinguen según el número de anillos sacáridos que corresponden a un diámetro de cavidad específico. Por ejemplo, el diámetro de la cavidad de la α -ciclodextrina es de 4,7 Å-5,3 Å, el diámetro de la cavidad de β -ciclodextrina es de 6,0 Å-6,5 Å, y el diámetro de la cavidad de γ -ciclodextrina es de 7,5 Å-8,3 Å. Esta cavidad hidrófoba hueca puede interactuar con compuestos hidrófobos a través de una interacción débil, esto es, interacciones de Van der Waals.
- 30 [0044] Por lo tanto, los derivados de ciclodextrina pueden albergar el resto hidrófobo que está presente en los derivados de poliuronato.
- 35 [0045] Estas interacciones supramoleculares, en particular estas interacciones de Van der Waals, que se muestran en la figura 2 o en la figura 3, permiten una flexibilidad muy alta a la red polimérica interpenetrante.
- [0046] En la figura 2, el derivado de ciclodextrina reticula dos grupos hidrófobos.
- 40 [0047] En la figura 3, el derivado de ciclodextrina (a saber, una ciclodextrina polimérica) reticula solo un grupo hidrófobo.
- 45 [0048] Esto permite que toda la estructura se mantenga unida y, por lo tanto, conferir protección a cualquier objeto, como una célula o células, que estén atrapados o encapsulados dentro de la red polimérica tridimensional representada esquemáticamente en la figura 1 (estos objetos no se muestran).
- [0049] La Tabla 1 indica una descripción general de los polímeros y los agentes de reticulación que se pueden combinar para proporcionar la red polimérica tridimensional:

Agentes de reticulación	Primer polímero: derivado de poliuronato con sustitución hidrófoba Segundo polímero: n/a			Primer polímero: derivado de poliuronato con sustitución hidrófoba Segundo polímero: derivado de poliuronato no sustituido		
	DS = 1	DS < 1	DS < 1	DS = 1	DS < 1	DS < 1
CaCl ₂		x	x	x	x	x
CD	x	x		x	x	
CD polimerizada	x		x	x		x
CD-Alg (DS = 1)						x
CD-Alg (DS < 1)			x		x	
IPN						
Red polimérica tridimensional	x	x	x	x	x	x

TABLA 1

- 5 [0050] Los agentes de reticulación se pueden elegir de entre cloruro de calcio (CaCl_2), derivados de ciclodextrina (CD), ciclodextrina polimerizada (p-CD) y/o cualquier combinación de estos. Entre los derivados de ciclodextrina, un derivado preferido es una ciclodextrina modificada con alginato. El grado de sustitución, que corresponde al número (medio) de grupos sustituyentes unidos por unidad base o por unidad monomérica, puede ser igual a 1 o inferior a 1.
- 10 [0051] La red polimérica tridimensional según la presente invención, o la red polimérica interpenetrante específica, puede comprender un primer polímero y un segundo polímero, o solo un polímero.
- [0052] Preferentemente, una sal de ácido poliurónico con sustitución hidrófoba (un derivado de poliuronato modificado con un resto hidrófobo) se usa como primer polímero, o como dicho polímero en caso de que se use solo un polímero.
- 15 [0053] En el caso de que se usen dos polímeros, se usa una primera sal de ácido poliurónico con sustitución hidrófoba (un derivado de poliuronato modificado con un resto hidrófobo) como primer polímero y una sal de ácido poliurónico sin sustitución (un derivado de poliuronato que no está modificado) se usa como segundo polímero.
- 20 [0054] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba (DS = 1) y ciclodextrina.
- [0055] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba (DS = 1) y ciclodextrina polimerizada.
- 25 [0056] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba (DS = 1) y una ciclodextrina modificada con alginato (DS = 1).
- [0057] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba (DS = 1) y una ciclodextrina modificada con alginato (DS <1).
- 30 [0058] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba (DS <1), cloruro de calcio y ciclodextrina.
- [0059] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba (DS <1), cloruro de calcio y ciclodextrina polimerizada.
- 35 [0060] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba (DS <1) y ciclodextrina modificada con alginato (DS = 1).
- 40 [0061] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba (DS <1), cloruro de calcio y una ciclodextrina modificada con alginato (DS <1).
- [0062] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba como primer polímero (DS = 1), una sal poliurónica sin sustitución como segundo polímero, cloruro de calcio y ciclodextrina. Esta red polimérica tridimensional se ha caracterizado por formar una red polimérica interpenetrante.
- 45 [0063] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba como primer polímero (DS = 1), una sal poliurónica sin sustitución como segundo polímero, cloruro de calcio y ciclodextrina polimerizada. Esta red polimérica tridimensional se ha caracterizado por formar una red polimérica interpenetrante.
- 50 [0064] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba como primer polímero (DS = 1), una sal poliurónica sin sustitución como segundo polímero, cloruro de calcio y una ciclodextrina modificada con alginato (DS = 1). Esta red polimérica tridimensional se ha caracterizado por formar una red polimérica interpenetrante.
- 55 [0065] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba como primer polímero (DS = 1), una sal poliurónica sin sustitución como segundo polímero, cloruro de calcio y ciclodextrina modificada con alginato (DS <1).
- 60 [0066] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba como primer polímero (DS <1), una sal poliurónica sin sustitución como segundo polímero, cloruro de calcio y ciclodextrina.
- 65 [0067] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba como

primer polímero (DS <1), una sal poliurónica sin sustitución como segundo polímero, cloruro de calcio y ciclodextrina polimerizada.

5 [0068] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba como primer polímero (DS <1), una sal poliurónica sin sustitución como segundo polímero y ciclodextrina modificada con alginato (DS = 1).

10 [0069] Se ha diseñado la red polimérica tridimensional que contiene sal poliurónica con sustitución hidrófoba como primer polímero (DS <1), una sal poliurónica sin sustitución como segundo polímero, cloruro de calcio y ciclodextrina modificada con alginato (DS <1).

[0070] La Figura 4 indica la estructura genérica de los compuestos que se han usado en el transcurso de la presente invención.

15 [0071] El compuesto de la fórmula 1 es la sal de sodio de los ácidos poliurónicos. Alternativamente, se puede usar la sal de potasio (no mostrada).

20 [0072] Los compuestos de las fórmulas 2, 3, 4 y 5 son los ácidos poliurónicos modificados hidrófobos que carecen de restos de ácido carboxílico.

[0073] Los compuestos de las fórmulas 6 y 7 son la sal de sodio modificada hidrófoba de los ácidos poliurónicos.

25 [0074] Los compuestos de las fórmulas 8, 9, 10 y 11 son los ácidos poliurónicos modificados con la ciclodextrina (CD).

[0075] Finalmente, el compuesto 12 representa esquemáticamente una ciclodextrina polimerizada.

30 [0076] Para diseñar la red polimérica tridimensional de acuerdo con la presente invención, o la red polimérica interpenetrante específica, se ha aplicado el siguiente procedimiento.

[0077] Se realiza la preparación de una solución acuosa del primer polímero.

35 [0078] Si se debe incorporar un segundo polímero a la red polimérica, se realiza la preparación de una solución acuosa del segundo polímero.

[0079] Se debe agregar un derivado de ciclodextrina a la solución acuosa del polímero.

40 [0080] Ambas soluciones acuosas se mezclan entre sí y se añaden a una solución acuosa endurecedora de cloruro de calcio. Después de agitación suave, la microcápsula se vuelve más dura y se puede filtrar de la solución.

[0081] La red polimérica tridimensional según la presente invención, o la red polimérica interpenetrante específica, es particular en que sus bloques de construcción, es decir, los restos de reticulación, confieren una protección mejorada a cualquier ingrediente activo que esté atrapado o encapsulado en el núcleo interno de la red.

45 [0082] De hecho, una vez que la red polimérica tridimensional o la red polimérica interpenetrante comienza, por cualquier motivo, a desintegrarse, los restos de ciclodextrina comienzan a reticularse con otros restos hidrófobos presentes en sus alrededores. Por lo tanto, todo el sistema se puede mantener como tal y los objetos atrapados o encapsulados, por ejemplo células, pueden permanecer protegidas del entorno externo.

50 [0083] Se ha demostrado en particular que en dicho sistema las células aún están vivas a un nivel de pH de hasta 9,5, en presencia de una alta concentración de iones de sodio.

55 [0084] Los islotes de Langerhans que comprenden células productoras de hormonas son ejemplos de células que pueden encapsularse. El tamaño de dichos islotes está comprendido entre 200 μm y 500 μm .

[0085] La red polimérica tridimensional o la red polimérica interpenetrante como se ha descrito anteriormente es el componente principal de un agente de encapsulación adaptado para la encapsulación de una célula o adaptado para la encapsulación de varias células. Dicho agente de encapsulación es una microcápsula o una microesfera o una microperla.

60 [0086] Las células atrapadas en la red polimérica tridimensional o en la red polimérica interpenetrante (y posteriormente en el agente de encapsulación) es/son células que pueden alimentarse y pueden secretar las proteínas y/o los compuestos utilizados para tratar la enfermedad, en particular enfermedades con una gran carga para el paciente, tales como cáncer, diabetes, enfermedad de Parkinson y/o cualquier otra.

65 [0087] Por lo tanto, estos agentes de encapsulación pueden actuar como un medicamento y pueden implantarse

ES 2 774 477 T3

además dentro del cuerpo de un ser vivo, preferentemente de un ser humano. Se pueden injertar o simplemente insertar debajo de la piel. También pueden ser tragados por un sujeto.

[0088] Ejemplo de diseño de red polimérica tridimensional.

5

[0089] Se ha diseñado una microcápsula que comprende sal sódica de butil amida de ácido algínico como primer polímero ($DS_{\text{amida}} = 0,41$), sal sódica de ácido algínico (compuesto de la fórmula 1 en la figura 2) como segundo polímero, cloruro de calcio y β -ciclodextrina como agentes de reticulación.

10

[0090] Se preparan 50 mL de una solución que comprende 1,66% (p/v) de solución acuosa de ácido algínico que contiene 0,82 % (p/v) de β -ciclodextrina (solución 1).

[0091] Se preparan 50 mL de una solución que comprende una solución acuosa de sal sódica de ácido algínico al 2 % (p/v) (solución 2).

15

[0092] Ambas soluciones 1 y 2 se mezclan juntas, formando así una solución acuosa polimérica.

[0093] Luego, el ingrediente activo deseado se agrega en una cantidad predeterminada, por ejemplo 1000 – 5000 células/mL. Se puede agregar polisorbato como tensioactivo para mejorar la homogeneidad de los compuestos disueltos.

20

[0094] Se prepara 1 L de una solución acuosa de CaCl_2 0,1 M como un baño de endurecimiento. Luego, el baño de endurecimiento se vierte en un plato cristizador (por ejemplo, con una altura de llenado de 2 - 3 cm) y se agita suavemente con una barra magnética. La solución polimérica se echa en el baño de endurecimiento con un dispositivo encapsulador o una microjeringa y el endurecimiento de las microcápsulas dura al menos 30 minutos con agitación suave.

25

[0095] Las microcápsulas se filtran a partir de la solución.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Red polimérica tridimensional para encapsular un ingrediente farmacéutico, donde dicha red polimérica comprende
- a) al menos un primer polímero; y
 - b) al menos un agente de reticulación;
- 10 **caracterizada por el hecho de que** dicho al menos un primer polímero comprende un primer derivado de poliuronato, donde dicho primer derivado de poliuronato está modificado con un resto hidrófobo; y **de que** dicho al menos un agente de reticulación es cloruro de calcio y un derivado de ciclodextrina.
- 15 2. Red polimérica tridimensional según la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** dicha red polimérica tridimensional comprende además un segundo polímero, donde dicho segundo polímero comprende preferentemente un segundo derivado de poliuronato, donde dicho segundo derivado de poliuronato preferentemente no está modificado.
- 20 3. Red polimérica tridimensional según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizada por el hecho de que** dicho derivado de ciclodextrina se selecciona de entre ciclodextrina, ciclodextrina polimerizada, ciclodextrina modificada con alginato con un grado de sustitución igual a 1 o ciclodextrina modificada con alginato con un grado de sustitución inferior a 1.
- 25 4. Red polimérica tridimensional según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada por el hecho de que** dicho primer derivado de poliuronato tiene un grado de sustitución igual a 1 o un grado de sustitución inferior a 1.
- 30 5. Red polimérica tridimensional según la reivindicación 4, **caracterizada por el hecho de que** dicha red polimérica tridimensional comprende
- a) un primer polímero que es un primer derivado de poliuronato modificado con un resto hidrófobo con un grado de sustitución igual a 1,
 - b) un segundo polímero que es un segundo derivado de poliuronato que no está modificado, y
 - c) un agente de reticulación que es cloruro de calcio y ciclodextrina,
- 35 formando así una red polimérica interpenetrante.
- 40 6. Red polimérica tridimensional según la reivindicación 4, **caracterizada por el hecho de que** dicha red polimérica tridimensional comprende
- a) un primer polímero que es un primer derivado de poliuronato modificado con un resto hidrófobo con un grado de sustitución igual a 1,
 - b) un segundo polímero que es un segundo derivado de poliuronato que no está modificado, y
 - c) un agente de reticulación que es cloruro de calcio y ciclodextrina polimerizada,
- 45 formando así una red polimérica interpenetrante.
- 50 7. Red polimérica tridimensional según la reivindicación 4, **caracterizada por el hecho de que** dicha red polimérica tridimensional comprende
- a) un primer polímero que es un primer derivado de poliuronato modificado con un resto hidrófobo con un grado de sustitución igual a 1,
 - b) un segundo polímero que es un segundo derivado de poliuronato que no está modificado, y
 - c) un agente de reticulación que es cloruro de calcio y ciclodextrina modificada con alginato con un grado de sustitución igual a 1,
- 55 formando así una red polimérica interpenetrante.
- 60 8. Red polimérica tridimensional según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizada por el hecho de que** dicho primer derivado de poliuronato y dicho segundo derivado de poliuronato son uno de los derivados seleccionados de entre derivados de manuronato, derivados de guluronato, derivados de alginato, derivados de pectina, derivados de iduronato, derivados de galacturonato, derivados de lignina y/o cualquier combinación de estos.
- 65 9. Red polimérica tridimensional según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizada por el hecho de que** dicho resto hidrófobo que modifica dicho primer derivado de poliuronato se selecciona de un resto alquilo, un resto fenilalquilo, un fluoroalcano y/o cualquier otro derivado hidrófobo.

- 5 10. Red polimérica tridimensional según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, **caracterizada por el hecho de que** dicho resto hidrófobo que modifica dicho primer derivado de poliuronato está unido covalentemente a dicho primer derivado de poliuronato por un resto amida, un resto éster, un resto tioéster, un resto fosfonato, un resto éter, un resto tioéter, un resto imina o cualquier otro grupo químico.
- 10 11. Red polimérica tridimensional según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, **caracterizada por el hecho de que** dicha red polimérica tridimensional encapsula al menos un ingrediente farmacéutico, donde dicho ingrediente farmacéutico preferentemente son células, más preferentemente islotes de Langerhans.
- 15 12. Agente de encapsulación adaptado para la encapsulación de ingredientes farmacéuticos, **caracterizado por el hecho de que** dicho agente de encapsulación comprende una red polimérica tridimensional según cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
- 20 13. Agente de encapsulación según la reivindicación 12, **caracterizado por el hecho de que** dicho agente de encapsulación está en forma de microcápsula, microesfera o microperla.
- 25 14. Agente de encapsulación para su uso como medicamento, preferiblemente para su uso en el tratamiento del cáncer, la diabetes y/o la enfermedad de Parkinson, **caracterizado por el hecho de que** dicho agente de encapsulación es según la reivindicación 13.
- 30 15. Proceso para la creación de una red polimérica tridimensional, donde dicho proceso comprende los siguientes pasos:
- a) preparar una solución acuosa de al menos un primer polímero;
 - b) preparar una solución acuosa de al menos un agente de reticulación;
 - c) mezclar juntas bajo agitación las soluciones acuosas así obtenidas en los pasos (a) y (b); y
 - d) después de al menos 30 minutos, filtrar la red polimérica tridimensional;
- caracterizado por el hecho de que** dicha red polimérica tridimensional es según la red polimérica tridimensional de cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

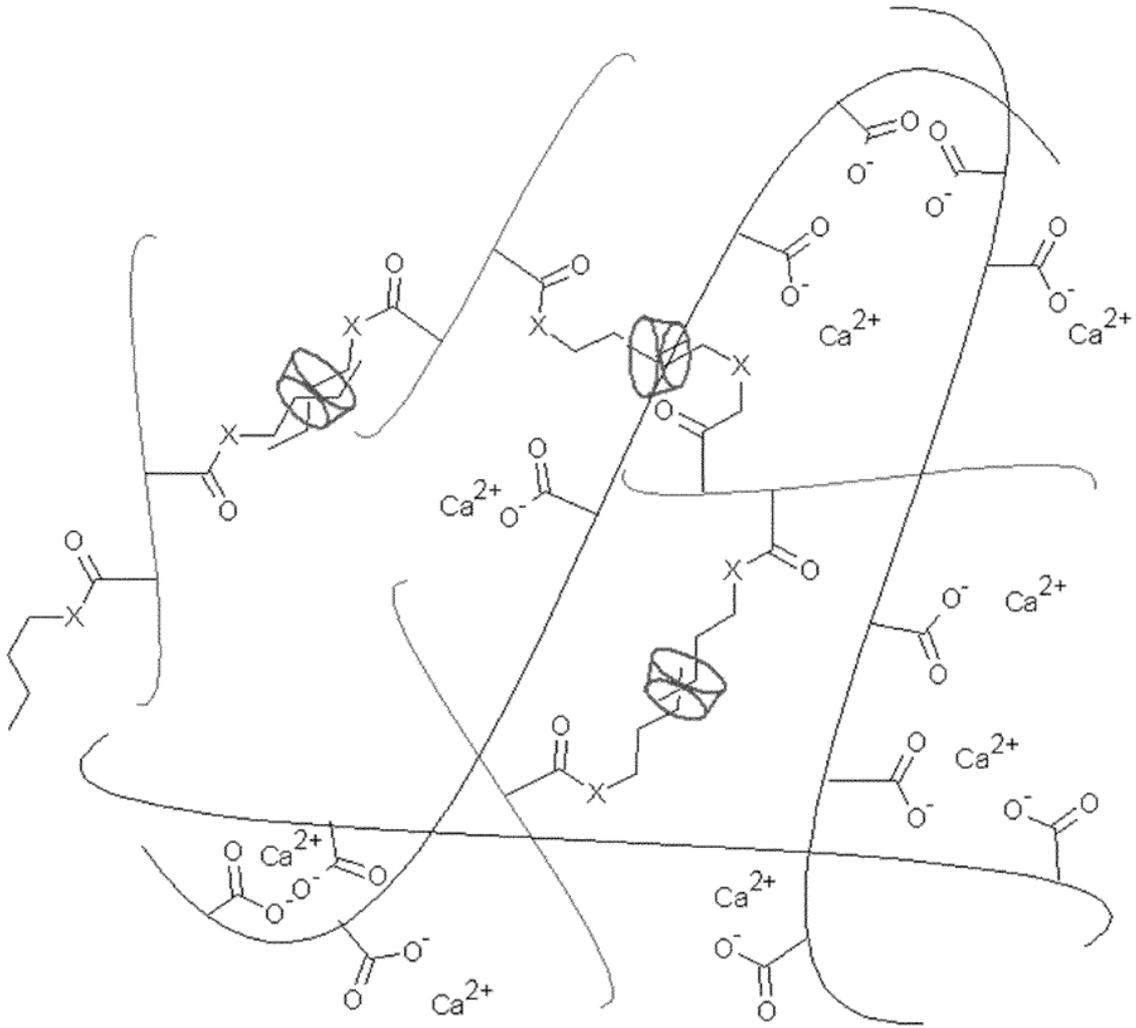


Fig. 1

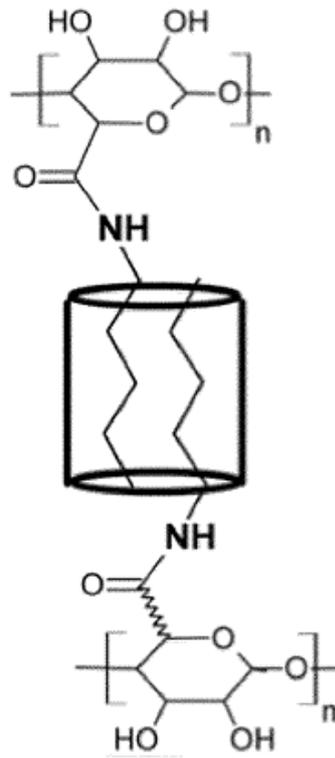


Fig. 2

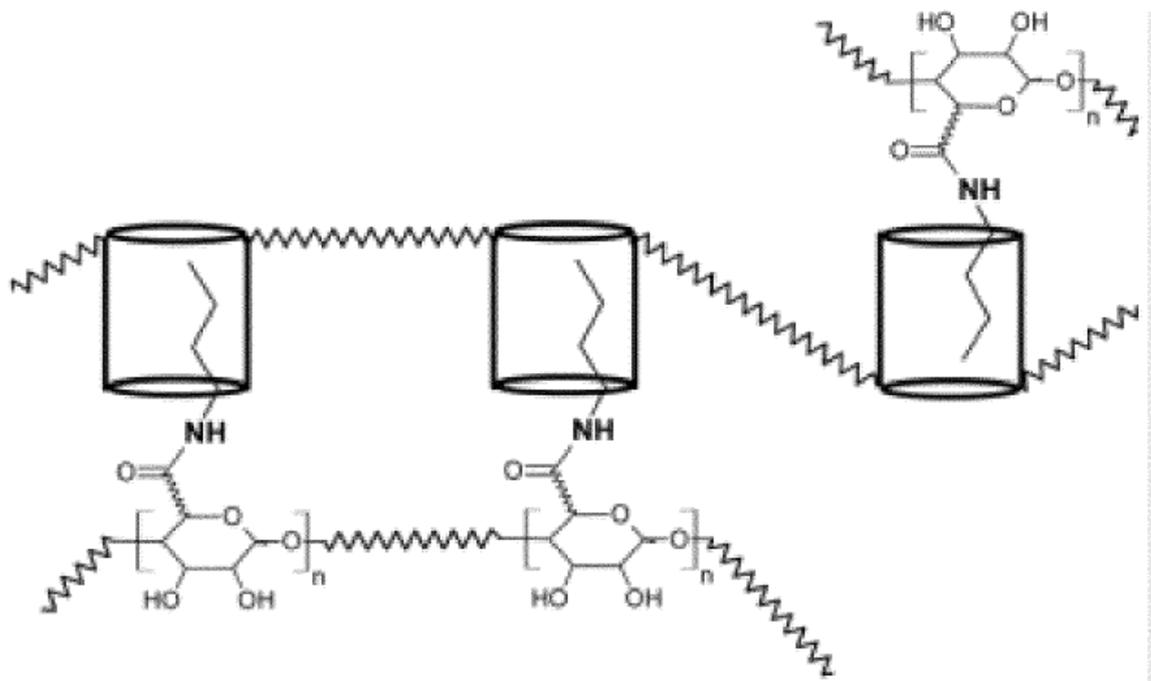


Fig. 3

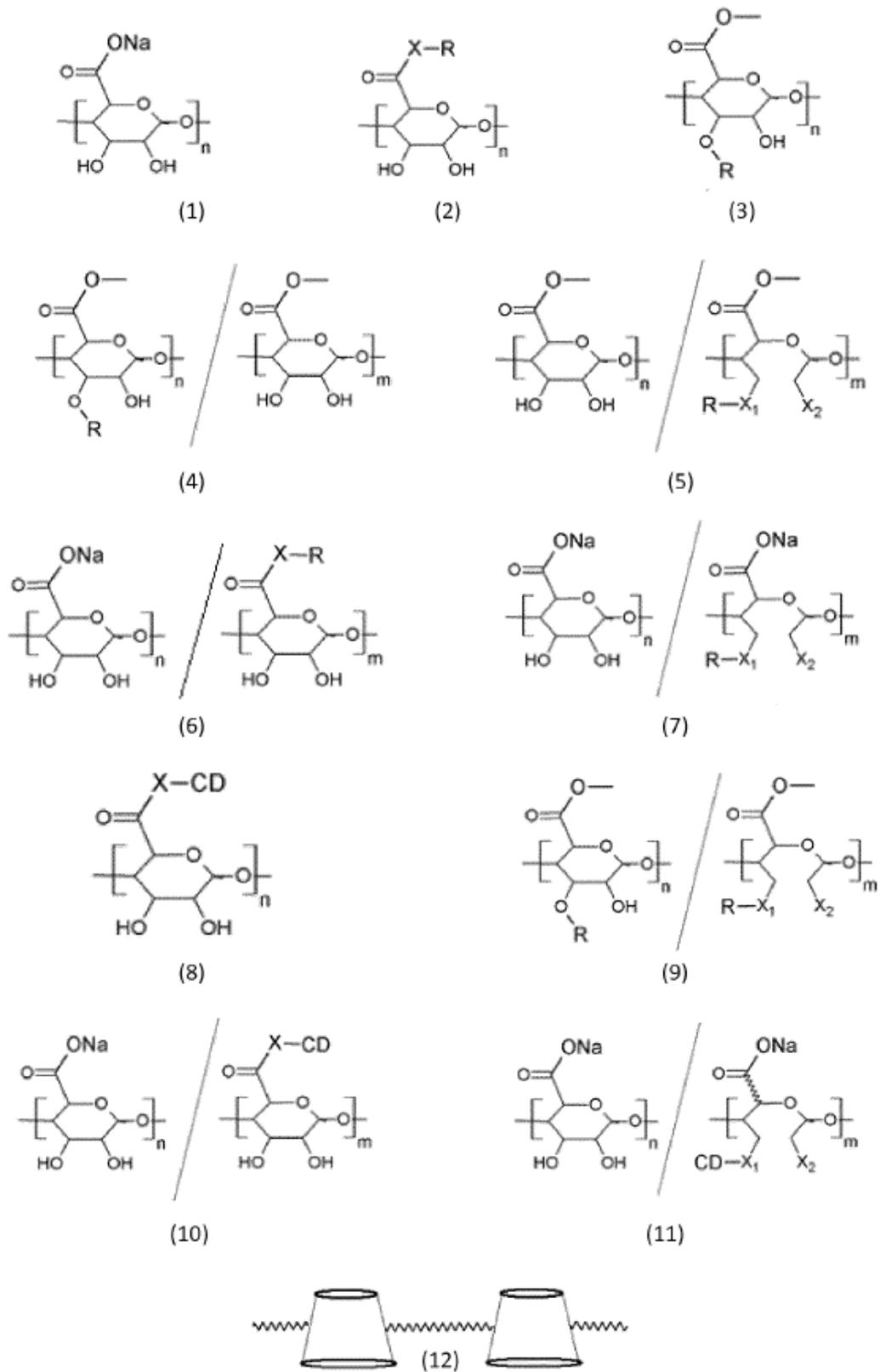


Fig. 4