



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 325 626**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

**A61K 31/205** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05718991 .2**

(96) Fecha de presentación : **16.02.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1729732**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

(54) Título: **Matrices de hidrogel aniónico con liberación modificada dependiente del pH como vehículos farmacológicos.**

(30) Prioridad: **01.04.2004 IT RM04A0168**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.09.2009**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.09.2009**

(73) Titular/es: **SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.**  
**Viale Shakespeare 47**  
**00144 Roma, IT**

(72) Inventor/es: **Giammona, Gaetano y**  
**Mandracchia, Delia**

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Matrices de hidrogel aniónico con liberación modificada dependiente del pH como vehículos farmacológicos.

5 La presente invención se refiere a composiciones con liberación modificada dependiente del pH, que consisten en matrices de hidrogel que contienen uno o más principios activos incorporados en las mismas.

Las matrices según la presente invención son adecuadas para liberar dichos principios activos de manera dependiente del pH prolongada en sitios dados del organismo.

10 En el sector de tecnología farmacéutica se sabe que varios fármacos están insertados en formulaciones modificadas de tal modo que se liberan dichos fármacos en sitios específicos del organismo.

15 Gracias a este procedimiento es posible: (a) obtener un periodo de acción prolongado del fármaco en el sitio en el que es útil; (b) evitar casos de liberación rápida del fármaco con efectos secundarios a nivel local, por ejemplo gástrico; (c) evitar altos niveles máximos en sangre del fármaco, que son la causa de los efectos secundarios y tóxicos indeseados al nivel de otras zonas del organismo.

20 Se conocen ya en el campo médico matrices útiles para el suministro de principios activos.

Por ejemplo, Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (6), 1001-1022, (1987) describe un procedimiento para producir y usar matrices de silicato coloidal que portan principios activos.

25 El documento US 4.608.248 describe una matriz inerte a base de metilcelulosa e hidroximetilcelulosa.

El documento EP 0453001 describe una matriz de múltiples partículas dependiente del pH para la liberación controlada de principios activos en las partes inferiores del intestino.

30 También se conocen matrices de liberación modificada o controlada adicionales. De hecho, la preparación de matrices de liberación controladas o modificadas puede realizarse usando diversas técnicas conocidas, por ejemplo, por medio del uso de matrices inertes en las que el principal componente de la estructura de la matriz ejerce resistencia a la penetración del disolvente debido a la débil afinidad por los fluidos acuosos (lipofilidad); o por medio del uso de matrices bioerosionables que se degradan por enzimas en compartimentos biológicos dados.

35 Las matrices mencionadas anteriormente presentan desventajas; de hecho las matrices inertes efectúan generalmente una liberación no controlada de tipo exponencial cuando entran en contacto con los fluidos corporales.

40 Aunque las matrices bioerosionables pueden ser ideales en cuanto al denominado "sitio de liberación controlada", presentan la desventaja de necesitar una enzima o reactivo de degradación apropiados, y además, estas matrices liberan metabolitos *in situ* que no son completamente inertes desde el punto de vista toxicológico.

En el campo médico existe todavía una necesidad fuertemente considerada de nuevas matrices de liberación retardada o modificada, que son biocompatibles y del tipo "sitio de liberación controlada".

45 Se ha encontrado ahora que una nueva clase de matrices de hidrogel de sitio de liberación controlada dependiente del pH son adecuadas para suministrar principios activos al íleon y colon, lejos del medio ácido del estómago y para liberar dichos principios activos de manera prolongada.

50 Las matrices de hidrogel según la presente invención se obtienen en diferentes formas y tamaños mediante reticulación química por medio de irradiación de copolímeros que contienen grupos fotorreticulables, en presencia de comonomeros de ácido.

En particular, los hidrogeles aniónicos según la presente invención se obtienen partiendo de poliaspartamidas derivatizadas (PHG y PHM).

55 El copolímero PHG se obtiene derivatizando de manera adecuada  $\alpha,\beta$ -poli(N-2-hidroxietil)-D,L-aspartamida (PHEA) con metacrilato de glicidilo (GMA).

60 El copolímero PHM se obtiene derivatizando de manera adecuada  $\alpha,\beta$ -poli(N-2-hidroxietil)-D,L-aspartamida (PHEA) con anhídrido metacrílico (MA).

PHEA es un polímero con una estructura de tipo proteína obtenida haciendo reaccionar una polisuccinimida (PSI) con etanolamina. Este polímero tiene propiedades biológicas y físico-químicas tales como para hacerlo un candidato excelente para aplicaciones biomédicas y farmacéuticas (Pitarresi *et al.*, J. Bioact. Compat. Polim. 11; 1996, 328-340; Giammona *et al.*, J. Pharm. Pharmacol. 49; 1997, 1051-1056).

Las matrices según la presente invención no son tóxicas, ya que se derivan de sustratos completamente biocompatibles.

Dichas matrices se obtienen, por ejemplo, mediante reticulación química por medio de irradiación de una poliaspartamida derivatizada con metacrilato de glicidilo o con anhídrido metacrílico, en presencia de ácido metacrílico. La reticulación conduce a la formación de estructuras tridimensionales hidrófilas insolubles en agua, definidas como hidrogeles. Precisamente en virtud de la hidrofiliidad, estos sistemas absorben agua y se hinchan en medios acuosos, y la presencia de grupos ácidos dentro de la estructura los dota de un comportamiento sensible al pH.

Las matrices así obtenidas son útiles para el suministro y liberación controlada dependiente del pH de principios activos que son útiles en los campos médico y veterinario.

Las matrices según la presente invención pueden ser de diferentes formas y tamaños, tales como, por ejemplo, nanopartículas, micropartículas, geles, películas, cilindros o esponjas. La forma preferida consiste en micropartículas.

El fármaco se incorpora en las matrices antes o después de la fase de irradiación y secado posterior.

Por tanto, el objeto de la presente invención consiste en matrices de hidrogel aniónico obtenidas mediante reticulación química por medio de irradiación de un polímero derivatizado de manera adecuada con grupos fotorreticulables, en presencia de comonómeros de ácido;

en las que el polímero se selecciona del grupo que consiste en: polímeros de poliaminoácido, polímeros de poliaspartamida, polímeros de ácido acrílico o metacrílico, polímeros de alquilverinilo, hidroxialquilcelulosa, carboxialquilcelulosa, polisacáridos, dextrinas, pectinas, amidas y derivados, gomas naturales o sintéticas o ácido algínico; el polímero preferido es  $\alpha,\beta$ -poli(N-2-hidroxietil)-D,L-aspartamida (PHEA);

en las que dichos grupos fotorreticulables se derivan de la inserción de metacrilato de glicidilo (GMA) o anhídrido metacrílico (MA) en la cadena lateral de PHEA;

en las que dicho comonómero de ácido se selecciona de ácido metacrílico o ácido acrílico;

en las que dichos agentes de radiación se seleccionan del grupo que consiste en rayos gamma, rayos beta y rayos ultravioleta.

Un objeto adicional de la presente invención consiste en matrices de hidrogel aniónico obtenidas mediante reticulación química por medio de irradiación de una poliaspartamida derivatizada con metacrilato de glicidilo y con anhídrido metacrílico, en presencia de ácido acrílico o metacrílico, en las que la poliaspartamida es  $\alpha,\beta$ -poli(N-2-hidroxietil)-D,L-aspartamida.

Un objeto adicional de la presente invención consiste en composiciones farmacéuticas para la liberación controlada por pH prolongada, en la parte terminal del intestino, en el íleon y colon, de uno o más principios activos seleccionados del grupo que consiste en:

- agentes analgésicos, tales como acetaminofen, fenacetina y salicilato de sodio;
- agentes antitusivos, tales como dextrometorfano y codeína fosfato;
- broncodilatadores, tales como albuterol y procaterol;
- antipsicóticos, tales como haloperidol y clorpromazina;
- agentes antihipertensores y dilatadores coronarios, tales como isosorbida mono y dinitrato y captopril;
- antagonistas 6-2 selectivos, tales como salbutamol, terbutalina, efedrina y orciprenalina sulfato;
- antagonistas de calcio, tales como nifedipina, nicardipina, diltiazem y verapamil;
- fármacos antiparkinson, tales como pergolida, carbidopa y levodopa;
- hormonas:
- fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, tales como ketoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, diflunisal, piroxicam, naproxeno, ketorolaco, nimesulida, budesonida, ácido tiaprofénico, mesalazina (ácido 5-aminosalicílico), cortisona, hidrocortisona, betametasona y prednisona;
- antihistamínicos, tales como terfenadina y loratadina;
- agentes antiinflamatorios intestinales y antidiarreicos, tales como loperamida, ácido 5-aminosalicílico, ol-salazina, sulfasalazina y budesonida;
- antiespasmódicos, tales como octilonio bromuro;

## ES 2 325 626 T3

- ansiolíticos, tales como clordiazepóxidos, oxazepam, medazepam, alprazolam, donazepam y lorazepam;
- agentes antidiabéticos orales, tales como glipizida, metformina, fenformina, gliclazida y glibenclamida;
- 5 - catárticos, tales como bisacodilo y picosulfato de sodio;
- agentes antiepilépticos, tales como valproato, carbamazepina, fenitoína y gabapentina;
- agentes anticancerígenos;
- 10 - desinfectantes de la cavidad oral o antimicrobianos, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio o yoduro de tibezoneo, y varios aminoderivados tales como benzidamina y clorhexidina así como sus sales y derivados;
- 15 - fluoruro de sodio;
- agentes cardioactivos;
- 20 - L-carnitina y/o una o más alcanoil-L-carnitinas, en las que el alcanóilo lineal o ramificado tiene 2-6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, acetil, propionil, valeril, isovaleril, butiril-L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- y posiblemente uno o más excipientes convencionales, tales como, por ejemplo, bioadhesivos, quitosanos, poliacrilamidas, gomas naturales o sintéticas y polímeros de ácido acrílico.

25 Lo que se quiere decir por una sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina o de alcanoil-L-carnitinas es cualquier sal de las mismas que no dan lugar a efectos secundarios o tóxicos.

30 Los farmacólogos y expertos en farmacia conocen bien estos ácidos: ejemplos no limitativos de estas sales son: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, glucosa-fosfato, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino-etano-sulfonato, 2-amino-etano-sulfonato de magnesio, metano-sulfonato, colina-tartrato, tricloroacetato y trifluoroacetato.

35 Lo que se quiere decir por sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina es adicionalmente cualquier sal aprobada por la FDA y notificada en la publicación Int. J of Pharm. 33 (1986), 201-217 incorporada en el presente documento como referencia.

40 Se prefieren fármacos útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, y se prefiere particularmente propionil-L-carnitina. Un objeto adicional de la presente invención es el uso de matrices para suministrar y liberar uno o más principios activos de manera dependiente del pH prolongada, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tumores, enfermedades de los sistemas nerviosos central y periférico y enfermedades intestinales. Se prefieren particularmente enfermedades intestinales inflamatorias

45 crónicas, tales como por ejemplo, colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Crohn.

Las matrices según la presente invención, en forma de cilindros o esponjas, se prestan a que se usen para la administración de fármacos por medio de vías parenteral o vaginal, por ejemplo, para la administración de hormonas que pueden sincronizar partos en el campo de la veterinaria.

50 El procedimiento de preparación para los hidrogeles aniónicos según la presente invención se llevó a cabo usando métodos económicos en cuanto a tanto el coste de producción como los tiempos de preparación.

55 A este respecto, la decisión de usar radiación, tal como, por ejemplo, en forma de rayos gamma, rayos beta y rayos ultravioleta, demostró ser extremadamente ventajosa en comparación con otros métodos de reticulación que implican el uso de agentes de reticulación e iniciadores de radicales.

De hecho, los hidrogeles según la presente invención se obtienen partiendo de una disolución acuosa de los derivados de poliaminoácido PHG y PHM en presencia de un comonomero de ácido (ácido acrílico o ácido metacrílico) usando rayos ultravioleta, sin la adición de ningún reactivo, mientras que matrices similares se preparan por medio de un procedimiento de polimerización en suspensión en fase inversa, en el que la reticulación del PHG en presencia de comonomeros de ácido (ácido acrílico o ácido metacrílico) se produce mediante la adición de reguladores e iniciadores de reacción tales como persulfato de amonio y TEMED [Muzzalupo R. *et al.*, Colloid Polim. Sci (2001) 279: 688-695].

65 Está claro para cualquier experto en el sector que el uso de irradiación demuestra ser extremadamente ventajosa en cuanto a la esterilidad y purificación posterior del producto, que no requiere ningún procedimiento particular.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

La síntesis de los hidrogeles aniónicos se realiza partiendo del copolímero PHG, obtenido mediante derivatización de  $\alpha,\beta$ -poli(N-2-hidroxietil)-D,L-aspartamida (PHEA) con metacrilato de glicidilo (Giammona *et al.*, Polymer 38 (1997) 3315-3323) y del copolímero PHM obtenido mediante derivatización de  $\alpha,\beta$ -poli(N-2-hidroxietil)-D,L-aspartamida (PHEA) con anhídrido metacrílico [Mandracchia *et al.*, Biomacromolecules 5 (2004)].

PHEA, a su vez, se deriva de la reacción de una polisuccinimida (PSI), preparada mediante policondensación térmica del ácido D,L-aspartico, con etanolamina en una disolución de DMF [Neri *et. al.*, J. Med. Chem. 16 (1973) 893; Giammona *et al.*, J. Polim. Sci. Polim. Chem. 25 (1987) 2813].

Para la síntesis de los hidrogeles aniónicos según la presente invención se usó un PHEA con un peso molecular promedio en peso de 1.000-100.000, determinado mediante mediciones CET (*cromatografía de exclusión por tamaño*) [Mendichi R. *et. al.*, Polimer (2000) 41: 8649-8657].

Para obtener PHG, se derivatizó PHEA mediante la reacción con metacrilato de glicidilo en una disolución de DMA (dimetilacetamida) anhidra, usando 4-DMAP (4-dimetilaminopiridina) como catalizador. Se ejecutó la reacción usando diferentes concentraciones de catalizador y GMA (metacrilato de glicidilo), de modo que se obtuvieron copolímeros fotorreticulables con diferentes grados de derivatización. En particular, se adoptaron las siguientes condiciones:

- a) se usó una razón molar del agente de derivatización (GMA) con respecto a PHEA (unidades repetitivas) que oscilaba desde 0,01:1 hasta 10:1; la razón preferida oscila desde 0,1:1 hasta 3:1; y se prefiere particularmente una razón de 1:1;
- b) la razón molar del catalizador (DMAP) con respecto al agente de derivatización (GMA) en el intervalo de 0,01:1 a 10:1; la razón preferida se encuentra en el intervalo de 0,1:1 a 3:1, y se prefiere particularmente la razón de 1,5:1;
- c) temperatura: se ejecutó la reacción a un valor de temperatura constante que oscilaba desde 0 hasta 60°C; la temperatura preferida es de 10 a 30°C; y se prefieren particularmente 25°C;
- d) tiempo de reacción: se ejecutó la reacción durante un periodo que oscilaba desde 1 hora hasta 10 días; el periodo preferido es de 4 horas a 5 días, y se prefieren particularmente 48 horas;

al final de la reacción, se recuperó el producto obtenido mediante precipitación en 1-butanol y se centrifugó. Se realizaron diversos lavados con acetona y se secó el producto a vacío.

El rendimiento de PHG era próximo al 100% p/p con respecto al PHEA de partida.

Cada producto obtenido usando el método descrito se caracterizó por medio de técnicas espectrofotométricas.

Se colocaron disoluciones del copolímero PHG así obtenido (1-1000 mg/ml, en un volumen de 0,02-25 ml en agua bidestilada, en tubos de ensayo pyrex. A estas disoluciones se le añadió ácido metacrílico o acrílico (MAAc o AAc) en una razón en peso a peso con respecto al PHG que oscilaba desde el 1 hasta el 80%, siendo la razón preferida del 10 al 60%, y de manera particularmente preferida del 40%.

Los tubos de ensayo usados estaban equipados con un pequeño pistón interno, también fabricado de pyrex, de modo que se obtuvo un espesor de aproximadamente 2 mm de la disolución que va a irradiarse.

Se sometieron las disoluciones, tras la desgasificación e insuflación con argón, a irradiación UV (longitud de onda desde 254 hasta 366 nm) durante un periodo de tiempo que oscilaba desde 0,1 hasta 24 horas.

Se purificó el gel así obtenido efectuando varios lavados con agua destilada, centrifugando tras cada lavado.

Para obtener PHM, se derivatizó PHEA mediante la reacción con anhídrido metacrílico (MA) en una disolución de DMA (dimetilacetamida) anhidra, usando TEA (trietilamina) como catalizador. Se ejecutó la reacción usando diversas concentraciones diferentes de catalizador y anhídrido metacrílico, de modo que se obtuvieron copolímeros fotorreticulables con diferentes grados de derivatización. En particular, se adoptaron las siguientes condiciones:

- e) se usó una razón molar de agente de derivatización (MA) con respecto a PHEA (unidades repetitivas) que oscilaba desde 0,01:1 hasta 10:1; la razón preferida oscila desde 0,1:1 hasta 1:1; y se prefiere particularmente una razón de 0,5:1;
- f) la razón molar del catalizador (TEA) con respecto al agente de derivatización (MA) en el intervalo de 0,01:1 a 10:1; la razón preferida se encuentra en el intervalo de 0,1:1 a 1:1, y se prefiere particularmente la razón de 0,5:1;
- g) temperatura: se ejecutó la reacción a un valor de temperatura constante que oscilaba desde 0 hasta 80°C; la temperatura preferida es de 10 a 60°C; y se prefieren particularmente 40°C;

## ES 2 325 626 T3

h) tiempo de reacción: se ejecutó la reacción durante un periodo que oscilaba desde 1 hora hasta 10 días; el periodo preferido es de 4 horas a 5 días, y se prefieren particularmente 48 horas;

al final de la reacción, se recuperó el producto obtenido mediante precipitación en 2-propanol y se centrifugó. Se realizaron diversos lavados con 2-propanol y acetona y se secó el producto a vacío.

El rendimiento de PHM era próximo al 100% p/p con respecto al PHEA de partida.

Cada producto obtenido usando el método descrito se caracterizó por medio de técnicas espectrofotométricas.

Se colocaron disoluciones del copolímero PHM así obtenido (1-1000 mg/ml, en un volumen de 0,02-25 ml en agua bidestilada, en tubos de ensayo pyrex. A estas disoluciones se les añadió ácido metacrílico o acrílico (MAAc o AAc) en una razón en peso a peso en relación con el PHM que oscilaba desde el 1 hasta el 80%, siendo la razón preferida del 10 al 60%, y de manera particularmente preferida del 20%.

Los tubos de ensayo usados estaban equipados con un pequeño pistón interno, también fabricado de pyrex, de modo que se obtuvo un espesor de aproximadamente 2 mm de la disolución que va a irradiarse.

Se sometieron las disoluciones, tras la desgasificación e insuflación con argón, a irradiación UV (longitud de onda desde 254 hasta 366 nm) durante un periodo de tiempo que oscilaba desde 0,1 hasta 24 horas.

Se purificó el gel así obtenido efectuando varios lavados con agua destilada, centrifugando tras cada lavado.

Estas matrices sensibles al pH se cargan con principios activos por medio de dos procedimientos principales. Un procedimiento consiste en la incorporación del fármaco durante la preparación del hidrogel y, entonces, durante la fase de irradiación; por el contrario, el otro consiste en cargar el fármaco impregnando la matriz preparada previamente.

Los hidrogeles obtenidos se caracterizaron por medio de técnicas espectrofotométricas y estudios de hinchamiento en agua destilada y en medios que simulaban varios fluidos corporales (jugo gástrico, fluido intestinal), intervalo de temperatura de 0°C a 60°C). Los valores de hinchamiento indicaban una fuerte afinidad de los hidrogeles preparados según la presente invención por un medio acuoso, la extensión de la cual demostró ser dependiente del grado de reticulación del producto y del pH y la composición del medio de hinchamiento (intervalo de pH analizado: desde 1 hasta 9).

### Ejemplo 1

#### *Síntesis de hidrogeles aniónicos a base de copolímero PHG reticulados mediante irradiación ultravioleta*

A una disolución de PHEA en DMA anhidra (500 mg/10 ml) se le añadieron 579 mg de 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) como catalizador. A esta disolución se le añadieron 420 microlitros de metacrilato de glicidilo (GMA) para obtener el copolímero PHG que contenía grupos vinilo.

Las cantidades mencionadas anteriormente concuerdan con las siguientes razones:

Razón molar del agente de derivatización (GMA) con respecto al PHEA (unidades repetitivas) = 1:1.

Razón molar del catalizador (DMAP) con respecto al agente de derivatización (GMA) = 1,5:1.

Se ejecutó la reacción a un valor de temperatura constante de 25°C y durante un periodo de tiempo de 48 horas.

Tras completar el tiempo de reacción, se recuperó el producto mediante precipitación en 1-butanol y se centrifugó a 12000 rpm durante 10 minutos a 4°C.

Se realizaron diversos lavados con acetona y se secó el producto a vacío.

El rendimiento de PHG era del  $98 \pm 1\%$  p/p en relación con el PHEA de partida.

A una disolución acuosa del copolímero PHG así obtenido (60 mg/ml) se le añadió ácido metacrílico (MAAc) en una cantidad igual al 40% p/p en relación con el PHG de partida. Se sometió esta disolución, tras privarse del oxígeno disuelto, a irradiación ultravioleta a una longitud de onda de 313 nm durante un periodo de tiempo de 3,5 horas.

Se recuperó el hidrogel, se purificó mediante diversos lavados con agua destilada y se secó por medio de liofilización. Se pesó el producto obtenido (rendimiento: 97% p/p) y se caracterizó por medio de técnicas espectrofotométricas.

En estudios de hinchamiento a diferentes valores de pH, el producto presentó fuerte afinidad por medios acuosos y un patrón de comportamiento sensible al pH.

## ES 2 325 626 T3

### Ejemplo 2

#### *Síntesis de hidrogeles aniónicos a base de copolímero PHM reticulados por medio de irradiación ultravioleta*

5 A una disolución de PHEA en DMA anhidra (500 mg/10 ml) se le añadieron 79,44 mg de trietilamina (TEA) como catalizador. Se le añadieron 242 mg de anhídrido metacrílico (MA) a esta disolución con el fin de obtener el copolímero PHM que contenía grupos vinilo.

Las cantidades mencionadas anteriormente concuerdan con las siguientes razones:

10

Razón molar del agente de derivatización (MA) con respecto al PHEA (unidades repetitivas) = 0,5:1

Razón molar del catalizador (TEA) con respecto al agente de derivatización (MA) = 0,5:1

15

Se ejecutó la reacción a un valor de temperatura constante de 40°C y durante un periodo de tiempo de 48 horas.

Tras completar el tiempo de reacción, se recuperó el producto mediante precipitación en 2-propanol y se centrifugó a 12000 rpm durante 10 minutos a 4°C.

20

Se realizaron diversos lavados con 2-propanol y acetona y se secó el producto a vacío.

El rendimiento de PHM era del  $98 \pm 1\%$  p/p con respecto al PHEA de partida.

25

A una disolución acuosa del copolímero PHM así obtenido (60 mg/ml) se le añadió ácido metacrílico (MAAc) en una cantidad igual al 20% p/p con respecto al PHM de partida. Se sometió esta disolución, tras privarse del oxígeno disuelto, a irradiación ultravioleta a una longitud de onda de 313 nm durante un periodo de tiempo de 3,5 horas.

30

Se recuperó el hidrogel, se purificó mediante diversos lavados con agua destilada y se secó por medio de liofilización. Se pesó el producto obtenido (rendimiento: 97% p/p) y se caracterizó por medio de técnicas espectrofotométricas.

En estudios de hinchamiento a diferentes valores de pH, el producto presentó fuerte afinidad por medios acuosos y un patrón de comportamiento sensible al pH.

### 35 Ejemplo 3

#### *Incorporación de clorhidrato de propionil-L-carnitina en la matriz PHG-MAAc*

40

Se cargó clorhidrato de propionil-L-carnitina (PLC) en el gel durante la fase de reticulación.

En particular, se preparó el hidrogel que contenía PLC mediante irradiación UV de una disolución del copolímero PHG (60 mg/ml), MAAc (40% en peso con respecto a PHG) y PLC (50 mg/m) en agua bidestilada.

45

Se realizó la irradiación con rayos UV durante 3,5 horas bajo argón a 313 nm.

Tras la irradiación, se recuperó la muestra y se liofilizó.

50

Pruebas de liberación controlada relacionada con el pH mostraron que se libera una alícuota de PLC (aproximadamente el 30%) en disoluciones a pH 1 en un periodo de tiempo de aproximadamente 2 horas (el componente PLC liberado es el ubicado sobre la superficie de la matriz o en las capas superficiales de la misma). Tras modificar el pH de la misma disolución existe una liberación adicional de aproximadamente el 40% de la PLC (total liberado: 70%) en el plazo de 4 horas adicionales.

55

En condiciones *in vivo*, el 30% restante de la PLC se liberará durante la degradación completa de la matriz en las partes terminales del intestino grueso durante las siguientes horas en las que la matriz permanece en el tracto digestivo.

### Ejemplo 4

#### 60 *Incorporación de clorhidrato de propionil-L-carnitina en la matriz PHM-MAAc*

Se cargó clorhidrato de propionil-L-carnitina (PLC) en el gel durante la fase de reticulación.

65

En particular, se preparó el hidrogel que contenía PLC por medio de irradiación UV de una disolución del copolímero PHM (60 mg/ml), MAAc (el 20% en peso con respecto a PHM) y PLC (50 mg/ml) en agua bidestilada.

Se realizó la irradiación con rayos UV durante 3,5 horas bajo argón a 313 nm.

## ES 2 325 626 T3

Tras la irradiación, se recuperó la muestra y se liofilizó.

5 Pruebas de liberación controlada relacionada con el pH mostraron que se libera una alícuota de PLC (aproximadamente el 60%) en disoluciones a pH 1 en un periodo de tiempo de aproximadamente 2 horas (el componente PLC liberado es el ubicado sobre la superficie de la matriz o en las capas superficiales de la misma). Tras modificar el pH de la misma disolución existe una liberación adicional de aproximadamente el 20% de la PLC (total liberado: 80%) en el plazo de 4 horas adicionales.

10 En condiciones *in vivo*, el 20% restante de la PLC se liberará durante la degradación completa de la matriz en las partes terminales del intestino grueso durante las siguientes horas en las que la matriz permanece en el tracto digestivo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



## REIVINDICACIONES

1. Matriz de hidrogel aniónico obtenida mediante reticulación química por medio de irradiación de un polímero derivatizado con grupos fotorreticulables que se derivan de la inserción de metacrilato de glicidilo (GMA) o anhídrido metacrílico (MA) en la cadena lateral, en presencia de comonómeros de ácido.

2. Matriz según la reivindicación 1, en la que el polímero es un poliaminoácido o un polímero de poliaspartamida.

3. Matriz según la reivindicación 1 ó 2, en la que el polímero es  $\alpha,\beta$ -poli(N-2-hidroxietil)-D,L-aspartamida (PHEA).

4. Matriz según la reivindicación 1, en la que el comonómero de ácido se selecciona de ácido metacrílico o ácido acrílico.

5. Matriz según la reivindicación 1, en la que los agentes de irradiación se seleccionan del grupo que consiste en rayos gamma, rayos beta y radiación ultravioleta.

6. Matriz según la reivindicación 1, en forma de nanopartículas, micropartículas, geles; películas, cilindros o esponjas, siendo micropartículas la forma preferida.

7. Composición que consiste en la matriz de la reivindicación 1 y uno o más principios activos.

8. Composición según la reivindicación 7, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Composición según la reivindicación 8, en la que los excipientes se seleccionan del grupo que consiste en bioadhesivos, quitosanos, poliacrilamidas, gomas naturales o sintéticas y polímeros de ácido acrílico.

10. Composición según la reivindicación 7, en la que dichos principios activos se seleccionan del grupo que consiste en: - agentes analgésicos, tales como acetaminofen, fenacetina y salicilato de sodio; - agentes antitusivos, tales como dextrometorfano y codeína fosfato; - broncodilatadores, tales como albuterol y procaterol; - antipsicóticos, tales como haloperidol y clorpromazina; - agentes antihipertensores y dilatadores coronarios, tales como isosorbida mono y dinitrato y captopril; - antagonistas  $\beta_2$  selectivos, tales como salbutamol, terbutalina, efedrina, y orciprenalina sulfato; antagonistas de calcio, tales como nifedipina, nicardipina, iltiazem y verapamil; - fármacos antiparkinson, tales como pergolida, carbidopa y levodopa; - hormonas; fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, tales como ketoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, diflunisal, piroxicam, naproxeno, ketorolaco, nimesulida, budesonida, ácido tiaprofénico, mesalazina (ácido 5-aminosalicílico), cortisona, hidrocortisona, betametasona y prednisona; - antihistamínicos, tales como terfenadina y loratadina; - agentes antiinflamatorios intestinales y antidiarreicos, tales como loperamida, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, sulfasalazina y budesonida; - antiespasmódicos, tales como octilonio bromuro; - ansiolíticos, tales como clordiazepóxidos, oxazepam, medazepam, alprazolam, donazepam y lorazepam; - agentes antidiabéticos orales, tales como glipizida, metformina, fenformina, gliclazida y glibenclamida; - catárticos, tales como bisacodilo y picosulfato de sodio; - agentes antiepilépticos, tales como valproato, carbamazepina, fenitoína y gabapentina; - agentes anticancerígenos; - desinfectantes de la cavidad oral o antimicrobianos, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio o yoduro de tbezonio, y varios aminoderivados tales como benzidamina y clorhexidina así como sus sales y derivados; - fluoruro de sodio; - agentes cardioactivos; - antihistamínicos; L-carnitina y/o una o más alcanoil-L-carnitinas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Composición según la reivindicación 10, en la que el alcanoil, lineal o ramificado, tiene 2-6 átomos de carbono, y se selecciona del grupo que consiste en acetil, propionil, butiril, valeril o isovaleril-L-carnitina.

12. Composición según la reivindicación 10, en la que dicha sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina o de las alcanoil-L-carnitinas se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, glucosa-fosfato, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino-etano-sulfonato, 2-amino-etano-sulfonato de magnesio, metano-sulfonato, colina-tartrato, tricloroacetato y trifluoroacetato.

13. Composición según las reivindicaciones 7-12, para uso oral o parenteral.

14. Composición según la reivindicación 7, para su uso en medicina veterinaria y humana.

15. Composición según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tumores, enfermedades del sistema nervioso central y periférico o enfermedades intestinales.

16. Uso de la composición según la reivindicación 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tumores, enfermedades del sistema nervioso central y periférico o enfermedades intestinales.

## ES 2 325 626 T3

17. Uso según la reivindicación 15 ó 16, en el que la enfermedad intestinal es colitis ulcerosa crónica o enfermedad de Crohn.

5 18. Uso según la reivindicación 17, en el que el fármaco útil para el tratamiento de enfermedad intestinal crónica es propionil-L-carnitina.

19. Uso según la reivindicación 14, en el que dicha composición puede administrarse por vías oral, parenteral o vaginal.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65