

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 899**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 31/685** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61K 31/194** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2014** **E 14180685 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017** **EP 2842550**

54 Título: **Preparaciones que comprenden colágeno de esponja con perfil de liberación definido in vivo particularmente en el colon, su producción y su uso**

30 Prioridad:

**29.08.2013 DE 102013014417**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.07.2017**

73 Titular/es:

**KLINIPHARM GMBH (100.0%)**  
**Hauptstrasse 23**  
**65760 Eschborn, DE**

72 Inventor/es:

**SCHATTON, DR., WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 623 899 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

Preparaciones que comprenden colágeno de esponja con perfil de liberación definido *in vivo* particularmente en el colon, su producción y su uso

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a preparaciones o formas farmacéuticas, particularmente enterales, preferentemente orales, con perfil de liberación definido *in vivo* particularmente en el colon de un mamífero, en particular del ser humano. Estas preparaciones comprenden matrices de sólidas a pastosas y presentan colágeno de esponja libre de talco como agente de recubrimiento integrado o preferentemente externo en particularmente cantidades pequeñas tales como particularmente menos del 5 %. Los productos de este tipo pueden producirse de manera sencilla. Las matrices pueden seleccionarse a este respecto de forma aleatoria, para la administración oral formas farmacéuticas conocidas tales como comprimidos, grageas, pastas, granulados, cápsulas, también como 15 micro-/nano-cápsulas, suspensiones. Estas matrices presentan en sí colágeno o fibras de colágeno o partículas de colágeno de esponjas, en concreto, en concreto colágeno de esponja marina desnaturalizado como soporte o parte de la masa de soporte. Este colágeno de matriz o la matriz es en particular al menos en parte o totalmente distinto estructuralmente del colágeno de recubrimiento. Como esponjas para la obtención del material de recubrimiento son adecuadas para la obtención del material de recubrimiento en particular esponjas marinas, particularmente aquellas de la clase de las demosponjas y sus 11 órdenes, por ejemplo los Geodiidae, Chondrosiidae, Suberitidae, Axinellidae, Halichondridae, Dysideidae, Songiidae y otros.

La invención se refiere también a la producción y al uso de preparaciones de este tipo para la aplicación *in vivo* para la liberación definida de principios activos, particularmente en el colon así como al uso de colágeno de esponja como agente retardante específico del colon para sustancias de acción médica/farmacológica (principios activos). El colágeno de esponja puede emplearse por lo tanto de acuerdo con la invención para la producción de preparaciones para una liberación controlada de principio activo en el colon. De manera sorprendente se mostró que el o los principio(s) activo(s) a diferencia de lo que se deducía a partir de los datos *in vitro*, durante el tránsito intestinal, no se libera(n) de manera continua, sino de manera puntual-cuantitativa en el colon. Esto lleva a una reducción considerable de la cantidad de principio activo necesaria. De esta manera pueden evitarse también efectos secundarios que aparecen en este caso con la administración oral clásica. Como principios activos son adecuadas en particular sustancias que contienen grupos ácido, aunque estas pueden presentar un alto comportamiento de disolución en la zona de estómago. A estos pertenecen por ejemplo aminoácidos, proteínas, pero también factores de crecimiento, sustancias activas lipófilas así como hidrófilas, con carga positiva, neutra o negativa. Así mismo pueden incorporarse numerosos xenobióticos en las preparaciones de acuerdo con la invención, especialmente aquellos que, tras la administración oral, a consecuencia de un efecto de primer paso, se metabolizan ya, tal como por ejemplo también las hormonas. Particularmente, las preparaciones de acuerdo con la invención son adecuadas para la selección como objetivo del colon de principios activos, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas dependientes de SNC, seleccionados de lecitinas tales como lecitina de huevo, fosfolípidos, hormonas tales progesterona, antioxidantes, tales como por ejemplo coenzima Q10, extractos de té verde entre otros, o ácidos grasos de cadena corta, tales como butirato de sodio o ácido fumárico y sus derivados, en colitis ulcerosa o carcinomas de colon metastásicos, agentes para la reconstrucción de la mucosa intestinal, antibióticos y simbióticos para la esterilización e influir en la flora intestinal, o ácido fumárico en EM o en psoriasis, así mismo progesterona y otras hormonas, principios activos ortomoleculares, tales como ácido orótico, aminoácidos adicionales y extractos vegetales activos en el SNC. Las preparaciones o formas farmacéuticas pueden encontrarse también como suspensiones en hidrogeles o lipogeles, pastas, espumas, por último también secas. Estas pueden cargarse entonces en formas de administración adecuadas tales como cápsulas y entonces recubrirse de acuerdo con la invención. Estas pueden pasarse preferentemente a la mucosa del tracto gastrointestinal y pueden así, tras la disolución de la envoltura por ejemplo en el caso vehículos y principios activos adecuados tales como colágeno, en particular aquellos procedentes de esponjas (marinas), emplearse como sustituto de tejido, o para cubrir, proteger o reconstruir superficies fisiológicas del tracto gastrointestinal, en particular del colon, o como barreras contra gérmenes patógenos por ejemplo en el caso de septicemia, en infecciones por VIH o en el caso de neurodermitis, asma alérgica y para promover la curación de heridas, dado que se liberan directamente en el sitio activo mencionado.

55 **Estado de la técnica**

Las preparaciones para la liberación de principios activos son suficientemente conocidas. Puede ser necesario que se liberen de inmediato o solo después de un cierto tiempo o que se liberen de manera continua. Esto depende del principio activo respectivo y de la indicación. Desde hace tiempo se intenta controlar de manera específica la liberación de principio activo. Un control es posible, por ejemplo a través del tamaño de partícula / tipo de partícula (es decir, a través de métodos físico-químicos en la producción de las matrices de principio activo) o mediante técnicas de envoltura, véase el documento DD 00295538 A5. De este modo, la liberación a partir de granulados puede tener lugar por ejemplo de inmediato y a partir de microgránulos y/o matrices envueltas específicamente con películas. Una varianza de liberación de este tipo es importante por ejemplo en los analgésicos, véase el documento DE 10 2005 054610 B4. Otros principios activos pueden necesitarse por ejemplo tanto de forma aguda como de

forma retardada, véase el documento DE 000069735581 T2.

5 Esto corresponde a los métodos conocidos hasta la fecha para la liberación de principios activos. Para la liberación retardada, en particular en las proximidades del colon, se emplean procedimientos controlados por tiempo, valor de pH o microflora con frecuencia muy costosos con el uso de agentes retardantes especiales, en particular como recubrimiento o combinaciones de estos procedimientos. Los más conocidos con los numerosos sistemas recubiertos con derivados de poli-(met)acrilato de la empresa Evonik, Darmstadt, por ejemplo Eudragit® L o S100. De este modo, el documento DE 19857750 A1 describe la producción de fosfatidilcolina que puede administrarse por vía oral, que se recubrió con polímeros acrílicos, tales como por ejemplo una combinación de Eudragit® S 100 y compuestos L, que permitirá una liberación retardada a pH > 6,4, en el íleon terminal.

15 En ensayos con sujetos de ensayo voluntarios, para sistemas de selección como objetivo del colon recubiertos con Eudragit®, se detectaron no obstante sitios de liberación variables, que iban desde el íleon hasta el colon distal, así como tiempos de liberación muy diferentes. En parte, faltaba por completo la liberación (Ashford et al., An in-vivo investigation into the suitability of pH dependent polymers for colonic targeting. Int. J. Pharm. 95, 193 y siguientes, 1993). Esto muestra que el valor de pH gastrointestinal no es un parámetro suficientemente testable para la liberación de principio activo dirigida en el intestino grueso, dado que este se ve considerablemente afectado por los hábitos alimenticios, la motilidad intestinal y otras fluctuaciones inter- o intra-individuos.

20 También deben emplearse altas concentraciones, en el caso del recubrimiento del ejemplos DE 19857750 A1 hasta el 60 % y más de por ejemplo Eudragit S100 como excipiente, para poder transportar y allí liberar principios activos en las proximidades de la zona del colon del intestino.

25 Una reflexión con respecto a la solución de los problemas descritos anteriormente llevó recientemente a someter a prueba el colágeno de esponja en cuanto a sus eventuales propiedades de recubrimiento. Las esponjas existen casi sin cambios desde hace más de 600 millones de años y pertenecen por lo tanto a los miembros más antiguos del grupo de los Metazoa. Sus células individuales agrupadas formando colonias de células están unidas con la proteína del tejido conjuntivo, el colágeno. El colágeno de esponja es en el medio del mar, una proteína insoluble en agua que tiene el patrón de aminoácidos clásico de los colágenos animales conocidos. Cada tercer aminoácido es por ejemplo glicina y el contenido de prolina así como hidroxiprolina es normalmente muy alto. El colágeno de esponja se caracteriza por propiedades anti-oxidativas. Según el procesamiento, es bastante soluble en el medio ácido o en el medio básico a básico fuerte. B. Diehl y Seufert et al. describen en J.Cell Sc. 79, 271-85 (1985) el aislamiento de colágeno a partir de la esponja Geodia cydonium y Chondrosia reniformis con la composición de aminoácidos natural evitando reactivos desnaturalizantes. Esto tiene lugar mediante suspensión de material fresco homogeneizado en tampón Tris-HCl, ajuste del valor de pH a 9, centrifugación y homogeneización. La purificación tiene lugar mediante filtración en gel, obteniéndose en cambio un bajo rendimiento (del 1,7 o del 3,1 %) de colágeno. Un procedimiento mejorado se conoce por el documento EP 1259 120 B1. En ese documento se describe la producción de colágeno de esponja a partir de esponjas marinas, suspendiéndose estas en alcohol, preferentemente etanol, y después extrayéndose y procesándose. La extracción puede tener lugar con un tampón tal como tampón Tris-HCl. En este caso no es necesario un tratamiento enzimático o una filtración en gel. Los granulados o nanopartículas del colágeno de esponja producido de este modo presentan propiedades antiinflamatorias y pueden emplearse en particular como agentes tópicos. También son posibles formas de administración orales, por ejemplo con otros principios activos.

45 Tal como se mencionó al principio, se intentó ya llevar a cabo un revestimiento de fármaco con colágeno de esponja. De esta manera, Nicklas et al. 2009 informa por primera vez sobre ensayos *in vitro* con colágeno de esponja que contiene talco como material de recubrimiento de tipo película. Se estableció que con 12,9 mg de colágeno de esponja por cm<sup>2</sup> de comprimido, puede conseguirse un grado reproducible de resistencia a los jugos gástricos, que corresponde a los requisitos de la Farmacopea Europea, véase Nicklas M, Schatton W, Heinemann S, Hanke T, Kreuter J., Drug Dev Ind Pharm. 2009; 35(11):1384-8. A este respecto se trataba de un comprimido libre de principio activo, es decir, de esto no puede deducirse si un principio activo está liberado a partir del mismo igualmente o de otra manera. El experimento indica sin embargo que una película de recubrimiento de colágeno de esponja puede provocar una resistencia a los jugos gástricos.

55 2 años más tarde, Pergament et al. examinaron la liberación de 50 mg de diclofenaco a partir de granulados y cápsulas a base de cloruro de calcio, que estaban recubiertos de manera resistente a los jugos gástricos con del 0,5 al 5 % (p/p) de un colágeno de esponja no caracterizado en detalle, *in vitro* en jugos gástricos artificiales y medio de intestino delgado artificial en comparación con un preparado comercial resistente a los jugos gástricos de 50 mg de diclofenaco con un recubrimiento múltiple (de acrilato) de Eudragit®, aproximadamente el 60 %, con respecto al peso total de la preparación) en un aparato Erweka® USP IV. Todas las formulaciones eran en cada caso estables en el medio ácido sintético. En el medio intestinal sintético se liberó entonces diclofenaco según lo esperado, concretamente con la entrada del medio intestinal (intestino delgado) (Pergament V, Schatton W, Fotaki N. Study of release properties from marine sponge collagen coated formulations. Proc AAPS. 2011; 151:R6121). A este respecto se mostró que, a diferencia del perfil de liberación ad hoc en el intestino temprano de la formulación de diclofenaco resistente a los jugos gástricos clásica con Eudragit® ((Voltaren ® retard), las tasas de liberación de las formulaciones recubiertas con colágeno de esponja eran de manera continua bastante lineales y seguían

aproximadamente una cinética de orden cero. El colágeno de esponja provoca por lo tanto, tras estas pruebas *in vitro* una liberación de principio activo continua retardada.

El problema de la liberación de principio activo retardada se aborda también en el documento CN101130066 (A).  
 5 Según el resumen se describe una preparación específica de selección como objetivo del colon con colágeno de piel animal – polipéptidos en la matriz. El colágeno de piel animal se carga junto con los principios activos en microgránulos. Los microgránulos se recubren después con agentes habituales, resistentes a los jugos gástricos (acrilatos tales como Eudragit® S 100, hidroxipropilmetilcelulosa, Opadry) en mayores cantidades hasta el 62 %.  
 10 Con ello se conseguirá una liberación de principio activo en el intestino. No está explicado qué perfil de liberación está presente o se consigue en este caso.

En el caso de los colágenos animales, que se obtienen de pieles de animales así como los tendones, cartílagos y huesos de cerdos, terneros, ganado vacuno o pescado, existe sin embargo el riesgo de la introducción de gérmenes patógenos (por ejemplo BSE (encefalopatía espongiforme bovina). Este problema no se resuelve con el método  
 15 anterior. En particular, también en este caso son necesarias mayores cantidades de agentes de recubrimiento con hasta el 62 % al igual que en el agente clásico Voltaren®, para obtener principalmente una formulación principalmente estable en el estómago, retardada en el intestino, entonces el colágeno animal se disuelve en el medio fuertemente ácido y es insoluble a valores de pH fisiológicos a fuertemente básicos y por lo tanto no es adecuado para la selección como objetivo del colon.

### Objetivo de la invención

La invención se basa en el objetivo de proporcionar una preparación con la que puede conseguirse *in vivo* un perfil de liberación definido de un principio activo en el intestino, en particular en el intestino grueso, sin que debieran  
 25 emplearse múltiples capas de grosor de recubrimientos convencionales por ejemplo de acrilatos, derivados de celulosa o mezclas de los mismos en cantidades hasta el 60 % en peso y más, con respecto al peso de la preparación. Así mismo, deben evitarse riesgos para la salud, que se deben en sí a los principios activos e ingredientes, tales como material de partida animal. Por último, sería ventajoso proporcionar un procedimiento sencillo para la producción de preparaciones de este tipo, con los que puedan liberarse los principios activos  
 30 definidos en el colon. Sería especialmente deseable conseguir, mediante una liberación controlada, un cambio, en particular una reducción de la cantidad de principio activo necesaria hasta el momento.

### Solución del objetivo

Este objetivo se consigue de acuerdo con la invención mediante la provisión de preparaciones *in vivo* con perfil de liberación controlado en particular en el intestino grueso, a partir de una matriz de base de sólida a pastosa de formulación de principio activo), con uno o varios vehículos, opcionalmente aditivos para ello, así como uno o varios  
 35 principios activos, que presenta como recubrimiento externo o integrado colágeno de esponja, en particular en pequeñas cantidades de hasta el 5 % en peso, con respecto a la cantidad total de la preparación. A este respecto el agente de recubrimiento es una solución o suspensión de un colágeno de esponja (particularmente marina) en agua o agua-etanol, que presenta un valor de pH de aproximadamente 6,0 a 9. Para ello pueden estar presentes preferentemente reguladores de pH tales como ácidos, bases, tampones, en particular tampón fosfato, tampón amonio, así como opcionalmente agentes conservantes y/o reguladores de la viscosidad. Talco no está contenido en el agente de recubrimiento. La matriz (de base) (formulación de principio activo) puede ser, a este respecto, un  
 40 comprimido, un polvo, micropolvo, microgránulos, una pasta, por ejemplo una pasta en forma de gel, suspensión o una gragea, granulado, encontrándose el recubrimiento sobre o alrededor de la formulación de principio activo tal como integrado en la misma y siendo distinto del soporte al menos en parte.

Recubrimiento en el sentido de la presente invención significa que el colágeno de esponja empleado tal como se describió anteriormente, puede estar aplicado externamente alrededor de la matriz tal como tiene lugar por ejemplo  
 50 mediante pulverización o puede estar integrado en la matriz. Esto último puede tener lugar por ejemplo mediante mezclado del agente de recubrimiento tal como se describe con los constituyentes de matriz y posterior reprocesamiento tal como secado/prensado, entre otros. En el caso de la aplicación alrededor de la formulación de principio activo, la matriz puede comprender el agente de recubrimiento en el soporte en una parte (puede estar integrado). En caso de que la matriz se componga de colágeno, entonces esta se diferencia estructuralmente del colágeno de recubrimiento. En particular, el colágeno de recubrimiento es nativo y el colágeno de matriz está desnaturalizado.

De acuerdo con la invención, el recubrimiento externo se emplea habitualmente en una capa. La matriz de principio activo comprende por consiguiente, además del/de los principios activos uno o varios vehículos, opcionalmente junto  
 60 con otros aditivos. La matriz sólida o pastosa o en forma en gel puede estar cargada por ejemplo en cápsulas (cápsulas de gelatina dura/blanda), microcápsulas o puede usarse directamente como polvo, granulado, comprimido prensado, comprimido recubierto con película o gragea, pasta. Por lo tanto, la matriz o la forma de administración que contiene la misma de acuerdo con la invención se produce con una solución acuosa (o) / suspensión (o) / dispersión o combinaciones de las mismas de colágeno tal como se describió anteriormente, producido a partir de esponjas marinas, en particular obtenido mediante tratamiento con etanol y extracción con sistemas acuosos de  
 65

acuerdo con el documento EP 1259120 B1, por ejemplo mediante pulverización o mediante mezclado dotarse integrado con el recubrimiento. Tal como muestran en siguiente Ejemplo 4 así como la figura n.º 1 "estómago", las formulaciones de este tipo son resistentes a los jugos gástricos, tal como ya se mostró en los experimentos *in vitro* descritos anteriormente con y sin principios activos. Si se producen sin embargo tal como de acuerdo con la invención y se administran por vía oral *in vivo*, cambia sin embargo el perfil de liberación a diferencia del patrón descrito en el experimento *in vitro* sorprendentemente en que ya no se produce ninguna liberación continua. Más bien, la preparación permanece estable también a lo largo de toda la zona del intestino delgado y se libera solo en el intestino grueso (colon) en un corto tiempo casi por completo. A este respecto se encontró de manera totalmente sorprendente que por ejemplo un granulado recubierto con un 2 % de la dispersión / solución de colágeno de esponja de acuerdo con la invención, a diferencia de lo que cabía esperar a partir de los datos de liberación *in vitro* lineales, solo comienza a descomponerse en el íleon terminal de manera claramente reconocible en fibras de colágeno y sus constituyentes adicionales.

Tal como ilustran en concreto las Figuras 1-8 de acuerdo con el Ejemplo 4, al pasar por el tracto gastrointestinal se hinchan claramente en primer lugar las fibras de colágeno del recubrimiento solo en el íleon terminal y pueden reconocerse súbitamente como haz de fibras individual en las fotografías. Sin limitarse a una teoría, se supone que estas fibras forman entonces un gel que se deposita a continuación como una película sobre la mucosa del colon y la cubre por completo. En el transcurso del paso por el colon solo se degradan muy poco a poco las fibras de colágeno de esponja y pierden lenta y continuamente longitud de fibra (véanse las Figuras 1-3 (estómago, intestino delgado), íleon terminal y colon (Figuras 4-8)).

La mayor dosis de principio activo localmente presente por / unidad de tiempo lleva a un tratamiento mejorado, pudiendo limitarse así mismo también los efectos secundarios. De acuerdo con la invención es con ello también posible reducir la cantidad de principio activo, porque no se producen pérdidas en el transporte. En particular son también necesarias cantidades mucho más pequeñas de agentes de recubrimiento que hasta el momento, tratándose, a este respecto, adicionalmente de un material natural sin tejido sintético adicional. Por ejemplo, en las formulaciones de acuerdo con la invención es suficiente ya un porcentaje inferior al 2 % de colágenos de esponja en la envoltura del producto para liberar una cantidad deseada de sustancias en el colon. Tal como se deduce del Ejemplo 4, la cantidad de principio activo / el tipo de principio activo pudo modificarse considerablemente: de este modo, se empleó, en lugar de éster dimetílico de ácido fumárico, conocido por ejemplo como Fumaderm® (nuevo Tecfidera ®) para el tratamiento de enfermedades dependientes de SNC (esclerosis múltiple) en lugar de la dosis administrada hasta el momento de 250 mg únicamente 30 mg del ácido fumárico fisiológico libre mucho más compatible en una terapia muy satisfactoria. Un resultado de este tipo no era de esperar con respecto al estado de la técnica.

Por lo tanto, con el colágeno de esponja empleado de acuerdo con la invención como constituyente de películas se proporciona sorprendentemente una materia prima tecnológicamente muy fácil de procesar, que es adecuada para la selección como objetivo del colon dirigida y la liberación en el colon. Con respecto al paso de principios activos modificado, pudo suponerse que el agente filmógeno empleado *in vivo* de acuerdo con la invención reduce la permeabilidad de la mucosa intestinal y con ello puede proteger al organismo adicionalmente frente a gérmenes patógenos, metabolitos o toxinas e incluso frente a toxinas asociadas con el intestino y alérgenos, también del alimento. Dado que esto último se discute por ejemplo como causa de neurodermitis y otras enfermedades de la piel y las mucosas, también incompatibilidades con los alimentos, molestias asmáticas, EPOC, entre otras, es también posible en este caso una aplicación.

#### Figuras 1-8

Las Figuras 1-8 muestran el paso de principio activo de una preparación envuelta de acuerdo con la invención de acuerdo con el Ejemplo 4 tras la toma *in vivo* a través del estómago (Figura 1), intestino delgado (Figuras 2,3; 2 instantes), íleon terminal (Figuras 4,5; 2 instantes), colon (Figuras 6-8; 3 instantes). Puede verse claramente que, en primer lugar, tiene lugar una compactación de fibras de colágeno con la formación de gel, que se rompe solo al final del paso a partir de la zona del íleon terminal y hasta el principio del colon y libera el principio activo rápidamente y de manera relativamente completa, de modo que, a diferencia de en el caso de la emisión continua en un instante determinado está presente una concentración de principio activo espontáneamente alta de forma localizada y en la circulación sanguínea (de manera análoga a la denominada terapia de choque).

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere además a una preparación *in vivo* para la liberación controlada en el colon para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o dependientes del SNC, que comprende una matriz de vehículo(s), aditivos para ello y preferentemente uno o varios constituyentes farmacéuticamente efectivos (principio activo) así como un recubrimiento resistente a los jugos gástricos en particular externo o integrado, siendo de acuerdo con la invención este recubrimiento colágeno de esponja y estando presente en particular en una cantidad del 0,2 al 10 % en peso, con respecto al peso total de la preparación, sobre o en la matriz. El recubrimiento está aplicado o incorporado/mezclado a partir de una suspensión o solución que contiene agua o etanol-agua de un colágeno de esponja marina, que presenta un valor de pH de aproximadamente 6,5 a 8,5. Preferentemente, el

colágeno de esponja marina se selecciona de esponjas marinas de la clase de las demosponjas y sus 11 órdenes Geodiidae, Chondrosiidae, Suberitidae, Axinellidae, Halichondriidae, Dysideidae, Songiidae o mezclas de los mismos.

- 5 En particular, la solución / suspensión de recubrimiento que contiene el colágeno de esponja no contiene ningún agente retardante adicional, particularmente resistente a los jugos gástricos, tal como por ejemplo seleccionado de (poli)acrilatos, derivados de celulosa, poli(alcoholes vinílicos) o derivados de los mismos.

10 La matriz se encuentra particularmente en forma de un comprimido, de una cápsula, de un granulado o de una gragea y el vehículo o una parte del mismo es particularmente colágeno de esponja, en particular de origen marino.

15 Como principios activos son adecuados en particular lecitina de huevo, o soja, antioxidantes, tal como coenzima Q10, glutatión reducido, hormonas, en particular progesterona, extractos de té verde entre otros y/o particularmente ácidos fisiológicos de cadena corta y/o sus sales / o ésteres, tales como ácido fumárico o butirato de sodio.

20 Las preparaciones de este tipo son particularmente adecuadas para la prevención o el tratamiento de colitis ulcerosa, neurodermitis, psoriasis, hepatitis, enfermedades mitocondriales tales como por ejemplo rabiomios, neuropatía óptica y numerosos otros daños de células nerviosas, fibras nerviosas, sus capas de mielina entre otros, o en carcinoma de colon metastásico o para el tratamiento de esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas.

25 La invención se refiere por lo tanto también a un procedimiento para la selección como objetivo del colon de principios activos, que se caracteriza por que se produce una preparación con liberación controlada de principio activo en el colon, proporcionándose una matriz que comprende uno o varios vehículos tal como se describió anteriormente, uno o varios aditivos para ello así como en particular uno o varios constituyentes médica / farmacológicamente eficaces, de manera en sí conocida y se envuelve esta matriz con una suspensión o solución que contiene agua o etanol-agua de un colágeno de esponja marina, que presenta un valor de pH de aproximadamente 6,5 a 8,5, en una cantidad del 0,2 al 10 % en peso, con respecto al peso total de la preparación, o como alternativa se mezcla y de este modo se obtiene una preparación resistente a los jugos gástricos con un perfil de liberación en el colon definido.

30 La suspensión de recubrimiento está compuesta preferentemente del 0,1 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 1 al 10 % en peso de colágeno de esponja, y como resto agua o agua – alcohol (particularmente) mezclas de etanol con aditivos tal como se menciona a continuación, en particular reguladores del valor de pH, reguladores de la viscosidad y/o agente(s) conservante(s), por ejemplo del 20 o del 25 % al 70 o al 75 % (partes, % en peso) de agua, del 75 o del 70 % al 25 o al 30 % en peso, particularmente del 28 % en peso de etanol, además cantidades adecuadas de uno o varios reguladores de valor de pH tales como hidrogenofosfatos de diamonio, carbonato de amonio, amoniaco o ácido fosfórico para el ajuste dependiente de principio activo del valor de pH óptimo, y opcionalmente uno o varios reguladores de la viscosidad y/o agente(s) conservante(s).

35 La invención comprende por lo tanto también el uso de una solución acuosa o acuosa-alcohólica de colágeno de esponja marina con un valor de pH de 6,5 a 8,5 (a TA), que contiene un sistema tampón, seleccionado de tampón fosfato, hidróxido de amonio, tampones de carbonato de amonio o bases adicionales preferentemente volátiles, como agente de recubrimiento resistente a los jugos gástricos para preparaciones con constituyentes particularmente médica o farmacológicamente efectivos para la selección como objetivo del colon para la liberación controlada *in vivo* del/de los constituyentes efectivos mencionados.

Descripción de los componentes individuales de la preparación de acuerdo con la invención

#### 50 1) Colágeno de esponja

Este se obtiene de esponjas, preferentemente esponjas marinas, particularmente aquellas de la clase de las demosponjas y sus 11 órdenes, por ejemplo las Geodiidae, Chondrosiidae, Suberitidae, Axinellidae, Halichondriidae, Dysideidae, Songiidae y otros representantes conocidos. Se encuentra en particular en forma nativa (no tratado térmicamente o de forma enzimática).

60 Los procedimientos para la obtención de colágeno que es adecuado como agente de recubrimiento de acuerdo con la presente invención, son conocidos y como se mencionó por ejemplo de forma introductoria al principio, véase Diehl/Seufert, o el documento EP 1259 120 B1. Es especialmente adecuado el colágeno de esponja que se produce por que se coloca el material de partida en alcohol, a continuación se lava, se trata con un agente de extracción y se procesa el extracto de colágeno así obtenido. El procesamiento puede ser por ejemplo una centrifugación y la precipitación en la zona ligeramente ácida con sistemas tampón y ácidos adecuados. Particularidades se describen en el documento EP 1259120 B1 y son conocidas. Como alcohol es adecuado en particular etanol, como agentes de extracción sistemas tampón básicos, tales como tampón Tris. La suspensión de colágeno obtenida puede usarse de inmediato como tal. Esta puede como alternativa liofilizarse / granularse y disolverse según sea necesario en agua.

En función de si se añade a la solución una mezcla de tampón / ácido-base, es decir reguladores del valor de pH, dado el caso, también reguladores de la viscosidad tales como agua, pectina, en determinadas circunstancias lecitina y/o agentes conservantes tales como solución de peróxido de hidrógeno poco concentrada, de tal manera que el valor de pH de la solución de colágeno asciende a de 6 a 9,5 en particular de 6,5 a 8,5, particularmente de 6,8 a 7,5. Como sistemas tampón-regulador de pH son adecuados particularmente hidrogenofosfatos de di-/amonio, NH<sub>4</sub>-OH (del 3 al 30 %) o carbonato de amonio, solución de amoniaco y ácido fosfórico u otros sistemas tampón comparables.

Preferentemente, el colágeno de esponja de la preparación de recubrimiento es nativo, tal como se describe por ejemplo en el documento EP 1 259 120 B1.

La preparación de recubrimiento de acuerdo con la solicitud está compuesta por consiguiente preferentemente (dados de cantidades / % en peso con respecto a la cantidad / el peso de la composición total del agente de recubrimiento) del 0,2 al 10 % en peso de colágeno de esponja marina, en particular colágeno de esponja marina nativo de esponjas de las especies mencionadas al principio, o fibras de este tipo, particularmente aquellas de las clases Geodiidae, Chondrosiidae, Axinellidae, en particular Chondrosiidae, agua o mezclas de agua-alcohol, en particular mezclas de agua-etanol tales como 1:8 a 8:1, por ejemplo en cantidades de hasta el 98 % en peso, reguladores del valor de pH, y opcionalmente reguladores de la viscosidad y/o agentes conservantes en cantidades adecuadas. Otros constituyentes (por ejemplo talco) no son necesarios en este caso, de modo que la preparación de recubrimiento de acuerdo con la solicitud esté preferentemente libre de particularmente talco. La solución (o) / suspensión (o) / dispersión de colágeno de esponja acuosa así formada o combinaciones de los mismos tales como solución con sustancias suspendidas con valor de pH preajustado se aplica mediante pulverización por ejemplo con un pulverizador de pintura comercialmente disponible particularmente a temperatura ambiente sobre la matriz de preparación que contiene principio activo. A este respecto es suficiente una cantidad que resulta del 0,2 al 10 %, particularmente del 0,5 al 5 % en peso, con respecto a la cantidad total de la preparación como envuelta.

Opcionalmente puede ser ventajoso agregar a la solución de colágeno de esponja del 0,1 al 10 % de lecitina por ejemplo, lecitina de soja o de huevo.

No son necesarios otros agentes de recubrimiento tal como los mencionados al principio poliacrílatos (resistentes a los jugos gástricos), hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos), acetatos de vinilo o sustancias similares y preferentemente no se emplean de acuerdo con la invención. La preparación de acuerdo con la invención presenta por lo tanto como agente de recubrimiento colágeno de esponja, opcionalmente junto con una o varias lecitinas. Otros componentes en el recubrimiento tales como los colorantes y/o sustancias saborizantes farmacéuticamente compatibles para ello no son necesarios y por lo tanto no están presentes preferentemente.

La cantidad de agente de recubrimiento se selecciona de modo que está aplicado o presente menos del 30 % en peso de colágeno de esponja, con respecto a la preparación total. Cantidades de acuerdo con la invención son del 0,2 al 10 % en peso, en particular del 0,5 al 5 % en peso, y muy especialmente del 0,5 al 2,5, sobre todo del 2 % en peso.

El tamaño de partícula de colágeno de esponja puede ascender preferentemente a de 150 a 400 nm. Como alternativa a la aplicación por pulverización, la solución / suspensión de colágeno de esponja puede estar incorporado tal como se describe anteriormente en cantidades análogas directamente en la matriz de principio activo por ejemplo mediante mezclado. En el caso de la aplicación *in vivo* (es decir, en el medio acuoso de mucosa-intestino) se generan entonces también en este caso las estructuras correspondientes tal como se mencionó anteriormente de las fibras de colágeno, que causan la liberación retardada descrita.

Siempre que la matriz se componga de colágeno de esponja, esta es estructuralmente preferentemente al menos en parte o completamente distinta del colágeno de recubrimiento tal como se describió anteriormente. Puede ser ventajoso también preparar la matriz completamente a partir de fibras de colágeno, en las que pueden estar incorporados entonces principios activos / aditivos adicionales. Para el caso de que el colágeno de recubrimiento esté integrado, el colágeno de matriz es estructuralmente distinto del colágeno de recubrimiento. En particular, el colágeno de recubrimiento externo o integrado puede ser nativo y el colágeno de matriz puede ser desnaturalizado o nanoparticulado.

En otra forma de realización, el colágeno de recubrimiento puede ser nativo y la matriz una mezcla de colágeno (por ejemplo seleccionado de colágeno desnaturalizado, nativo, nanoparticulado o mezclas de los mismos), en cada caso particularmente de esponjas tales como se describieron anteriormente, o colágeno tal como se mencionó (desnaturalizado, nativo, nanoparticulado o mezclas de los mismos) en combinación con otros materiales de matriz mencionados a continuación (por ejemplo carbonato de magnesio).

## 2) Matriz de principio activo

Como matriz son adecuados soportes tal como se describieron anteriormente y aditivos para ello, que se conocen para productos farmacológicos / farmacéuticos, en concreto productos médicos y fármacos, suplementos

- alimenticios. La base de estas matrices pueden ser por ejemplo: vehículos, seleccionados de colágeno / fibras de colágeno / (y/o) partículas de colágeno, en particular colágeno de esponja tal como se describió anteriormente, en concreto particularmente colágeno de esponja marina de la clase de las demosponjas y sus 11 órdenes, por ejemplo las Geodiidae, Chondrosiidae, Suberitidae, Axinellidae, Halichondriidae, Dysideidae, Songiidae; además colágeno de esponja desnaturalizada generada a partir de ahí mediante calentamiento o tratamiento enzimático a partir de esponjas marinas, del tipo que se describió anteriormente, o colágeno de esponja nanoparticulado obtenido a partir de ello tal como se conoce por el documento EP 1259120 B1 (colágeno reticulado, por ejemplo reticulado con glutaraldehído).
- 10 El colágeno desnaturalizado o fibras, partículas del mismo son insolubles en ácido y pueden disolverse para el reprocesamiento en solución acuosa básica (bases tales como alquilaminas tales como (mono, di-/terc-)metil/etil/propilamina, sales tales como sales de fosfato o de amonio opcionalmente agregando disolventes / agentes de separación tales como tolueno, alcoholes tales como isopropanol, etanol.
- 15 Colágeno o particularmente también colágeno de esponja desnaturalizado tal como se describió anteriormente, es entonces tanto soporte o parte de los vehículos que puede desplegar al mismo tiempo también efectos farmacológicos, en particular antiinflamatorios y/o antioxidantes (es decir, en este sentido también principio activo). El colágeno de esponja marina de este tipo (nativo o desnaturalizado) se prefiere especialmente como soporte o parte de la masa de soporte (por ejemplo hasta el 15 % en peso), particularmente en combinación con ácido fumárico, un derivado de éster del mismo tal como éster dimetílico, antioxidantes, coenzima Q 10 y/o una o varias lecitinas como principio(s) activo(s).
- 20 Otros vehículos adecuados son: cloruro de calcio, cloruro de magnesio, bicarbonato de sodio o también combinaciones de los mismos con el soporte de colágeno de esponja mencionado anteriormente por ejemplo en cantidades del 0,5 al 15 % en peso.

Los aditivos de matriz habituales se seleccionan de aglutinantes tales como pectina, talco, estearato de magnesio, sales, bases, adyuvantes de disolución conocidos, agentes de regulación de flujo y lubricantes. A estos pertenecen por ejemplo celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente dispersado, celulosa en polvo, derivados de hidrogenofosfato de calcio, lactosa, manitol, almidón por ejemplo de arroz, maíz, patatas y agentes análogos, conocidos por el experto para estos fines.

### 3) Principios activos

- 35 A estos pertenecen principios activos que pueden administrarse por vía enteral, en particular por vía oral para las más diversas indicaciones, en particular aquellos que se emplean para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, dependientes del SNC así como enfermedades, en particular enfermedades inflamatorias del intestino, del sistema muscular, del esqueleto, de la piel, de las células nerviosas y sus fibras, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, paraplejía, colitis ulcerosa (CU) y carcinoma de colon, enfermedad de Crohn, hepatitis, esclerosis múltiple, neurodermitis, alergias alimentarias, psoriasis. Una elección concluyente de principios activos comprende: lecitina por ejemplo de soja, huevo, fosfatidilcolina para el tratamiento de colitis ulcerosa; inflamaciones del aparato musculoesquelético (por ejemplo con colágeno de esponja desnaturalizado como soporte / principio activo). En particular, para preparaciones de acuerdo con la invención son adecuados principios activos con una función ácida y/o carboxilo tal como ácido fumárico (por ejemplo para el tratamiento de esclerosis múltiple), fosfatidilcolina (por ejemplo en el caso de colitis ulcerosa), butirato de sodio, ácido orótico, derivado de ácido fenilacético (por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos) tales como diclofenaco, o también ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, glutatión, otros aminoácidos, agentes antiinflamatorios del grupo de las hormonas, de los bioflavonoides tales como rutina, quercetina, coenzima Q10, bioflavonoides de grosella negra o frutos cítricos, extractos de té verde y otros antioxidantes naturales, hormonas con propiedades protectoras del SNC tales como progesterona, colágeno de esponja marina, colágeno de esponja marina nativo, colágeno de esponja marina desnaturalizada.

### Producción

- 55 Las preparaciones de acuerdo con la invención se producen proporcionándose en primer lugar el agente de recubrimiento. Para ello pueden disolverse fibras (y/o) partículas de colágeno aisladas de acuerdo con por ejemplo el documento EP 1 259 120 B1 u otros procedimientos, que en una cantidad del 0,1 al 30, particularmente del 0,2 al 10 % en peso junto con agua o una mezcla de agua / alcohol, en la relación de por ejemplo 4:1 a 1:4, tal como en una cantidad del 98 al 70 % en peso, con respecto a la cantidad total del agente de recubrimiento, por ejemplo y del 90 al 98 % en peso de una mezcla de agua y etanol con del 25 al 70 % de agua y del 75 al 30 % de etanol, con reguladores del valor de pH tales como reactivos básicos volátiles, tales como por ejemplo NH<sub>4</sub>OH (del 3 al 30 %) o carbonato de amonio, fosfatos básicos (por ejemplo hidrogenofosfatos de di-(y/o) / amonio, por ejemplo: hidrogenofosfato de diamonio y/o dihidrogenofosfato de sodio), entre otros, con agitación y ajustarse a un valor de pH neutro de por ejemplo aproximadamente 6,8 a 7,2. En caso necesario pueden añadirse también agentes para la reducción / el ajuste de la viscosidad tales como pectina, agua o agentes para la conservación / reducción de posibles gérmenes tales como solución de peróxido de hidrógeno poco concentrada.

5 La mezcla obtenida puede aplicarse con pulverizadores adecuados, por ejemplo, con el uso de una bandeja de revestimiento sobre las matrices preparadas de manera en sí conocida tales como microgránulos, comprimidos, cápsulas, granulados y sobre otras formas farmacéuticas sólidas por medio de aparatos de lecho fluidizado o de otra tecnología adecuada. Los procedimientos de este tipo son conocidos. Los microgránulos, cápsulas, comprimidos, granulados entre otros, pueden contener a este respecto la matriz o representar en sí la matriz.

10 En el caso de una aplicación de sustancia de solo 13 mg/cm<sup>2</sup> (esto es hasta aproximadamente el 8 % en peso, con respecto a la cantidad total de la preparación, en particular en el caso de comprimidos biconvexos redondos, microgránulos o cápsulas, se obtienen ya formas de preparación resistentes a los jugos gástricos. Con ello las formas farmacéuticas recubiertas corresponden a los requisitos de prueba para comprimidos resistentes a los jugos gástricos según la Ph. Eur.

15 Para la producción de preparaciones con recubrimiento integrado, el agente de recubrimiento o suspensión mencionado anteriormente puede estar mezclado en la matriz en la cantidad indicada y puede secarse la preparación a continuación de manera conocida.

20 Siempre que la matriz, además de principios activos y/o aditivos contenga colágeno de esponja marina en sí o se componga de este además de principios activos y/o aditivos, el colágeno de matriz puede obtenerse de igual manera que el colágeno de recubrimiento o se proporciona preferentemente a partir de colágeno de esponja desnaturalizado. Para ello puede calentarse por ejemplo una solución acuosa-etanólica de colágeno. Esta puede también por ejemplo liofilizarse y procesarse como matriz así o en combinación con otros materiales de matriz de manera en sí conocida para dar granulados, microgránulos, polvos, comprimidos u otras formulaciones.

25 En conjunto se prefiere cuando el agente de recubrimiento, que es particularmente colágeno de esponja nativo, está aplicado externamente sobre la matriz.

Como se explica, la matriz comprende colágeno de esponja marina, en particular colágeno de esponja desnaturalizado, en una parte o se compone del mismo. (Opcionalmente además de principios activos y aditivos).

30 Además se prefiere cuando el agente de recubrimiento está aplicado externamente sobre la matriz. Sobre todo se prefiere cuando la matriz comprende colágeno de esponja marina, en particular colágeno de esponja desnaturalizado y/o nanoparticulado, en una parte o se compone del mismo (opcionalmente además de principios activos y aditivos) y el agente de recubrimiento, en particular colágeno de esponja nativo, está aplicado externamente sobre la matriz.

35 Aplicación

40 Las preparaciones producidas de acuerdo con la invención se emplean particularmente para el tratamiento / la prevención de enfermedades inflamatorias y/o dependientes del SNC, pudiendo ser necesaria en particular una cantidad de principio activo localmente mayor, a diferencia de los perfiles de emisión liberados continuamente retardados. Con ello se consigue un efecto efectivo, comparable a la terapia de choque. Esto puede ser ventajoso por ejemplo en el caso de colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, enfermedades mitocondriales, tales como también rabdomiolisis, neuropatías ópticas y otros numerosos daños de células nerviosas, fibras nerviosas, sus capas de mielina, hepatitis, neurodermitis, psoriasis o carcinomas de colon.

45 Así mismo es posible, en el caso de septicemia o VIH, construir una berrera fisiológica que impide el paso de gérmenes y toxinas en tejido y sistemas endógenos. Para ello puede emplearse una preparación con colágeno de esponja como matriz con propiedad de principio activo (por ejemplo desnaturalizado o desnaturalizado y nativo en mezcla) como granulados o de manera encapsulada y aplicarse opcionalmente un recubrimiento de colágeno de acuerdo con la invención más intenso de aproximadamente el 10 % en peso.

50 Otras indicaciones / principios activos son: enfermedad de Alzheimer, neuropatías (por ejemplo 50 mg de ácido fumárico, adicionalmente por ejemplo 100 mg de ácido orótico o coenzima Q10, por ejemplo en una cantidad de 100 mg); ácido orótico con arginina, u ornitina-aspartato para la capacidad de memoria; paraplejia (en cada caso por ejemplo 50 mg de ácido fumárico libre, o ácido fumárico también en combinación con coenzima Q10, en cantidades tal como se indicó anteriormente); o colitis ulcerosa (CU) o carcinomas de colon (en cada caso por ejemplo 50 mg de butirato de sodio).

60 El modo de administración depende de la especificación respectiva, la edad, sexo, peso del sujeto tratado, en particular el ser humano. Las preparaciones pueden encontrarse como fármaco o como producto medicinal o suplemento según la especificación farmacéutica.

65 Se ha mostrado que la cantidad de principio activo y el tipo, a este respecto, puede reducirse o también simplificarse en comparación con las formas de dosificación convencionales. A modo de ejemplo, de acuerdo con la invención puede emplearse, en lugar de éster dimetilico de ácido fumárico, el ácido fumárico libre fisiológico y reducirse este hasta aproximadamente 1/7 de la cantidad necesaria hasta el momento. En el caso de otros principios activos

pueden ser posibles por ejemplo reducciones del 10 al 50 %. Esto lleva a menores efectos secundarios y también a periodos de tiempo de tratamiento acortados.

## Ejemplos

5

Ejemplo 1: Producción de una solución de colágeno de esponja (3 %) como agente de recubrimiento

10

De acuerdo con por ejemplo el documento EP 1 259 120 B1, fibras de colágeno nativas aisladas de esponjas de la clase Chondrosia (3 % en peso) en agua / etanol (aproximadamente el 37 % / 60 %), se disolvieron con hidrogenofosfato de diamonio / dihidrogenofosfato de sodio con agitación y se ajustó a un valor de pH neutro de aproximadamente 7,2. Se agregó aún una pequeña cantidad de agua para la reducción de la viscosidad y para conservar la solución de peróxido de hidrógeno de baja concentración).

15

Ejemplo 2: Producción de una solución de colágeno de esponja (1,5 %) como agente de recubrimiento

20

Se produjo una solución de colágeno obtenida de acuerdo con el documento EP 1259120 B1 mencionado anteriormente a partir de la esponja de la clase Dysidia con agua/etanol con fibras de colágeno de esponja (nativo) como material de partida para la producción de la (solución) de suspensión de película de envoltura, que presentaba el 38 % de etanol, el 60,5 % agua, el 1,5 % de colágeno así como hidróxido de amonio. A esta solución se agregó ácido fosfórico, amoniaco en cantidades adecuadas así como además una pequeña cantidad de pectina para el ajuste de la viscosidad. El valor de pH de la solución estaba ajustado a aproximadamente 6,9.

25

Ejemplo 3: Producción de una matriz de principio activo envuelta con colágeno de esponja en forma de un granulado con lecitina como principio activo

30

Una suspensión con el 10 % de fibras de colágeno de la esponja Axinella (o como alternativa Chondrosia) en agua/etanol, en cada caso aproximadamente el 50 %), obtenida según el método descrito en el documento EP 1 259 120 B1, se calentó hasta una temperatura de aproximadamente 65 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 15 minutos. Se formó un colágeno de esponja insoluble en ácido desnaturalizado. Esta preparación se disolvió en presencia de bases volátiles o sales volátiles, en concreto hidrogenofosfato de disodio y se agitó intensamente. La espuma generada a este respecto se mezcló con agitación adicional con el 2 %, con respecto a la cantidad total de la suspensión, de lecitina de huevo. Se genera una masa principalmente más espesa, a la que, en caso de que lo requiera la consistencia, pueden agregarse agentes espesantes tales como pectina o similares, agentes de separación, aditivos orgánicos de arrastre de agua, tales como alcoholes, toluenos, entre otros, en cantidades adecuadas. La masa espesa obtenida puede granularse entonces con aparatos adecuados, por ejemplo de Erweka (D-63130 Heusenstamm), extrusoras, tamices entre otros y secarse a temperaturas < 50°C. Tanto la preparación recién producida (pasta) como el material secado, pueden cargarse también en cápsulas. Las cápsulas y el granulado se recubren de manera resistente a los jugos gástricos a continuación con cantidades definidas de espuma de colágeno, producida de acuerdo con el Ejemplo 1, en una bandeja de revestimiento o una secadora por pulverización adecuada. Las partículas de recubrimiento en forma de granulado como también las cápsulas eran, de acuerdo con las instrucciones de la prueba según la Ph.Eur. resistentes a los jugos gástricos.

40

45

Ejemplo 4: Monitorización *in vivo* de la disolución de granulados o cápsulas solubles en el intestino delgado / colon con colágeno de esponja como micro- / nanopartículas, selección como objetivo del colon

50

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 se tragaron granulados recubiertos con colágenos de esponja con recubrimiento de colágeno 2(p/p) junto con una cápsula de intestino delgado, PillCam SB2, GIVEN IMAGING LTD. Yokneam, Israel, por un sujeto de ensayo voluntario. Se mostró sorprendentemente que los granulados, solo en la zona del íleon terminal, inmediatamente antes de la entrada en el colon, se descomponen en fibras de colágeno, y liberan los fármacos (lecitina de huevo). Las fibras de colágeno se almacenan como una película sobre la superficie de la mucosa del intestino grueso y allí emiten sus principios activos transportados. Hacia el final de la zona del colon hasta el recto se observan fibras de colágeno de esponja cada vez más cortas debido a procesos de digestión biológicos. Por consiguiente, la preparación de acuerdo con la invención se disuelve solo tarde en el tracto gastrointestinal en el íleon terminal al inicio del intestino grueso de una sola vez, y no de manera continua. A este respecto se trata de una selección como objetivo del colon selectiva. Esta puede apreciarse claramente por medio de la Figura 1 (estómago) 2-3 (intestino delgado superior), 4-6 (intestino grueso) o 7-8 (colon, colon terminal).

55

60

La liberación de sustancias en el colon a base de colágeno de esponja como recubrimiento resistente a los jugos gástricos en particular único ofrece por lo tanto una gran cantidad de posibilidades de aplicación únicas para sustancias activas y principios activos. En el caso de septicemia o VIH, o enfermedades alérgicas, entre otras, puede construirse de este modo también una barrera fisiológica que impide la entrada de gérmenes y toxinas en tejido y sistemas endógenos.

65

Ejemplo 5: Aplicación de preparaciones de acuerdo con la invención en colitis ulcerosa (CU)

Se recetaron granulados de lecitina producidos de manera análoga a Ejemplo 3 (con granulado de matriz de

colágeno de esponja de la clase Geodia o cápsulas con este granulado con en cada caso un recubrimiento del 2 % de colágeno de esponja, a 39 pacientes con CU y se documentó la evolución de la enfermedad con ayuda de un cuestionario estructurado a lo largo de 6 semanas. Tanto las cápsulas como el granulado llevaron a una mejora de los síntomas clínicos.

5 Al final de la fase de terapia, el 22 % no tenía molestias, el 36 % había mejorado claramente, el 32 % había mejorado y el 10 % no había cambiado. El efecto apareció, en promedio, tras la tercera semana.

10 Ejemplo 6: Aplicación en esclerosis múltiple (EM)

15 Se prescribieron granulados producidos de acuerdo con el Ejemplo 3 y recubiertos con colágenos de esponja o cápsulas con colágeno de esponja (colágeno de matriz de Chondrosia), lecitina (400 mg) y como constituyente adicional o bien éster dimetilico de ácido fumárico o ácido fumárico libre (30 mg o 50 mg) a pacientes con EM y se documentó la evolución de la enfermedad con ayuda de un cuestionario estructurado a lo largo de 8 semanas. Tanto las cápsulas como el granulado con ácido fumárico como éster y, de manera especialmente sorprendente, el ácido fumárico libre fisiológico, llevaron solos a una mejora de los síntomas clínicos, especialmente de las molestias motoras. De este modo, los pacientes ya después de algunas dosificaciones (durante el fin de semana) podían comer por sí solos con cuchillo y tenedor. Una paciente con EM totalmente dependiente, tras una toma de tres veces al día durante 14 días de las formulaciones de acuerdo con la invención con, en primer lugar 30 mg, después 50 mg de ácido fumárico libre, pudo volver a comer de nuevo por sí sola con cuchillo y tenedor, andar en el andador, realizar ejercicios de bicicleta e irse sola a la cama.

25 La especial galénica de acuerdo con la invención permitía una terapia con concentraciones de principio activo claramente más bajas que un preparado de éster de ácido fumárico que se encuentra en desarrollo, Tecfidera®, un análogo de Fumaderm ®. Para conseguir efectos clínicamente efectivos son necesarias en este preparado de liberación retardada con galénica convencional, concentraciones de 250 mg por cápsula. Con la tecnología de selección como objetivo del colon y de liberación en el colon de acuerdo con la invención son suficientes por el contrario solo de 30 a 50 mg por dosis individual, para conseguir en el plazo de algunos días ya un efecto clínico claro.

30 Ejemplo 7: Aplicación en neurodermitis

35 Se administraron granulados producidos de acuerdo con el Ejemplo 3 y recubiertos con el 2 % de colágenos de esponja (matriz: Axinella) con 400 mg de lecitina de huevo a 3 pacientes con neurodermitis y se documentó la evolución de la enfermedad con ayuda de un cuestionario estructurado a lo largo de 6 semanas. En el plazo de un mes se produjo una clara mejora de los síntomas clínicos.

40 Ejemplo 8: Aplicaciones adicionales en enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, paraplejia, hepatitis C, CU y carcinoma de colon con adicionalmente 50 mg de ácido fumárico libre o 50 mg de butirato de sodio

45 Se administraron granulados producidos de acuerdo con el Ejemplo 3 y recubiertos con el 1 % de colágenos de esponja o cápsulas con colágeno de esponja de Axinella (o Chondrosia), lecitina y como constituyente adicional o bien 50 mg de ácido fumárico libre o 50 mg de butirato de sodio, a pacientes con enfermedades neurodegenerativas o inflamatorias, en concreto enfermedad de Alzheimer (50 mg de ácido fumárico, adicionalmente 100 mg de ácido orótico o ácido orótico con arginina, u ornitina-aspartato, coenzima Q10), o paraplejia (en cada caso 50 mg de ácido fumárico libre), o en el caso de Hepatitis C (preparación de acuerdo con el Ejemplo 3) con 250 mg glutatión reducido), CU o carcinomas de colon (en cada caso 50 mg de butirato de sodio). La evolución de la enfermedad se documentó con ayuda de un cuestionario estructurado a lo largo de 8 semanas. Tanto las cápsulas como el granulado con ácido fumárico libre o butirato de sodio llevaron a una mejora de los síntomas clínicos neurológicos, de las molestias motoras o cognitivas y cambios de humor depresivos. También en el caso de pacientes con CU y carcinoma de colon pudo determinarse, con la colonoscopia, una disminución de alteraciones inflamatorias de la mucosa intestinal.

55 La especial galénica de acuerdo con la invención permitía por lo tanto una influencia positiva en sí de síntomas neurológicos y localizados en el SNC mediante la liberación en el colon (selección como objetivo del colon y liberación en el colon) mediante metabolitos del metabolismo fisiológicos de bajo peso molecular en concentraciones de principio activo inesperadamente bajas.

## REIVINDICACIONES

1. Preparación *in vivo* para la liberación controlada en el colon a partir de una matriz de sólida a pastosa con un vehículo o varios vehículos, dado el caso aditivos y uno o varios principios activos o una forma de administración que contiene esta matriz, así como un agente de recubrimiento resistente a los jugos gástricos, **caracterizada por que** este agente de recubrimiento es un colágeno de esponja marina libre de talco, que o bien está aplicado externamente sobre la matriz o integrado en la misma como parte del soporte al menos en parte distinto del mismo, en una cantidad del 0,2 al 10 % en peso con respecto al peso total de la preparación, o está mezclado, presentando la matriz colágeno de esponja marina desnaturalizado como soporte o como parte de la masa de soporte, que es estructuralmente distinto del colágeno de recubrimiento.
2. Preparación *in vivo* para la liberación controlada en el colon de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el recubrimiento está presente sobre la matriz, y está aplicado a partir de una suspensión o una solución que contienen agua o etanol-agua de un colágeno de esponja marina, que presenta un valor de pH de aproximadamente 6,5 a 8,5.
3. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por que** el colágeno de esponja marina se selecciona de esponjas marinas de la clase de las demosponjas y sus 11 órdenes *Geodiidae*, *Chondrosiidae*, *Suberitidae*, *Axinellidae*, *Halichondriidae*, *Dysideidae*, *Songiidae* o mezclas de los mismos.
4. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** el agente de recubrimiento que contiene el colágeno de esponja no contiene ningún agente retardante resistente a los jugos gástricos adicional, (por ejemplo seleccionado de (poli)acrilatos, derivados de celulosa, poli(alcoholes vinílicos) o derivados de los mismos).
5. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** la matriz o una forma de administración que la contiene se encuentran en forma de un comprimido, de un granulado, de una cápsula o de una gragea y al menos una parte del vehículo es colágeno de esponja marina desnaturalizado.
6. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** como recubrimiento está presente sobre la matriz colágeno de esponja nativo en una cantidad del 0,5 al 9 % en peso, con respecto al peso total de la preparación.
7. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por que** el principio activo se selecciona de lecitina de huevo, soja, ácido fumárico, butirato de sodio, coenzima Q 10, glutatión, ácido orótico, arginina, progesterona u ornitina o combinaciones de los mismos.
8. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 o 7, **caracterizado por que** el principio activo es ácido fumárico, lecitina, coenzima Q10 o combinaciones de los mismos.
9. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 para su empleo en la prevención o el tratamiento de esclerosis múltiple o psoriasis, estando contenido como principio activo ácido fumárico.
10. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 para su empleo en la prevención o el tratamiento de colitis ulcerosa, siendo el principio activo lecitina.
11. Procedimiento para la producción de una preparación con liberación controlada de principio activo en el colon (selección del colon como objetivo), **caracterizado por que** se prepara de manera en sí conocida una matriz o una forma de administración que la contiene que comprenden uno o varios vehículos, que comprenden colágeno de esponja marina, uno o varios aditivos para ello así como uno o varios principios activos, y esta matriz se mezcla o envuelve con una suspensión o una solución que contienen agua o etanol-agua de un colágeno de esponja marina, que presenta un valor de pH de aproximadamente 6,5 a 8,5, en una cantidad del 0,2 al 10 % en peso, con respecto al peso total de la preparación, y de este modo se obtiene una preparación resistente a los jugos gástricos con un perfil de liberación en el colon definido, presentando la matriz colágeno de esponja marina desnaturalizado como soporte o como parte de la masa de soporte, que es estructuralmente distinto del colágeno de recubrimiento.
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** el colágeno de esponja se selecciona de la clase de las demosponjas y la suspensión de recubrimiento está compuesta por del 2 al 10 % de colágeno de esponja y del 90 al 98 % en peso de una mezcla de agua y etanol con del 25 al 70 % de agua y del 75 al 30 % de etanol, que comprende además una o varias sustancias reguladoras del valor de pH seleccionadas de hidrogenofosfato de diamonio, carbonato de diamonio, NH<sub>4</sub>OH, solución de amoníaco y ácido fosfórico, para el ajuste óptimo del valor de pH, uno o varios reguladores de la viscosidad y/o uno o varios agentes conservantes.
13. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, **caracterizado por que** la matriz o una forma de administración que la contiene son un comprimido, un granulado o una cápsula y el principio activo lecitina, coenzima Q10 y/o ácido fumárico.

14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado por que** la solución/suspensión de recubrimiento de colágeno de esponja se aplica por pulverización sobre la matriz.

5 15. Uso de una preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, neuropatías, **caracterizado por que** la preparación presenta como principio activo ácido fumárico, adicionalmente ácido orótico o coenzima Q10.

10 16. Uso de una suspensión o una solución acuosas o acuoso-alcohólicas libres de talco, de colágeno de esponja marina y con un valor de pH de 6,5 a 8,5, que contienen reguladores del valor de pH, en particular seleccionados de tampón fosfato, hidróxido de amonio, tampones de carbonato de amonio y/o solución de amoniaco y ácido fosfórico, como agente de recubrimiento externo o integrado resistente a los jugos gástricos, para la producción de preparaciones con principios activos para la selección del colon como objetivo para la liberación controlada *in vivo* del/de los principio(s) activo(s) o para la construcción *in vivo* de una barrera fisiológica en el colon con objeto de impedir el paso de gérmenes y toxinas al tejido y a los sistemas corporales de un mamífero, en particular del ser humano, presentando la matriz de la preparación colágeno de esponja marina desnaturalizado como soporte o como parte de la masa de soporte, que es estructuralmente distinto del colágeno de recubrimiento.



Figura 1: Estómago (hora: 00:02:54 (hh:mm:ss))

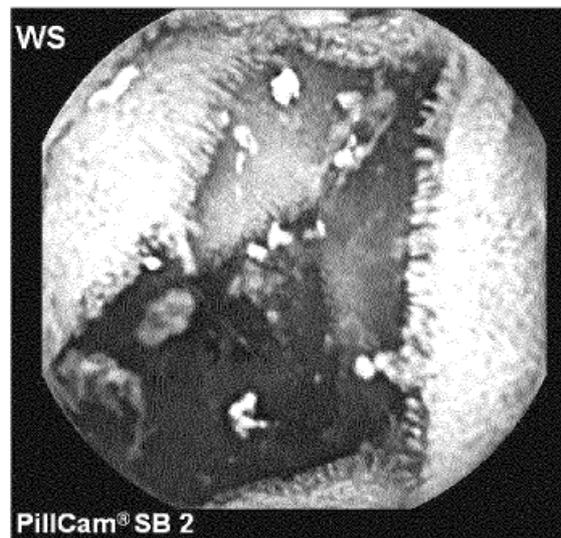


Figura 2 (Intestino delgado: hora: 01:12:25 (hh:mm:ss))

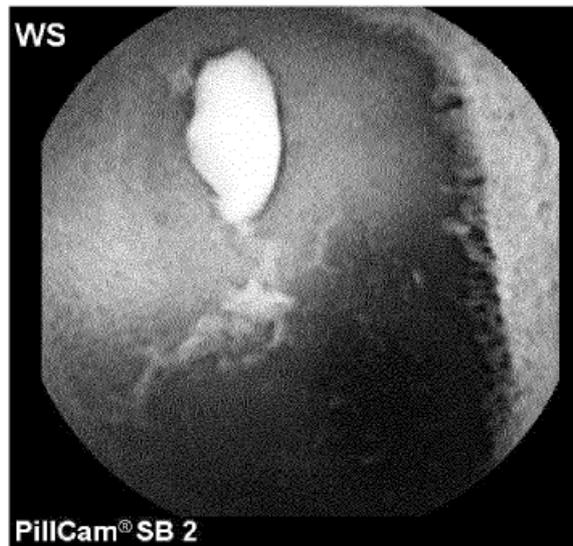


Figura 3: Intestino delgado (hora: 02:15:35 (hh:mm:ss))

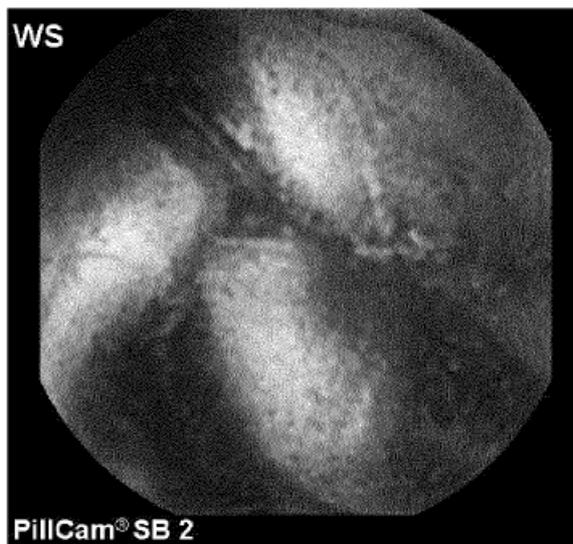


Figura 4: Íleo terminal, válvula ileocecal  
(hora: 04:18:41 (hh:mm:ss))

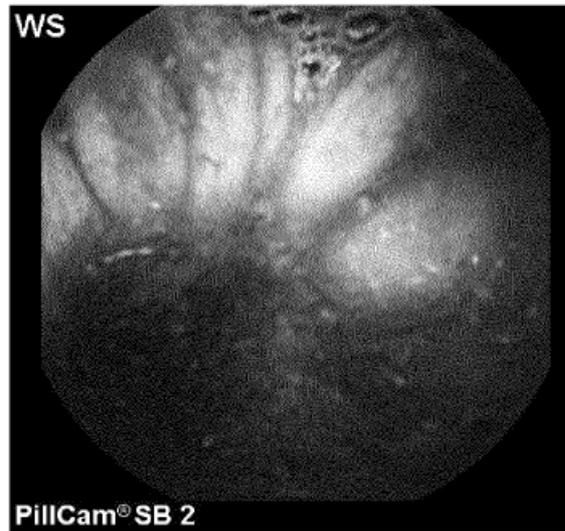


Figura 5: Íleon terminal, válvula ileocecal  
(hora: 05:05:40 (hh:mm:ss))

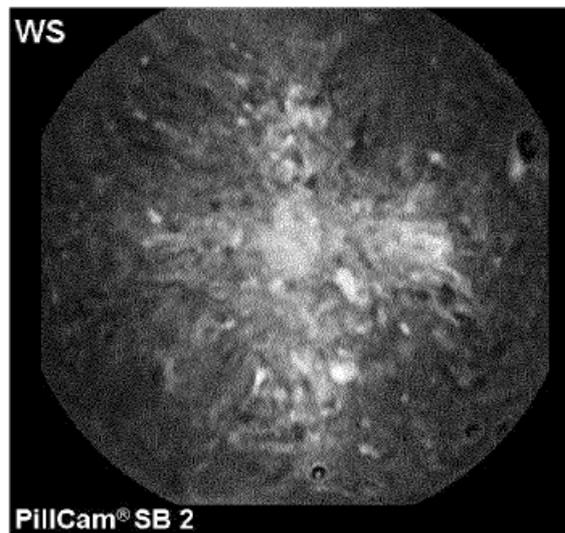


Figura 6: Colon (hora: 05:26:01 (hh:mm:ss))

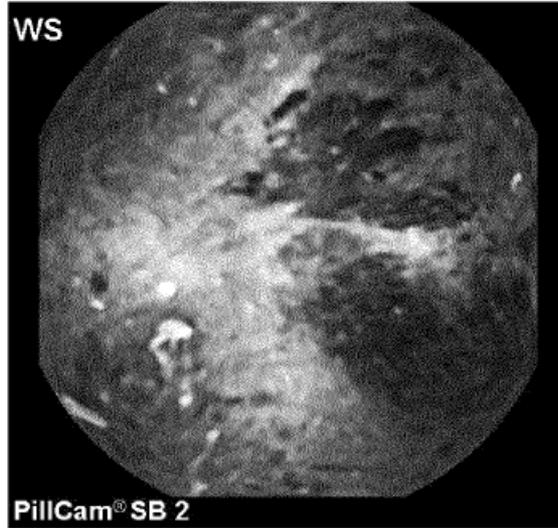


Figura 7: Colon (hora: 06:51:25 (hh:mm:ss))

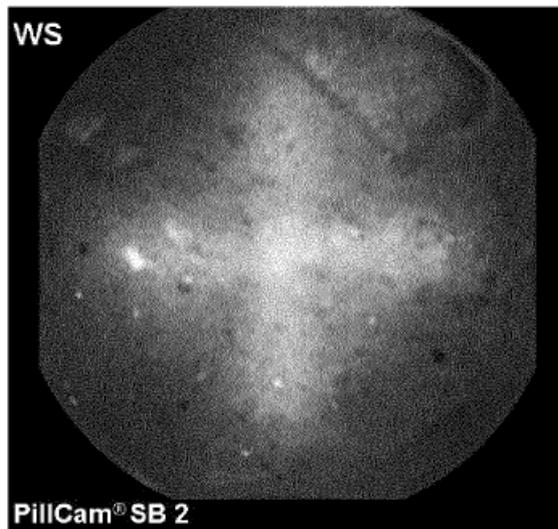


Figura 8: Colon (hora: 07:34:29 (hh:mm:ss))