

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 057**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2009 PCT/FR2009/052613**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10076519**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009 E 09805748 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 2381931**

54 Título: **Composición que comprende un principio activo de baja solubilidad acuosa**

30 Prioridad:

**31.12.2008 FR 0859170**  
**31.12.2008 US 141834 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.10.2020**

73 Titular/es:

**FLAMEL IRELAND LIMITED (100.0%)**  
**Block 10-1, Blanchardstown Corporate Park,**  
**Ballycoolin**  
**Dublin 15, IE**

72 Inventor/es:

**MEYRUEIX, RÉMI;**  
**JORDA, RAFAEL;**  
**POULIQUEN, GAUTHIER;**  
**CHAN, YOU-PING y**  
**BREYNE, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 785 057 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**

Composición que comprende un principio activo de baja solubilidad acuosa

5 La presente invención tiene como objetivo proponer unas composiciones, apropiadas para la formulación de principio(s) activo(s), abreviado con "PA", especialmente de baja solubilidad acuosa. Tiene también como objetivo proponer un modo de formulación eficaz para, de manera general, incrementar la solubilización acuosa de cualquier principio activo.

10 Tal como se describe a continuación, un gran número de principios activos, ya sean terapéuticos, profilácticos o cosméticos, pueden plantear problemas en términos de formulación frente a una solubilidad acuosa estimada insuficiente.

15 En particular, resulta muy difícil formular unos principios activos débilmente hidrosolubles en forma compatible con una administración por vía oral, vía particularmente apreciada para la administración de principios activos, especialmente frente a su comodidad para el paciente y su compatibilidad con una gran variedad de formulaciones.

20 Así, los principios activos de clases 2 o 4 de la clasificación biofarmacéutica tienen esencialmente una biodisponibilidad oral limitada por su baja solubilidad. En particular, el paclitaxel, taxoide natural, ampliamente utilizado para el tratamiento de tumores, es representativo de estos principios activos poco hidrosolubles. La solubilidad acuosa muy baja de este compuesto, inferior a 1 µg/ml, hace difícil su formulación.

25 En este contexto, el desarrollo de aditivos que permiten incrementar la solubilidad acosa de principios activos es de un interés considerable.

Idealmente, un aditivo de solubilización debe presentar varias características esenciales.

30 En primer lugar, debe, por razones evidentes, poseer un poder de solubilización elevado. Así, es necesario que el polímero solubilice una cantidad suficientemente importante de PA. Esto presenta dos ventajas. Esta aptitud permite minimizar la cantidad de aditivo, lo que puede ser crucial para la tolerancia en el caso de una forma parenteral. Por otro lado, una solubilidad elevada permite hacer la dosis unitaria fácilmente administrable en el paciente, ya sea por vía oral o parenteral.

35 Por otro lado, el aditivo de solubilización como tal, así como el protocolo de formulación elegido para asociarlo al principio activo considerado, no deben degradar el principio activo. Así, es determinante que las diferentes etapas de la formulación del principio activo y del aditivo de solubilización no conduzcan a una degradación parcial del principio activo. Una degradación potencial podrá producirse por ejemplo durante una elevación de temperatura, mediante la utilización de tensioactivos, al poner en contacto el activo con un disolvente orgánico, o un cizallamiento elevado. Ahora bien, algunos principios activos, en particular unos péptidos o unas proteínas, son particularmente sensibles a estos modos de degradación. Por lo tanto, es particularmente importante que el aditivo de solubilización pueda utilizarse en un procedimiento acuoso que no necesita una temperatura excesiva, ni tensioactivo ni disolvente orgánico.

45 Por otro lado, es ventajoso que la formulación del principio activo con un aditivo de solubilización posea una baja viscosidad. Así, para un principio activo destinado a una administración parenteral, la viscosidad de la suspensión que contiene el principio activo y el solubilizante debe ser suficientemente baja para permitir una inyección fácil a través de una aguja de diámetro reducido, por ejemplo una aguja de calibre 27 a 31. En realidad, incluso en el caso de una administración oral de un PA contenido en un comprimido, una baja viscosidad de la suspensión que solubiliza el principio activo sigue siendo una ventaja decisiva para las etapas de fabricación de micropartículas, de comprimidos o de cualquier otra forma farmacéutica conocida por el experto en la técnica. Esta exigencia de baja viscosidad es particularmente restrictiva ya que limita la cantidad aceptable de aditivo solubilizante y excluye la utilización de aditivos de tipo polimérico de alta masa molecular muy hidrosolubles pero que presentan unas viscosidades elevadas.

55 Finalmente, en la perspectiva de una administración parenteral, es deseable que el aditivo solubilizante se tolere perfectamente y se degrade rápidamente, es decir sobre una escala de tiempo de algunos días hasta algunas semanas. Es también preferible que la cantidad de este aditivo sea lo más limitada posible.

60 La elaboración de un aditivo de solubilización que permite la solubilización de principios activos en una concentración suficientemente elevada y que responde simultáneamente al conjunto de los criterios recordados anteriormente es delicada y, en conocimiento de los inventores, no se había logrado hasta ahora.

65 Se han propuesto ya varias alternativas para intentar suplir el defecto de biodisponibilidad de los principios activos débilmente hidrosolubles. Entre estas, una alternativa particularmente interesante utiliza unas soluciones micelares. Se conocen así unas micelas poliméricas formadas de copolímeros anfífilos, por ejemplo de copolímeros di-bloque PLGA-PEG. En este modo de formulación, el principio activo se solubiliza dentro del núcleo hidrófobo de PLGA de las micelas.

5 Sin embargo, este enfoque presenta especialmente dos limitaciones: por un lado, un PA moderadamente soluble, tal como, por ejemplo, un péptido de solubilidad media, puede ser difícil de solubilizar en el núcleo hidrófobo y, por otro lado, el procedimiento de fabricación de nanopartículas comprende una etapa de solubilización del PLGA en un disolvente hidrófobo, etapa que debe evitarse para algunos PA frágiles.

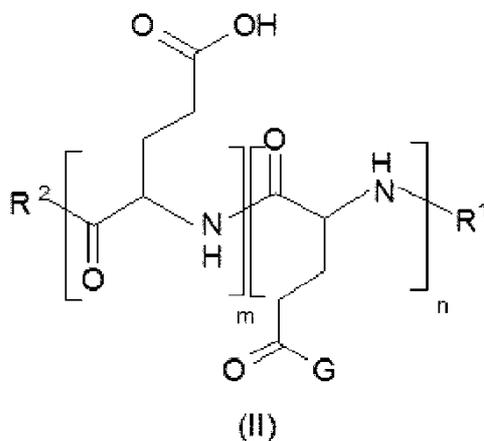
10 La presente invención tiene como objetivo precisamente proponer nuevas composiciones particularmente ventajosas frente a principios activos de baja solubilidad acuosa, en la medida en la que permiten dar satisfacción al conjunto de las exigencias antes citadas.

15 La presente invención describe una composición que comprende al menos un principio activo de baja solubilidad acuosa, en particular inferior a 1 g/l de agua pura, estando dicho principio activo presente allí en una forma asociada de manera no covalente a unas nanopartículas formadas de al menos un polímero POM de fórmula (II) definida a continuación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y en la que dicho principio activo está presente a razón de al menos 5  $\mu\text{mol/g}$  de polímero POM.

20 Describe también una composición que comprende al menos un principio activo de solubilidad acuosa media, en particular comprendida entre 1 g/l y 30 g/l de agua pura, estando dicho principio activo presente allí en una forma asociada de manera no covalente a unas nanopartículas formadas de al menos un polímero POM de fórmula (II) definida a continuación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en la que dicho principio activo está presente a razón de al menos 5  $\mu\text{mol/g}$  de polímero POM.

25 La invención describe también la utilización de nanopartículas, tales como se han definido anteriormente, de al menos un polímero POM, asociadas de manera no covalente a un principio activo, para incrementar la solubilización acuosa de dicho principio activo.

30 Más precisamente, un primer objeto de la invención es una composición que comprende al menos un principio activo de solubilidad acuosa inferior a 1 g/l de agua pura, estando dicho principio activo presente allí en una forma asociada de manera no covalente a unas nanopartículas formadas de al menos un polímero POM de la fórmula (II) siguiente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



35 en la que:

- 40 - R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo lineal de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo acilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo piroglutamato o un grupo hidrófobo G;
- R<sup>2</sup> representa un grupo -NHR<sup>5</sup> o un resto aminoácido terminal enlazado por el nitrógeno y cuyo carboxilo está eventualmente sustituido con un radical alquilamino -NHR<sup>5</sup> o un alcoxi -OR<sup>6</sup>;
- R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, o un grupo bencilo;
- 45 - R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo bencilo o un grupo G;
- G representa un radical tocoferilo;
- 50 - m y n son unos números enteros positivos, diferentes de cero;

- (m+n) varía de 25 a 100;

- el porcentaje de injerto molar de los grupos hidrófobos G,  $(n)/(n+m)$  varía del 10 al 21% molar;

5 y en a que dicho principio activo está presente a razón de al menos 5  $\mu\text{mol/g}$  de POM;

10 con la exclusión de una composición que comprende carvedilol base en forma asociada de manera no covalente a nanopartículas formadas de un polímero poliglutamato injertado con un 20% de vitamina E y que presenta un grado de polimerización de aproximadamente 100, estando presente el carvedilol base a razón de aproximadamente 248  $\mu\text{mol/g}$  de poliglutamato; y

15 con la exclusión de una composición que comprende carvedilol base en forma asociada de manera no covalente a nanopartículas formadas de un polímero poliglutamato injertado con un 10% de vitamina E y que presenta un grado de polimerización de aproximadamente 100, estando presente el carvedilol base a razón de aproximadamente 311  $\mu\text{mol/g}$  de poliglutamato.

20 La invención se refiere también, según otro de sus aspectos, a la utilización de nanopartículas de al menos un polímero POM como se ha definido anteriormente, asociadas de manera no covalente a un principio activo, presentando dicho principio activo una solubilidad acuosa inferior a 1 g/l de agua pura, para incrementar la solubilización acuosa de dicho principio activo, utilizándose dicho principio activo a razón de al menos 5  $\mu\text{mol/g}$  de POM.

25 Ventajosamente, una composición de la invención permite solubilizar los principios activos en una forma líquida de baja viscosidad, estable, fácilmente manipulable y/o inyectable a través de las agujas de diámetro reducido. Presenta además la ventaja de ser biocompatible y no necesitar, para utilizarse, una etapa de formulación desnaturalizante, de utilización de disolvente orgánico o de tensioactivos.

30 Claramente, ya se han propuesto unas nanopartículas de polímero como modo de administración por vía parenteral de diversos principios activos. Se proponen así unas nanopartículas de un copoliaminoácido que comprende unos grupos hidrófobos y unos grupos hidrófilos en los documentos WO 96/29991 y WO 03/104303 de la compañía Flamel Technologies. El documento WO 03/104303 divulga más particularmente un polímero de tipo poliaminoácido que comprende unos restos aspárticos y/o unos restos glutámicos, con al menos una parte de estos restos que comprenden al menos una unidad alfa-tocoferol. Estos homopoliaminoácidos "modificados hidrófobos" forman espontáneamente en el agua una suspensión coloidal de nanopartículas, las cuales son aptas para asociarse fácilmente en suspensión acuosa a pH 7,4, con al menos una proteína activa. La solicitud WO 2005/051416 propone por su parte unos poliaminoácidos biodegradables, transformables en nano- o micro-partículas coloidales de vectorización aptas para asociarse de manera reversible a unos principios activos y asegurar una liberación prolongada de dichos principios activos.

40 El documento WO 2008/025425 divulga unas micropartículas de polímeros anfífilos, en particular de poliglutamatos injertados por el alfa-tocoferol, asociadas de manera no covalente con un principio activo tal como IFN- $\alpha$ -2b.

45 Sin embargo, estos documentos no se refieren de ningún modo al problema de defecto de solubilidad acuosa planteado por algunos principios activos. Por otra parte, su enseñanza no es para orientar al experto en la materia hacia la elección de una estructura específica de polímero para responder a este problema.

50 Así, la presente invención es el resultado, especialmente, del descubrimiento de los inventores de que el poder solubilizante de polímeros anfífilos específicos portadores de grupo hidrófobo, especialmente los de la familia de los poliglutamatos portadores de unidades vitamina E colgantes, depende de manera singular del grado de sustitución en grupos hidrófobos. Más precisamente, los inventores han constatado que el poder solubilizante no es proporcional a la tasa de grupos hidrófobos llevados por el polímero. El poder solubilizante crece, en primer lugar, rápidamente con la tasa de grupos hidrófobos, y después alcanza una meseta, incluso pasa por un máximo y después decrece lentamente. Sin estar limitado por la teoría, se puede suponer que el poder solubilizante resulta de un compromiso entre, por un lado, la abundancia de los grupos hidrófobos y, por otro lado, su accesibilidad.

55 Como se ha indicado anteriormente, el poder solubilizante no es el único parámetro a tener en cuenta para permitir una administración óptima. Los inventores han constatado así además que, con el fin de disminuir la viscosidad de la suspensión, convenía aumentar la proporción de grupos hidrófobos y favorecer los grados de polimerización reducidos. Nuevamente, sin estar vinculado a la teoría, se puede suponer que los polímeros de tamaño pequeño y fuertemente sustituidos por unos grupos hidrófobos se autoasocian en partículas de mayor densidad.

60 Los inventores han descubierto así que era posible mejorar de manera espectacular la solubilización acuosa de principios activos, en particular de principios activos débil o medianamente hidrosolubles, para alcanzar una concentración suficiente de principios activos solubilizados, a fin de permitir especialmente su administración en una dosis unitaria de tamaño aceptable para el paciente, y esto a través de la utilización de nanopartículas de al menos un polímero POM de fórmula (II) definida a continuación, que presenta en particular un grado de polimerización comprendido entre 25 y 250, más particularmente entre 40 y 100 y un porcentaje de injerto en grupos hidrófobos que

varía del 4 al 25% molar, incluso del 5 al 22% molar.

De manera ventajosa, la formulación considerada según la invención puede además ser apta para asegurar un perfil de liberación de este principio activo regulado en función del tiempo.

5 En una realización preferida de la invención, los inventores han descubierto que, ventajosamente, el grado de polimerización del polímero tenía que estar comprendido entre 25 y 100 y el porcentaje de injerto en grupos hidrófobos comprendidos entre el 5 y el 25%.

10 Sin estar vinculado a la teoría, parece ser que un grado de polimerización demasiado débil no permite controlar fácilmente el número de injertos de grupos hidrófobos por cadenas.

15 Por el contrario, un grado de polimerización demasiado elevado, en particular estrictamente superior a 100, conduce a una suspensión coloidal cuya viscosidad se vuelve importante, incluso para concentraciones limitadas, lo que debe evitarse para la administración parenteral del producto.

En lo que se refiere al porcentaje de injerto, es mérito de los inventores haber constatado que dicho porcentaje, cuando varía del 5 al 25%, permite acceder a un poder óptimo de solubilización del polímero POM correspondiente.

20 Así, los inventores han constatado que un porcentaje de injerto demasiado elevado, en particular estrictamente superior al 25%, incluso superior al 22%, conduce a nanopartículas de polímero POM que tienen una estabilidad coloidal limitada en la gama de pH comprendida entre 6,0 y 7,2, que es la gama de pH más frecuentemente utilizada para las formas farmacéuticas.

#### 25 Principios activos

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención tiene como objetivo solubilizar en concentraciones suficientes unos principios activos de solubilidad acuosa débil o media y/o incrementar la solubilización acuosa de los principios activos en general.

30 La invención es así muy particularmente ventajosa frente a principios activos débilmente hidrosolubles.

35 En el sentido de la presente invención, un principio activo de baja solubilidad acuosa es un compuesto que posee una solubilidad inferior a 1 g/l, especialmente inferior a 0,1 g/l, en agua pura, medida a temperatura ambiente, es decir aproximadamente 25°C.

40 En el sentido de la invención, un agua pura es un agua de pH próximo a la neutralidad (entre pH 5 y pH 8) y sin cualquier otro compuesto solubilizante conocido por el experto en la técnica, tales como tensioactivos o polímeros (PVP, PEG).

Los principios activos considerados según la invención son ventajosamente unos compuestos biológicamente activos y que pueden administrarse a un organismo animal o humano.

45 Según una variante de realización, estos principios activos son no peptídicos.

De manera general, un principio activo según la invención puede ser cualquier molécula de interés terapéutico, cosmético, profiláctico o de diagnóstico por imágenes.

50 Ventajosamente, los principios activos según la invención son unos principios activos de tamaño pequeño.

Por principios activos de tamaño pequeño, se entienden las moléculas orgánicas de masa inferior a 2000 Da, en particular inferior a 1000 Da.

55 Así, en el campo farmacéutico, los principios activos de baja solubilidad acuosa según la invención se pueden seleccionar especialmente entre los agentes anticancerosos, los agentes antifúngicos, los esteroides, los agentes antiinflamatorios, las hormonas sexuales, los inmunosupresores, los agentes antivirales, los anestésicos, los antieméticos y los agentes antihistamínicos.

60 Más particularmente, se pueden citar a título representativo de principios activos específicos de baja solubilidad acuosa los derivados del taxano tal como el paclitaxel, la nifedipina, el carvedilol, la camptotecina, la doxorubicina, el cisplatino, el 5-fluorouracilo, la ciclosporina A, el PSC 833, la anfotericina B, el itraconazol, el ketoconazol, la betametasona, la indometacina, la testosterona, el estradiol, la dexametasona, la prednisolona, el acetónido de triamcinolona, la nistatina, el diazepam, la amiodarona, el verapamil, la simvastatina, la rapamicina y etopósido.

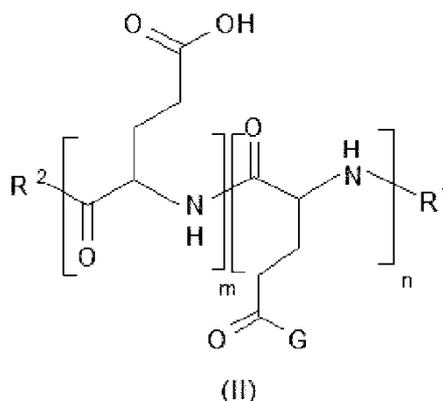
65 Según un modo de realización particular, el principio activo considerado según la invención es un principio activo de interés terapéutico.

Según otro modo de realización particular, el principio activo se puede seleccionar entre el paclitaxel, el carvedilol base, la simvastatina, la nifedipina, el ketoconazol y la ciclosporina-A.

- 5 Según la presente invención, el principio activo está presente en una composición de la invención a razón de al menos 5  $\mu\text{mol/g}$  de polímero POM, más particularmente a razón de al menos 10  $\mu\text{mol/g}$  de POM, más particularmente a razón de al menos 20  $\mu\text{mol/g}$  de POM, y aún más particularmente a razón de al menos 100  $\mu\text{mol/g}$  de POM.

10 Nanopartículas

El principio activo, tal como se ha descrito anteriormente, está presente en una composición según la invención al menos en parte en forma asociada de manera no covalente a unas nanopartículas formadas de al menos un polímero POM de la fórmula (II) siguiente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



- 15 en la que:
- 20 - R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo lineal de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo acilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo piroglutamato o un grupo hidrófobo G;
  - R<sup>2</sup> representa un grupo -NHR<sup>5</sup> o un resto aminoácido terminal enlazado por el nitrógeno y cuyo carboxilo está eventualmente sustituido con un radical alquilamino -NHR<sup>5</sup> o un alcoxi -OR<sup>6</sup>;
  - 25 - R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, o un grupo bencilo;
  - R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo bencilo o un grupo G;
  - 30 - G representa un radical tocoferilo;
  - m y n son unos números enteros positivos, diferentes de cero;
  - 35 - (m+n) varía de 25 a 100, en particular de 40 a 100, más particularmente de 40 a 100, y preferentemente de 50 a 100;
  - el porcentaje de injerto molar de los grupos hidrófobos G, (n)/(n+m) varía del 10 al 21%;

40 pudiendo la cadena de los monómeros de dicha fórmula general II ser aleatoria, de tipo monobloque o multibloque, siendo preferentemente aleatoria.

Según una variante de la invención, es muy particularmente conveniente para la invención, a título de polímero POM, unos polímeros de fórmula II, cuyo porcentaje de injerto varía entre el 10 y el 21% molar y cuyo DP está comprendido entre 50 y 150.

45 Puede tratarse, especialmente, de un poliglutamato que tiene un grado de polimerización de aproximadamente 100, e injertado con un 15% o un 20% de vitamina E.

50 La fórmula general (II) descrita anteriormente no debe interpretarse como representando únicamente unos copolímeros secuenciados (o bloques), sino también unos copolímeros aleatorios o unos copolímeros multibloques.

Se entiende por "sales farmacéuticamente aceptables" del polímero según la invención, el conjunto de los polímeros

con los contraiones asociados a las funciones ionizadas del polímero. Puede también considerarse, para algunas estructuras en las que existe una coexistencia de las cargas positivas y negativas, que haya una neutralización total o parcial de las cargas.

5 Los términos "asociación" o "asociado" empleados para calificar las relaciones entre uno o varios principios activos y el polímero POM según la invención, significan que el o los principios activos están asociados al o a los polímeros POM por unas interacciones físicas no covalentes, especialmente unas interacciones hidrófobas, y/o unas interacciones electrostáticas y/o unos enlaces hidrógenos y/o mediante una encapsulación estérica por los polímeros POM.

10 Esta asociación responde generalmente a interacciones hidrófobas y/o electrostáticas realizadas por las unidades del polímero POM, especialmente hidrófobos o ionizados, aptos para generar este tipo de interacción.

15 Los polímeros POM considerados según la invención son en particular aptos para formar espontáneamente unas nanopartículas cuando se ponen en dispersión en un medio acoso y especialmente agua.

De manera general, el tamaño de las nanopartículas varía de 1 a 1000 nm, en particular de 5 a 500 nm, especialmente de 10 a 300 nm, y más particularmente de 10 a 100 nm.

20 El tamaño de las nanopartículas de POM se evalúa mediante el diámetro hidrodinámico medio de estas partículas. La medición se efectúa por difusión casi elástica de la luz con un aparato CGS-3 de ALV. Para este fin, la suspensión de POM se concentra a 0,5 mg/ml en un medio salino tal como NaCl 0,15 M después de un tiempo de reposo suficiente para alcanzar el equilibrio.

25 Ventajosamente, el polímero POM es biodegradable.

Según un modo de realización particular, un polímero POM que es conveniente para la invención puede ser portador de uno o varios injertos de tipo polialquilenglicol enlazado(s) a una unidad glutamato que lo constituye. Preferentemente, el polialquilenglicol es un polietilenglicol y más particularmente se utiliza con un porcentaje molar de injerto de polietilenglicol que varía del 1 al 30%.

30 Conviene además señalar que las funciones residuales carboxílicas del poliglutamato modificado según la invención son o neutras (forma COOH), o ionizadas (anión COO<sup>-</sup>), según el pH y la composición. Se hablará, por lo tanto, indiferentemente i) de resto glutamato o de resto ácido glutámico, ii) de ácido poliglutámico o de poliglutamato.

35 El acoplamiento de los grupos catiónicos y eventualmente neutros con una función ácida del polímero POM de fórmula (II) se realiza simultáneamente en una segunda etapa en presencia de un cloroformiato como agente de acoplamiento y en un disolvente apropiado tal como la dimetilformamida, la *N*-metilpirrolidona (NMP) o el dimetilsulfóxido (DMSO).

40 En el caso en el que el grupo catiónico contiene dos funciones aminas no diferenciadas químicamente (por ejemplo diamina lineal), éste se puede introducir en una forma en la que una de las dos funciones está protegida. Se añade entonces una última etapa de escisión del grupo protector.

45 La química de polimerización y las reacciones de acoplamiento de los grupos son clásicas y bien conocidas por el experto en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes o solicitudes de patente de la solicitante citadas anteriormente).

#### Asociación del POM a un principio activo

50 Las técnicas de asociación de uno o varios principios activos a los polímeros POM según la invención son similares a las descritas especialmente en la patente US 6,630,171.

Los principios activos pueden asociarse espontáneamente al polímero POM tal como se ha descrito anteriormente.

55 Esta asociación es puramente física y no implica la creación de enlace covalente entre el principio activo y el polímero.

No está prevista ninguna etapa de reticulación química de las partículas obtenidas. La ausencia de reticulación química permite evitar la degradación química del principio activo durante la etapa de reticulación de las partículas que contienen el principio activo. Tal reticulación química se lleva a cabo, en efecto, generalmente por activación de entidades polimerizables e implica unos agentes potencialmente desnaturizantes tales como las radiaciones UV o el glutaraldehído.

60 La asociación según la invención del principio activo y del polímero POM puede efectuarse especialmente según los modos siguientes.

65 En un primer modo, el principio activo se disuelve en una solución acuosa y se mezcla a una suspensión acuosa del

polímero POM.

En un segundo modo, el principio activo, en forma de polvo, se dispersa en una suspensión acuosa del polímero POM y el conjunto se agita hasta obtener una suspensión límpida homogénea.

5 En un tercer modo, el polímero POM se introduce en forma de polvo en una dispersión o una solución acuosa del principio activo.

10 En un cuarto modo, el principio activo y/o el polímero se disuelve(n) en una solución que contiene un disolvente orgánico miscible en agua tal como el etanol o el isopropanol. Se procede entonces como según los modos 1 a 3 anteriores. Eventualmente, este disolvente se puede eliminar por diálisis o cualquier otra técnica conocida por el experto en la técnica.

15 Para el conjunto de estos modos, puede ser ventajoso facilitar la interacción entre el principio activo y el polímero POM con la ayuda de ultrasonidos o de un aumento de temperatura.

Por razones evidentes, la relación ponderal principio activo/polímero POM es susceptible de variar significativamente en función de la dosis de principio activo considerada.

20 Más particularmente, esta relación puede variar entre el 0,1 y el 300% en peso, entre el 1 y el 100% en peso o entre el 5 y el 80% en peso.

#### Micropartículas

25 Según un modo de realización particular, las nanopartículas asociadas de manera no covalente a dicho principio activo pueden utilizarse en una composición según la invención en forma de micropartículas.

30 Según un primer modo de realización, estas micropartículas pueden obtenerse por aglomeración de nanopartículas de la invención según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, de manera ilustrativa y no limitativa, por floculación, atomización, liofilización o coacervación.

35 Según otro modo de realización, las micropartículas poseen un núcleo que contiene dichas nanopartículas y al menos una capa de recubrimiento que acondiciona un perfil de liberación regulado de dicho principio activo en función del pH, formándose dicha capa de recubrimiento por un material que comprende al menos un polímero A que posee un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH de 5 a 7, asociado a al menos un compuesto B hidrófobo.

40 La liberación controlada en función de pH de las nanopartículas a partir de las micropartículas se asegura por el recubrimiento que rodea el núcleo de cada partícula de depósito. Este recubrimiento se concibe para liberar el principio activo y el polímero POM en unos sitios bien específicos del tracto gastrointestinal que corresponde, por ejemplo, a las ventanas de absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal.

45 Debido a la naturaleza de este recubrimiento, las micropartículas consideradas según la presente invención pueden así ventajosamente presentar un doble mecanismo de liberación en función del tiempo y del pH.

50 Bajo esta expresión, se entiende que posee las dos especificidades siguientes. Por debajo del valor de pH de solubilización del polímero A que forma el recubrimiento de estas micropartículas, éstas liberan sólo una cantidad muy limitada de nanopartículas. Por el contrario, cuando están presentes en el intestino, o un medio comparable, aseguran una liberación efectiva de las nanopartículas. Esta liberación puede entonces realizarse ventajosamente en menos de 24 horas, en particular en menos de 12 horas, especialmente en menos de 6 horas, en particular en menos de 2 horas, incluso en menos de 1 hora.

55 En el caso de principios activos que tienen una ventana de absorción muy estrecha, por ejemplo limitada al duodeno o a las placas de Peyer, el tiempo de liberación de las nanopartículas es inferior a 2 horas y preferentemente inferior a 1 hora.

Así, una composición según la invención es propicia para liberar, en primer lugar, el principio activo asociado a las nanopartículas de polímero(s) POM y después dissociar, en segundo lugar, el principio activo de dichas nanopartículas.

60 El tamaño de las micropartículas consideradas según esta variante de la invención es ventajosamente inferior a 2000 µm, en particular varía de 100 a 1000 µm, en particular de 100 a 800 µm, y particularmente de 100 a 500 µm.

65 En el sentido de la invención, el tamaño de las partículas se expresa en diámetro medio en volumen  $D_{4,3}$  medido por granulometría láser con la ayuda de un aparato Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado del módulo de vía seca Sirocco 2000.

Según esta variante de realización, el recubrimiento de las nanopartículas puede estar formado de un material compuesto obtenido por mezcla de:

- al menos un compuesto A que posee un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH de 5 a 7;
- al menos un compuesto B hidrófobo;
- y eventualmente al menos un agente plastificante y/u otros excipientes convencionales.

#### Polímero A

En el sentido de la presente invención, el valor de pH de solubilización del polímero A es un valor de pH del medio fisiológico o del medio *in vitro* modelo por debajo del cual el polímero se encuentra en un estado insoluble, y por encima del cual este mismo polímero A se encuentra en un estado soluble.

Por razones evidentes, este valor de pH es específico de un polímero dado y directamente relacionado con sus características físico-químicas intrínsecas, tales como su naturaleza química y su longitud de cadena.

A título ilustrativo y no limitativo de los polímeros A convenientes para la invención, se pueden citar especialmente:

- el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo,
- el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo,
- los derivados celulósicos tales como:
  - \* el acetato ftalato de celulosa (CAP),
  - \* el acetato succinato de celulosa (CAS),
  - \* el acetato trimelitato de celulosa (CAT),
  - \* el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (o ftalato de hipromelosa) (HPMCP),
  - \* el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (o succinato de acetato de hipromelosa) (HPMCAS),
- la goma shellac,
- el acetato ftalato de polivinilo (PVAP),
- y sus mezclas.

Según un modo preferido de la invención, este polímero A se selecciona entre el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo, y sus mezclas.

Como se ha citado anteriormente, el polímero A considerado según la invención posee un perfil de solubilidad diferente dependiendo de si se enfrenta a un valor de pH superior o inferior a su valor de pH de solubilización.

En el sentido de la invención, el polímero A es generalmente insoluble a un valor de pH inferior a su valor de pH de solubilización y sin embargo soluble a un valor de pH superior a su valor de pH de solubilización.

Por ejemplo, puede tratarse de un polímero cuyo valor de pH de solubilización es de:

- 5,0 a semejanza, por ejemplo, del ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y especialmente el comercializado bajo la denominación HP-50 por Shin-Etsu,
- 5,5 a semejanza, por ejemplo, del ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y especialmente el comercializado bajo la denominación HP-55 por Shin-Etsu o del copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y especialmente el comercializado bajo la denominación Endragit L100-55 de Evonik,
- 6,0 a semejanza, por ejemplo, de un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:1 y especialmente el comercializado bajo la denominación Eudragit L100 de Evonik,
- 7,0 como, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 y especialmente el comercializado bajo la denominación Eudragit S100 de Evonik.

El conjunto de estos polímeros es soluble a un valor de pH superior a su pH de solubilización.

El recubrimiento está ventajosamente compuesto del 25 al 90%, en particular del 30 al 80%, especialmente del 35 al 70%, incluso del 40 al 60% en peso de polímero(s) A con respecto a su peso total.

5

Más preferiblemente, el polímero A es un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1.

Compuesto B hidrófobo

10 Según una primera variante, el compuesto B se puede seleccionar entre los productos cristalizados en estado sólido y que tienen una temperatura de fusión  $T_{fb} \geq 40^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $T_{fb} \geq 50^{\circ}\text{C}$ , y más preferiblemente aún  $40^{\circ}\text{C} \leq T_{fb} \leq 90^{\circ}\text{C}$ .

15

Más preferiblemente, este compuesto se selecciona entonces entre el grupo de productos siguientes:

- ceras vegetales tomadas solas o en mezcla entre ellas, tales como las comercializadas bajo las marcas DYNASAN P60; DYNASAN 116, entre otros;

20

- aceites vegetales hidrogenados tomados solos o en mezcla entre sí; preferentemente seleccionados del grupo que comprende: el aceite de algodón hidrogenado, el aceite de soja hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado y sus mezclas;

25

- mono y/o di y/o tri ésteres del glicerol y de al menos un ácido graso, preferentemente el ácido behénico, tomados solos o mezclados entre sí;

- y sus mezclas.

30

Según este modo de realización, la relación ponderal B/A puede variar entre 0,2 y 1,5, y preferentemente entre 0,45 y 1.

Más preferiblemente, el compuesto B es el aceite de algodón hidrogenado.

Unas micropartículas formadas de tal recubrimiento se describen especialmente en el documento WO 03/30878.

35

Según una segunda variante, el compuesto B puede ser un polímero insoluble en los líquidos del tubo digestivo.

Este polímero insoluble en los líquidos del tubo digestivo o también los fluidos gastrointestinales se selecciona más particularmente entre:

40

- los derivados no hidrosolubles de la celulosa,

- los derivados no hidrosolubles de (co)polímeros (met)acrílicos,

- y sus mezclas.

45

Más preferiblemente, se puede seleccionar entre la etilcelulosa, y/o unos derivados, por ejemplo, los comercializados bajo la denominación Ethocel<sup>®</sup>, el acetato butirato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros de amonio (met)acrilato (copolímero de acrilato de etilo, de metacrilato de metilo y de metacrilato de trimetilamonietilo) de tipo "A" o de tipo "B", especialmente los comercializados bajo las denominaciones Eudragit<sup>®</sup> RL y Eudragit<sup>®</sup> RS, los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, especialmente los comercializados bajo la denominación Eudragit<sup>®</sup> NE y sus mezclas.

50

Son muy particularmente convenientes para la invención la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa y los copolímeros de amonio (met)acrilato, especialmente los comercializados bajo la denominación Eudragit RS<sup>®</sup> y Eudragit RL<sup>®</sup>.

55

El recubrimiento de las micropartículas contiene entonces del 10% al 75%, y puede contener preferentemente del 15% al 60%, más preferiblemente del 20% al 55%, incluso del 25 al 55% en peso, y más particularmente aún del 30 al 50% de polímero(s) A con respecto a su peso total.

60

Ventajosamente, el recubrimiento puede formarse entonces, según este modo de realización, a partir de una mezcla de las dos categorías de polímeros A y B en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A superior a 0,25, en particular superior o igual a 0,3, en particular superior o igual a 0,4, especialmente superior o igual a 0,5, incluso superior o igual a 0,75.

65

Según otra variante de realización, la relación polímero(s) A/polímero(s) B es además inferior a 8, especialmente

inferior a 4, incluso inferior a 2 y más particularmente inferior a 1,5.

A título representativo de las mezclas poliméricas A y B que son muy particularmente convenientes para la invención, se pueden citar especialmente las mezclas de etilcelulosa, de acetato de butirato de celulosa o de copolímero de amonio(met)acrilato de tipo A o B, con al menos un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo o un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo o una de sus mezclas.

Además de los dos tipos de compuestos A y B antes citados, el recubrimiento de las nanopartículas según la invención puede comprender al menos un agente plastificante.

Agente plastificante

Este agente plastificante se puede seleccionar especialmente entre:

El glicerol y sus ésteres, y preferentemente entre los glicéridos acetilados, glicerol-mono-estearato, glicerol-triacetato, gliceril-tributirato,

- los ftalatos, y preferentemente entre los dibutilftalato, dietilftalato, dimetilftalato, dioctilftalato,

- los citratos, y preferentemente entre los acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributilcitrato, triethylcitrato,

- los sebacatos, y preferentemente entre los dietilsebacatos, dibutilsebacato,

- los adipatos,

- los azelatos,

- los benzoatos,

- el clorobutanol,

- los polietilenglicoles,

- los aceites vegetales,

- los fumaratos, preferentemente el dietilfumarato,

- los malatos, preferentemente el dietilmalato,

- los oxalatos, preferentemente el dietiloxalato,

- los succinatos, preferentemente el dibutilsuccinato,

- los butiratos,

- los ésteres del alcohol cetílico,

- los malonatos, preferentemente el dietilmalonato,

- el aceite de ricino,

- y sus mezclas.

En particular, el recubrimiento puede comprender menos del 30% en peso, preferentemente del 1% al 25% en peso y, más preferiblemente aún del 5% al 20% en peso de agente(s) plastificante(s) con respecto a su peso total.

La formación de las micropartículas según esta variante de la invención se puede realizar mediante cualquier técnica convencional propicia para la formación de una cápsula depósito cuyo núcleo está formado en todo o parte de al menos un principio activo asociado de manera no covalente a unas nanopartículas de polímero POM, especialmente tales como se han definido anteriormente.

De manera preferida, las micropartículas se forman por pulverización de los compuestos A y B, y si está(n) presente(s), los otros ingredientes incluyendo el o los plastificantes en estado generalmente de soluto. Este medio disolvente contiene generalmente unos disolventes orgánicos mezclados o no con agua. El recubrimiento así formado resulta homogéneo en términos de composición, en oposición a un recubrimiento formado a partir de una dispersión de estos mismos polímeros en un líquido mayoritariamente acuoso.

Según una variante de realización preferida, la solución pulverizada contiene menos del 40% en peso de agua, en particular menos del 30% en peso de agua y más particularmente menos del 25% en peso de agua.

5 Según otra variante de realización, las nanopartículas asociadas de manera no covalente al principio activo, pueden realizarse en una forma soportada, de tipo micropartículas, en particular sobre un sustrato neutro con la ayuda de uno o varios aglutinantes y con uno o varios excipientes convencionales.

10 Estas micropartículas, presentes en forma soportada, pueden recubrirse posteriormente por una o varias capas de recubrimiento, tal(es) como se ha(n) descrito(s) anteriormente.

En el caso en el que se desea depositar la mezcla PA/POM sobre un sustrato neutro de tipo esfera neutra, se puede proceder de la manera siguiente:

15 A la mezcla homogénea de principio activo y de POM, se añade un aglutinante convencional destinado a asegurar la cohesión de la capa depositada sobre el núcleo neutro.

20 Tales aglutinantes se proponen especialmente en Khankari R.K. *et al.*, Binders and Solvents in Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Dilip M. Parikh ed., Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1997.

Son muy particularmente convenientes para la invención a título de aglutinante: la hidroxipropilcelulosa (HPC), la polivinilpirrolidina (PVP), la metilcelulosa (MC) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

25 El depósito de la mezcla correspondiente se efectúa entonces mediante las técnicas clásicas conocidas por el experto en la técnica. Puede tratarse especialmente de una pulverización de la suspensión coloidal de las nanopartículas cargadas de principios activos y que contienen el aglutinante, y eventualmente de otros compuestos, sobre el soporte en un lecho de aire fluidizado.

30 Sin que esto sea limitativo, una composición según la invención puede contener, por ejemplo, además de las nanopartículas asociadas al principio activo y los excipientes convencionales, sucrosa y/o dextrosa y/o lactosa, o también una micropartícula de un sustrato inerte tal como la celulosa que sirve de soporte para dichas nanopartículas.

35 Así, en un primer modo de realización preferido de esta variante, una composición según la invención puede comprender unos granulados que contienen POM, el principio activo, uno o varios aglutinantes que aseguran la cohesión del granulado y diversos excipientes conocidos por el experto en la técnica.

40 Se puede depositar después un recubrimiento sobre este granulado mediante cualquier técnica conocida por el experto en la técnica, y ventajosamente por pulverización "coating", que conduce a la formación de micropartículas tales como se han descrito anteriormente.

La composición ponderal de una micropartículas conforme a este modo de realización es la siguiente:

45 - el contenido ponderal de nanopartículas cargadas de principio activo en el núcleo está comprendido entre el 0,1 y el 80%, preferentemente entre el 2 y el 70%, más preferentemente entre el 10 y el 60%;

- el contenido ponderal de aglutinante en el núcleo está comprendido entre el 0,5 y el 40%, preferentemente entre el 2 y el 25%;

50 - el contenido ponderal del recubrimiento en la micropartícula está comprendido entre el 5 y el 50%, preferentemente entre el 15 y el 35%.

55 En un segundo modo de realización preferido de esta variante, una composición según la invención puede comprender unos núcleos neutros alrededor de los cuales se ha depositado una capa que contiene el principio activo, las nanopartículas POM, un aglutinante que asegura la cohesión de esta capa y eventualmente diferentes excipientes conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo la sucrosa, la trehalosa y el manitol. El núcleo neutro puede ser una partícula de celulosa o de azúcar o cualquier compuesto inerte orgánico o salino que se presta al recubrimiento.

60 Los núcleos neutros así recubiertos pueden entonces recubrirse por al menos una capa de recubrimiento para formar unas micropartículas tales como se han descrito anteriormente.

La composición ponderal de una partícula según este modo de realización es entonces la siguiente:

65 - el contenido ponderal de nanopartículas cargadas de principio activo en el núcleo está comprendido entre el 0,1 y el 80%, preferentemente entre el 2 y el 70%, más preferentemente entre el 10 y el 60%;

- el contenido ponderal de núcleo neutro en el núcleo de las micropartículas está comprendido entre el 5 y el 50%,

preferentemente entre el 10 y el 30%;

- el contenido ponderal de aglutinante en el núcleo de las micropartículas está comprendido entre el 0,5 y el 40%, preferentemente entre el 2 y el 25%;

5 - el contenido ponderal del recubrimiento en la micropartícula está comprendido entre el 5 y el 50%, preferentemente entre el 15 y el 35%.

10 La presente invención se refiere, además, a nuevas preparaciones farmacéuticas, fitosanitarias, alimenticias, cosméticas o dietéticas elaboradas a partir de las composiciones según la invención.

La composición según la invención puede así presentarse en forma de un polvo, de una suspensión, de un comprimido o de una cápsula.

15 La composición según la invención puede estar destinada a la preparación de medicamentos.

Según una variante de realización, una composición según la invención puede comprender al menos dos tipos de nanopartículas, que se diferencian por la naturaleza del principio activo y/o del POM asociado a dicho principio activo.

20 Según también otra variante, que puede combinarse con la variante anterior, en el caso en el que las nanopartículas se utilicen en forma de micropartículas, tal como se ha descrito anteriormente, una composición según la invención puede reunir al menos dos tipos de micropartículas que se diferencian la una de la otra por la naturaleza de su capa de recubrimiento y/o del principio activo que incorporan.

25 La invención se explicará mejor mediante los ejemplos siguientes, dados únicamente a título ilustrativo.

Ejemplos

Ejemplo 1

30 Preparación de una solución de paclitaxel en un tampón acuoso (referencia)

Se introduce 0,49 mg de paclitaxel (Bioxel) en un matraz graduado de 2 litros. El matraz se completa hasta la marca de graduación por un tampón fosfato 0,05 M a pH 7,0. La preparación se agita con la ayuda de una barra imantada a 35 37°C. Después de 2,5h de agitación magnética a 37°C, quedan algunos granos de polvo no disueltos.

La preparación se coloca entonces durante 60 minutos en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente. Algunos granos de polvo no se han disuelto todavía después de los ultrasonidos.

40 La solubilidad del paclitaxel en un tampón acuoso a pH 7,0 es inferior a 0,25 µg/ml, es decir inferior a 0,3 µmol/l.

Ejemplo 2

45 Preparación de formulaciones acuosas de paclitaxel con un poli glutamato de sodio de grado de polimerización (DP) = 100 e injertado con un 20% de vitamina E, concentradas a 20 mg/ml de polímero.

Formulación 1

50 Se introducen 4,99 mg de paclitaxel (Bioxel) en una máquina para hacer pastillas. Se añaden 10 ml de solución acuosa de poli glutamato de DP = 100 injertado con un 20% de vitamina E, a pH 7,0 se concentra a 20 mg/ml. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de los ultrasonidos, se obtiene una solución perfectamente límpida.

55 Formulación 2

60 Se introducen 10,33 mg de paclitaxel (Bioxel) en una máquina para hacer pastillas. Se añaden 10 ml de solución acuosa de polímero poli glutamato de DP = 100 injertado con un 20% de vitamina E, a pH = 7,0 y se concentra a 20 mg/ml. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de los ultrasonidos, algunos granos de polvo de paclitaxel no se han disuelto.

Formulación 3

65 Se introducen 7 mg de paclitaxel (Bioxel) en una máquina para hacer pastillas. Se añaden 10 ml de solución acuosa de polímero poli glutamato injertado con un 20% de vitamina E, a pH 7,0 y se concentra a 20 mg/ml. La preparación se

coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de los ultrasonidos, se obtiene una solución perfectamente límpida.

5 La solubilidad del paclitaxel en una solución acuosa a 20 mg/ml de poliglutamato de DP = 100 injertado con un 20% de vitamina E es del orden de 0,8 mg/ml, es decir de 47  $\mu\text{mol}$  de paclitaxel por gramo de polímero POM.

La solubilidad de paclitaxel se mejora así considerablemente por la utilización de nanopartículas de polímero POM descritas anteriormente.

10 Ejemplo 3

Preparación de formulaciones acuosas de paclitaxel con un poliglutamato de sodio de DP = 100 injertado con un 20% de vitamina E. concentradas a 90 mg/ml de polímero.

15 Formulación 1

Se introducen 21,21 mg de paclitaxel (Bioxel) en una máquina para hacer pastillas. Se añaden 10 ml de solución acuosa de polímero poliglutamato de DP = 100 injertado con un 20% de vitamina E, a pH = 7,0 y se concentra a 90 mg/ml. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 60 min. Después de los ultrasonidos, se obtiene una solución perfectamente límpida. Se solubiliza todo el polvo de paclitaxel.

Formulación 2

25 Se introducen 39,68 mg de paclitaxel (Bioxel) en una máquina para hacer pastillas. Se añaden 10 ml de solución acuosa de polímero poliglutamato de DP = 100 injertado con un 20% de vitamina E, a pH = 7,0 y se concentra a 90 mg/ml. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 5 h. Después de los ultrasonidos, algunos granos de polvo de paclitaxel no se han disuelto.

Formulación 3

30 Se introducen 35,05 mg de paclitaxel (Bioxel) en una máquina para hacer pastillas. Se añaden 10 ml de solución acuosa de polímero poliglutamato injertado con un 20% de vitamina E, a pH = 7,0 y se concentra a 90 mg/ml. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 5 h. Después de los ultrasonidos, algunos granos de polvo de paclitaxel no se han disuelto.

35 La solubilidad del paclitaxel en una solución acuosa a 90 mg/ml de poliglutamato injertado con un 20% de vitamina E está comprendida entre 3,5 mg/ml y 4 mg/ml es decir de 49  $\mu\text{mol}$  de paclitaxel por gramo de polímero POM.

Ejemplo 4

40 Preparación de formulaciones acuosas de Paclitaxel solubilizado por diferentes polímeros POM (formulaciones que contienen 20 g/l de polímero).

45 En este ejemplo, los polímeros POM utilizados son unos poliglutamatos de sodio que tienen un DP = 100 y unos índices de injertos de vitamina E variables.

50 La preparación de las formulaciones deriva del protocolo descrito en el ejemplo 2. El valor de solubilidad se estima por enfoque sucesivo intentando disolver de 5 a 10 mg de paclitaxel en 10 ml de solución acuosa de polímero POM a pH 7,0 y concentrado a 20 g/l de polímero. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. La preparación se deja después agitar a temperatura ambiente durante una noche. El aspecto de la solución se verifica entonces visualmente para ver si el polvo de paclitaxel introducido se ha solubilizado totalmente o si quedan cristales de paclitaxel residuales.

55 *Tabla 1 - solubilización de paclitaxel mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de sodio de DP = 100, injertado del 5 al 20% de vitamina E (VE), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.*

% VE sobre polímero	Concentración total de principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
5	$2,3 \cdot 10^{-4}$	12
10	$5,9 \cdot 10^{-4}$	29
15	$9,4 \cdot 10^{-4}$	47
20	$9,4 \cdot 10^{-4}$	47

La solubilidad del principio activo medida sin polímero en condiciones análogas a las del ejemplo 1 es de  $3 \cdot 10^{-7}$  mol/l. La tabla 1 muestra, por lo tanto, que la presencia de polímero POM a 20 g/l permite aumentar la solubilidad de paclitaxel en un factor 500 a 3.000 según los polímeros.

- 5 La tabla 1 muestra claramente que para un polímero de DP = 100 se obtiene un máximo de poder solubilizante para los polímeros que tienen entre el 15 y el 20% de vitamina E y es, por lo tanto, para estos polímeros para los que se observa la mayor cantidad de principio activo solubilizado.

Ejemplo 5

10 Preparación de formulaciones acuosas de Paclitaxel solubilizado por diferentes polímeros POM (formulaciones que contienen de altas concentraciones de polímero)

15 En este ejemplo, los polímeros POM utilizados son unos poliglutamatos de sodio que tienen un grado de polimerización DP = 100 y unos porcentajes de injertos en vitamina E variables. La solución de polímero POM se utiliza a una alta concentración a fin de solubilizar lo más posible de principio activo. No obstante, de manera que la solución sea fácilmente manipulable, se mantiene una viscosidad de la solución < 100 mPa.s (a 20°C), lo que limita, por lo tanto, la concentración de polímero de manera diferente según los polímeros.

20 La preparación de las formulaciones deriva del protocolo descrito en el ejemplo 3. El valor de solubilidad se estima por enfoque sucesivo intentando disolver de 5 a 15 mg de paclitaxel en 2 ml de solución acuosa concentrada de polímero POM a pH 7,0. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. En el caso en el que queden unos insolubles visibles a simple vista, la solución se vuelve a colocar durante 90 minutos suplementarios en el baño de ultrasonidos. La preparación se deja después agitar a temperatura ambiente durante  
25 una noche. El aspecto de la solución se verifica entonces visualmente para ver si el polvo de paclitaxel introducido se ha solubilizado totalmente o si quedan cristales de paclitaxel residuales.

*Tabla 2 - solubilización de paclitaxel mediante una solución acuosa concentrada de poliglutamato de sodio de DP = 100, injertado con del 5 al 30% de vitamina E (VE), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.*

30

% VE sobre polímero (%)	Concentración de la solución de polímero (mg/ml)	Concentración total de principio activo solubilizada (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu$ mol por g de polímero
10	52,8	$1,5 \cdot 10^{-3}$	29
15	84,6	$3,5 \cdot 10^{-3}$	42
20	156	$6,4 \cdot 10^{-3}$	41
30	53,5	$< 1,4 \cdot 10^{-3}$	< 26

35 La tabla 2 muestra que los polímeros de DP = 100 que contienen entre el 15 y el 20% de vitamina E permiten aumentar altamente la concentración de polímero y mantener al mismo tiempo una viscosidad aceptable y permiten, por lo tanto, obtener unas concentraciones de principio activo solubilizado importantes ( $> 3 \cdot 10^{-3}$  mol/l). Se recuerda que la solubilidad del principio activo medida sin polímero en condiciones análogas al ejemplo 1 es de  $3 \cdot 10^{-7}$  mol/l, es decir más de 10.000 veces inferior.

Ejemplo 6

40 Preparación de formulaciones acuosas de simvastatina y nifedipina solubilizada por un poliglutamato de sodio de DP = 100 injertado con un 20% de vitamina E (formulaciones que contienen 20 g/l de polímero)

45 Procediendo según el método expuesto en los ejemplos 1 y 2 anteriores, se ha determinado la solubilidad acuosa de la simvastatina y la nifedipina, en primer lugar en ausencia del polímero POM, y después en presencia de poliglutamato de grado de polimerización 100, injertado con un 20% de vitamina E, a pH 7,0 y concentrado a 20 g/l. Los resultados se reúnen en la tabla 3 siguiente.

*Tabla 3: solubilización de la simvastatina y la nifedipina mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de DP = 100, injertado con un 20% de vitamina E, a pH = 7,0, a temperatura ambiente.*

50

Principio activo	Masa molar M (g/mol)	solubilidad (mol/l)	Principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu$ mol por g de polímero
Simvastatina	419	$1,19 \cdot 10^{-4}$	$7,64 \cdot 10^{-3}$	382
Nifedipina	346	$2,89 \cdot 10^{-5}$	$8,67 \cdot 10^{-4}$	43

55 Se constata que el polímero poliglutamato de DP 100, injertado con un 20% de vitamina E solubiliza de manera espectacular estos principios activos poco solubles. Cabe señalar también que se pueden obtenerse unas solubilidades aún más elevadas con unas concentraciones más altas de polímero POM.

Ejemplo 7Preparación de formulaciones acuosas de carvedilol base solubilizado por diferentes polímeros POM (formulaciones que contienen 20 g/l de polímero)

En este ejemplo, los polímeros POM utilizados son unos poliglutamatos de sodio que tienen un grado de polimerización comprendido entre 25 y 100 y unos índices de injertos en vitamina E variables. Se ensayan también unos polímeros de los cuales una parte de los glutamatos está modificada por arginina (grupos catiónicos) y etanolamina (grupos neutros).

Se introducen 40 a 50 mg de carvedilol base en un tubo Falcon de 15 ml. Se añaden 5 ml de solución acuosa de polímero POM concentrado a 20 mg/ml y a pH 7,0. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de esta etapa, la preparación se centrifuga a 9.000 rpm durante 30 minutos para eliminar los eventuales cristales no disueltos. El sobrenadante es, en todos los casos, perfectamente límpido. Se diluye 1.000 veces por un tampón fosfato a pH 7,0. La concentración de carvedilol solubilizado se determina por espectrometría UV (a una longitud de onda de 240 nm y con la ayuda de una cuba de 1 cm de trayectoria óptica).

Tabla 4 - solubilización de carvedilol base mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de sodio de DP = 100, injertado con del 2 al 20% de vitamina E (VE), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

% VE sobre polímero (%)	Concentración total de principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
2	$2,95 \cdot 10^{-3}$	148
5	$6,64 \cdot 10^{-3}$	332
10	$1,53 \cdot 10^{-2}$	763
20	$1,53 \cdot 10^{-2}$	763

Tabla 5 - solubilización de carvedilol base mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de sodio de DP que varía de 25 a 100, injertado con un 10% de vitamina E, a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

Grado de polimerización de polímero	Concentración total de principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
25	$1,48 \cdot 10^{-2}$	738
50	$1,35 \cdot 10^{-2}$	677
100	$1,53 \cdot 10^{-2}$	763

Tabla 6 - solubilización de carvedilol base mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de sodio de DP = 50, injertado con un 10% de vitamina E y que tiene unos injertos catiónicos (arginina) y eventualmente neutros (etanolamina), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

% arginina	% etanolamina	Concentración total de principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
40	45	$1,72 \cdot 10^{-3}$	86
60	0	$9,35 \cdot 10^{-3}$	467

Se realiza el mismo experimento en ausencia de polímero y se encuentra que la solubilidad del carvedilol base a pH 7 es de  $1,2 \cdot 10^{-4}$  mol/l.

En presencia de 20 mg/ml de polímero POM, la solubilidad del carvedilol base se aumenta, por lo tanto, en un factor de 10 a 100 aproximadamente según los polímeros. La tabla 4 permite observar además que para los poliglutamatos de sodio de DP = 100 injertados con vitamina E, el máximo de solubilización se obtiene para unos poliglutamatos injertados con un 10 a 20% de vitamina E.

Ejemplo 8Preparación de formulaciones acuosas de carvedilol base solubilizado por diferentes polímeros POM (formulaciones que contienen altas concentraciones de polímero)

En este ejemplo, los polímeros POM utilizados son unos poliglutamatos de sodio que tienen un grado de polimerización DP = 100 y unos índices de injertos en vitamina E variables. La solución de polímero POM se utiliza a una alta concentración a fin de solubilizar lo máximo posible de principio activo. Sin embargo, de manera que la solución sea

fácilmente manipulable, se mantiene una viscosidad de la solución < 100 mPa.s (a 20°C), lo que limita, por lo tanto, la concentración de polímero de manera diferente según los polímeros.

Se introducen 50 a 100 mg de carvedilol base en una máquina para hacer pastillas. Se añaden 2 ml de solución acuosa concentrada de polímero POM a pH 7,0. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. En el caso en el que queden unos insolubles visibles a simple vista, la solución se vuelve a colocar durante 90 minutos suplementarios en el baño de ultrasonidos. La formulación se deja después agitar a temperatura ambiente durante una noche. Como en el ejemplo anterior, la formulación se centrifuga después y se analiza el sobrenadante por HPLC.

Tabla 7 - solubilización de carvedilol base mediante una solución acuosa concentrada de poliglutamato de sodio de DP = 100, injertado con del 10 al 20% de vitamina E (VE), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

% VE sobre polímero (%)	Concentración de la solución de polímero (mg/ml)	Concentración total de principio activo solubilizada (mol/l)	Principio activo solubilizado en µmol por g de polímero
10	52,8	$3,37 \cdot 10^{-2}$	638
15	84,6	$4,01 \cdot 10^{-2}$	474
20	156	$8,46 \cdot 10^{-2}$	543

La tabla 7 muestra que la concentración total de principio activo solubilizado en presencia de los polímeros POM en solución concentrada es muy superior a la solubilidad del carvedilol base en agua pura al mismo pH ( $1,2 \cdot 10^{-4}$  mol/l). La solubilidad se aumenta así en un factor comprendido entre 100 y 1.000.

#### Ejemplo 9

Preparación de formulaciones acuosas de ketoconazol solubilizado por diferentes polímeros POM (formulaciones que contienen 20 g/l de polímero)

En este ejemplo los polímeros POM utilizados son unos poliglutamatos de sodio que tienen un grado de polimerización de 100 y unos índices de injertos de vitamina E variables. Se ensaya también un polímero del cual una parte de los glutamatos está modificada por arginina (grupos catiónicos).

Se introducen 2 a 40 mg de polvo de ketoconazol en un tubo Falcon de 15 ml. Se añaden 10 ml de solución acuosa de polímero POM a pH 7,0 y se concentra a 20 mg/ml. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. La preparación se deja después agitar a temperatura ambiente durante una noche. El aspecto de la solución se verifica entonces visualmente para ver si el polvo de ketoconazol introducido se ha solubilizado totalmente o si quedan cristales de ketoconazol residuales.

Tabla 8 - solubilización de ketoconazol mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de sodio de DP = 100, injertado con del 2 al 20% de vitamina E (VE), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

% VE sobre polímero (%)	Concentración total de principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en µmol por g de polímero
2	$5,65 \cdot 10^{-4}$	28
5	$2,54 \cdot 10^{-3}$	127
10	$7,16 \cdot 10^{-3}$	358
15	$7,16 \cdot 10^{-3}$	358
20	$6,97 \cdot 10^{-3}$	348

La tabla 8 muestra claramente que se obtiene un máximo de solubilización para los polímeros injertados con del 10 al 20% de vitamina E.

Se realizan los mismos ensayos con un polímero catiónico.

Tabla 9 - solubilización de carvedilol mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de sodio de DP = 50, injertado con un 10% de vitamina E y que tiene unos injertos catiónicos (arginina), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

% arginina	Concentración total de principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en µmol por g de polímero
60	$5,65 \cdot 10^{-4}$	28

Se realiza el mismo experimento en ausencia de polímero y se encuentra que la solubilidad del ketoconazol a pH 7,0 es de aproximadamente  $2 \cdot 10^{-5}$  mol/l.

En presencia de 20 mg/ml de polímero POM, la solubilidad del ketoconazol se aumenta, por lo tanto, en un factor comprendido entre 25 y 400 según los polímeros.

#### Ejemplo 10

5 Preparación de formulaciones acuosas de ketoconazol solubilizado por diferentes polímeros POM (formulaciones que contienen altas concentraciones de polímero).

10 En este ejemplo, los polímeros POM utilizados son unos poliglutamatos de sodio que tienen un grado de polimerización DP = 100 y unos índices de injertos de vitamina E variables. La solución de polímero POM se utiliza a una alta concentración a fin de solubilizar lo máximo posible de principio activo. Sin embargo, de manera que la solución sea fácilmente manipulable, se mantiene una viscosidad de la solución < 100 mPa.s (a 20°C) lo que limita por lo tanto la concentración de polímero de manera diferente según los polímeros.

15 Se introducen de 10 a 60 mg de polvo de ketoconazol en una máquina para hacer pastillas de cristal. Se añaden 2 ml de solución acuosa concentrada de polímero POM a pH 7,0. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. en el caso en el que queden unos insolubles visibles a simple vista, la solución se vuelve a colocar durante 90 minutos suplementarios en el baño de ultrasonidos. La preparación se deja después agitar a temperatura ambiente durante una noche. El aspecto de la solución se verifica entonces visualmente para ver si el polvo de ketoconazol introducido se ha solubilizado totalmente o si quedan cristales de ketoconazol residuales.

25 *Tabla 10 - solubilización de ketoconazol mediante una solución acuosa concentrada de poliglutamato de sodio de DP = 100, injertado con del 2 al 30% de vitamina E (VE), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.*

% VE sobre polímero (%)	Concentración de la solución de polímero (mg/ml)	Concentración total de principio activo solubilizada (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
10	52,8	$1,60 \cdot 10^{-2}$	303
15	84,6	$3,11 \cdot 10^{-2}$	367
20	156	$5,35 \cdot 10^{-2}$	343
30	53,5	$1,41 \cdot 10^{-2}$	264

30 La tabla 10 muestra que los polímeros de DP = 100 que contienen entre el 15 y el 20% de vitamina E permiten aumentar altamente la concentración de polímero y mantener al mismo tiempo una viscosidad aceptable y permiten por lo tanto obtener unas concentraciones de principio activo solubilizado importantes ( $> 3 \cdot 10^{-2}$  mol/l). Se recuerda que la solubilidad del principio activo medida sin polímero en condiciones análogas a las del ejemplo anterior es de  $2 \cdot 10^{-5}$  mol/l, es decir más 1.000 veces inferior.

#### Ejemplo 11

35 Preparación de formulaciones acuosas de ciclosporina-A solubilizado por diferentes polímeros POM (formulaciones que contienen 20 g/l de polímero).

40 En este ejemplo, los polímeros POM utilizados son unos poliglutamatos de sodio que tienen un grado de polimerización comprendido entre 25 y 100 y unos índices de injertos de vitamina E variables.

45 Se introducen de 40 a 50 mg de ciclosporina-A en un tubo Falcon de 15 ml. Se añaden 5 ml de solución acuosa de polímero POM a pH 7,0 y se concentra a 20 mg/ml. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. La preparación se deja después agitar a temperatura ambiente durante una noche. La preparación se centrifuga después a 9.000 rpm durante 30 minutos. El sobrenadante se evalúa por HPLC con el fin de determinar la concentración en ciclosporina-A en la solución acuosa.

50 *Tabla 11 - solubilización de ciclosporina-A mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de sodio de DP = 100, injertado con del 5 al 30% de vitamina E (VE), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.*

% VE sobre polímero (%)	Concentración total de principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
5	$4,46 \cdot 10^{-3}$	223
10	$6,24 \cdot 10^{-3}$	312
15	$6,49 \cdot 10^{-3}$	324
20	$5,78 \cdot 10^{-3}$	289
30	$4,03 \cdot 10^{-3}$	202

Tabla 12 - solubilización de ciclosporina-A mediante una solución acuosa que contiene 20 g/l de poliglutamato de sodio de DP entre 25 y 100, injertado con un 10% de vitamina E, a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

Grado de polimerización del polímero	Concentración total de principio activo solubilizado para 20 g/l de polímero (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
25	$5,86 \cdot 10^{-3}$	293
50	$6,16 \cdot 10^{-3}$	308
100	$6,24 \cdot 10^{-3}$	312

- 5 Se realiza el mismo experimento en ausencia de polímero y se encuentra que la solubilidad de la ciclosporina-A a pH 7 es aproximadamente de  $2,5 \cdot 10^{-5}$  mol/l.

10 En presencia de 20 mg/ml de polímero POM la solubilidad de ketoconazol se aumenta, por lo tanto, en un factor de 200 aproximadamente. La tabla 11 permite observar además que para los poliglutamatos de sodio de DP = 100 injertados con vitamina E, se obtiene el máximo de solubilización para unos poliglutamatos injertados con del 10 al 20% de vitamina E.

### Ejemplo 12

- 15 Preparación de formulaciones acuosas de ciclosporina-A solubilizado por diferentes polímeros POM (formulaciones que contienen altas concentraciones de polímero).

20 En este ejemplo los polímeros POM utilizados son unos poliglutamatos de sodio que tienen un grado de polimerización de 100 o 25 y unos índices de injertos de vitamina E variables. La solución de polímero POM se utiliza a una alta concentración a fin de solubilizar lo máximo posible de principio activo. Sin embargo, de manera que la solución sea fácilmente manipulable, se mantiene una viscosidad de la solución  $< 100$  mPa.s (a  $20^\circ\text{C}$ ) lo que limita por lo tanto la concentración de polímero de manera diferente según los polímeros.

25 Se introducen de 60 a 100 mg de ciclosporina-A base en una máquina para hacer pastillas. Se añaden 2 ml de solución acuosa concentrada de polímero POM a pH 7.0. La preparación se coloca en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 90 minutos. en el caso en el que queden unos insolubles visibles a simple vista, la solución se vuelve a colocar durante 90 minutos suplementarios en el baño de ultrasonidos. La preparación se deja después agitar a temperatura ambiente durante una noche. La preparación se centrifuga después a 9.000 rpm durante 30 minutos. El sobrenadante se evalúa por HPLC con el fin de determinar la concentración en ciclosporina-A en la solución acuosa.

- 30 Tabla 13 - solubilización de ciclosporina-A mediante una solución acuosa concentrada de poliglutamato de sodio de DP = 100, injertado con del 10 al 20% de vitamina E (VE), a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

% VE sobre polímero (%)	Concentración de la solución de polímero (mg/ml)	Concentración total de principio activo solubilizada (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
10	52,8	$4,80 \cdot 10^{-2}$	910
15	84,6	$7,85 \cdot 10^{-2}$	928
20	90,0	$7,89 \cdot 10^{-2}$	876

- 35 Tabla 14 - solubilización de ciclosporina-A mediante una solución acuosa concentrada de poliglutamato de sodio de DP de 25 o 100, injertado con un 20% de vitamina E, a pH = 7,0, a temperatura ambiente.

Grado de polimerización	Concentración de la solución de polímero (mg/ml)	Concentración total de principio activo solubilizada (mol/l)	Principio activo solubilizado en $\mu\text{mol}$ por g de polímero
100	90	$7,89 \cdot 10^{-2}$	876
25	145	$9,44 \cdot 10^{-2}$	651

40 La tabla 13 muestra que los polímeros de DP = 100 que contienen entre el 15 y el 20% de vitamina E permiten aumentar altamente la concentración de polímero y mantener al mismo tiempo una viscosidad aceptable y permiten por lo tanto obtener unas concentraciones de principio activo solubilizado importantes ( $> 2,6 \cdot 10^{-2}$  mol/l). Se recuerda que la solubilidad del principio activo medida sin polímero en condiciones análogas a las del ejemplo anterior es aproximadamente de  $2,5 \cdot 10^{-5}$  mol/l, es decir más de 1.000 veces inferior.

### Ejemplo 13

- 45 Medición de la viscosidad (mPa/s) bajo cizallamiento de una solución acuosa de polímero POM a la concentración de 50 mg/ml con un gradiente de velocidad de  $10 \text{ s}^{-1}$ .

Todas las muestras se preparan a 50 mg/ml, bien por dilución en agua pura de soluciones concentradas en el caso en el que la concentración inicial en la salida de la síntesis es > 50 mg/ml, o bien después de la concentración sobre un evaporador rotativo en el caso en el que la concentración inicial de la solución sea < 50 mg/ml.

- 5 La viscosidad de las soluciones acuosas de polímero se mide a 20°C con la ayuda de un reómetro Bohlin de modelo Gemini equipado de una geometría de tipo cono-plano de 4 cm de diámetro y 1° de ángulo.

*Tabla 15 – Mediciones de viscosidad (a 20°C y para un gradiente de cizallamiento de 10 s<sup>-1</sup>) de soluciones a 50 mg/ml de poliglutamatos de sodio de diferentes DP injertados con un 5% de vitamina E (VE).*

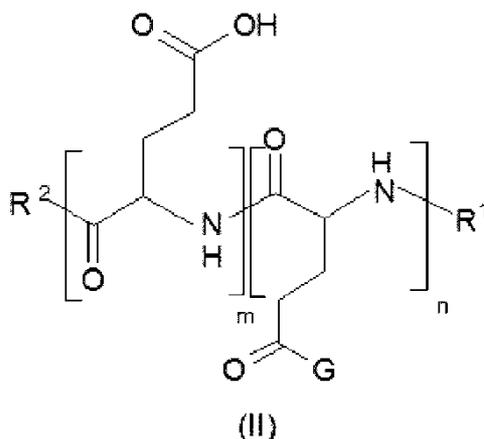
10

Grado de polimerización	Viscosidad (mPa.s)	
	25	<10
50	<10	
100	25	
220	>1.000	

Estos resultados muestran claramente que para los porcentajes de injerto en vitamina E del 5%, un polímero no conforme a la invención en términos de DP lleva a una viscosidad demasiado elevada.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende al menos un principio activo de solubilidad acuosa inferior a 1 g/l de agua pura, estando dicho principio activo presente allí en forma asociada de manera no covalente a unas nanopartículas formadas de al menos un polímero POM de la fórmula (II) siguiente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



10 en la que:

- R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo lineal de C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo acilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo piroglutamato o un grupo hidrófobo G;
- 15 - R<sup>2</sup> representa un grupo -NHR<sup>5</sup> o un resto aminoácido terminal enlazado por el nitrógeno y cuyo carboxilo está eventualmente sustituido con un radical alquilamino -NHR<sup>5</sup> o un alcoxi -OR<sup>6</sup>;
- R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, o un grupo bencilo;
- 20 - R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo alquilo ramificado de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, un grupo bencilo o un grupo G;
- 25 - G representa un radical tocoferilo;
- m y n son unos números enteros positivos, diferentes de cero;
- (m+n) varía de 25 a 100;
- 30 - el porcentaje de injerto molar de los grupos hidrófobos G, (n)/(n+m) varía del 10 al 21% molar;

y en la que dicho principio activo está presente a razón de al menos 5 μmol/g de POM;

- 35 con la exclusión de una composición que comprende carvedilol base en forma asociada de manera no covalente a nanopartículas formadas de un polímero poliglutamato injertado con un 20% de vitamina E y que presenta un grado de polimerización de aproximadamente 100, estando presente el carvedilol base a razón de aproximadamente 248 μmol/g de poliglutamato; y
- 40 con la exclusión de una composición que comprende carvedilol base en forma asociada de manera no covalente a nanopartículas formadas de un polímero poliglutamato injertado con un 10% de vitamina E y que presenta un grado de polimerización de aproximadamente 100, estando presente el carvedilol base a razón de aproximadamente 311 μmol/g de poliglutamato.
- 45 2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho principio activo presenta una masa inferior a 2.000 Da.
- 3. Composición según la reivindicación 1 o 2, en la que dicho principio activo es no peptídico y preferentemente se selecciona entre el paclitaxel, el carvedilol base, la simvastatina, la nifedipina, el ketoconazol y la ciclosporina-A.
- 50 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas nanopartículas son aglomeradas en forma de micropartículas.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dichas nanopartículas asociadas de manera no covalente a dicho principio activo se realizan en forma soportada.
- 5 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dichas nanopartículas se realizan en forma de micropartículas, poseyendo dichas micropartículas un núcleo que contiene dichas nanopartículas y al menos una capa de recubrimiento que acondiciona un perfil de liberación de dicho principio activo en función del pH, estando dicha capa de recubrimiento de un material que comprende al menos un polímero A que posee un valor de pH de solubilización comprendido en el intervalo de pH de 5 a 7 asociado a al menos un compuesto B hidrófobo.
- 10 7. Composición según la reivindicación anterior, en la que el polímero A se selecciona entre los copolímero(s) de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el o los copolímeros de ácido metacrílico, y de acrilato de etilo, los derivados celulósicos tales como el acetato ftalato de celulosa, el acetato succinato de celulosa, el acetato trimetilato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, la goma shellac, el acetato de polivinilo y sus mezclas.
- 15 8. Composición según la reivindicación 6 o 7, en la que el recubrimiento de las nanopartículas asociadas a dicho principio activo contiene del 25 al 90% en peso, especialmente del 30% al 80% en peso, en particular del 35% al 70% en peso, incluso del 40 al 60% de polímero(s) A con respecto a su peso total.
- 20 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el compuesto B hidrófobo se selecciona entre los productos cristalizados en estado sólido, y que tiene una temperatura de fusión  $T_{fb} \geq 40^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $T_{fb} \geq 50^{\circ}\text{C}$ , y más preferiblemente aún  $40^{\circ}\text{C} \leq T_{fb} \leq 90^{\circ}\text{C}$  en particular seleccionado entre:
- 25 - las ceras vegetales;
- los aceites vegetales hidrogenados tomados solos o en mezclas entre sí; preferentemente seleccionados del grupo que comprende el aceite de algodón hidrogenado, el aceite de soja hidrogenado, el aceite de palma hidrogenado;
- 30 - mono y/o di y/o tri ésteres de glicerol y de al menos un ácido graso, preferentemente el ácido behénico, tomado solo;
- y sus mezclas.
- 35 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que el compuesto B es un polímero insoluble en los fluidos gastrointestinales, seleccionado en particular entre:
- los derivados no hidrosolubles de la celulosa y más particularmente el acetato butirato de celulosa, el acetato de celulosa,
- 40 - los derivados no hidrosolubles de (co)polímeros (met)acrílicos y más particularmente los copolímeros de amonio (met)acrilato, (co)polímeros de acrilato de etilo, de metacrilato de metilo y de metacrilato de trimetilamonio etilo de tipo "A" o de tipo "B", y los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos.
- 45 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en la que el tamaño de las micropartículas es inferior a  $2.000\ \mu\text{m}$ , en particular varía de  $100$  a  $1.000\ \mu\text{m}$ , en particular de  $100$  a  $800\ \mu\text{m}$  y especialmente de  $100$  a  $500\ \mu\text{m}$ .
- 50 12. Utilización de nanopartículas de al menos un polímero POM tales como se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 11, asociadas de manera no covalente a un principio activo, presentando dicho principio activo una solubilidad acuosa inferior a  $1\ \text{g/l}$  de agua pura, para incrementar la solubilización acuosa de dicho principio activo, siendo dicho principio activo utilizado a razón de al menos  $5\ \mu\text{mol/g}$  de POM.