



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 310 948**

② Número de solicitud: 200500556

⑤ Int. Cl.:  
**C08B 37/16** (2006.01)  
**A61K 47/40** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **25.02.2005**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2009**

Fecha de la concesión: **18.08.2009**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:  
**10.02.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.09.2009**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**16.09.2009**

⑰ Titular/es:  
**Universidade de Santiago de Compostela  
Edificio CACTUS-Campus Sur  
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES**

⑱ Inventor/es: **Álvarez Lorenzo, Carmen;  
Rodríguez-Tenreiro Sánchez, Carmen;  
Torres Labandeira, Juan José y  
Concheiro Nine, Ángel**

⑳ Agente: **No consta**

② Título: **Procedimiento de obtención de hidrogeles de ciclodextrinas con glicidiléteres, las composiciones obtenidas y sus aplicaciones.**

③ Resumen:

Procedimiento de obtención de hidrogeles de ciclodextrinas con glicidiléteres, las composiciones obtenidas y sus aplicaciones.

Procedimiento de obtención de hidrogeles a base de ciclodextrinas, de ciclodextrinas y éteres de celulosa, o de ciclodextrinas y goma guar o sus derivados, utilizando como agente reticulante moléculas que contienen dos o más grupos glicidiléter en su estructura; las composiciones obtenidas capaces de incorporar fármacos y sustancias activas, que forman complejos de inclusión con ciclodextrinas; su uso como componentes de dispositivos de liberación controlada, tales como formas farmacéuticas transdérmicas, formas transmucosales bucales, orales, rectales, oculares, óticas o vaginales, e implantes parenterales, destinadas a administrar fármacos o sustancias activas a humanos, animales o plantas, o como componentes de preparados cosméticos; y el uso de las composiciones como secuestrantes, en la extracción de moléculas tóxicas o biológicas en organismos vivos o de sustancias contaminantes en aguas.

ES 2 310 948 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de hidrogeles de ciclodextrinas con glicidiléteres, las composiciones obtenidas y sus aplicaciones.

5 **Sector de la técnica**

Procedimiento de obtención de hidrogeles constituidos por: i. ciclodextrinas o sus derivados; o ii. ciclodextrinas o sus derivados, y éteres de celulosa o sus derivados; o iii. ciclodextrinas o sus derivados, y gomas guar o sus derivados; iv. y, además, empleando como agente reticulante: moléculas que contienen en su estructura dos o más grupos glicidiléter; las composiciones obtenidas por este procedimiento; y el uso y aplicaciones de las composiciones en la preparación de formas farmacéuticas, medicamentos, productos fitosanitarios, agentes secuestrantes y productos cosméticos.

15 **Estado de la técnica**

En las últimas décadas, junto con la continua mejora de las formas farmacéuticas convencionales de liberación inmediata, se ha manifestado un creciente interés por el desarrollo de formulaciones más complejas capaces de prolongar el proceso de cesión del fármaco, manteniendo niveles terapéuticos durante largos periodos de tiempo (primera generación de sistemas de cesión controlada), de precisar el momento en que debe iniciarse la cesión (segunda generación de sistemas de cesión controlada) o, incluso, de proporcionar una velocidad de cesión regulada por la presencia de una determinada sustancia, cuya concentración es función del grado de afectación del órgano o el tejido (tercera generación de sistemas de cesión controlada) (Chien y Lin, *Clin. Pharmacokinet.* 41: 1267-1299, 2002). La concepción actual de forma farmacéutica segura y eficaz también incluye, en ciertas circunstancias, la necesidad de que libere el fármaco en el tejido o en el órgano más adecuado. Acudiendo a estas aproximaciones se consigue optimizar el efecto farmacológico, reducir los efectos secundarios, simplificar los tratamientos y mejorar el cumplimiento terapéutico.

La materialización práctica de estas formas de dosificación de fármacos ha podido hacerse realidad gracias al desarrollo de nuevos materiales poliméricos, algunos de los cuales son capaces de modificar su conformación como respuesta a cambios en las características biológicas o físico-químicas del medio, por lo que se denominan materiales “inteligentes”. La incorporación de estos materiales poliméricos a algunas formas de dosificación clásicas -geles, partículas, comprimidos- las dota de nuevas funcionalidades, ampliando notablemente su potencial de aplicación en el campo de la biomedicina (Yuk y Bae, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 16: 385-423, 1999).

La elevada afinidad por el agua y la versatilidad de los procedimientos de obtención que conducen a la formación de la estructura tridimensional que caracteriza a los hidrogeles reticulados por procedimientos físicos o químicos, los hacen muy útiles para diseñar formulaciones con propiedades mecánicas y de cesión de fármaco adecuadas a los requerimientos de la práctica totalidad de las vías de administración. El enorme potencial de los hidrogeles en el campo de la tecnología farmacéutica se pone de manifiesto por sus numerosas aplicaciones en el tratamiento de patologías oculares y en la administración de fármacos por vía oral, transdérmica, ocular, nasal, rectal o vaginal, tanto en medicina humana como veterinaria (Peppas *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50: 27-46, 2000; Rathbone *et al.*, *Controlled Release Veterinary Drug Delivery*, Elsevier, Amsterdam, 2000). Los hidrogeles encuentran también interesantes aplicaciones como componentes de sistemas de liberación de sustancias activas y de nutrientes para plantas (Osada y Kajiwara, *Gels Handbook*, vol. 3, Chapter 5, Academic Press, San Diego, 2001, pp. 259-285), como sistemas trampa para captar sustancias tóxicas o moléculas biológicas en organismos vivos (Sellergren *et al.*, *Chem. Mater.* 10: 4037-4046, 1998) y como secuestrantes de sustancias contaminantes en el tratamiento de aguas (Sanbe *et al.*, *Analyt. Sci.* 19: 715-719, 2003).

Las propiedades de los co-monómeros y de los polímeros utilizados en la síntesis de los hidrogeles, junto con su proporción relativa y el grado de reticulación, son factores determinantes de las propiedades del sistema resultante. Por lo tanto, para cada aplicación concreta, se deben delimitar cuidadosamente estas variables críticas (Eichembaum *et al.*, *Macromolecules* 32: 4867-4878, 1999).

Una aproximación muy interesante para promover la incorporación del fármaco y modular su cesión, consiste en optimizar la afinidad de alguno de los componentes del entramado polimérico por el fármaco. De esta manera, se consigue que el sistema incorpore la dosis necesaria y que la cesión se controle por los cambios en la afinidad del fármaco por los grupos químicos que están implicados en su incorporación al hidrogel. Los cambios se inducen por las alteraciones en las características físico-químicas del medio o por la unión competitiva de una sustancia fisiológica. Estas aproximaciones constituyen un recurso muy útil para conseguir que la liberación se produzca en lugares específicos o para regular la velocidad de cesión por mecanismos de retroalimentación. Recientemente, se ha descrito un sistema de estas características basado en hidrogeles de N-isopropilacrilamida (Alvarez-Lorenzo y Concheiro, *J. Controlled Rel.* 80: 247-257, 2002).

La utilidad terapéutica de los polímeros “inteligentes” se puede ver considerablemente incrementada si se promueve la creación, en su estructura interna, de receptores que reconozcan moléculas específicas (Alvarez-Lorenzo *et al.*, *Macromolecules* 33: 8693-8697, 2000; Alvarez-Lorenzo y Concheiro, *op. cited* 2002). La dificultad que encierra la preparación de polímeros que presenten una buena capacidad de reconocimiento molecular en medio acuoso supone un serio inconveniente para aplicar esta aproximación en el campo de la biomedicina, dado que en un entorno

acuoso las interacciones de tipo electrostático o por puentes de hidrógeno son menos intensas y las interacciones de carácter hidrofóbico menos selectivas que en un medio orgánico. Para paliar estas limitaciones, se han desarrollado procedimientos dirigidos a incorporar ciclodextrinas a la estructura de los hidrogeles, bien por simple mezcla física o formando parte de derivados monoméricos covalentemente unidos (Asanuma *et al.*, *Adv. Mater.* 12: 1019-1030, 2000).

Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos, de forma toroidal, constituidos por unidades de glucopiranosas, que presentan carácter hidrofóbico en su parte interior e hidrofílico en su superficie externa. Para denotar el número de unidades  $\alpha$ -D-glucosa que contiene una ciclodextrina se utilizan letras griegas; por ejemplo,  $\alpha$ -(6 unidades),  $\beta$ -(7 unidades) ó  $\gamma$ -ciclodextrina (8 unidades). Este sistema de notación se utiliza también para designar a otras ciclodextrinas compuestas por más de ocho unidades de  $\alpha$ -1,4-glucopiranosas, conocidas como grandes ciclodextrinas. Las ciclodextrinas naturales presentan un número variable de grupos hidroxilo a través de los cuales se pueden incorporar diferentes grupos funcionales para dar lugar a una gran variedad de derivados (Dûchene y Wouessidjewe, *Pharm. Technol.* 14: 22-30, 1990). Estos nuevos grupos proporcionan, a su vez, lugares de unión característicos y modifican sus propiedades físico-químicas, dotándolas de funcionalidades específicas.

Una de las propiedades más interesantes y con mayor trascendencia práctica de las ciclodextrinas es su capacidad para formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas. Para que puedan formarse estos complejos, las moléculas además de ser menos polares que el agua, deben ser capaces de introducirse parcial o totalmente en la cavidad de la ciclodextrina (Uekama, *Chem. Pharm. Bull.* 52: 900-915, 2004). El estado energético de las moléculas de agua ubicadas en el interior de la cavidad es desfavorable, como consecuencia de las repulsiones que se establecen entre sus grupos polares y los grupos apolares de la ciclodextrina. La sustitución de las moléculas de agua por moléculas, o por partes de moléculas, de otras sustancias menos polares conduce a la formación de un complejo de inclusión (Szejtli, *Cyclodextrin inclusion complexes*. En *Cyclodextrin Technology* (Szejtli, Ed.) Kluwer Academic Publishers, Budapest, 1988, p. 85). Como consecuencia de la variedad de los diámetros de sus cavidades, las ciclodextrinas pueden formar complejos de inclusión con una amplia gama de moléculas con tamaños muy diversos (Fundueanu *et al.*, *J. Chromatogr. B* 791: 407-419, 2003). La formación de los complejos es un proceso dinámico en el que no se originan enlaces permanentes (covalentes o iónicos) entre el huésped y el hospedador, y en el que sólo intervienen fuerzas de interacción de carácter hidrofóbico o tipo van der Waals. Tanto la formación como la disociación de los complejos transcurre con una gran rapidez. Como consecuencia de ello, aunque habitualmente se representen como una única especie, son sistemas dinámicos en los que la ciclodextrina y el principio activo libre coexisten en disolución con el propio complejo (Uekama, *opus cited* 2004). La formación de los complejos se puede poner de manifiesto por diferentes técnicas instrumentales, relativamente sencillas, como la espectrofotometría ultravioleta-visible (Fundueanu *et al.*, *J. Chromatogr. B* 791: 407-419, 2003), la espectroscopia Raman (Iliescu *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.* 22: 487-495, 2004), de rayos X y de resonancia magnética nuclear (RMN), o técnicas calorimétricas.

El tamaño y la forma de la molécula huésped son determinantes para que llegue a formarse un complejo con una determinada ciclodextrina. La adecuación de las dimensiones de la molécula huésped a las de la cavidad de la ciclodextrina condiciona el valor de la constante de formación del complejo, indicando los valores elevados de esta constante que la interacción entre las dos especies es intensa (Perlovich *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.* 20: 197-200, 2003). La relación estequiométrica fármaco:ciclodextrina 1:1 es la más frecuente, aunque también se han descrito complejos con relaciones 1:2, 1:3, 2:3 ó incluso 3:2 (Endo *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 45: 1856-1859, 1997). Si la molécula huésped es muy voluminosa, como ocurre por ejemplo en el caso de las hormonas esteroídicas, las vitaminas liposolubles o los glucósidos cardiotónicos, la formación del complejo de inclusión puede requerir más de una molécula de ciclodextrina por cada molécula de fármaco. La polaridad de la molécula huésped también afecta al proceso de complejación, condicionando su afinidad por la cavidad y la orientación dentro de ella. En general, la disposición que adopta el fármaco es la que proporciona el máximo contacto posible entre su parte hidrofóbica y la superficie interior de la cavidad. Para dimensiones moleculares similares, la afinidad por la cavidad es mayor cuanto más hidrofóbico es el fármaco (Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 92: 343-361, 1980).

Las modificaciones en las propiedades físicoquímicas de los fármacos (solubilidad, estabilidad y volatilidad) que se derivan de su incorporación a los complejos de inclusión con ciclodextrinas, sirven de base para numerosas aplicaciones farmacéuticas (Nakai *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* 31:3745-3747, 1983; Loftsson y Brewster, *J. Pharm. Sci.* 85:1017-1025, 1996; Loftsson *et al.* *Am. J. Drug Del.* 2: 261-275, 2004). Las ciclodextrinas también se usan como portadores funcionales de fármacos para controlar su velocidad de cesión a partir de distintas formas farmacéuticas (Uekama, *op. cited* 2004). Las variedades más hidrofílicas son adecuadas para acelerar la velocidad de cesión de fármacos liposolubles a partir de formas sólidas y mejorar su biodisponibilidad. Por esta razón, resultan muy útiles como excipientes de formas de liberación inmediata.

Un procedimiento para obtener formas sólidas con ciclodextrinas para liberación acelerada de principios activos, se describe en la patente Nº de solicitud europea 00916925.1 (Patente ES 2187457 de Berndl *et al.*). Las ciclodextrinas hidrofóbicas pueden servir como portadores de fármacos hidrosolubles, por ejemplo péptidos y proteínas, en formas de cesión prolongada. Ciertas ciclodextrinas entéricas, como la O-carboximetil-O-etil- $\beta$ -ciclodextrina, resultan útiles para elaborar sistemas de cesión retardada. La combinación de diferentes ciclodextrinas y/o aditivos farmacéuticos permite conseguir formulaciones que combinan una adecuada biodisponibilidad oral con unos efectos terapéuticos prolongados (Bibby *et al.*, *Int. J. Pharm.* 197: 1-11, 2000).

La incorporación de ciclodextrinas a sistemas que contienen elevadas proporciones de polímeros (matrices poliméricas), en las que las cadenas están libres (entrelazadas físicamente o no reticuladas) o covalentemente unidas

(químicamente reticuladas) permite modificar el mecanismo de liberación del fármaco. Cuando las ciclodextrinas se adicionan como componentes libres, se consigue modificar la solubilidad y la difusividad del fármaco, facilitar la hidratación de la matriz y promover la erosión (Bibby *et al.*, *Int. J. Pharm.* 197: 1-11, 2000; Pose-Vilarnovo *et al.* *J. Controlled Rel.*, 94, 351-363, 2004). La interacción de la ciclodextrina con el polímero que forma la matriz, puede  
5 alterar de manera importante su capacidad para formar complejos de inclusión con fármacos. En general, la presencia en el medio de polímeros hidrofílicos en bajas proporciones facilita el proceso (Loftsson *et al.*, *Int. J. Pharm.* 110: 169-177, 1995). La solubilidad del complejo y su capacidad para difundir hacia el exterior de la matriz son factores determinantes de la velocidad de cesión de los fármacos en este tipo de sistemas. Las propias ciclodextrinas pueden comportarse como agentes reticulantes, actuando como huéspedes de porciones de las cadenas de ciertos polímeros anfilílicos, por ejemplo polímeros tribloque del tipo A-B-A donde A es poli(óxido de etileno) y B es poli(3-hidroxi-  
10 butirato), tal como se describe en la patente WO2004009664 de Xu y Xiping.

Para fijar las ciclodextrinas, como componentes químicamente unidos, a los hidrogeles se pueden utilizar derivados monoméricos (vinílicos, acrílicos, metacrílicos) de ciclodextrina durante la etapa de síntesis (Lee *et al.*, *J. Appl. Polym. Sci.* 80: 438-446, 2001). Los materiales obtenidos por estos procedimientos encuentran numerosas aplicaciones en la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica (Friedman, *Biotechnol. Food Ingredients*, 327-347, 1991). La capacidad de las unidades de ciclodextrina para formar complejos de inclusión no se ve afectada por su fijación en los hidrogeles, siempre que sus cavidades no resulten obstruidas. Al estar inmovilizadas las ciclodextrinas en el interior de la matriz polimérica, la velocidad de cesión del fármaco huésped depende de su afinidad por la cavidad y también del coeficiente de difusión del fármaco libre a través de la matriz (Liu *et al.*, *Macromol. Biosci.* 4: 729-736, 2004).

Las ciclodextrinas también se pueden unir covalentemente a una estructura polimérica formada previamente o dar lugar, por sí mismas, a sistemas reticulados. Se han descrito procedimientos para reticular las ciclodextrinas, en presencia o en ausencia de polímeros diversos, utilizando epiclorohidrina (Fundueanu *et al.*, *J. Chromatogr. B* 791: 407-419, 2003) o derivados de isocianatos (Hishiya *et al.*, *Macromolecules* 32: 2265-2269, 1999) como agentes reticulantes.

Las matrices poliméricas que incorporan ciclodextrinas, covalentemente unidas entre sí o a las cadenas de los componentes poliméricos, presentan un gran interés potencial como base para la creación de materiales poliméricos con capacidad de reconocimiento de moléculas específicas, aplicando técnicas de impresión molecular designadas por la expresión inglesa "molecular imprinting" (Asanuma *et al.*, *Anal. Chim. Acta* 435: 25-33, 2001; Alvarez-Lorenzo y Concheiro, *J. Chromatogr. B* 804: 231-245, 2004). Los materiales resultantes, conocidos como materiales con impresión molecular o "imprinted", presentan una distribución espacial adecuada para que cada unidad de ciclodextrina pueda interactuar específicamente con una parte de la molécula de fármaco, haciendo posible la formación de receptores capaces de reconocerlo con un alto grado de selectividad. Utilizando este procedimiento se han podido sintetizar entramados poliméricos con una afinidad por fármacos peptídicos y antibióticos de estructura compleja muy superior a la de los geles convencionales (Asanuma *et al.*, *Anal. Chim. Acta* 435: 25-33, 2001).

Los éteres de celulosa constituyen un grupo de polímeros solubles en agua y/o en disolventes orgánicos con muy diversas aplicaciones en la industria farmacéutica (Doelker, *Water swollen cellulose derivatives in pharmacy*. En *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Vol. 2 (Peppas, ed.), CRC Boca Raton, Florida, 1987, pp. 115-160; Doelker, *Adv. Polym. Sci.* 107: 200-265, 1993). Estructuralmente, son modificaciones alquílicas de la celulosa, que resultan de sustituir parte de los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de las unidades de glucosa anhidra por grupos alquílicos. Cada derivado se caracteriza por su grado de sustitución (DS), y su sustitución molar (SM). El DS indica el número medio de grupos hidroxilo sustituidos en la unidad de glucosa anhidra. Si los sustituyentes son grupos hidroxialquilo que a su vez sufren reacciones de sustitución, se pueden formar cadenas laterales. El valor de SM informa del número medio de moléculas de reactivo alquilante que han reaccionado con cada unidad de anhidroglucopiranososa. La relación SM/DS aporta una medida de la longitud de las cadenas laterales. La naturaleza, el número y la distribución de los sustituyentes condiciona, en gran medida, la solubilidad y la capacidad viscosizante de los éteres de celulosa. La introducción de un grupo sustituyente polar (carboxilo o hidroxilo) en la glucopiranososa aumenta su solubilidad en agua, que disminuye, por el contrario, cuando predominan los grupos éter hidrofóbicos.

En el mercado se encuentran disponibles numerosas variedades de éteres de celulosa. Estas variedades presentan diferentes DS, pesos moleculares y viscosidades nominales y distintas propiedades físicas. Ciertos éteres de celulosa, como la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa o la carboximetilcelulosa, se comercializan con una pureza adecuada para usos farmacéuticos y están reconocidos como productos generalmente seguros ("generally recognized as safe", GRAS) por la Food and Drug Administration (FDA) (Savage, Ethers. En *Cellulose and Cellulose Derivatives* (Bikales y Segal, Eds.) Wiley-Interscience, Londres, 1971, pp. 785-809). La United States Pharmacopoeia 27/ National Formulary 22 (2004) y la Real Farmacopea Española 2ª edición (2002) contienen monografías dedicadas a estos productos. Estos éteres de celulosa se usan para preparar una gran variedad de formas de dosificación, como suspensiones, emulsiones, geles, pellets o comprimidos (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* 5: 1-9, 1984; Vázquez *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18: 1355-1375, 1992).

Las gomas guar se extraen del endosperma de las semillas de ciertas plantas de la familia de las leguminosas, como la *Cyamopsis tetragonolobus*. Son galactomananos resultantes del encadenamiento lineal de unidades de  $\beta$ -D-manosa unidas en (1-4), con ramificaciones constituidas por una sola  $\alpha$ -D galactosa unida en  $\alpha$  (1-6). Las gomas guar se dispersan fácilmente en agua, fría o caliente. Junto con las distintas variedades de goma guar, están disponibles en

## ES 2 310 948 B2

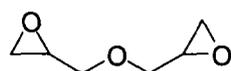
el mercado derivados como la hidroxipropilgoma guar o la carboximetil hidroxipropil goma guar, que se obtienen por procesos de semisíntesis química o por depolimerización (Freeland *et al.*, *Cosmet. Toilet.* 99: 83-87, 1984).

5 La reticulación química de los éteres de celulosa o de las gomas guar permite obtener hidrogeles que cuentan con aplicaciones muy diversas. El grado de hinchamiento de algunos de estos hidrogeles puede experimentar cambios muy bruscos en función de la composición o de la temperatura del medio, lo que los dota de un considerable interés para desarrollar sistemas sensibles a estímulos o capaces de liberar sustancias activas en lugares específicos (Anbergen y Oppermann, *Polymer* 31: 1854-1858, 1990; Rodríguez *et al.*, *J. Controlled Rel.* 86: 253-265, 2003).

10 Se han propuesto diversos agentes reticulantes para preparar hidrogeles a partir de polisacáridos: el trimetafosfato trisódico se ha utilizado para preparar hidrogeles de almidón o goma guar (Gliko-Kabir *et al.*, *J. Controlled Rel.* 63: 129-134, 2000); el borax permite obtener, en medio básico, hidrogeles de goma guar o de hidroxipropilcelulosa (Shao *et al.*, *Macromolecules* 33: 19-25, 2000); y la divinilsulfona se ha utilizado para reticular éteres de celulosa catiónicos (Sjöstrom y Piculell, *Langmuir* 14: 3836-3843, 2001). Para caracterizar el proceso de reticulación se utiliza el parámetro “tiempo de gelificación”, que se define como el tiempo necesario para que el valor del módulo de almacenamiento supere al valor del módulo de pérdida. El tiempo necesario para completar el proceso de reticulación se estima como aquel a partir del cual los valores de los módulos de almacenamiento y de pérdida se mantienen constantes. Recientemente, se ha puesto a punto por técnicas reométricas un procedimiento de reticulación de éteres de celulosa catiónicos y de gomas guar catiónicamente modificadas utilizando etilenglicoldiglicidiléter. Los hidrogeles preparados por este último procedimiento se han mostrado muy útiles para incorporar y ceder de manera controlada antiinflamatorios no esteroides (Rodríguez *et al.*, *op. cited* 2003).

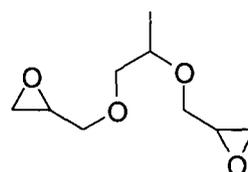
Con respecto a otros agentes reticulantes como el borax o la divinilsulfona, los glicidiléteres cuentan con la ventaja de que presentan una toxicidad muy baja. Sus amplios márgenes de seguridad, junto con la ausencia de efectos a nivel reproductivo y endocrino y de efectos carcinogénicos, los hacen adecuados como componentes de envases que se mantiene en contacto prolongado con alimentos (Poole *et al.*, *Food Additives & Contaminants* 21: 905-919, 2004). Los agentes reticulantes con grupos glicidiléter (conocidos también por epóxidos, oxiranos u óxidos de alqueno; Allinger *et al.*, *Química Orgánica*, 2ª Ed. Reverté SA, Barcelona, 1988, p. 639), permiten obtener hidrogeles de éteres de celulosa o de gomas guar sin necesidad de formar previamente derivados de estos polímeros que cuenten con grupos polimerizables ni de modificar previamente la estructura del éter de celulosa o de la goma guar (Rodríguez *et al.*, *op. cited* 2003). A continuación, se muestran algunos ejemplos de sustancias con dos o más grupos glicidiléter en su estructura.

35



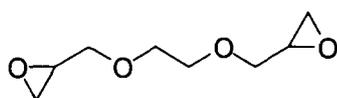
Diglicidiléter

40



Propilenglicol diglicidiléter

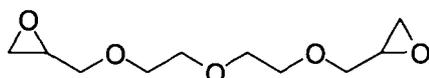
45



Etilenglicol diglicidiléter

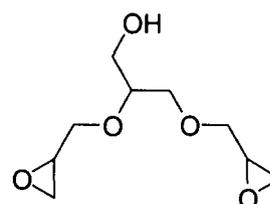
50

55



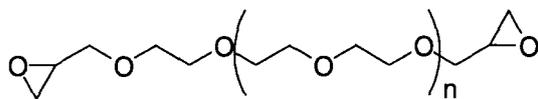
Dietilenglicol diglicidiléter

65

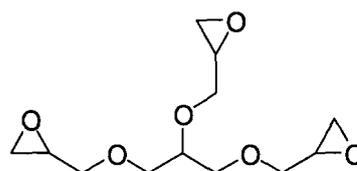


Glicerol diglicidiléter

5



Polietilenglicol diglicidiléter



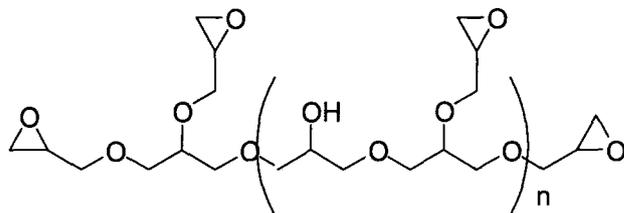
Glicerol triglicidiléter

10

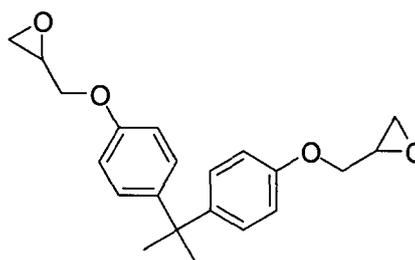
15

20

25



Poliglicerol poliglicidiléter



Bisfenol A diglicidiléter

30

### Descripción de la invención

35

El procedimiento de obtención de hidrogeles a base de ciclodextrinas, de ciclodextrinas y éteres de celulosa, o de ciclodextrinas y gomas guar, reticulados con moléculas que contienen dos o más grupos glicidiléter, no requiere la obtención previa de un monómero o de un derivado de ciclodextrina que cuente con grupos polimerizables ni, tampoco, la modificación previa de la estructura del éter de celulosa o de la goma guar.

40

Para la realización del procedimiento se parte de ciclodextrinas, de ciclodextrinas y éteres de celulosa, o de ciclodextrinas y gomas guar. También se pueden utilizar derivados de ciclodextrinas, de éteres de celulosa o de gomas guar. Como agentes reticulantes se usan moléculas que cuentan con dos o más grupos glicidiléter en su estructura, por ejemplo, el diglicidiléter, el etilenglicoldiglicidiléter, el dietilenglicoldiglicidiléter, el polietilenglicoldiglicidiléter, el poliglicerolpoliglicidiléter, el propilenglicoldiglicidiléter, el gliceroldiglicidiléter, el gliceroltriglicidiléter, o bisfenol A diglicidiléter, que son capaces de reaccionar simultáneamente con los grupos hidroxilo, amino o carboxilo de dos o más moléculas de ciclodextrina, o de una ciclodextrina y un éter de celulosa, o de una ciclodextrina y una goma guar.

50

Para el procedimiento, se utiliza cualquier ciclodextrina o cualquiera de sus derivados. Son ejemplos de ciclodextrinas las ciclodextrinas naturales, la  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina, y otras ciclodextrinas compuestas por más de ocho unidades de  $\alpha$ -1,4-glucopiranosa, conocidas como grandes ciclodextrinas, así como sus derivados, algunos de los cuales se recogen en la Tabla 1.

55

60

65

# ES 2 310 948 B2

TABLA 1

*Ejemplos de derivados de  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina*

5

10

15

20

25

30

35

40

Tipo de derivado	$\alpha$ -Ciclodextrina	$\beta$ -Ciclodextrina	$\gamma$ -Ciclodextrina
Alquilado	Metil- Butil-	Metil- Etil- Butil-	Metil- Butil- Pentil-
Hidroxi alquilado	2-hidroxi propil-	Hidroxi etil- 2-hidroxi propil- 2-hidroxi butil-	Hidroxi etil- 2-hidroxi propil-
Esterificado	Acetil- Succinil-	Acetil- Propionil- Butiril- Succinil- Benzoil- Palmitil- Toluensulfonil-	Acetil- Succinil-
Esterificado y alquilado		Acetil metil- Acetil butil-	
Ramificado	Glucosil- Maltosil-	Glucosil- Maltosil-	Glucosil- Maltosil-
Iónico	Carboximetil eter- Fosfato éster-	Carboximetil eter- Carboximetil etil- Fosfato éster- 3-trimetilamonium- 2-hidroxi propil eter- Sulfobutil éter-	Carboximetil eter- Fosfato éster-
Polimerizado	Polímeros simples Carboximetil-	Polímeros simples Carboximetil-	Polímeros simples Carboximetil-

45

50

Por éter de celulosa se entiende cualquier éter de celulosa iónico o no iónico. Son ejemplos de éteres de celulosa: metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilcelulosa sódica (CMCNa), sales de amonio cuaternario de hidroxietilcelulosa con sustituyente trimetilamonio (Polyquaternium 10), copolímeros de hidroxietil celulosa y cloruro de dimetil dialil amonio (Polyquaternium 4). Para el procedimiento es apropiada cualquier variedad de goma guar, cualquier goma guar modificada o cualquiera de sus derivados. Son ejemplos de derivados de goma guar, sus éteres hidroxipropilados o carboxihidroxipropilados, sus derivados catiónicos (Ecopol) y los productos resultantes de la depolimerización de las gomas guar.

55

60

Para llevar a cabo el procedimiento se prepara, en primer lugar, la disolución de ciclodextrina en agua o en medio hidroalcohólico y se añade el volumen de una disolución de HCl o de otro agente acidificante, o de NaOH o de otro agente alcalinizante, que sea necesario para conseguir ajustar el pH a un valor adecuado para que transcurra el proceso de reticulación (ya sea ácido, neutro o alcalino). También se puede disolver la ciclodextrina directamente en un medio con el pH adecuado. Para preparar hidrogeles de ciclodextrinas y éteres de celulosa, o de ciclodextrinas y gomas guar, la incorporación del éter de celulosa o de la goma guar al agua o al medio hidroalcohólico, puede hacerse antes o después de disolver la ciclodextrina. En cualquiera de los dos casos, la disolución resultante se homogeneiza utilizando un agitador mecánico o magnético y, si es necesario, aplicando ultrasonidos. A continuación, se incorpora, con agitación, la cantidad adecuada de agente reticulante, en estado sólido o líquido, o en disolución.

65

Para obtener hidrogeles de ciclodextrinas o sus derivados, la proporción de ciclodextrina o del derivado de ciclodextrina puede estar comprendida entre el 1 y el 95% del total de los componentes del hidrogel excluida el agua, siendo valores típicos los comprendidos entre el 4% (p/p) y el 70% (p/p), y la proporción del agente reticulante está comprendida entre el 99% y el 5%, del total de los componentes del hidrogel excluida el agua, siendo valores típicos los comprendidos entre el 96% (p/p) y el 30% (p/p).

## ES 2 310 948 B2

Para obtener hidrogeles de ciclodextrinas o sus derivados y éteres de celulosas o sus derivados, la proporción de ciclodextrina o del derivado de ciclodextrina está comprendida entre el 1% y el 95% del total de los componentes del hidrogel excluida el agua, siendo valores típicos los comprendidos entre el 4% (p/p) y el 70% (p/p); la proporción de éter de celulosa o del derivado de éter de celulosa está comprendida entre el 0.05% y el 95% del total de los componentes del hidrogel excluida el agua, siendo valores típicos los comprendidos entre el 0.1% (p/p) y el 20% (p/p); y la proporción del agente reticulante está comprendida entre 98.95% y el 4% del total de los componentes del hidrogel excluida el agua, siendo valores típicos los comprendidos entre el 96% (p/p) y el 30% (p/p).

Para obtener hidrogeles de ciclodextrinas o sus derivados y gomas guar o sus derivados, la proporción de ciclodextrina o del derivado de ciclodextrina está comprendida entre el 1% y el 95% del total de los componentes del hidrogel excluida el agua, siendo valores típicos los comprendidos entre el 4% (p/p) y el 70% (p/p); la proporción de goma guar o del derivado de goma guar puede estar comprendida entre el 0.05% y el 95% del total de los componentes del hidrogel excluida el agua, siendo valores típicos los comprendidos entre el 0.1% (p/p) y el 20% (p/p); y la proporción del agente reticulante está comprendida entre 98.95% y el 4% del total de los componentes del hidrogel, excluida el agua, siendo valores típicos los comprendidos entre el 96% (p/p) y el 30% (p/p).

La disolución obtenida se homogeneiza, se transfiere a un molde adecuado y se deja en reposo, a temperatura controlada entre 0 y 100°C, durante el tiempo necesario para que se complete la reticulación. Para establecer el tiempo necesario para conseguir la formación del hidrogel, se puede aplicar la reometría de cizalla oscilatoria utilizando muestras de las disoluciones de ciclodextrinas y agente reticulante, de ciclodextrinas, éteres de celulosa y agente reticulante, o de ciclodextrinas, gomas guar y agente reticulante. Esta técnica permite estimar el tiempo de gelificación y el tiempo necesario para completar el proceso de reticulación (Figura 1). El valor del parámetro tiempo de gelificación puede estar comprendido entre 1 segundo y 12 horas, siendo valores típicos entre 10 minutos y 2 horas. El tiempo necesario para completar la reticulación puede estar comprendido entre 3 segundos y 24 horas, siendo valores típicos entre 10 minutos y 6 horas.

El hidrogel, una vez formado, se retira del molde y se sumerge, para su lavado, en un recipiente con medio acuoso o hidroalcohólico, hasta eliminar las sustancias que no hayan reaccionado. El proceso de lavado se da por finalizado cuando la absorbancia del medio de lavado es menor que 0.001 en la totalidad del intervalo de longitudes de onda comprendido entre 190 y 800 nm. Los tiempos de lavado suelen estar comprendidos entre 1 hora y 3 días.

Una vez lavados, los hidrogeles se dividen en porciones de forma y tamaño adecuados y se utilizan tal como se encuentran al extraerlos del líquido de lavado o después de someterlos a desecación. Para desecarlos se puede utilizar una estufa de vacío o con corriente de aire, a temperatura comprendida entre 30 y 80°C. Los hidrogeles también se pueden desecar por liofilización.

A continuación, se puede incorporar el fármaco o la sustancia activa al hidrogel por inmersión directa en una disolución o en una suspensión del fármaco o de la sustancia activa, a temperatura comprendida entre 0 y 100°C y a la presión atmosférica, con ayuda o no de ultrasonidos. La incorporación también se puede llevar a cabo en autoclave a temperatura comprendida entre 100 y 130°C.

Las composiciones obtenidas, con o sin fármacos o sustancias activas incorporados, se pueden usar como tales o como componentes base de formas farmacéuticas, medicamentos y productos fitosanitarios para el tratamiento de estados patológicos o fisiológicos en humanos, animales y plantas, tales como formas transdérmicas, formas transmucosales, como por ejemplo, las formas de dosificación bucales, orales, rectales, oculares, nasales, óticas o vaginales, e implantes parenterales. También se pueden utilizar como agentes secuestrantes de sustancias biológicas o tóxicas en organismos vivos, por ejemplo colesterol, glucosa o ácidos biliares, o en el medio ambiente. La invención también cubre su uso en cosmética.

### 50 **Ventajas y mejoras sobre procedimientos y materiales ya existentes**

El procedimiento objeto de la invención conduce a la obtención de composiciones dotadas de una alta capacidad de incorporación de fármacos, sustancias activas, moléculas biológicas o tóxicas con estructuras y propiedades físico-químicas muy diversas, formando complejos de inclusión con las ciclodextrinas que forman parte de su estructura. La capacidad de incorporación de fármaco o de sustancia activa de las composiciones que contienen ciclodextrinas y éteres de celulosa o sus derivados, o ciclodextrinas y gomas guar o sus derivados está comprendida entre el 50 y el 5000% (p/p) de la que presentan hidrogeles obtenidos, en las mismas condiciones, con éteres de celulosa o sus derivados, o gomas guar o sus derivados, sin ciclodextrinas. Por lo tanto, en estas nuevas composiciones, la capacidad de incorporación de sustancias está fuertemente potenciada con respecto a los hidrogeles preparados exclusivamente con éteres de celulosa o sus derivados, o gomas guar o sus derivados. Ello supone una mejora muy importante para el uso de las composiciones como portadores de fármacos o de sustancias activas en humanos, animales o plantas, o como sistemas "trampa" de sustancias biológicas o tóxicas en organismos vivos o de contaminantes en aguas.

Las composiciones presentan propiedades viscoelásticas.

Las composiciones son también muy adecuadas para controlar la cesión de fármacos o de sustancias activas. Las composiciones proporcionan diferentes velocidades de cesión dependiendo de su composición cuali- y cuantitativa, y de las propiedades físico-químicas del fármaco, especialmente de su hidrosolubilidad y de su afinidad por la cavidad

## ES 2 310 948 B2

de la ciclodextrina. Para un fármaco o una sustancia activa hidrosoluble con constante de afinidad por hidroxipropil-beta-ciclodextrina igual a  $115 \text{ M}^{-1}$ , son valores típicos de porcentaje cedido 50% al cabo de 2 horas, 80% al cabo de 4 horas y 100% al cabo de 8 horas. Para un fármaco o una sustancia activa lipofílica con constante de afinidad por hidroxipropil-beta-ciclodextrina igual a  $17000 \text{ M}^{-1}$ , son valores típicos de porcentaje cedido 20% al cabo de 2 horas, 50% al cabo de 8 horas y 70% al cabo de 48 horas.

También pueden servir para dirigir fármacos hacia zonas específicas en organismos vivos. Todas estas características se pueden modular a través de una adecuada selección de la variedad y/o de la proporción de ciclodextrina/s y de los éteres de celulosa o sus derivados, o gomas guar o sus derivados que la/s acompañe/n. La baja o nula toxicidad de las ciclodextrinas, los éteres de celulosa, las gomas guar y sus derivados, y los agentes reticulantes glicidiléter hacen que las composiciones resultantes puedan ser utilizadas como componentes de formas farmacéuticas, de preparados cosméticos o sistemas "trampa" para captar moléculas de organismos vivos o del ambiente, sin plantear problemas de biocompatibilidad o de impacto ambiental. Además, el procedimiento transcurre en condiciones que no comprometen, en general, la estabilidad de los fármacos o las sustancias activas, y no genera residuos que impliquen riesgos de contaminación ambiental.

### Aplicaciones comerciales

Las composiciones pueden ser utilizadas en campos muy diversos, como el desarrollo de formas farmacéuticas y sistemas de liberación de fármacos y sustancias activas de cesión inmediata o capaces de controlar la cesión o de dirigir el fármaco hacia zonas específicas, preparados cosméticos o sistemas de liberación de sustancias activas o productos fitosanitarios, para ser utilizados en humanos, animales y plantas. También se pueden utilizar para desarrollar sistemas capaces de secuestrar, en el entorno biológico, sustancias tóxicas o moléculas producidas por organismos vivos. También pueden aplicarse en la extracción de contaminantes de aguas u otros medios líquidos.

### Ejemplos de la invención

A continuación, se incluyen algunos ejemplos que muestran la obtención de hidrogeles utilizando ciclodextrinas o sus derivados, ciclodextrinas o sus derivados y éteres de celulosa o sus derivados, ciclodextrinas o sus derivados y gomas guar y sus derivados. También se incluyen ejemplos de la monitorización del proceso de formación de algunos hidrogeles mediante técnicas de reometría oscilatoria. También se incluyen ejemplos de la preparación de composiciones que incorporan fármacos y controlan su cesión. También se incluye un ejemplo en el que se prueba la formación de complejos de inclusión de un fármaco con las unidades de ciclodextrina incorporadas al hidrogel.

#### Ejemplo 1

##### *Procedimiento de obtención de un hidrogel a base de $\gamma$ -ciclodextrina*

Se preparó una disolución de  $\gamma$ -ciclodextrina, al 20% (p/p), en NaOH 0.2M. A continuación, a 5 mL de esta disolución se le adicionaron 2 mL de una disolución de etilenglicoldiglicidiléter al 50% (p/p) en agua, de manera que la concentración final de agente reticulante fue del 14.28%. La mezcla se sometió a agitación durante 1 minuto para conseguir su completa homogeneización. A continuación, se transfirió a un tubo de ensayo de 0.8 cm de diámetro interno, y se dejó en reposo a 50°C durante 12 horas, para completar la formación del hidrogel. Transcurrido este tiempo, el hidrogel se extrajo del molde y se lavó por inmersión en HCl 0.01M y agua destilada, permaneciendo en cada medio 12 horas. La proporción de  $\gamma$ -ciclodextrina en el hidrogel es del 58.34% (p/p) y la proporción del agente reticulante es del 41.66% (p/p) del total de los componentes del hidrogel excluida el agua.

#### Ejemplo 2

##### *Procedimiento de obtención de un hidrogel a base de $\gamma$ -ciclodextrina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y monitorización del proceso*

Se preparó una disolución de  $\gamma$ -ciclodextrina, al 20% (p/p), en NaOH 0.2M, y se le incorporó hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de viscosidad nominal 4000 cPs, en la cantidad necesaria para alcanzar una concentración final de éter de celulosa del 0.4% (p/p). A continuación, a 5 mL de esta disolución se le adicionaron 2 mL de una disolución de etilenglicoldiglicidiléter al 50% (p/p) en agua, de manera que la concentración final de agente reticulante fue del 14.28%. La mezcla se sometió a agitación durante 1 minuto para conseguir su completa homogeneización. Inmediatamente, una muestra de la mezcla se transfirió al plato Peltier de un reómetro de torsión de esfuerzo controlado y se ensayó a 50°C en modo oscilatorio, aplicando una fuerza de cizalla de 0.1 Pa a una frecuencia de 0.1 rad/s, para registrar la evolución en el tiempo de los módulos de almacenamiento y de pérdida (Figura 2). El tiempo de gelificación fue de, aproximadamente, 15 minutos y el tiempo necesario para completar el proceso de reticulación fue de aproximadamente 45 minutos. El resto de la mezcla se transfirió a un tubo de ensayo de 0.8 cm de diámetro interno y se dejó en reposo a 50°C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, el hidrogel se extrajo del molde y se lavó por inmersión en HCl 0.01M y agua destilada, permaneciendo en cada medio 12 horas. La proporción de  $\gamma$ -ciclodextrina en el hidrogel es del 57.67% (p/p), la proporción de HPMC es del 1.15% (p/p) y la proporción del agente reticulante es del 41.66% (p/p) del total de los componentes del hidrogel excluida el agua.

## ES 2 310 948 B2

### Ejemplo 3

*Procedimiento de obtención de un hidrogel a base de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y carboximetilcelulosa sódica (CMCNa), y monitorización del proceso*

5 Se prepararon disoluciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, al 20% (p/p), en NaOH 0.2M o en KOH 0.2M. A alícuotas de 5 mL de estas disoluciones se le incorporó carboximetilcelulosa sódica de viscosidad nominal 400-800 cps, en las cantidades necesarias para alcanzar una concentración final del éter de celulosa del 0.4% (p/p) ó del 0.8% (p/p). A continuación, se adicionaron a cada disolución 2 mL de una disolución de etilenglicoldiglicidileter al 50% (p/p) en agua (concentración final 14.28%). Las mezclas se sometieron a agitación durante 1 minuto para conseguir su completa homogeneización. Inmediatamente, se tomaron muestras de cada mezcla, se transfirieron al plato Peltier de un reómetro de torsión de esfuerzo controlado y se ensayaron a 50°C en modo oscilatorio, aplicando una fuerza de cizalla de 0.1 Pa a una frecuencia de 1 rad/s, para registrar la evolución en el tiempo de los módulos de almacenamiento y de pérdida (Figura 3). El tiempo de gelificación fue, en todos los casos, inferior a 1 hora y el tiempo necesario para completar el proceso de reticulación fue de 6 horas cuando se utilizó NaOH y de 12 horas cuando se utilizó KOH como agente alcalinizante.

20 Las porciones restantes de las mezclas se transfirieron a tubos de ensayo de 0.8 cm de diámetro interno y se dejaron en reposo a 50°C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, los hidrogeles se extrajeron de los moldes y se lavaron por inmersión en HCl 0.01M y agua destilada, permaneciendo en cada medio 12 horas. La proporción de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina en estos hidrogeles está comprendida entre el 57.0% y el 57.7% (p/p), la proporción de carboximetilcelulosa sódica está comprendida entre el 1.15% y el 2.29% (p/p) y la proporción del agente reticulante está comprendida entre el 41.18% y el 40.71% (p/p) del total de los componentes del hidrogel excluida el agua.

25 Un incremento en la concentración de carboximetilcelulosa sódica o la utilización de NaOH, en lugar de KOH como agente alcalinizante, permitió incrementar los valores de ambos módulos, reduciendo el tiempo de gelificación y dando lugar a hidrogeles más viscoelásticos.

### Ejemplo 4

30 *Procedimiento de obtención de un hidrogel a base de metil- $\beta$ -ciclodextrina cristalina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y monitorización del proceso*

35 Se preparó una disolución de metil- $\beta$ -ciclodextrina (CRISMEB), al 15% (p/p), en HCl 0.1M, y se le incorporó hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de viscosidad nominal 4000 cPs, en la cantidad necesaria para alcanzar una concentración final de éter de celulosa del 0.4% (p/p). A continuación, a 10 mL de esta disolución se le adicionaron 2 mL de una disolución de etilenglicoldiglicidileter al 50% (p/p) en agua, de manera que la concentración final de agente reticulante fue del 14.28%. La mezcla se sometió a agitación durante 1 minuto para conseguir su completa homogeneización. Inmediatamente, se transfirió una muestra de la mezcla al plato Peltier de un reómetro de torsión de esfuerzo controlado y se ensayó a 50°C en modo oscilatorio, aplicando una fuerza de cizalla de 0.1 Pa a una frecuencia de 0.1 rad/s, para registrar la evolución en el tiempo de los módulos de almacenamiento y de pérdida (Figura 4). El tiempo de gelificación fue de, aproximadamente, 20 minutos y el tiempo necesario para completar el proceso de reticulación fue de, aproximadamente, 45 minutos. El resto de la mezcla se transfirió a un tubo de ensayo de 0.8 cm de diámetro interno y se dejó en reposo a 50°C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, el hidrogel se extrajo del molde y se lavó por inmersión en NaOH 0.01M y agua destilada, permaneciendo en cada medio 12 horas. La proporción de metil- $\beta$ -ciclodextrina en el hidrogel es del 50.54% (p/p), la proporción de HPMC es del 1.35% (p/p) y la proporción del agente reticulante es del 48.11% (p/p) del total de los componentes del hidrogel excluida el agua.

### Ejemplo 5

50 *Procedimiento de obtención de un hidrogel a base de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y goma guar catiónicamente modificada, y monitorización del proceso*

55 Se prepararon disoluciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, al 20% (p/p), en NaOH 0.2M o en KOH 0.2M. A alícuotas de 5 mL de estas disoluciones se le incorporó goma guar catiónicamente modificada (Ecopol E-261-S) de peso molecular 200000 Da, en las cantidades necesarias para alcanzar una concentración final de goma guar del 0.4% (p/p) o del 0.8% (p/p). A continuación, se adicionaron a cada mezcla 2 mL de una disolución de etilenglicoldiglicidileter al 50% (p/p) en agua, de manera que la concentración final de agente reticulante fue, en todos los casos, del 14.28%. Las mezclas se sometieron a agitación magnética durante 1 minuto para conseguir su completa homogeneización. Inmediatamente, se tomaron muestras de cada mezcla, se transfirieron al plato Peltier de un reómetro de torsión de esfuerzo controlado y se ensayaron a 50°C en modo oscilatorio, aplicando una fuerza de cizalla de 0.1 Pa a una frecuencia de 1 rad/s, para registrar la evolución en el tiempo de los módulos de almacenamiento y de pérdida (Figura 5). El tiempo de gelificación fue, en todos los casos, inferior a 1 hora y el tiempo necesario para completar el proceso de reticulación fue de 6 horas.

65 Las porciones restantes de las mezclas se transfirieron a tubos de ensayo de 0.8 cm de diámetro interno y se dejaron en reposo a 50°C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, los hidrogeles se extrajeron de los moldes y se lavaron por inmersión en HCl 0.01M y agua destilada, permaneciendo en cada medio 12 horas. La proporción de hidroxipropil-

## ES 2 310 948 B2

$\beta$ -ciclodextrina en estos hidrogeles está comprendida entre el 57.0% y el 57.7% (p/p), la proporción de goma guar catiónicamente modificada está comprendida entre el 1.15% y el 2.29% (p/p) y la proporción del agente reticulante está comprendida entre el 41.18% y el 40.71% (p/p) del total de los componentes del hidrogel excluida el agua. Un incremento en la concentración de goma guar catiónicamente modificada permitió incrementar los valores de ambos módulos, reduciendo el tiempo de gelificación y dando lugar a hidrogeles más viscoelásticos.

### Ejemplo 6

*Procedimiento de obtención de una composición a base de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y de una composición a base de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), que incorporan diclofenaco sódico y lo ceden de manera controlada*

Se preparó una disolución de hidroxipropil-(3-ciclodextrina, al 20% (p/p), en NaOH 0.2M A alícuotas de 5 mL de esta disolución se le adicionaron cantidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de viscosidad nominal 4000 cPs, necesarias para alcanzar concentraciones de éter de celulosa comprendidas entre el 0.2% (p/p) y el 1.0% (p/p). A cada una de las disoluciones resultantes se le adicionaron 2 mL de una disolución de etilenglicoldiglicidiléter en agua al 50% (p/p), de manera que la concentración final de agente reticulante fue en todos los casos 14.28%. Las mezclas se homogeneizaron utilizando un agitador magnético, se transfirieron a tubos de ensayo de 0.8 cm de diámetro interno, y se dejaron en reposo a 50°C durante 12 horas, para completar la formación del hidrogel. Transcurrido este tiempo, los hidrogeles se extrajeron de los moldes y se sumergieron en agua destilada. Al cabo de 12 horas, se transfirieron a recipientes con HCl 0.01M, donde se mantuvieron durante otras 12 horas. Por último, se sumergieron 12 horas más en agua destilada. Cada hidrogel se dividió en porciones, con forma de disco, de 8 mm de diámetro y 5 mm de espesor. Tres discos de hidrogel se colocaron directamente en viales con 10 mL de disolución de diclofenaco al 0.1% (p/p) o al 0.5% (p/p) durante dos días. Otros tres discos de hidrogel se sometieron a desecación en estufa a 40°C antes de introducirlos en los viales con la disolución de diclofenaco.

Para determinar la cantidad de diclofenaco incorporada a cada disco de hidrogel, se midió la absorbancia del medio a 276 nm, antes y una vez completado el proceso de incorporación. En la Tabla 2, se muestran a modo de ejemplo los contenidos en diclofenaco de discos de hidrogel de diferente composición, a los que se incorporó el fármaco después de someterlos a desecación en estufa.

TABLA 2

*Cantidad de diclofenaco incorporada por hidrogeles de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD) o por hidrogeles de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), reticulados con etilenglicoldiglicidiléter (EGDE)*

Disoluciones de partida		Composición del hidrogel			Cantidad de diclofenaco incorporado (mg /g hidrogel seco)	
HP $\beta$ CD (% (%, p/p)	HPMC (% (%, p/p)	HP $\beta$ CD (% (%, p/p)	HPMC (% (%, p/p)	EGDE (% (%, p/p)	Hidrogeles sumergidos en disolución de fármaco al 0.1%	Hidrogeles sumergidos en disolución de fármaco al 0.5%
20	0	58.34	0	41.66	11.08	424.13
20	0.2	58.00	0.58	41.42	10.31	285.54
20	0.4	57.67	1.15	41.18	8.95	120.96
20	0.6	57.34	1.72	40.94	14.23	132.72
20	0.8	57.01	2.28	40.71	16.97	120.85
20	1	56.69	2.83	40.48	14.94	169.51

Tras la incorporación del diclofenaco, los hidrogeles se desecaron en estufa de aire a 40°C. Sus espectros Raman se registraron en un espectrofotómetro IR con transformada de Fourier. En la Figura 6 se muestran los espectros IR, en los que se observan desplazamientos de aproximadamente 2 cm<sup>-1</sup> hacia valores más bajos de número de ondas y cambios en la intensidad de las bandas situadas entre 1500 y 1650 cm<sup>-1</sup>, que son característicos de la formación de un complejo entre el fármaco y la ciclodextrina (Iliescu *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.* 22: 487-495, 2004). Estos hechos confirman que el fármaco está incorporado al hidrogel formando complejos de inclusión con sus unidades de ciclodextrina.

En las Figuras 7 y 8 se muestran los perfiles de cesión de diclofenaco a partir de hidrogeles preparados con hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, sin hidroxipropilmetilcelulosa o con un 0.4% (p/p) de hidroxipropilmetilcelulosa, respectivamente. El ensayo se llevó a cabo utilizando 25 mL de agua sin agitación. Todas las composiciones controlaron el proceso de liberación hasta un máximo de 8 horas.

#### 5 Ejemplo 7

*Procedimiento de obtención de composiciones a base de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), que incorporan estradiol y lo ceden de manera controlada*

10 Se prepararon disoluciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, al 15%, 20% y 25% (p/p), en NaOH 0.2M. A cada una de ellas, se le incorporó la cantidad necesaria de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de viscosidad nominal 4000 cPs, para alcanzar una concentración final de éter de celulosa del 0.4% (p/p), y el volumen de disolución de etilenglicoldiglicidileter en agua al 50% (p/p) necesario para conseguir una concentración final de agente reticulante del 14.28% (p/p). Las mezclas se homogeneizaron utilizando un agitador magnético, se transfirieron a tubos de ensayo de 15 0.8 cm de diámetro interno, y se dejaron en reposo a 50°C durante 12 horas, para completar la formación del hidrogel. Transcurrido este tiempo, los hidrogeles se extrajeron de los moldes y se sumergieron en agua destilada. Al cabo de 12 horas, se transfirieron a recipientes con HCl 0.01 M, donde se mantuvieron durante otras 12 horas. Por último, se sumergieron 12 horas más en agua destilada y se mantuvieron en este medio hasta el momento de la incorporación del estradiol. Cada hidrogel se dividió en porciones, con forma de disco, de 8 mm de diámetro y 5 mm de espesor. La proporción de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina en estos hidrogeles está comprendida entre el 50.54% y el 63.00% (p/p), la proporción de HPMC está comprendida entre el 1.35% y el 1.00% (p/p) y la proporción del agente reticulante está comprendida entre el 48.11% y el 35.99% (p/p) del total de los componentes del hidrogel excluida el agua.

25 El estradiol se incorporó a cada una de estas porciones sumergiéndolas, en recipientes adecuados, en 10 mL de una suspensión de fármaco al 0.2% (p/p). Los recipientes se cerraron y se llevaron a un autoclave donde se sometieron a un ciclo de calentamiento (121°C, 16 minutos), manteniéndolos, a continuación, durante siete días en una cámara termostatzada a 25°C. La cantidad de estradiol incorporada se determinó sumergiendo los hidrogeles en 15 mL de una disolución acuosa de dodecilsulfato sódico al 0.3% (p/p), durante 14 días, y valorando por espectrofotometría directa 30 la cantidad de fármaco cedida al medio, que resultó estar comprendida entre 550 y 700 microgramos de estradiol por disco de hidrogel.

Los hidrogeles con el estradiol incorporado se sumergieron en 15 mL de una disolución acuosa de dodecilsulfato sódico al 0.3% (p/p) y se valoró, por espectrofotometría ultravioleta a 280 nm, la cantidad de fármaco cedida a distintos 35 tiempos (Figura 9). Los perfiles de cesión obtenidos muestran que las composiciones controlan el proceso de cesión durante más de una semana.

#### Relación de figuras

40 Figura 1. Evolución en el tiempo de los valores de módulo de almacenamiento (●) y pérdida (○) durante la reticulación de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (20%, p/p) e hidroxipropilmetilcelulosa (0.4% p/p) con etilenglicoldiglicidileter (14.28%, p/p) a 50°C.

45 Figura 2. Evolución en el tiempo de los valores de módulo almacenamiento (●) y pérdida (○) durante la reticulación de  $\gamma$ -ciclodextrina (20%, p/p) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (0.4%, p/p) en NaOH 0.2 M con etilenglicoldiglicidileter (14.28%, p/p) a 50°C.

50 Figura 3. Evolución en el tiempo de los valores de módulo almacenamiento (●, ▲) y pérdida (○, Δ) durante la reticulación de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (20%, p/p) con carboximetilcelulosa (0.4%, p/p) y etilenglicoldiglicidileter (14.28%, p/p) en NaOH 0.2M (●, ○) o en KOH 0.2M (▲, Δ) a 50°C.

55 Figura 4. Evolución en el tiempo de los valores de módulo almacenamiento (●) y pérdida (○) durante la reticulación de metil- $\beta$ -ciclodextrina (20%, p/p) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (0.4%, p/p) en HCl 0.1M con etilenglicoldiglicidileter (14.28%, p/p) a 50°C.

60 Figura 5. Evolución en el tiempo de los valores de módulo almacenamiento (●, ▲) y pérdida (○, Δ) durante la reticulación de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (20%, p/p) y goma guar catiónicamente modificada (0.4%, p/p) en NaOH 0.2 M (●, ○) o al 0.8% (p/p) en KOH 0.2M (▲, Δ) con etilenglicoldiglicidileter (14.28%, p/p) a 50°C.

65 Figura 6. Espectros FT-Raman en la región 1550-1630  $\text{cm}^{-1}$  de (a) diclofenaco, (b) hidrogel desecado de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (0.4%, p/p) e hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) (20%, p/p) con diclofenaco incorporado por inmersión en disolución de fármaco al 0.5% (p/p), (c) hidrogel desecado de HP $\beta$ CD (20%, p/p) con diclofenaco incorporado por inmersión en disolución de fármaco al 0.5% (p/p), (d) hidrogel desecado de HPMC (0.4%, p/p) y HP $\beta$ CD, (e) hidrogel desecado de HP $\beta$ CD (20% (p/p), (f) HPMC, (g) HP $\beta$ CD.

Figura 7. Perfiles de cesión de diclofenaco a partir de las composiciones a base de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) (20%, p/p) a las que se les incorporó el fármaco por inmersión en una disolución de diclofenaco sódico

## ES 2 310 948 B2

al 0.1% (p/p) (Tabla 2). Las composiciones se introdujeron en el medio de cesión directamente (●) o después de desecarlas en estufa a 40°C (○). Los ensayos se llevaron a cabo en 25 mL de agua, sin agitación.

5      Figura 8. Perfiles de cesión de diclofenaco sódico a partir de las composiciones a base de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD) (20%, p/p) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (0.4%, p/p), a las que se les incorporó el fármaco por inmersión en una disolución de diclofenaco sódico al 0.1% (p/p) (Tabla 2). Las composiciones se introdujeron en el medio de cesión directamente (●) o después de desecarlas en estufa a 40°C (○). Los ensayos se llevaron a cabo en 25 mL de agua, sin agitación.

10      Figura 9. Perfiles de cesión de estradiol a partir de las composiciones a base de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 0.4% (p/p) e hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD) al 15% (p/p) (●), al 20% (p/p) (○) y al 25% (p/p) (■), con etilenglicoldiglicidileter (14.28% p/p), a las que se les incorporó el fármaco por inmersión en una suspensión de estradiol, autoclavado a 121°C durante 16 minutos y almacenamiento, durante siete días, en una cámara termostatzada a 25°C. Los ensayos se llevaron a cabo en 15 mL de disolución acuosa de dodecilsulfato sódico al 0.3% (p/p), sin  
15      agitación.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de hidrogeles **caracterizado** por que los hidrogeles están constituidos por:

- i. ciclodextrinas o sus derivados, y éteres de celulosa hidrosolubles o sus derivados hidrosolubles; o
- ii. ciclodextrinas o sus derivados, y gomas guar o sus derivados;
- iii. y, además, empleando como agente reticulante: moléculas que contienen en su estructura dos o más grupos glicidiléter.

2. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en el caso i) comprende las siguientes etapas: a) disolución de la ciclodextrina o de un derivado de ciclodextrina y del éter de celulosa o de un derivado del éter de celulosa en agua o medio hidroalcohólico; b) ajuste del pH de la disolución; c) incorporación del agente reticulante y homogeneización de la mezcla; d) transferencia a un molde; e) mantenimiento en cámara termostatazada a temperatura comprendida entre 0 y 100°C; f) extracción del molde; g) lavado del hidrogel; h) división en porciones de forma y tamaño adecuados.

3. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según la reivindicación 1 y 2, **caracterizado** porque en el caso ii) comprende las siguientes etapas: a) disolución de la ciclodextrina o de un derivado de ciclodextrina, y de la goma guar o de un derivado de goma guar en agua o medio hidroalcohólico; y a continuación las etapas b) a h) de la reivindicación 2.

4. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque en las etapas a) y b) el medio de reacción es agua o medio hidroalcohólico y presenta un pH ácido, neutro o alcalino.

5. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, que incluye una etapa de secado de los hidrogeles en estufa de vacío o con corriente de aire, o por liofilización, entre las etapas g) y h) o después de la h).

6. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque las ciclodextrinas o sus derivados son las  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrinas, las ciclodextrinas compuestas por más de ocho unidades de  $\alpha$ -1,4-glucopiranosas, y los derivados metil-, etil-, butil-, hidroxietil-, 2-hidroxipropil-, 2-hidroxibutil-, acetil-, propionil-, butiril-, succinil-, benzoil-, palmitil-, toluensulfonil-, acetilmetil-, acetil butil-, glucosil-, maltosil-, carboximetil éter-, carboximetil etil-, fosfato éster-, 3-trimetilamonium-, sulfobutil éter- ciclodextrina, y los polímeros de ciclodextrina.

7. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque los éteres de celulosa o sus derivados son éteres iónicos o no iónicos, tales como metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilcelulosa sódica (CMCNa), las sales de amonio cuaternario de hidroxietilcelulosa con sustituyente trimetilamonio y los copolímeros de hidroxietil celulosa y cloruro de dimetil dialilamonio.

8. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones 1 y 3, **caracterizado** porque las gomas guar o sus derivados son cualquier goma guar, cualquier goma guar modificada o cualquier derivado de goma guar, como cualquier éter hidroxipropilado o carboxihidroxipropilado, cualquier derivado catiónico o cualquier producto resultante de su depolimerización.

9. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el agente reticulante es una sustancia que contiene en su estructura dos o más grupos glicidiléter; entendiéndose por glicidiléter: oxirano, epóxido, u óxido de alqueno; tales como: diglicidiléter, etilenglicoldiglicidiléter, dietilenglicoldiglicidiléter, propilenglicoldiglicidiléter, polietilenglicolpoliglicidiléter, gliceroldiglicidiléter, gliceroltriglicidiléter, poliglicerolpoliglicidiléter y bisfenol A diglicidiléter.

10. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones 1, 2, 7 y 9, **caracterizado** porque la proporción de ciclodextrina o del derivado de ciclodextrina está comprendida entre el 1% y el 95%; la proporción de éter de celulosa o del derivado de éter de celulosa está comprendida entre el 0.05% y el 95%; y la proporción del agente reticulante está comprendida entre 98.95% y el 4% del total de los componentes del hidrogel.

11. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones 1, 3, 8 y 9, **caracterizado** porque la proporción de ciclodextrina o del derivado de ciclodextrina está comprendida entre el 1% y el 95%; la proporción de goma guar o del derivado de goma guar está comprendida entre el 0.05% y el 95%; y la proporción del agente reticulante está comprendida entre 98.95% y el 4% del total de los componentes del hidrogel.

12. Procedimiento de obtención de hidrogeles, según las reivindicaciones anteriores, que incluye una etapa de incorporación de fármaco o de sustancia activa por inmersión del hidrogel, húmedo o previamente desecado, en una disolución o en una suspensión del fármaco o de la sustancia activa, a temperatura comprendida entre 0 y 100°C y a la

## ES 2 310 948 B2

presión atmosférica, con ayuda o no de ultrasonidos. La incorporación también se puede llevar a cabo en autoclave a temperatura comprendida entre 100 y 130°C.

13. Composiciones obtenidas según las reivindicaciones anteriores.

5

14. Composiciones, según las reivindicaciones anteriores, que incorporan a los hidrogeles, fármacos, sustancias activas o nutrientes para su liberación controlada.

15. Composiciones, según las reivindicaciones anteriores, **caracterizadas** porque, en organismos vivos o en el medioambiente, capturan sustancias biológicas o tóxicas actuando como agentes secuestrantes.

10

16. Uso de las composiciones, según las reivindicaciones anteriores, para la elaboración de un medicamento o un producto fitosanitario para el tratamiento de estados patológicos o fisiológicos en humanos, animales y plantas.

17. Uso de las composiciones, según la reivindicación 16, para la elaboración de un medicamento para administrar por vía transdérmica, transmucosal, bucal, oral, rectal, ocular, nasal, ótica o vaginal, o como implante parenteral.

15

18. Uso de las composiciones, según las reivindicaciones 1 a 16, para la preparación de cosméticos.

19. Uso de las composiciones, según la reivindicación 17, para la elaboración de un agente secuestrante de sustancias biológicas o tóxicas para actuar en organismos vivos o en el medioambiente.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

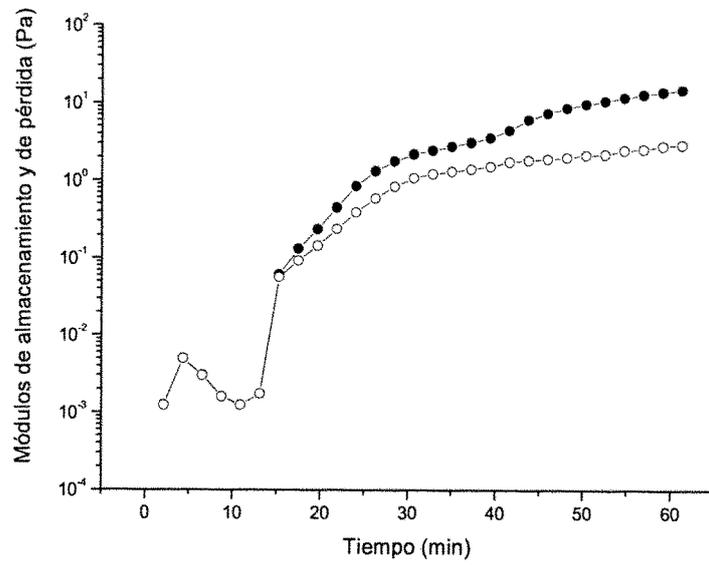


Figura 2

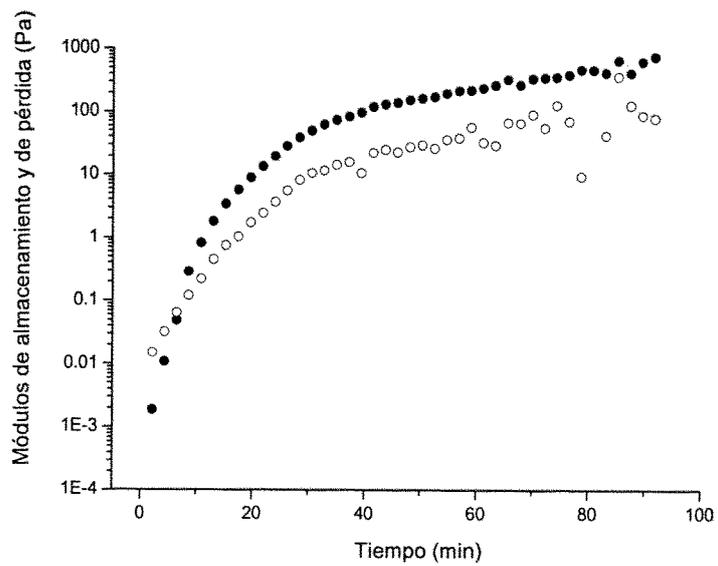


Figura 3

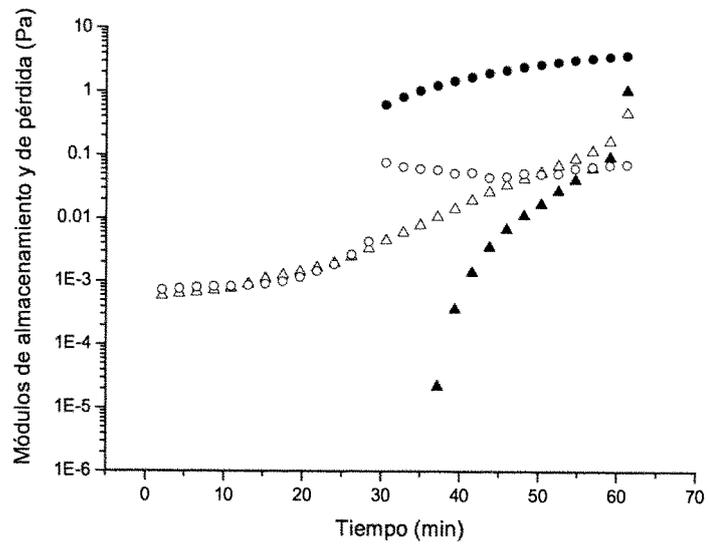


Figura 4

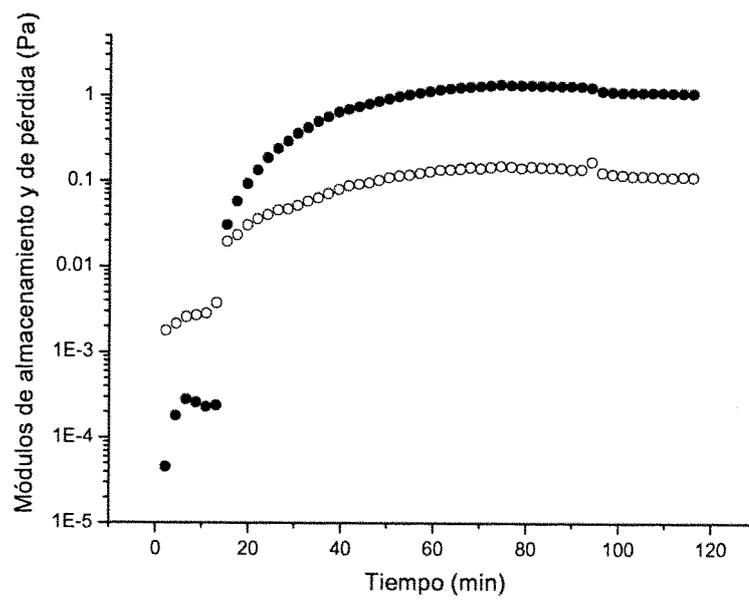


Figura 5

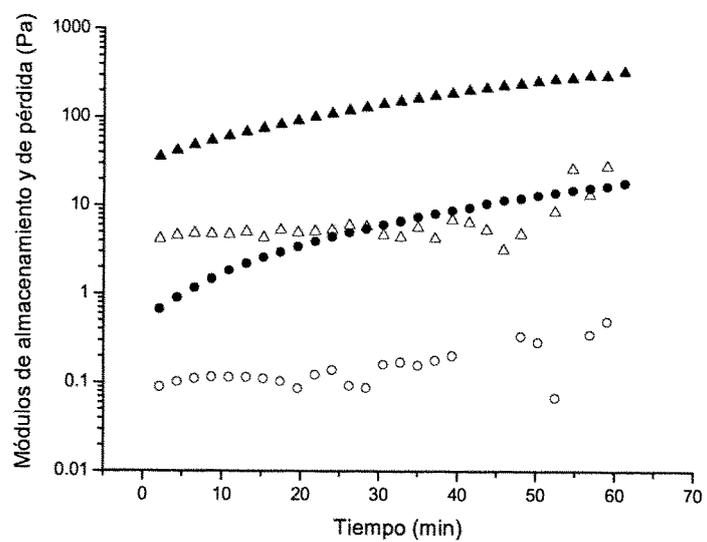


Figura 6

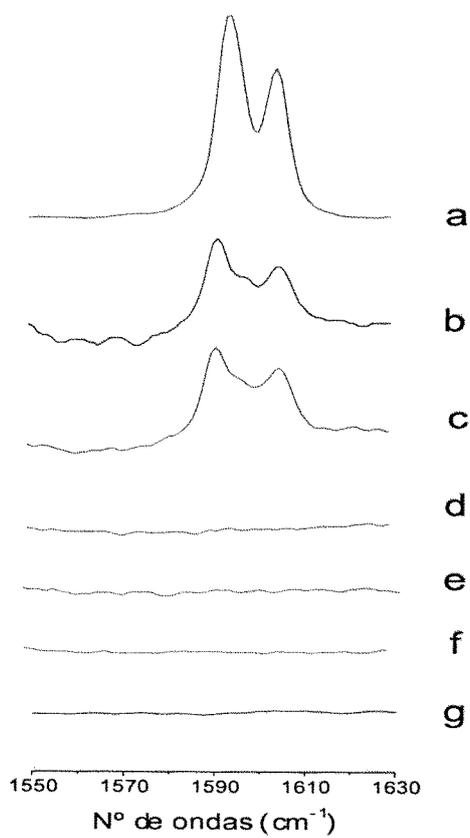


Figura 7

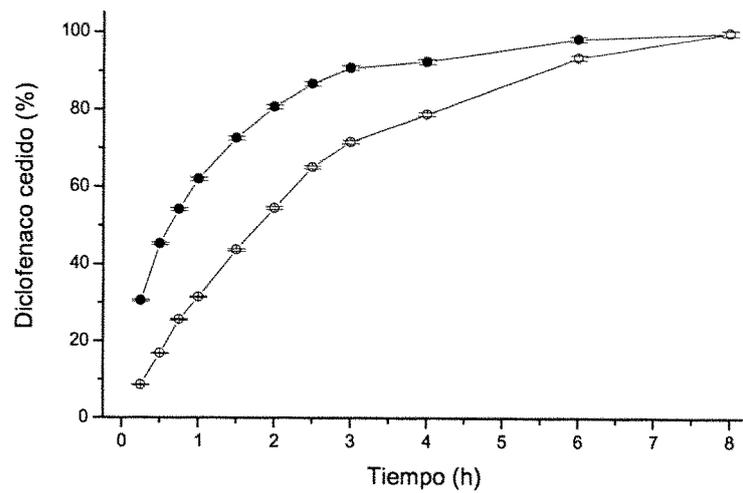


Figura 8

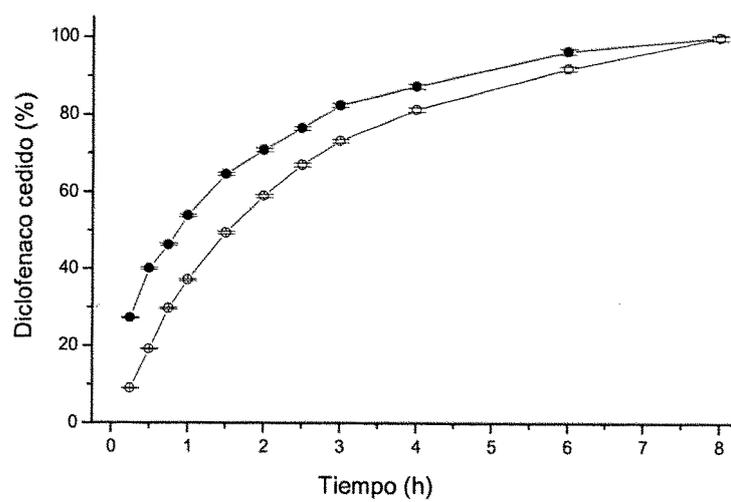
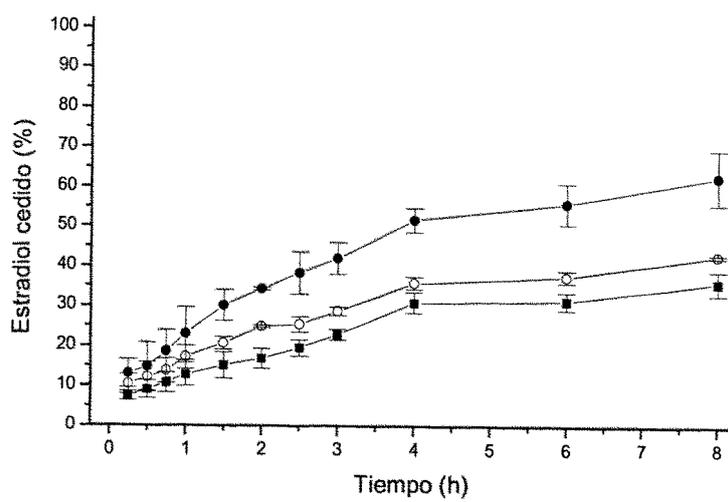


Figura 9





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 310 948

② N° de solicitud: 200500556

③ Fecha de presentación de la solicitud: **25.02.2005**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 4596795 A (PITHA) 24.06.1986, columna 2, líneas 14-27.	1,7,10, 15-20
X	US 6048736 A (KOSAK) 11.04.2000, columna 15, líneas 18-22.	1,7,10, 15-20
X	US 3420788 A (SOLMS,J.) 07.01.1969, todo el documento.	1-3,5-8, 10-12,15, 17,21
X	US 4535152 A (SZEJTLI et al.) 13.08.1985, columnas 3-4.	1-13,15, 17,21
A	GB 2224507 A (FORTE FOTOKEMIAL IPAR) 09.05.1990	1-13,15, 17,21
A	US 4357468 A (SJETLI et al.) 02.11.1982	1-13,15, 17,21
A	US 5274048 A (ENGELHARDT et al.) 28.12.1993	1-21
A	RODRÍGUEZ et al. Cationic cellulose hydrogels: kinetics of the cross-linking process and characterization as ph-/ion-sensitive drug delivery systems. J. Control. Release 2003. Vol. 86. 253-265. ISSN 0168-3659.	1-21
A	POSE-VILARNOVO et al. Modulating drug release with cyclodextrins in hydroxypropyl methylcellulose gels and tablets J. Control. Release 2004. Vol. 94, páginas 351-363. ISSN 0168-3659.	1-21

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

**Fecha de realización del informe**  
22.12.2008

**Examinador**  
B. Vila Riudavets

**Página**  
1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C08B 37/16** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)