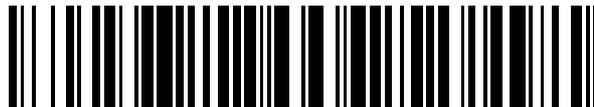


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 964**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/54** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03720497 .1**

96 Fecha de presentación: **17.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1499361**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54 Título: **Biomateriales novedosos, su preparación y uso**

30 Prioridad:

**19.04.2002 EP 02008809**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**17.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**17.12.2012**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**SZENTE, LAJOS;  
SZEJTLI, JOZSEF;  
KIS, GYÖRGY, LAJOS y  
SCHOCH, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 392 964 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

Biomateriales novedosos, su preparación y uso.

La presente invención se relaciona con materiales poliméricos novedosos en forma de un precipitado específico, en los cuales pueden incorporarse otros componentes, en particular agentes farmacéuticamente activos, los cuales pueden posteriormente ser liberados a su ambiente de una manera controlada; adicionalmente la presente invención se relaciona con procesos para la manufactura de tales precipitados y con composiciones farmacéuticas y dispositivos médicos basados en los mismos.

El término "biomateriales" se refiere en general a materiales que tienen ciertas características relacionadas con su comportamiento en un bioambiente. En particular, tales materiales deben desintegrarse en un ambiente natural y deben metabolizarse después de cumplir sus propósitos sin dejar traza alguna. Además, los biomateriales no deben generar ninguna respuesta adversa, por ejemplo una respuesta inflamatoria o tóxica en el ambiente en el cual son usados. Adicionalmente a esto, deberían ser fáciles de esterilizar y fáciles de procesar en una forma de producto deseado. También es de gran ventaja si tales materiales exhiben propiedades mecánicas que se adecuen a la aplicación pretendida y si alcanzan una vida útil aceptable.

Los primeros biomateriales poliméricos preparados a partir de ácido glicólico y ácido láctico han encontrado multitud de usos en la industria biomédica, comenzando con las suturas biodegradables aprobadas inicialmente en la década de 1.960. Desde ese momento, se han aceptado diversos productos basados en ácido láctico y glicólico – y en otros materiales, incluyendo poli (dioxanona), copolímeros de poli (trimetilen carbonato) y homopolímeros y copolímeros de poli (é-caprolactona) – para usos clínicos como dispositivos médicos. Además de estos dispositivos aprobados, continua un gran impulso de investigación sobre polianhídridos, poliortoésteres, polifosfazenos y otros polímeros biodegradables.

La WO 00/04916 describe un proceso para preparar microesferas y/o nanoesferas biodegradables, las cuales comprenden un polímero y un péptido utilizando un proceso de agua en aceite, microesferas y nanoesferas que pueden ser utilizadas para la liberación controlada de péptidos bioactivos.

La WO 97/10805 describe una composición farmacéutica, en particular una composición oftálmica conservada, que comprende una ciclodextrina, una sal de amonio cuaternaria, un alquilen glicol y un compuesto farmacéuticamente activo.

El biomaterial polimérico puede ser natural o sintético. En general, los materiales poliméricos sintéticos ofrecen ciertas ventajas sobre los materiales naturales, particularmente porque pueden ser hechos a la medida para dar un amplio rango de propiedades y una uniformidad de lote a lote más predecible que los materiales de fuentes naturales. Los polímeros sintéticos también representan una fuente confiable de materias primas, y una forma libre de preocupaciones acerca de la inmunogenicidad. Los materiales poliméricos sintéticos novedosos, que tienen las características importantes de los biomateriales por lo tanto son buscados aún fuertemente.

Es un objetivo de la presente invención proveer tales materiales novedosos sólidos, en particular biomateriales que tienen todas las características mencionadas anteriormente. Estos materiales serán capaces de incorporar componentes adicionales, incluyendo agentes particularmente activos desde el punto de vista farmacéutico, dentro de su matriz, y liberar dichos componentes posteriormente en una forma controlada y reproducible, particularmente de forma prolongada en comparación a cuando dichos componentes adicionales tendrían que ser administrados de la forma usual.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que las composiciones novedosas que comprenden al menos un componente polimérico aniónico el cual es como tal soluble en agua y un componente tipo amonio anfílico, y el cual puede comprender adicionalmente un componente de ciclodextrina, satisface el objetivo mencionado anteriormente. Estas composiciones son precipitados específicos que comprenden los primeros dos o todos los tres componentes antes mencionados, y que pueden ser caracterizados porque son obtenibles por un proceso que incluyen las siguientes etapas de proceso:

1. poner en contacto el componente polimérico aniónico y el componente de ciclodextrina respectivo en medio acuoso, y
2. agregar a la mezcla obtenida en la etapa 1 el componente tipo amonio anfílico.

Ciertas composiciones, en particular composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden, además de un agente farmacéuticamente activo, un compuesto de ciclodextrina y un compuesto de onio cuaternario como conservante, que incluye compuestos onio anfílicos efectivos como conservantes como por ejemplo cloruro de

5 benzalconio, cloruro de benzoconio, cloruro de cetil piridinio o bromuro de cetiltrimetil amonio, y adicionalmente un vehículo que puede comprender opcionalmente un polímero, que incluye polímeros aniónicos solubles en agua, por ejemplo carboximetil celulosa, derivados de almidón, alginatos, pectinas, goma de xantano, goma de tragacanto o componentes poliméricos tipo ácido poliacrílico, son también conocidos en la técnica, y se divulgan en EP-A-0 862 414.

10 Excepto del hecho de que, sin embargo, estas composiciones comprenden el compuesto onio cuaternario solamente en cantidades necesarios para proveer una efectividad como conservante, en particular 0.5 porcentaje en peso (% pp), máximo, dichas composiciones también han sido diseñadas para cumplir un objetivo el cual es completamente diferente del de la presente invención, puesto que estas composiciones están previstas para  
 15 mantener el efecto de potenciación de la biodisponibilidad el cual los compuestos de ciclodextrina tiene usualmente sobre los agentes farmacológicamente activos que se utilizan en combinación con los mismos, y simultáneamente potencian la eficacia como conservante de un conservante que es más baja que el usual en presencia de un compuesto de ciclodextrina. Con el fin de lograr este objetivo, es obligatorio que estas composiciones comprendan un compuesto de alquilen glicol como componente adicional el cual provee la funcionalidad antes mencionada, además de su funcionalidad usual como agente potenciador de la tonicidad y/o solubilidad. La presencia de tales compuestos de alquilen glicol de ninguna manera es esencial para la presente invención.

20 Adicionalmente, las composiciones divulgadas específicamente en EP-A-0 862 414 son bien sea soluciones acuosas o, en algún caso, un gel fuertemente acuoso que tiene aproximadamente 95% en peso de contenido de agua y aunque la referencia menciona que las composiciones divulgadas también podrían tener la forma de un inserto sólido, no divulga forma alguna específica de un material sólido adecuado para uso como tal inserto, particularmente no habla de un precipitado obtenido por poner en contacto el polímero aniónico y el componente de ciclodextrina en un medio acuoso, y agregarlo al componente tipo amonio anfifílico, si se desea en presencia de componentes adicionales.

25 Un primer objetivo de la presente invención es de acuerdo con lo anterior un precipitado que comprende al menos un componente polimérico aniónico el cual es como tal soluble en agua y un componente tipo amonio anfifílico que comprende un surfactante catiónico, cuyo precipitado es obtenible mediante un proceso que incluye las siguientes etapas de proceso:

1. poner en contacto el componente polimérico aniónico y un componente de ciclodextrina en un medio acuoso, y
  - 30 2. agregar a la mezcla obtenida en la etapa 1 el componente tipo amonio anfifílico;
- en donde dichos componentes están presentes en cantidades efectivas para formar dicho precipitado.

35 Los precipitados obtenidos comprenden usualmente los tres componentes mencionados anteriormente, es decir el componente polimérico aniónico, el componente tipo amonio anfifílico y el componente de ciclodextrina. En ciertos casos, sin embargo, se ha encontrado que no se incorpora sustancialmente componente de ciclodextrina en el precipitado, a pesar del hecho de que el proceso se lleva a cabo como se describe anteriormente.

Esto puede detectarse fácilmente, por ejemplo, mediante el uso del análisis por HPLC de los precipitados obtenidos y particularmente no tiene influencia sobre la capacidad de dicho sistema de sustancias para incorporar componentes adicionales dentro de su matriz y liberarlos de nuevo de forma reproducible y controlada como se describió anteriormente.

40 Ejemplos de tales precipitados libres de ciclodextrina son los precipitados obtenibles aplicando los procesos antes descritos en polímeros tipo ácido poli (met) acrílico y ácido hialurónico junto con ciertos compuestos tipo amonio anfifílico, por ejemplo, dihidrógeno fosfato de cetildimetil (2-hidroxietyl) amonio, cloruro de benzalconio o palmitoil carnitina y gama-ciclodextrinas.

45 Una primera realización específica particularmente útil de los materiales de acuerdo con la invención es un precipitado que contiene dicho componente polimérico aniónico y dicho componente tipo amonio anfifílico y uno o más componentes adicionales, por ejemplo componentes seleccionados de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, agentes de diagnóstico, enzimas, alimentos y así sucesivamente, precipitado que es caracterizado porque es obtenible llevando a cabo las etapas de proceso mencionadas anteriormente en presencia de dicho uno o más componentes adicionales, los cuales, por ejemplo, se agregan  
 50 en el curso de las etapas 1 y/o 2.

Una segunda realización específica particularmente útil de los materiales de acuerdo con la invención es un precipitado que comprende dicho componente polimérico aniónico, dicho componente tipo amonio anfifílico, un

componente de ciclodextrina y uno o más componentes adicionales, por ejemplo componentes seleccionados de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, elementos de diagnóstico, enzimas, alimentos y así sucesivamente, precipitado que es caracterizado porque es obtenible llevando a cabo las etapas de proceso mencionadas anteriormente en presencia de dichos uno o más componentes adicionales, los cuales, por ejemplo, se agregan en el curso de las etapas 1 y/o 2.

Los precipitados de acuerdo con la invención son, particularmente ventajosos, obtenibles por la disolución del componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y, si están presentes, componentes adicionales comprendidos en dicho precipitado los cuales son como tales solubles en agua, en un medio acuoso como vehículo para formar una primera composición; por disolución del componente anfifílico y mezcla del mismo con un vehículo líquido adecuado, preferiblemente también en medio acuoso, si están presentes, componentes adicionales comprendidos en dichos precipitados que son insolubles en agua, para formar una segunda composición; y poner en contacto dicha primera y segunda composiciones para formar el precipitado correspondiente de acuerdo con la invención, separándolo del licor madre.

El componente polimérico aniónico, el componente anfifílico y la ciclodextrina deben estar presentes en cantidades que sean efectivas para formar un precipitado. Estas cantidades pueden variar en alto grado, dependiendo, por ejemplo, de los componentes específicos usados para manufacturar un cierto precipitado, la composición específica de los vehículos acuosos así como los parámetros de procesamiento. Preferiblemente, sin embargo, el componente polimérico aniónico se utiliza en una cantidad de 5 a 30% en peso, en particular 7 a 25% en peso, con base en la cantidad total de componente polimérico aniónico, componente anfifílico y componente de ciclodextrina, mientras que el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina se usan preferiblemente en cantidades mayores, por ejemplo, el componente de ciclodextrina en cantidades que varían preferiblemente desde 20 a 70% en peso, en particular 35 a 65% en peso, con base en la cantidad total del componente polimérico aniónico, y el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina. El componente anfifílico se usa preferiblemente en cantidades de 10 a 75% en peso, más particularmente de 15 a 70% en peso, lo más particularmente de 25 a 60% en peso, con base en la cantidad total del componente aniónico polimérico, componente anfifílico y componente de ciclodextrina. Esto es más de aproximadamente 100 veces de lo que es necesario cuando tales compuestos tipo amonio anfifílicos se utilizan para funcionar como conservantes tal como se divulga en EP-A-0 862 414 (véase por ejemplo el ejemplo 2 de esta referencia).

Concentraciones adecuadas del componente polimérico aniónico, el componente anfifílico y la ciclodextrina en el medio acuoso o en el vehículo en el cual se incorporan para estar en contacto uno con otro dependen, desde luego, de la solubilidad de estos componentes en dicho medio o dicho vehículo. Por otro lado, debido a la baja solubilidad de los precipitados de acuerdo con la presente invención en medios acuosos, estas concentraciones son más bien no críticas y pueden ser relativamente bajas, variando por ejemplo desde aproximadamente 0.1% en peso o incluso valores más bajos hacia arriba. La concentración máxima, por otro lado, está limitada en general solo por la solubilidad limitada de los componentes en cuestión en el medio acuoso o el vehículo. Las concentraciones, que son particularmente ventajosas en la práctica, varían, por ejemplo, desde 0.5% en peso hasta 50% en peso (cuando sea posible), preferiblemente de 0.5% a 35% en peso, especialmente de 1% en peso a 20% en peso.

Para los propósitos de la presente solicitud "medio acuoso" y "vehículo acuoso" deben entenderse como un medio o vehículo líquido que comprende agua como uno, en particular como el componente líquido principal, preferiblemente presente en cantidades de 90 a 100% en peso del medio o vehículo acuoso completo. La presencia de líquidos no acuosos en el medio o vehículo acuoso no es crítica, en tanto no evite la formación del precipitado, lo que significa que hasta tanto el precipitado sea aún suficientemente insoluble en el medio acuoso que se va a formar. Los líquidos no acuosos deben, desde luego, ser aceptables a la vista del uso buscado para el precipitado. En un sentido más preferido "medio acuoso" y "vehículo acuoso" significará un medio o vehículo líquido que comprende agua y 0 o no más de 5% en peso de uno o más líquidos no acuosos no tóxicos como componentes líquidos. Lo más preferiblemente, el agua de un grado adecuado dependiendo del requerimiento de la aplicación, por ejemplo, agua desionizada y/o esterilizada, es el único componente líquido que está presente en el medio o vehículo acuoso.

Los precipitados de acuerdo con la presente invención son altamente insolubles en medios acuosos, como ya se menciono anteriormente. Una vez que el componente polimérico, el componente anfifílico, la ciclodextrina y los componentes, si están presentes, han sido puestos en contacto en el medio acuoso, los precipitados se forman generalmente de manera más bien rápida, por ejemplo, en el transcurso de un periodo de tiempo de un segundo o menos hasta aproximadamente 30 minutos. El rendimiento en precipitado que puede ser aislado esta nuevamente en un rango de 30 a 100% en peso del valor teóricamente posible (esto es la suma de las cantidades de dichos eductos), por ejemplo 40 a 90% en peso. Los precipitados pueden desde luego comprender una cierta cantidad de los componentes líquidos de su licor madre, lo que significa en particular agua, variando la cantidad de agua, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 50% en peso con base en el precipitado completo. Las formas húmedas tal como se obtienen justo después de la reacción contienen

usualmente cantidades más altas de agua, por ejemplo, aproximadamente 40% en peso. Dependiendo del tratamiento posterior específico del precipitado (parámetros de secado, etc.), el contenido de agua disminuye en general a valores que varían frecuentemente de 2 a 30% en peso, por ejemplo de 10 a 20% en peso. También es así posible preparar precipitados de acuerdo con la presente invención que tienen un contenido aún más bajo en agua.

Aunque la estructura interna detallada del precipitado de acuerdo con la invención aún no es conocida, y sin querer estar limitado por ninguna teoría, es indicado por los análisis de HPLC de los precipitados que los componentes comprendidos en el mismo, en particular el polímero aniónico, el componente anfifílico y el compuesto de ciclodextrina, no reaccionan uno con otro en un sentido químico cuando se forma dicho precipitado, en particular, no parece que existieran enlaces covalentes entre ninguno de estos compuesto.

Los precipitados de acuerdo con la invención satisfacen en general los criterios esperados para biomateriales útiles. En particular, los precipitados no generan una respuesta inflamatoria o tóxica. Pueden ser procesados fácilmente en una forma de producto deseada, pueden ser esterilizados fácilmente, y exhiben una vida útil aceptable. Adicionalmente, exhiben buenas propiedades mecánicas. Así, por ejemplo, si el material se usa para soportar tejido lesionado, su asistencia mecánica permanece en general, suficientemente fuerte hasta que el tejido circundante ha sanado.

Ciertos materiales de acuerdo con la invención muestran conductividad eléctrica, por ejemplo un material que comprende un precipitado que comprende ácido hialurónico como componente polimérico aniónico, gama ciclodextrina, dihidrógenofosfato de cetil-dimetil (hidroxietil)-amonio como componente anfifílico y opcionalmente yodo elemental.

Además, los precipitados de acuerdo con la invención se desintegran rápidamente en un ambiente natural y finalmente se metabolizan, por ejemplo, en el cuerpo después de haber cumplido su propósito sin dejar trazas. Esta biodegradación es en general más rápida cuanto más hidrofílico sea el componente del esqueleto del componente polimérico aniónico, más hidrofílico sean los grupos terminales que tiene y más hidrolíticamente activos sean los grupos que su esqueleto tiene, así como cuanto más pobre sea la cristalinidad y más fuerte sea la porosidad del material polimérico, lo que está comprendido en los precipitados de acuerdo con la invención.

Un aspecto particularmente sorprendente y valioso de la presente invención es, que los precipitados de acuerdo con la presente invención proveen un vehículo de matriz insoluble en agua que puede incorporar otros componentes dentro de esta matriz. Sin querer estar limitados por ninguna teoría, parece ser que estos componentes adicionales son portados parcialmente en una forma molecularmente atrapada en los grupos ciclodextrina del precipitado y/o parcialmente enlazados por otras fuerzas físicas en la estructura micelar-polimérica del precipitado. Dichos otros componentes son liberados por el precipitado de una manera reproducible y controlada, particularmente de una forma prolongada en comparación a cuando dichos componentes adicionales se administran en forma libre, de tal manera que el precipitado de acuerdo con la invención que comprende tales componentes adicionales incorporados en si mismo representan formulaciones de depósitos de estos componentes adicionales.

Una realización preferida de los precipitados de acuerdo con la invención comprende por lo tanto uno o más componentes adicionales, además de aquellos mencionados anteriormente como se ya se mencionó anteriormente. Estos otros componentes son, por ejemplo, seleccionados de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, agentes de diagnóstico, enzimas y alimentos.

El componente polimérico aniónico de los precipitados de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más de un polímero soluble en agua aniónico en mezcla.

Con respecto a estos polímeros "soluble en agua" significa para los propósitos de esta solicitud que al menos 0.5% en peso, y más, en particular 1% en peso y más del componente polimérico puede ser disuelto en agua. Las concentraciones adecuadas dependen, en general, de la viscosidad de la solución resultante. Frecuentemente es difícil manejar soluciones acuosas de más de 2 a 3% en peso del componente polimérico porque tales soluciones tienen ya una viscosidad demasiado alta. A veces tales soluciones pueden ser ya hidrogeles "sólidos".

El término "polímero aniónico" significa para los propósitos de la presente solicitud un polímero que comprende grupos, los cuales están al menos parcialmente disociados en un medio acuoso, formando por lo tanto grupos moleculares aniónicos enlazados al polímero y que imparten solubilidad en agua del compuesto polimérico, por ejemplo, grupos de ácido carboxílico o de sales de ácidos carboxílicos. Polímeros aniónicos adecuados incluyen polímeros solubles en agua no tóxicos, tales como ácido hialurónico, carboximetil celulosa, otros derivados de celulosa tales como metil celulosa, carboxi-metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, metil

5 hidroxipropil celulosa e hidroxipropil celulosa, ácido poli (met) acrílico en polímeros, tales como ácido poliacrílico, tales como Carbopol® neutro, o acrilato de etilo, poliacrilamidas, productos naturales tales como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, goma de karaya, goma de xantano, carraginato, agar y acacia, derivados de almidón, tales como acetato de almidón y hidroxipropil almidón carboximetil almidón y sales solubles en agua de  
 10 tales polímeros y también otros productos sintéticos, tales como alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, polivinil metil éter u óxido de polietileno. Polímeros aniónicos preferidos son ácido hialurónico, carboximetil celulosa, carboximetil almidón, ácido alginico, componentes poliméricos tipo ácido poliacrílico, pectina, goma de xantano, goma de tragacanto, sales solubles en agua de uno de dichos componentes y mezclas de dos o más de dicho polímeros o sales poliméricas. Particularmente preferidos son el ácido hialurónico, carboximetil celulosa, goma de xantano, sales solubles en agua de uno de dichos componentes y mezclas de dos o más de los mismos.

15 El componente tipo amonio anfílico de los precipitados comprende uno o más compuestos anfílicos tipo amonio. Tales compuestos tipo amonio anfílicos incluyen compuestos monoméricos que tienen uno más, por ejemplo dos, grupos amonio cuaternizados y compuestos poliméricos, por ejemplo polímeros o copolímeros de monómeros que tienen un grupo amonio cuaternizado. El peso molecular de compuestos tipo amonio poliméricos adecuados varia por ejemplo desde 10.000 a 1.500.000, en particular 35.000 a 1.000.000 (determinado con el método de dispersión de luz), la densidad de carga, por ejemplo de 0.1 a 15, en particular de 0.1 a 10 meq/g. Para los propósitos de esta solicitud, el término "compuesto tipo amonio" se entiende como que incluye también compuestos N-heterocíclicos cuaternizados, por ejemplo, compuestos de piridinio sustituidos en N.

20 Compuestos tipo onio anfílicos adecuados incluyen surfactantes catiónicos, varios de los cuales están disponibles comercialmente. Compuestos tipo amonio anfílicos particularmente preferidos son, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de cetil piridinio, bromuro de cetil trimetil amonio, cocamidopropil-N,N,N-trimetilglicina, palmitol carnitina, sodio cocilglutamato. Se prefiere particularmente también como surfactantes que son comercializados bajo la marca comercial Luviquat® (BASF) y tipos similares. Estos  
 25 incluyen compuestos monoméricos, por ejemplo, Luviquat®MONO CP, una solución acuosa al 30% de cetildimetil (2-hidroxietil) amonio dihidrógeno fosfato; Luviquat® MONO LS, una solución al 30% de lauril metil sulfato de miristil-trimetilamonio en agua (densidad de carga c. 2.9 meq/g ; Luviquat®Dimer 18, una solución al 50% de cloruro de hidroxipropilbisestearildimetilamonio en una mezcla 50/50 de agua y etanol. Surfactantes adecuados incluyen también compuestos poliméricos, en particular copolímeros de vinilpirrolidona y/o  
 30 vinilcaprolactama con monómeros que tienen un grupo amonio cuaternizado como compuestos de trialquilamonio (met) acrilatos o N-alkilvinilimidazolinio. Surfactantes poliméricos adecuados tienen, por ejemplo, un peso molecular entre 25000 a 1000000 y más (determinado con el método de dispersión de luz) y una densidad de carga que varia desde 0.3 a 10 meq/g. Ejemplos incluyen Luviquat®Q 11 PN, un copolímero de  
 35 67% en peso de vinilpirrolidona y 33% en peso de dimetiletilamonio metacrilato etilsulfato que tiene un peso molecular (determinado con el método de dispersión de luz) de cerca de 1000000 y una densidad de carga de 0.8 meq/g, en una solución acuosa de 19 -21% de contenido de sólidos; Luviquat®Hold, un copolímero de 50% en peso de vinilcaprolactama, 40% en peso de vinilpirrolidona y 10% en peso de metilsulfato de N-metilvinilimidazolinio que tiene un peso molecular (determinado con el método de dispersión de luz) de aproximadamente 700000 y una densidad de carga de 0.5 meq/g en una solución agua/etanol de 19 – 21% de  
 40 contenido de sólidos, así como Luviquat®FC 370, Luviquat®HM 552, Luviquat®FC 905, Luviquat®Care, los cuales son copolímeros de vinilpirrolidona (VP) y N-metilvinilimidazol (QVI) en solución acuosa que tiene una composición como se detalla en la siguiente tabla.

Marca comercial	Composición [% peso]		Anión	Contenido de sólidos [%]	Peso molecular <sup>A)</sup>	Densidad de carga [meq/g]
	VP	QVI				
Luviquat®FC 370	70	30	Cl-	38 - 42	c. 100000	2.0
Luviquat®FC 550	50	50	Cl-	38 – 42	c. 80000	3.3
Luviquat®HM 552	55	45	Cl-	19 – 21	c. 800000	3.0
Luviquat®FC 905	5	95	Cl-	38 – 42	c. 40000	6.1
Luviquat®Care	80	20	H <sub>3</sub> CSO <sub>4</sub> -	6 – 7	c. 1000000	1.09
A) Determinado con el método de dispersión de luz						

5 Surfactantes disponibles comercialmente adecuados pueden comprender también pequeñas cantidades de aditivos, por ejemplo, conservantes tales como compuestos alquilparabeno, y solventes orgánicos inertes, y pueden ser elegidos fácilmente por la persona experimentada en la técnica de acuerdo con los requerimientos en un campo específico de uso de los precipitados.

10 Otros compuestos tipo amonio anfifílico adecuados son los correspondientes fosfolípidos catiónicos, en particular compuestos de lisofosfatidil colina, compuestos de fosfatidil colina tales como, por ejemplo, fosfatidil colina de yema de huevo, esfingomielina, derivados de esfingocina correspondientes y mezclas de los mismos. Fosfolípidos como aquellos que tienen la ventaja de que son de origen natural y por lo tanto especialmente  
compatibles con los tejidos, por otro lado se ha encontrado que la dureza y la consistencia de los precipitados que contienen componentes anfifílicos de este tipo es menos favorables en comparación con precipitados de acuerdo con la invención con base en otros compuestos tipo amonio anfifílicos. Los fosfolípidos pueden también ser usados en combinación con otros compuestos tipo amonio anfifílicos, en particular en combinación con aquellos compuestos amonio anfifílicos mencionados anteriormente.

15 Los compuestos tipo amonio anfifílicos seleccionados del grupo consistente de cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetil amonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilmetil amonio; dihidrógeno fosfato de cetildimetil (2-hidroxietyl) amonio (Luviquat® Mono CP), cocamidopropil-N,N,N-trimetilglicina, derivados de acil carnitina, por ejemplo los descritos en la Patente de los Estados Unidos 4,194,006 o 5, 731,360, en particular palmitoil carnitina; cocil glutamato de sodio y mezclas de uno o más  
20 miembros de dicho grupo son una selección preferida particularmente para precipitados de la presente invención.

25 El componente de ciclodextrina de los precipitados de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más compuestos de ciclodextrina. Un compuesto de ciclodextrina tal como al que se hace referencia dentro de la presente solicitud bien sea alfa, beta o gama ciclodextrina mismas, un derivado de las mismas, por ejemplo un derivado parcialmente eterificado, por ejemplo un derivado hidroxialquil éter o una mezclas de los mismos. Debe anotarse que un compuesto de ciclodextrina escogido aleatoriamente no forma automáticamente un complejo de inclusión con otro compuesto seleccionado aleatoriamente, del cual se puede desear que se incorpore en el precipitado de la presente invención. En tales casos se prefiere por lo tanto usar el compuesto de ciclodextrina que satisfaga las necesidades de cavidad del otro componente o componentes que se van a incorporar en el precipitado. Estas correlaciones son conocidas por lo experimentados en la técnica.

30 Alfa, beta o gama ciclodextrinas apropiadamente sustituidas son, por ejemplo, derivados alquilados, hidroxialquilados, carboxialquilados o alcoxicarbonilalquilados. Otros ejemplos típicos son derivados carbohidrato de ciclodextrinas tales como mono o diglicocil-alfa, beta o gama ciclodextrina, mono o dimaltocil-alfa, beta o gama ciclodextrina, o panosil ciclodextrina.

35 Precipitados preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen particularmente aquellos donde el componente de ciclodextrina se selecciona de alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina, gama ciclodextrina y mezclas de los mismos.

40 Cuando se desea, los precipitados de acuerdo con la invención también pueden comprender pequeñas cantidades, por ejemplo cantidades efectivas desde 0.0001 hasta 5% en peso, por ejemplo de 0.1 a 3% en peso, de aditivos compatibles tales como, por ejemplo, estabilizantes y conservantes, y modificadores compatibles, por ejemplo plastificantes o flexibilizadores, además de los componentes mencionados.

45 Los precipitados de acuerdo con la invención por ejemplo pueden ser manufacturados mediante un proceso en donde el componente polimérico aniónico, el componente tipo amonio anfifílico, el componente de ciclodextrina y otros componentes que se van a incorporar en el precipitado se ponen en contacto uno con otro bien sea consecutiva o simultáneamente en medio acuoso en cantidades efectivas para formar dicho precipitado, en donde al menos el componente polimérico aniónico, el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina están presentes en una forma disuelta cuando entran en contacto y en donde las cantidades de los componentes se escogen de tal manera que se forme el precipitado.

50 La formación del precipitado en el proceso antes descrito produce un descenso inmediato de la viscosidad de las mezclas en reacción. El precipitado puede por lo tanto ser aislado, por ejemplo por filtración o centrifugación, como un polímero húmedo.

Opcionalmente, puede obtenerse un precipitado seco después de un secado suficiente y cuidadoso. El secado puede ser logrado ventajosamente, por ejemplo, por inmersión del material precipitado húmedo, opcionalmente después de lavarlo una o varias veces, preferiblemente con agua, en un solvente orgánico volátil enfriado, por

ejemplo acetona, con una temperatura de preferiblemente menos de 12°C , dejando el material en contacto con dicho solvente durante un cierto periodo de tiempo, por ejemplo unos pocos minutos hasta aproximadamente una hora, separarlo después de esto y eliminar el solvente restante, opcionalmente a temperatura elevada y/o bajo vacío.

5 El precipitado seco cuando se pone en contacto con agua de nuevo se convierte en un plástico similar a la goma, elástico, flexible, que no muestra hinchamiento significativo en agua por rehumectación. La matriz rehumectada parece físicamente estable cuando se almacena en agua a temperatura ambiente durante al menos 6 meses. No se observaron infecciones bacterianas o fúngicas cuando la matriz rehumectada se almacena durante 6 meses en bolsas de polietileno selladas que contenían agua ionizada.

10 Si se desea, el precipitado puede ser fácilmente conformado en cualquier forma deseada utilizando métodos convencionales, tales como presión o enrollamiento por ejemplo. De esta forma es posible formar fibras, láminas, o hebras a partir de los precipitados de acuerdo con la invención.

15 En una realización preferida del proceso de manufactura los precipitados descritos, el componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y componentes adicionales que son solubles en agua deben incorporarse en dicho precipitado se disuelven en un medio acuoso para formar una primera composición. El componente tipo amonio anfifílico y componentes adicionales que son insolubles en agua para ser incorporados en dicho precipitado, se mezclan con un vehículo líquido adecuado, preferiblemente también un medio acuoso, para formar una segunda composición, y dicha primera y segunda composiciones se mezclan para formar dicho precipitado.

20 Esta realización del proceso puede, por ejemplo, ser utilizada ventajosamente para formar un recubrimiento de un precipitado de acuerdo con la presente invención sobre un vehículo sólido. En este caso, el proceso incluye recubrir el portador con dicha primera composición, y un tratamiento subsecuente al portador así tratado con dicha segunda composición para formar un recubrimiento de dicho precipitado sobre la misma. La administración de dicha primera y/o segunda composiciones sobre el portador puede, por ejemplo, ser lograda por aspersión, o  
25 por cualquier otro método adecuado.

Con respecto a sus propiedades como biomaterial, los precipitados de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para aplicaciones biomédicas. Pueden utilizarse como tales, lo que significa sin ningún componente adicional, por ejemplo, para hacer recubrimientos de superficies biodegradables, cubiertas para heridas quirúrgicas, trajes o tejidos.

30 Una realización específicamente útil de la presente invención sin embargo, son precipitados que comprenden uno o más componentes adicionales que comprenden un agente farmacéuticamente activo. El agente farmacéuticamente activo puede, por ejemplo, ser seleccionado del grupo consistente de esteroides, prostanoides, profármacos de óxido nítrico, antihistaminas, antibióticos, agentes citostáticos, antivirales, hormonas peptídicas, anestésicos locales, agentes antiglaucoma, agentes antiinflamatorios, antihipertensivos,  
35 agentes antiangiogénicos y mezclas adecuadas de los mismos. La cantidad de componente farmacéuticamente activo puede variar en amplios rangos y de acuerdo con la indicación y requerimientos específicos. Cantidades adecuadas del rango de ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo de 1 a 20% en peso, especialmente de 3 a 15% en peso, más especialmente de 5 a 10% en peso, con base en el precipitado completo.

40 Los precipitados farmacéuticamente efectivos son, entre otras cosas, útiles para manufacturar dispositivos médicos tales como implantes o insertos médicos, o recubrimientos de superficies médicas, recubrimientos para heridas quirúrgicas o suturas.

Se prefiere particularmente, sin embargo, el uso de tales precipitados en la manufactura de productos farmacéuticos. La invención por lo tanto también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un precipitado de acuerdo con la invención que comprende un agente farmacéuticamente activo.

45 En particular, la liberación prolongada en general de los agentes farmacéuticamente activos a partir de los precipitados en comparación con dichos agentes farmacéuticamente activos administrados en forma libre, hace que los precipitados de la presente invención sean extremadamente útiles, por ejemplo, para la manufactura de formulaciones de depósito de todos los tipos de agentes farmacéuticamente activos.

50 Mientras que dichas composiciones farmacéuticas desde luego, pueden ser administradas en cualquier manera adecuada, también es posible administrar tales composiciones por administración consecutiva o simultánea de una o más composiciones, comprendiendo cada una uno o más que uno de los componentes del precipitado previsto para administración, y formándose dicho precipitado *in situ* en el lugar de administración. A manera de ejemplo, tales composiciones parciales pueden ser inyectadas en un cuerpo vivo, por ejemplo por vía

subcutánea o intramuscular, con el fin de formar por lo tanto *in situ* un depósito subcutáneo o intramuscular de un agente farmacéuticamente activo deseado en un lugar deseado. También es posible, por ejemplo, administrar composiciones farmacéuticas sobre heridas, piel u otras superficies orgánicas sólidas asperjando consecutivamente tales composiciones parciales sobre el lugar deseado formando por lo tanto un recogimiento en dicho lugar el cual es capaz de suministrar un agente farmacéuticamente activo deseado en dicho lugar durante un periodo prolongado de tiempo.

Un objetivo adicional de la presente invención es por lo tanto un kit para administrar una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención a un sujeto por administración simultánea o preferiblemente consecutiva de parte de dicha composición a dicho sujeto formándose por tanto dicha composición *in situ* en el lugar de administración, kit que comprende dos o más de dos composiciones parciales, cubriendo cada una o más pero no todas los componentes de dicha composición farmacéutica, en donde los componentes previstos para formar el precipitado están presentes en dichas composiciones para administración consecutiva o simultánea en cantidades selectivas para formar el precipitado cuando entren en contacto uno con otro.

Una forma específica del kit descrito comprende una primera composición que comprende el componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y los componentes adicionales que se van a adicionar en dicho precipitado los cuales son sólidos en agua, disueltos en un medio acuoso; y una segunda composición que comprende el componente de amonio anfifílico y los componentes que se van a incorporar en dicho precipitado los cuales son insolubles en agua, se mezclan con un portador líquido adecuado, preferiblemente un medio acuoso.

Realizaciones específicas de este kit incluyen kits para administración subcutánea o intramuscular de la composición farmacéutica, y para administración de la composición farmacéutica por aspersión, por ejemplo, sobre heridas, piel y u otras superficies orgánicas sólidas.

Se describe un método para administrar un compuesto farmacéuticamente activo a un sujeto que así lo requiere, comprendiendo la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16 comprendiendo dicho compuesto farmacéuticamente activo.

Aún se divulga un método para administrar una composición farmacéutica tal como se describe anteriormente a un sujeto incluyendo la administración simultánea o preferiblemente consecutiva de dos o más de las dos composiciones parciales, comprendiendo cada una uno o más de los componentes de dicha composición farmacéutica. Por lo tanto, la formación de la composición farmacéutica *in situ* en el lugar de la administración, donde los componentes pretenden formar el precipitado están presentes en dichas composiciones parciales en cantidades efectivas para formar el precipitado cuando entran en contacto una con otra.

Una realización específica de dicho método incluye la administración simultánea o preferiblemente consecutiva de una primera composición que comprende el componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y los componentes adicionales comprendidos en dicho precipitado los cuales son solubles en agua, disuelto en un medio acuoso; y una segunda composición que comprende el componente anfifílico y componentes comprendidos en dicho precipitado que son insolubles en agua, mezclados con un vehículo de líquido adecuado, preferiblemente un medio acuoso.

Las composiciones parciales pueden por ejemplo, ser inyectadas por vía subcutánea o intramuscular en el sujeto o ser administradas sobre las heridas, piel u otras superficies sólidas de un sujeto, preferiblemente por aspersión.

Los siguientes ejemplos explican la invención en más detalle.

**Ejemplo 1:** Preparación del biomaterial de ácido hialurónico/surfactante/gama-ciclodextrina. Este ejemplo describe un precipitado base de acuerdo con la invención y un método para preparar el mismo.

50 g de gama ciclodextrina (gCD) se disuelven en 950 g de agua desionizada a 25°C, dando como resultado una solución ligeramente turbia. A la solución en agitación de gCD se agregan 10 g de hialuronato de sodio y la mezcla se agita durante 60 minutos a 25°C para obtener una solución densa clara o ligeramente opalescente sin partículas sólidas. A esta solución acuosa se agregan 65 ml de solución de Luviquat Mono CP que contiene 30% (19.5 g) de hidrógeno fosfato de cetil-dimetil-(2-hidroxi-etil)-amonio durante agitación con 150 rpm. (La solución comercial del Luviquat Mono CP se compra de BASF). La solución se convierte en una suspensión blanca y en aproximadamente 20 minutos después de la adición del surfactante se forma un precipitado blanco, polimérico similar a la goma. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos adicionales a 150 rpm, luego se deja reposar a temperatura ambiente para asentar el precipitado en cuerpo. El producto es aislado por filtración y lavado tres veces con 500 ml de agua desionizada. El producto lavado húmedo es un polímero viscoelástico

similar a la goma. Después de secado al vacío a temperatura ambiente se obtienen 60 g de sólido blanco amorfo (rendimiento: 75%).

5 Se prepararon tres lotes diferentes siguiendo la tecnología anterior y se analizaron por el método de HPLC. La tabla 1 presenta los resultados de los análisis de las matrices poliméricas insolubles formadas después de ser redisueltas en metanol.

Tabla 1. Resultados del análisis por HPLC de la composición de precipitados preparada de acuerdo con el ejemplo 1.

Lote	Composición por HPLC (%)			Rendimiento (%)
	Hialuronato de Na	g-CD	Luviquat®Mono CP	
20/51/1	12.4	56.9	18.0	75
20/51/2	12.7	52.0	26.3	74
20/51/3	12.8	52.0	26.0	71

10 Se concluye de los datos anteriores que la reproducibilidad del método de manufactura es aceptable. Los productos preparados de acuerdo con el ejemplo 1 tienen composición similar tal como lo muestra el análisis por HPLC. El licor madre de la mezcla de reacción anterior fue analizado por HPLC y se encontró que contenían tanto gCD como surfactante, pero ni siquiera trazas de la sal de sodio del ácido hialurónico.

15 Además es de importancia analítica saber que el contenido real de agua de estos biomateriales secos. El contenido de agua de muestras fue determinado por pérdida por secado y el método de Karl-Fisher. El contenido de agua de los tres lotes consecutivos se da en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2. Contenido y pérdida de agua sobre valores de secado de los biomateriales de acuerdo con el ejemplo 1.

Muestra	Contenido de agua por Karl Fisher (%)	Pérdida por secado (%)
20/51/1	14.3	15.9
20/51/2	14.8	15.5
20/51/3	14.0	16.0

20 Una calorimetría diferencial de barrido muestra pérdidas de agua a diferentes rangos de temperatura. Esto indica que el control de agua de las muestras de acuerdo con la presente invención está compuesto de fracciones de agua enlazadas de manera diferente.

**Ejemplo 2:** Caracterización física y química de los biomateriales de acuerdo con el ejemplo 1

Composición química

25 El análisis de la composición de los biomateriales de ácido hialurónico/surfactante/gama-ciclodextrina se lleva a cabo utilizando técnicas de HPLC y electroforesis capilar. Estas técnicas a demás de la composición de las matrices dan información acerca de la ausencia de cambios químicos de los tres componentes presentes en la matriz, indicando que parece no haber conversión química de los componentes bajo formación del biomaterial. La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) y RMN proporcionan evidencia adicional acerca del hecho de que no se forma una entidad química nueva por interacción de los tres componentes que producen la matriz insoluble en agua.

30 Características en estado sólido de la matriz de ácido hialurónico/gCD/surfactante

La matriz blanca, sólida dura como una piedra aparece en rayos X como amorfa. No puede determinarse un punto de fusión exacto utilizando los aparatos convencionales de punto de fusión. El calentamiento del material sólido no muestra ninguna transición de fase hasta 210°C, sin embargo, por encima de esta temperatura la matriz del polímero se hace color marrón y se degrada térmicamente.

- 5 El análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido en atmósfera de gas inerte ha soportado adicionalmente la observación anterior. En atmósfera de nitrógeno los biomateriales de acuerdo con la presente invención no muestran un pico endotérmico de fusión exacto. Sin embargo, se caracterizan por un flujo de calor endotérmico muy amplio, que tiene lugar entre 40 – 188°C. Este proceso tiene un máximo a aproximadamente 100°C así que parece estar relacionado con la pérdida de agua enlazada. A temperaturas más altas a este proceso se superpone probablemente una transición vítrea. El flujo de calor endotérmico es seguido desde 188°C por un flujo de calor exotérmico agudo con un máximo de 215°C. Se asume que esta es la consecuencia bien sea de una reacción química en estado sólido entre los constituyentes o, más probablemente, la degradación térmica del material polimérico.

**Ejemplo 3:** Preparación de biomaterial de Luviquat Mono CP surfactante/ácido hialurónico/alfa-ciclodextrina

- 15 Se disuelven 16 g de alfa-ciclodextrina (aCD) en 150 g de agua desionizada a 25°C. A la solución de aCD en agitación se agregan 2.0 g de hialuronato de sodio y la mezcla se agita durante 45 minutos a 25°C para obtener una solución densa clara. A esta solución se agregan 6.6 ml de Luviquat Mono CP (en una solución acuosa al 30% comprada de BASF) durante agitación. La solución se convierte en una suspensión blanca y en 30 minutos después de la adición del surfactante o se presenta la precipitación de un polímero similar a la goma. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, luego se deja en reposo a temperatura ambiente para que se sedimente el precipitado. El precipitado es aislado por filtración y lavado 5 veces con 30 ml de agua desionizada. Después de secar al vacío a temperatura ambiente se obtienen 12 g de un sólido blanco, vidrioso (rendimiento 60%).

**Ejemplo 4:** Preparación de biomaterial de Luviquat Mono CP surfactante/ácido hialurónico/beta-ciclodextrina

- 25 Se disuelven 18 g de beta-ciclodextrina (bCD) en 800 gramos de agua desionizada a 37°C. A la solución en agitación de bCD se agregan 2.0 g de hialuronato de sodio y la mezcla se agita durante 30 minutos a 37°C para obtener una solución densa ligeramente opalescente sin partículas sólidas en ella. A estas soluciones se agregan 6.5 ml de Luviquat Mono CP (una solución acuosa al 30% comprada de BASF) durante agitación. La mezcla de reacción se enfría desde 37°C hasta 25°C y la solución se convierte en una suspensión blanca y en 30 45 minutos después de terminar la adición del surfactante se presenta un precipitado blanco de polímero amorfo. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 20°C, luego se deja en reposo en refrigerador. El precipitado se aísla por filtración y se lava 5 veces con 15 ml de agua desionizada. Después de secar al vacío a temperatura ambiente se obtienen 7.0 g de sólido blanco, vidrioso (rendimiento: 31.8%).

Reemplazo de ácido hialurónico con otros polímeros aniónicos

- 35 Se ha encontrado que el fenómeno básico de la formación de biomateriales insolubles en agua observado para el ácido hialurónico/surfactante tipo amonio cuaternario/ y ciclodextrina ocurre también con algunos otros polímeros aniónicos solubles en agua de diferente estructura química. Se asume que los polímeros aniónicos reaccionan con las moléculas anfífilas catiónicas (por ejemplo, surfactantes) con una interacción iónica y las ciclodextrinas se enlazan a estas sales macromoleculares por interacción apolar-apolar sobre la cola lipofílica de los surfactantes. Esta es la razón por la cual un lavado excesivo con agua puede no remover el componente de ciclodextrina altamente soluble de las matrices poliméricas.

Están involucrados los siguientes polímeros iónicos solubles en agua:

Polisacáridos:

- Alginato de sodio
- 45 -Carboximetil celulosa
- Carboximetil almidón
- Goma de xantano
- Pectina

-Goma de tragacanto

-Poliacrilatos:

-Carbopol 980 NF

-Pionier NP 37N

- 5 Cada uno de los tres polímeros aniónicos anteriores da una reacción positiva con surfactantes de amonio cuaternario y ciclodextrinas, esto es todos ellos arman un precipitado insoluble en agua, tal como se describe en detalle en los siguientes ejemplos.

**Ejemplo 5:** Preparación de biomaterial de carboximetil celulosa (CMC) /bromuro de cetil-trimetil amonio (CTAB)/g-ciclodextrina (gCD).

- 10 Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y se hicieron reaccionar como sigue:

Solución No. 1: Se prepararon 100 ml de carboximetil celulosa al 1% y por agitación a 25°C se agregaron porción a porción 5 g de gCD cristalino y se disolvió.

Solución No. 2: 100 ml de solución acuosa que contienen cetil trimetil amonio bromuro al 5%.

- 15 Procedimiento: La solución No. 2 fue agregada a la solución No. 1, durante una agitación lenta (alrededor de 30 rpm) a 25°C. Alimentando la solución No. 2, se forma inmediatamente un precipitado blanco. Después de que las dos soluciones fueron mezcladas exhaustivamente durante 10 minutos con aproximadamente 30 rpm, la matriz insoluble formada fue filtrada sobre un filtro de vidrio al vacío. El precipitado blanco fue lavado 5 veces con 100 ml de agua desionizada. Se encontró que el lavado con agua mejora la consistencia, las propiedades físicas/mecánicas (elasticidad, dureza) de la matriz formada. El producto lavado húmedo fue esparcido en una  
20 capa de aproximadamente 3 – 5 mm y se dejó secar al aire durante 12 horas.

Rendimiento: Se obtuvieron 8.2 g (74%) de polímero blanco amorfo.

Tabla 3. Composición de materiales poliméricos preparados de acuerdo con el ejemplo 4

Muestra	Análisis de componentes por HPLC (%)*		
	CMC	g-CD	CTAB
Matriz ejemplo 5	Aproximadamente 12	Aproximadamente 52	Aproximadamente 30

- 25 **Ejemplo 6:** Preparación de biomaterial de goma de xantano/cetil-trimetil-amonio bromuro (CTAB)/g-ciclodextrina (gCD).

Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y se hicieron reaccionar como sigue:

Solución No.1: En 100 ml de agua desionizada se disolvió 1 g de goma de xantano, y luego por agitación a 25°C se agregaron 5 g de gCD cristalino. La solución resultante fue una solución ligeramente turbia, densa.

- 30 Solución No. 2: En 100 ml de agua desionizada se disolvieron 5 g de cetil-trimetil-amonio-bromuro, dando como resultado una solución transparente clara.

- 35 Procedimiento: La solución No. 2 fue agregada a la solución No. 1, durante una agitación lenta (alrededor de 30 rpm) a 25 °C. Al alimentar la solución No. 2, se formo inmediatamente una precipitación incolora. Después las dos soluciones fueron mezcladas exhaustivamente durante 10 minutos a aproximadamente 30 rpm, y la matriz similar a gelatina insoluble formada fue filtrada. El cuerpo polimérico incoloro ligeramente opalescente húmedo fue lavado 5 veces con 10 ml de agua desionizada. El producto húmedo fue esparcido en capas de aproximadamente 3 – 5 mm de peso y se dejo secar al aire durante 12 horas.

Rendimiento: Se obtuvieron 9.1 g (81%) de un polímero blanco, vidrioso mostrando su composición en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de análisis por HPLC de la composición de las matrices poliméricas preparadas de acuerdo con el ejemplo 6.

Muestra	Resultado de análisis de los componentes por HPLC (%)*		
	Goma de xantano	g-CD	CTAB
Matriz según el ejemplo 6	Aproximadamente 10	Aproximadamente 50	Aproximadamente 35

**Ejemplo 7:** Preparación de biomaterial de goma de xantano/cloruro de benzalconio (BAC)/g-ciclodextrina (gCD).

5 Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y se hicieron reaccionar como sigue:

Solución No. 1: En 100 ml de agua desionizada se disolvió 1 g de goma de xantano, y luego por agitación a 25°C se agregaron 5 g del gCD cristalino. La solución resultante era ligeramente turbia, densa pero factible de agitación.

Solución No. 2: Se uso 10 ml de cloruro de benzalconio al 50% (p/v).

10 Procedimiento: La solución No.2 fue agregada gota a gota a la solución No. 1 durante una lenta agitación (alrededor de 45 – 50 rpm) a 25°C. Se observó la formación inmediata de un precipitado cuando se agrego la solución del cloruro de benzalconio. Después las dos soluciones fueron unificadas completamente y mezcladas exhaustivamente, formándose un cuerpo polimérico incoloro insoluble denso. La matriz insoluble similar a  
15 gelatina fue obtenida por filtración. El cuerpo polimérico húmedo fue lavado 5 veces con 150 ml de agua desionizada, y esparcido en capas de aproximadamente 3 – 5 mm de espesor y se dejo secar al aire.

Rendimiento; Se obtuvieron 10.2 g (92%) del polímero incoloro.

**Ejemplo 8:** Selección de los constituyentes de surfactante tipo amonio cuaternario para la producción del biomaterial.

20 Se han seleccionado los siguientes surfactantes comercialmente disponibles de diferentes estructuras moleculares como adecuados para hacer los biomateriales de acuerdo con la presente invención:

Cloruro de cetil piridinio, CPC, (Merck)

Bromuro de cetil-trimetil amonio, CTAB, (Merck)

Cloruro de benzalconio, BAC (Eu. Pharm. Grade, Novartis)

Cloruro de benzoxonio, BOC, (Eu. Pharm. Grade, Novartis)

25 Cocamidopropil-N,N,N,trimetil glicina (Goldschmidt)

El grupo de productos Luviquat™ (BASF): Luviquat Hold, Luviquat FC 905, Luviquat FC 550, Luviquat FC 370, Luviquat Care, Luviquat HM 552, Luviquat PQ 11 PN, Luviquat MONO CP, Luviquat MONO LS.

**Ejemplo 9:** La aplicación de derivados de aminoácidos y aminas que portan unidades estructurales amonio cuaternarias para la preparación de biomateriales

30 La sustitución de los surfactantes tipo amonio cuaternario con compuestos análogos de origen natural más amigables con los tejidos podrían mejorar la utilidad práctica de estas matrices poliméricas. La clasificación sistemática a llevado al reconocimiento de que sustancias estructuralmente análogas que portan una unidad estructural de amonio cuaternario sin cadenas alquilo largas no son apropiados para formar una matriz insoluble en agua de acuerdo con la presente invención (véase tabla 5).

35

Tabla 5. Reacción de ácido hialurónico, una sustancia tipo amonio cuaternario y gCD.

Sustituto surfactante	Reacción con ácido hialurónico/gCD	Anotaciones
Cloruro de colina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
L-carnitina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
N-guanidinometil L-Arginina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
N,N,N,trimetil-L-Lisina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara

5 Puede verse en los datos anteriores que la presencia de esa parte lipofílica sobre los compuestos de amonio cuaternarios es un prerrequisito importante para la formación de precipitados, así la sustancia debe ser de carácter anfifílico.

**Ejemplo 10:** Selección de los componentes tipo amonio cuaternario no surfactantes para construir biomateriales.

10 Se ha encontrado que además de los anteriores surfactantes catiónicos formadores de matriz algunos de los fosfolípidos de origen natural compatible con los tejidos también pueden ser utilizados para hacer biomateriales de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, la dureza y consistencia de tales biomateriales son menos favorables que aquellas de los biomateriales hecho a partir de los surfactantes.

Se encontró que las siguientes sustancias construían matrices poliméricas con polímeros aniónicos:

- Esfingomielina
- Esfingosina
- Lisofosfatidil colina

15 **Ejemplo 11:** Incorporación de el fármaco hidrógeno fumarato de ketotifen soluble en agua en el biomaterial de acuerdo con el ejemplo 1.

20 Las matrices poliméricas cargadas con fármaco pueden ser preparadas principalmente en una reacción en un solo paso. Si el fármaco activo para ser incorporado es soluble en agua, se disolverá junto con la ciclodextrina y el componente polimérico aniónico soluble en agua. Los ingredientes activos insolubles en agua pueden ser incorporados de manera similar, excepto que serán disueltos junto con los surfactantes o fosfolípidos, tal como se detalla a continuación:

25 5.0 g de gCD (3.9 mMol) se disolvieron en 89.7 g de agua desionizada. A la solución en agitación de gCD se agregaron 1.6 g de hidrógeno fumarato de ketotifen (3.9 mMol) con agitación continua. Luego se agrego 1.0 g de hialuronato de sodio y la solución ligeramente turbia de ketotifen-g-ciclodextrina y la mezcla fueron agitadas a 600 rpm durante 60 minutos a 25°C. La mezcla de reacción se convirtió en una solución densa, viscosa en aproximadamente 15 minutos. A esta solución densa se agregaron gota a gota 3.3 ml de Luviquat Mono CP en solución al 30%, equivalente a 1.0 g de surfactante. La mezcla de reacción clara se convirtió inmediatamente en una suspensión lechosa, a partir de la cual se formó un "cuerpo" precipitado semisólido. Por agitación adicional durante 30 minutos a temperatura ambiente se obtuvo una matriz polimérica blanca similar a la goma. El material insoluble fue aislado por filtración simple. El producto húmedo fue lavado 5 veces con 5 ml de agua fría, y secado hasta peso constante a temperatura ambiente al vacío. Rendimiento: 6.2 g (70% de rendimiento) de un sólido blanco, vídrioso, con un contenido de ketotifen de 8.0%.

**Ejemplo 12:** Comportamiento farmacéutico de la matriz HA/gCD/Mono CP de acuerdo con el ejemplo 1.

Se prepararon dos lotes consecutivos de la matriz polimérica a escala de laboratorio y se cargaron con el fármaco en investigación soluble en agua seleccionado, hidrógenofumarato de ketotifen de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 11. El perfil de liberación in vitro de la formulación de depósito de ketotifen se llevo a cabo como sigue:

- 5 1 g de la matriz polimérica seca cargada con hidrógenofumarato de ketotifen de acuerdo con el ejemplo 11, fue agitado a 600 rpm en 50 ml de agua desionizada a 37°C. La cantidad liberada de hidrógeno fumarato de ketotifen fue determinada por HPLC. Los resultados de la prueba de liberación in vitro en los dos lotes en paralelo se presentan en la tabla 6.

10 Tabla 6. Liberación de hidrógenofumarato de ketotifen a partir de dos lotes consecutivos de la matriz polimérica HA/gCD/Luviquat Mono CP polimérica de acuerdo con el ejemplo 1, en agua desionizada a 37°C.

Tiempo (minutos)	Hidrógenofumarato de ketotifen liberado (mg/ml)	
	HA/gCD/Mono CP/fármaco (lote 1)	HA/gCD/Mono CP/fármaco (lote 2)
5	0.19	0.20
10	0.29	0.30
20	0.37	0.42
30	0.45	0.50
40	0.50	0.55
50	0.52	0.56
60	0.50	0.62
80	0.58	0.63
100	0.57	0.66
120	0.62	0.64

- 15 Los datos anteriores muestran que la reproducibilidad lote a lote del proceso que lleva a las matrices cargadas con fármacos es aceptable y los resultados en los biomateriales contienen rendimientos farmacéuticos reproducibles. Se encontró que aproximadamente 40% de la cantidad total de entrada de ketotifen fue liberada al cabo de dos horas en un sistema acuoso en agitación a partir de la matriz HA/gCD/Mono CP de acuerdo con el ejemplo 1, mientras que la liberación del ketotifen plano no formulado es mucho más rápido bajo las mismas condiciones (el mismo sistema sin agitación, esto es, solamente permitiendo reposo en agua, liberará el 40% del hidrógeno fumarato de ketotifen cargado en aproximadamente 4-5 días solamente).

**Ejemplo 13:** Efecto de la composición de la matriz en la liberación de fármacos solubles en agua.

- 20 Se encontró que el cambio en la composición de las matrices insolubles en agua preparadas de acuerdo con la presente invención afecta el perfil de liberación de los fármacos embebidos. Las matrices con carga de ketotifen al 8% fueron preparadas como se describe en el ejemplo 11. Usando dos mezclas de reacción diferentes con contenido de ácido hialurónico. Una contenía 1% , mientras que la otra 0.5% de ácido hialurónico. La reducción del contenido de ácido hialurónico en la solución en reacción en un 50% dio como resultado un biomaterial cargado con fármaco a partir del cual la liberación de ketotifen fue mucho menos retardada (véase tabla 7). La prueba de disolución in vitro se ejecuto como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 7. Liberación in vitro de hidrógenofumarato de ketotifen en agua desionizada a partir de diferentes matrices de HA/gCD/Luviquat Mono CP a 37°C,

Tiempo (minutos)	Hidrógenofumarato de ketotifen liberado (mg/ml)	
	Matriz hecha con hialuronano al 1,0%	Matriz hecha con hialuronano al 0.5%
5	0.20	0.49
10	0.31	0.60
20	0.37	0.69
30	0.44	0.76
40	0.50	0.78
50	0.55	0.78
60	0.55	0.79
80	0.60	0.88
100	0.60	0.90
120	0.62	0.95

5 Con base en los datos anteriores puede establecerse que la liberación in vitro de los fármacos solubles en agua a partir de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención puede ajustarse cambiando la cantidad del componente polimérico en los biomateriales.

**Ejemplo 14:** Preparación de biomaterial de carboximetil-celulosa/bromuro de cetil-trimetil-amonio/g-ciclodextrina

Se hicieron dos soluciones acuosas separadas.

Solución No.1: 100 ml de carboximetil celulosa al 1% y 5%

10 g-ciclodextrina que contiene solución acuosa

Solución No. 2: 100 ml de solución acuosa que contiene 5% de bromuro de cetil-trimetil amonio.

Procedimiento:

15 La solución No. 2 fue agregada a la solución No. 1, durante un periodo de baja agitación (alrededor de 30 rpm) a 25°C. Al agregar la solución No. 2 se presentó una precipitación blanca inmediata. Después las dos soluciones fueron mezcladas durante 10 minutos a aproximadamente 30 rpm. La matriz insoluble formada fue filtrada al vacío, y lavada 5 veces con 100 ml de agua desionizada. Se encontró que el lavado con agua mejora la consistencia, las propiedades física/mecánicas (elasticidad, dureza) de la matriz formada. Un lavado adicional no redujo la cantidad de material insoluble. Se obtuvieron 8.1 g de sólido blanco amorfo (rendimiento: 74%).

20 **Ejemplo 15:** Preparación de biomaterial de Carbopol®980 NF/bromuro de cetiltrimetil amonio/gama-ciclodextrina.

Solución No.1: 5 gramos de gCD y 1 gramo de Carbopol® fueron disueltos en 90 ml de agua desionizada.

Solución No. 2: 3.3 ml de solución de Luviquat®Mono CP al 30%.

Procedimiento: La solución No.2 fue agregada a la solución No. 1 en agitación a 25°C. Al mezclar las dos soluciones se forma un precipitado blanco. Después de 30 minutos aproximadamente de tiempo de reacción no se observó formación de cuerpo alguno, solamente se obtuvo un precipitado blanco esponjoso. La mezcla de reacción fue colocada en el refrigerador (5°C) durante 12 horas y dio como resultado la formación de un gel denso. La dilución de este gel con 4000 ml de agua desionizada, generó el asentamiento de una matriz polimérica insoluble blanca. El precipitado fue filtrado y lavado 5 veces con 100 ml de agua. La matriz resultante fueron 5.3 g de un material blanco elástico estable (Rendimiento: 75%).

**Ejemplo 16:** Recubrimiento de superficie con combinaciones polimérica/ciclodextrina/surfactante

Se ha encontrado sorprendentemente que entre los polímeros aniónicos estudiados el Carbopol y la carboximetil celulosa proveen la reacción con surfactantes tipo amonio cuaternario y ciclodextrina dando un producto que puede ser utilizado en forma diluida para cubrir diferentes superficies con un recubrimiento insoluble en agua.

Superficies metálicas, de vidrio y polímero y de piel fueron tratadas por aplicación una tras otra de las mezclas de reacción de acuerdo con la presente invención. (Los polímeros acuosos y las soluciones de ciclodextrina, seguidas por la solución del surfactante catiónico). Después de secar se formó una capa polimérica flexible pero continua sobre las superficies tratadas. El recubrimiento no pudo ser lavado ni incluso con cantidades excesivas de agua. Solamente una intervención física fuerte, calor excesivo o la bioerosión remueven o destruyen estos recubrimientos. Una superficie de acero inoxidable fue recubierta con una composición de Carbopol/bromuro de cetil-trimetil amonio/g-ciclodextrina hecha de acuerdo con el ejemplo 15. Se encontró que el recubrimiento formado sobre el acero resiste lavados excesivos con agua, 20 veces con 100 ml de agua que no retiraron el recubrimiento de la superficie. Sin embargo, después de 10 lavados con 100 ml de solución de NaCl acuosa al 0.9%, se inició la erosión física de estos recubrimientos. Se encontró que el grado de degradación física se incrementa con el incremento de la fuerza iónica de las soluciones circundantes.

**Ejemplo 17:** Recubrimiento de superficie con combinaciones de polímero/ciclodextrina/surfactante cargados con hidrocortisona

Una superficie de acero inoxidable (área de 15 cm<sup>2</sup>) fue tratada con una después de otra con las siguientes soluciones hechas de acuerdo con la presente invención:

Solución No.1: 5 g de g-ciclodextrina y 1 gramo de Carbopol fueron disueltos en 90 ml de agua desionizada.

Solución No. 2: 3.3 ml de solución de Luviquat Mono CP al 30% que contiene aproximadamente 1 gramo de hidrógenofosfato de cetil dimetil-(2-hidroxi-etil)-amonio. En esta solución se disolvieron 0.1 g de hidrocortisona.

La superficie de metal fue tratada con las soluciones No. 1 primero seguida por la solución No. 2. El precipitado blanco recubrió la superficie de acero al cabo de 5 minutos. Se dejó secar la superficie al aire. La liberación in vitro de la hidrocortisona atrapada desde la superficie metálica fue probada en agua y en solución de NaCl al 0.9% a 37°C. Después de 2 horas de agitación en agua se habían liberado solamente aproximadamente 20 µg de hidrocortisona, mientras que durante el mismo tiempo en la solución de NaCl al 0.9% se habían liberado aproximadamente 90 µg del esteroide.

**Ejemplo 18:** Características de la erosión física de las matrices polímero/surfactante/ciclodextrina

Puesto que el principio de formación de las matrices insolubles polímero/ciclodextrina/surfactante es el efecto combinado de interacciones electrostáticas y apolares-apolares se espera que, de acuerdo con los datos publicados, la presencia de sales (NaCl, NaBr, KCl etc.) iniciará y acelerará el desensamblaje de estas matrices supramoleculares. En efecto, se encontró que en presencia de sales como NaCl estas matrices, especialmente las hechas con ácido hialurónico se descomponen físicamente, en una forma dependiente de la concentración de cationes.

Bajo condiciones isoosmóticas, por ejemplo en solución de NaCl al 0.9% los materiales insolubles de ácido hialurónico/surfactante/gCD se hacen solubles en agua al cabo de 8 – 10 días de almacenamiento a temperatura ambiente.

Bajo condiciones hiperosmóticas (por ejemplo en NaCl al 5 o 10%) en solución, una disolución completa de las matrices tiene lugar al cabo de 2 días.

Los biomateriales hechos de Carbopol o carboximetil celulosa/surfactante/ciclodextrina, sin embargo, permanecen físicamente mucho más estables incluso en soluciones de NaCl al 5%. Estos biomateriales no

muestran desintegración después de 20 días de almacenamiento de NaCl al 0.9%. Por lo tanto para formulaciones de depósito de mayor duración pueden utilizarse preferiblemente biomateriales basados en Carbopol y carboximetil celulosa.

5 **Ejemplo 19:** Liberación de curcumina a partir de biomateriales cargados con colorante de acuerdo con la presente invención

10 Los biomateriales cargados con colorante fueron hechos disolviendo el colorante curcumina en el surfactante aplicado. Los biomateriales cargados con colorante hechos de acuerdo el ejemplo 11 contenían 4.5% de curcumina en peso. Las matrices de color amarillo fueron cortadas en dos partes de tamaño igual y sumergidas en agua desionizada y en solución de NaCl al 0.9%. Los perfiles de liberación in vitro del colorante de las matrices sólidas fueron determinados como sigue:

10 g de las matrices poliméricas cargadas con curcumina de acuerdo con el ejemplo 11 fueron agitadas a 600 rpm en 50 ml de agua desionizada a 37°C. La cantidad de curcumina liberada fue determinada por espectrofotometría. Los resultados de la prueba de liberación in vitro se alistan en la tabla 8.

15 Tabla 8. Liberación de curcumina a partir de un biomaterial de ácido hialurónico/cloruro de benzalconio/gCD en agua y en NaCl al 0.9% a 25°C.

Tiempo (minutos)	Curcumina liberada (%)*	
	En agua	En NaCl al 0.9%
5	1.5	8.5
10	2.9	13.3
20	3.2	13.4
30	3.2	15.3
40	3.5	18.0
50	4.1	18.6
60	4.5	26.7
80	4.8	27.3
100	5.5	7.6
120	6.2	28.5
*Si la cantidad completa de curcumina es liberada significa 100%		

20 Los datos anteriores indican que el grado de liberación de materiales atrapados a partir de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención está gobernada por la fuerza iónica real del medio de disolución/circundante. Cuando tales biomateriales cargados con agentes activos farmacéuticos son implantados la liberación de los activos atrapados será gobernada primariamente por la concentración en iones del tejido circundante, y en un grado menor por las enzimas presentes.

**Ejemplo 20:** Liberación de un fármaco esteroide a partir de biomateriales cargados con fármaco de acuerdo con la presente invención.

25 El biomaterial cargado con esteroides fue preparado disolviendo testosterona en el surfactante de cloruro de benzalconio. El biomaterial cargado con fármaco hecho de acuerdo con el ejemplo 11 contenía 9.0% de testosterona por peso. Las matrices cargadas con testosterona fueron cortadas en dos partes de tamaño igual y

sumergidas en agua desionizada y solución de NaCl al 0.9%. Los perfiles de liberación in vitro del esteroide a partir de las matrices sólidas fueron determinados como se dice a continuación:

5 10 g de las matrices poliméricas cargadas con testosterona de acuerdo con el ejemplo 11, se agitaron a 300 rpm en 100 ml de agua desionizada y en 100 ml de soluciones de NaCl al 0.9%, 3.0% y 5.% a 37°C. La cantidad de testosterona liberada fue determinada por espectrofotometría. Los resultados en las pruebas de liberación in vitro se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Perfil de liberación in vitro de testosterona a partir de biomaterial de ácido hialurónico/cloruro de benzalconio/gCD en agua y en soluciones de NaCl de diferentes concentraciones a 37°C.

Tiempo (horas)	Testosterona liberada (% de la cantidad ingresada total)			
	En agua	En NaCl al 0.9%	En NaCl al 3%	En NaCl al 5%
1.5	2.0	9.8	17.0	18.0
3.0	4.6	12.0	18.0	19.0
6.0	5.5	17.6	18.0	21.2

10 Los datos anteriores indican que el grado de liberación de los materiales atrapados a partir de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención está regulado por la fuerza iónica real del medio de disolución. Cuando este biomaterial de polímero/surfactante/ciclodextrina cargado con testosterona se aplica a sistemas biológicos, la liberación del esteroide atrapado es iniciada por la concentración de cationes del tejido circundante. El desensamblaje de la matriz supramolecular por parte de los cationes presentes será seguido por  
 15 la liberación de la testosterona atrapada a partir de la forma complejada de gCD, asegurando una liberación sostenida de la testosterona.

**Ejemplo 21:** Formación *in situ* de biomateriales insolubles cargados con prostaglandina E<sub>2</sub> mediante dos inyecciones consecutivas.

20 5 g de g-ciclodextrina y 1 g de ácido hialurónico se disuelven en 100 ml de agua desionizada estéril para inyección. 2 ml de esta solución densa se llenan en una jeringa de inyección.

Se hace otra solución disolviendo 1 mg de prostaglandina E<sub>2</sub> en 10 ml de surfactante Luviquat Mono CP al 30%. 0.5 ml de esta solución de prostaglandina se transfieren a una jeringa de inyección. Después de inyecciones subcutáneas consecutivas a ratas el biomaterial cargado con el fármaco se forma *in situ*, y se asegura así una liberación sostenida de prostaglandina.

25 Cualquier tipo de composiciones descritas en los ejemplos 1 – 15 pueden ser aplicadas como inyecciones consecutivas dando como resultado la formación *in situ* de matrices insolubles adecuadas para usos biomédicos y otros.

**Ejemplo 22:** Preparación de una matriz polimérica de ácido hialurónico/surfactante/fosfolípidos/gama-ciclodextrina

30 Se prepararon 100 ml de volumen de solución disolviendo 5 g de gama-ciclodextrina y 1 g de ácido hialurónico en agua desionizada. La solución aparece como un líquido viscoso ligeramente turbio sin partículas sólidas.

35 Se agitaron 5 ml de solución de cloruro de benzalconio acuoso al 5% con 0.3 g de fosfatidil colina de yema de huevo a 40°C para obtener una emulsión homogénea. Se hicieron reaccionar 10 gramos de la solución anterior de ácido hialurónico-ciclodextrina con 5 ml de la emulsión de fosfatidil colina/cloruro de benzalconio a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 10 minutos de agitación se obtuvo un material polimérico insoluble en agua ligeramente amarillo. El polímero fue filtrado, lavado con 5 ml de agua desionizada y secado al vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> hasta peso constante.

Rendimiento: 0.62g (54%) de un sólido gomoso.

La composición del material polimérico de acuerdo con el ejemplo 22 contenía aproximadamente 20% de ácido hialurónico, 40% de gama-ciclodextrina, 25% de fosfolípido y 8% de cloruro de benzalconio.

**Ejemplo 23:** Preparación de una matriz polimérica de ácido algínico/surfactante/fosfolípidos/gama-ciclodextrina

5 5 ml de solución acuosa al 5% de cloruro de benzalconio se agitaron con 0.3 g de fosfatidil colina de yema de huevo a 40°C para obtener una emulsión homogénea. Se mezclaron 10 gramos de una solución que contenía ácido algínico al 1% y gama ciclodextrina al 5% con 5 ml de emulsión de fosfatidil colina/cloruro de benzalconio a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 15 minutos de mezcla intensa se formó un precipitado polimérico ligeramente amarillo. El precipitado fue filtrado y lavado con 5 ml de agua. Después de secar hasta peso constante se obtuvieron 0.55 g de una goma sólida elástica.

10 **Ejemplo 24:** Una lámina para recubrimiento de heridas hecha de matriz polimérica de acuerdo con la presente invención

15 El biomaterial polimérico fue preparado de acuerdo con el ejemplo 1. El producto húmedo fue aislado por filtración y lavado 3 veces con 500 ml de agua desionizada. El producto húmedo lavado fue dispuesto sobre una superficie de vidrio húmeda en una capa de aproximadamente 1 mm de espesor y se sumergió en acetona fría (aproximadamente 5°C). Después de aproximadamente 30 minutos de inmersión en acetona el producto se convirtió en una lámina similar a papel sólida blanca deshidratada. Después de este proceso de secado la acetona fue eliminada por secado subsecuente al vacío. El producto puede ser rehumidificado en agua estéril a la vez que se convierte de nuevo en un polímero viscoelástico y puede ser aplicado como una lámina para cubrimiento de heridas para acelerar el proceso de curación de heridas.

20 **Ejemplo 25:** Preparación antibiótica para heridas/película de recubrimiento compuesto de matriz polimérica de acuerdo con la presente invención.

25 Se preparó una película mucoadhesiva que contiene antibiótico haciendo reaccionar 100 ml de la solución de ácido hialurónico al 1% que contiene 5 g de gama ciclodextrina con 50 ml de solución de Luviquat Mono CP al 30% que contiene 1 g de ciprofloxacina disuelta. Después de mezclar las dos soluciones anteriores se formó un precipitado blanco que fue eliminado por filtración. La matriz polimérica blanca fue lavada con 50 ml de agua y dispuesta en forma de una capa de 1 mm de espesor. La capa húmeda fue secada al vacío hasta peso constante. Rendimiento: 10 g de lámina polimérica elástica blanca, que contiene 7.8% de ciprofloxacina. Después de esterilización la rehumectación de la lámina polimérica en agua estéril dio una película húmeda viscoelástica útil para cubrir superficies de piel quemada o heridas.

30 **Ejemplo 26:** Matriz polimérica conductora que contiene yodo atrapado.

35 Se preparó una fibra polimérica con conductividad eléctrica haciendo reaccionar 100 ml de solución de ácido hialurónico que contiene 5 g de gama-ciclodextrina con 50 ml de solución de Luviquat Mono CP al 30% que contiene 1 g de yodo elemental disuelto. Después de mezclar las dos soluciones anteriores se formó un precipitado pardo amarillento que fue separado por filtración. La matriz polimérica fue lavada con 50 ml de agua y estirada en fibras de aproximadamente 1 o 2 mm de diámetro. Las fibras húmedas fueron secadas por inmersión en acetona fría (10°C) y luego fueron secadas al vacío. Rendimiento: láminas de fibras poliméricas elásticas de color marrón que contenían aproximadamente 8% de yodo elemental por peso. Se encontró que la fibra polimérica era conductora de la electricidad. La conductividad se encontró diferente en diferentes direcciones, siendo la conductividad axial en la dirección del estiramiento mucho más alta que la de la transversal. La estructura altamente ordenada de este ensamblaje supramolecular permite la conductancia eléctrica incluso en matrices poliméricas sin yodo.

40 **Ejemplo 27:** Lámina para recubrimiento para curación de heridas que contiene alantoina compuesta de material polimérico de acuerdo con la presente invención.

45 Una película mucoadhesiva que contiene alantoina fue preparada haciendo reaccionar 100 ml de solución acuosa que contiene 1 g de ácido hialurónico y 5 g de  $\alpha$ -ciclodextrina con 25 ml de solución de Luviquat Mono CP al 30% que contiene 2 g de alantoina disuelta. Después de hacer reaccionar las dos soluciones anteriores se formó un precipitado blanco. El precipitado polimérico fue eliminado por filtración y lavado con 25 ml de agua. El producto húmedo fue dispuesto en una capa homogénea de 1 mm de espesor. La capa húmeda fue secada al vacío hasta peso constante. Rendimiento: 7.7 g de lámina polimérica blanca. Después de la esterilización y rehumectación de esta lámina polimérica en agua estéril se obtuvo una película viscoelástica útil para cubrimiento de heridas para ayudar en el proceso de curación.

**Ejemplo 28:** Una sutura quirúrgica compuesta de matriz polimérica de acuerdo con la presente invención.

Se hizo reaccionar una solución que contienen ácido hialurónico y gama-ciclodextrina de acuerdo con el esquema de reacción descrito en el ejemplo 1, con solución de Luviquat Mono CP que contenía 2% de glicerina. Después de que la reacción se termino, la matriz polimérica húmeda resultante fue lavada con agua desionizada y luego se hizo una sutura estirando y enrollando el polímero húmedo en una sutura de aproximadamente 0.2 mm de espesor. La sutura fue sumergida inmediatamente en acetona para deshidratar y obtener hebras elásticas secas.

Las hebras resultantes pueden ser utilizadas para cierres quirúrgicos de heridas. Estas suturas biodegradables también pueden ser empleadas como implantes después de que son cargadas con ingredientes farmacéuticos activos apropiados.

**Ejemplo 29:** Degradación enzimática in vitro de materiales poliméricos preparados de acuerdo con la presente invención.

La degradación del ácido hialurónico incorporado en las matrices poliméricas de acuerdo con la presente invención se probó en solución reguladora de fosfato de pH 6.5 con la enzima hialuronidasa después de un tiempo de incubación de 42 horas, utilizando un sustrato de ácido hialurónico no atrapado como control para comparación. La mezcla de reacción después de detener la actividad de la enzima fue evaluada por electroforesis capilar en zona. Los electroferogramas muestran que el ácido hialurónico efectivamente es liberado de la matriz polimérica y es degradado por la enzima hialuronidasa. La matriz de ácido hialurónico/Luviquat Mono CP/gama-ciclodextrina de acuerdo con el ejemplo 1 se encuentra como degradable con la enzima, pero con una velocidad de reacción más lenta. La distribución de los productos de degradación fue similar a la del ácido hialurónico de control, digerido por la enzima hialuronidasa.

**Ejemplo 30:** El destino de una matriz polimérica implantada de acuerdo con la presente invención en ratas.

Se llevaron a cabo dos estudios con animales. En el primero como experimento de orientación 3 ratas machos Whistar (peso corporal promedio de 400g cada una) fueron tratadas con dosis muy altas (1 g, 2 g y 4 g) de la matriz polimérica de acuerdo con el ejemplo 1.

El sitio de los implantes sobre los animales fue reabierto después de dos y tres semanas respectivamente. El tejido circundante de los materiales poliméricos implantados se evaluó visual y microscópicamente. Tanto en el caso de los implantes de 1 g como de 4 g el tejido alrededor de los implantes se encontró inflamado, además, un incremento significativo en el número de leucocitos indicó el estado de inflamación de los animales tratados. Sin embargo, la inflamación encontrada era ligera, ninguno de los animales tratados mostró toxicidad sistémica, cada uno sobrevivió bien, a pesar de las dosis extremadamente altas aplicadas. Tres meses después de la implantación las ratas que recibieron implantes de 2 g estaban aún en perfecta condición.

El análisis por HPLC de las muestras de tejido/líquidos de lavado extraídas del sitio de implante después de 2 semanas, mostraron que no habían trazas de ácido hialurónico ni de gama ciclodextrina y de surfactante que pudieran ser detectadas. Esto prueba indirectamente que la matriz polimérica de acuerdo con el ejemplo 1 se elimina completamente después del implante subcutáneo al cabo de semanas, incluso cuando se administra en altas dosis (¡4 g por 400 gramos de rata!) siendo así biodegradable.

**Ejemplo 31:** Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la invención que comprende Carbopol®9880 NF como polímero aniónico y Luviquat® Mono CP como surfactante.

25 g de gama-ciclodextrina (gCD) 5 g de Carbopol®9880 NF se disuelven en 470 g de agua desionizada a temperatura ambiente (25°C), dando como resultado una solución ligeramente turbia. A esta solución se agregan 17 ml de solución Luviquat® Mono CP que contiene dihidrógeno fosfato de cetil-dimetil-(2-hidroxi-etil)-amonio al 30% (5.1 g) con agitación lenta. Inmediatamente se forma un precipitado blanco que forma un cuerpo similar a la goma elástico al cabo de 15 minutos. El cuerpo polimérico húmedo aislado fue lavado tres veces con 100 ml de agua desionizada y secado.

Rendimiento: 9.8 g de material polimérico blanco vidrioso.

La composición del precipitado preparado de acuerdo con el ejemplo 31.

Composición (%)		
Carbopol®9880 NF	Gama - CD	Luviquat®Mono CP
Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 46

Este tipo de matriz polimérica tiene una cantidad indetectable de contenido de gama-CD y se encontró que era un semisólido rígido sin propiedades viscoelásticas.

- 5 La curva de DSC del material registrado en la atmósfera de N<sub>2</sub> muestra tres pasos de flujo de calor endotérmico junto con pérdida de masa. Las pérdidas de masa son 17.7% en el rango de hasta 250°C, y 25.6% hasta 300°C.

**Ejemplo 32:** Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la invención que comprende Carbopol®9880 NF como polímero aniónico y cloruro de benzalconio como surfactante.

Solución No. 1: 5 g de gama-CD y 1 g de Carbopol®9880 NF se disuelven en 94 g de agua desionizada dando como resultado una solución ligeramente turbia.

- 10 Solución No. 2: 8 ml de solución al 50% en peso de cloruro de benzalconio (BAC).

- Procedimiento: La solución No. 2 se agrega a la solución No. 1 en agitación a 25°C. Al mezclar las dos soluciones se forma un precipitado blanco. Durante aproximadamente 30 minutos de tiempo de reacción no se forma cuerpo y solamente se obtiene un precipitado esponjoso blanco. La mezcla de reacción se coloca entonces en un refrigerador (5°C) durante 12 horas y se forma un gel denso. Después de la dilución de este gel con 4000 ml de aguas desionizada se deposita un material polimérico insoluble blanco. El precipitado se filtra y se lava cinco veces con 200 ml de agua. Se obtienen 5.1 g de un material similar a la goma, blanco, elástico. Las propiedades mecánicas de este material son completamente diferentes de las del material preparado de manera análoga con base en ácido hialurónico. El cuerpo polimérico muestra alta elasticidad y resistencia contra fuerzas externas. Mantiene su forma contra cualquier intervención física debido a sus considerables propiedades resilientes. El material no contiene gama-ciclodextrina como se muestra en la siguiente tabla.
- 15
- 20

Composición del precipitado preparado de acuerdo con el ejemplo 32.

% Composición		
Carbopol®9880 NF	Gama - CD	BAC
Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 46

**Ejemplo 33:** Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la invención que comprende Carbómero de Pionier®NP37N sodio como polímero aniónico y Luviquat® Mono CP como surfactante.

- 25 25 g de gama-ciclodextrina (gCD) y 2.5 g de Carbómero Plonfer®NP 37N sodio se disuelven en 470 g de agua desionizada a temperatura ambiente (25°C), dando como resultado una solución ligeramente turbia. A esta solución se agregan 9 ml de solución de Luviquat®Mono CP que contiene dihidrógeno fosfato de cetil-dimetil-(2-hidroxi-etil)-amonio al 30% (2.7 g) durante agitación lenta. Inmediatamente se forma un precipitado blanco el cual forma un cuerpo similar a la goma elástico al cabo de 15 minutos adicionales. El cuerpo polimérico húmedo se lava tres veces con 80 ml de agua desionizada y se seca.
- 30

Rendimiento: 3.3 g de un material polimérico vidrioso blanco.

Composición del precipitado preparado de acuerdo el ejemplo 33.

Composición (%)		
Carbopol®9880 NF	Gama - CD	Luviquat®Mono CP
Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 50

**Ejemplo 34:** Tolerancia de una matriz polimérica palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD en ratones después de implantación subcutánea.

5 La matriz polimérica de palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD se preparo bajo condiciones estériles y comprende 53% de palmitoil-L carnitina, 40% de ácido hialurónico y 2% de gama-ciclodextrina.

10 Los animales de prueba son ratones hembra NMRI de un peso corporal promedio de 25 gramos. Los animales reciben 40 mg de está matriz en el lado dorsal del cuello como un implante mediante una intervención quirúrgica menor. Hay también dos tipos de grupos de "control positivo": un grupo de animales es expuesto a una "pseudo cirugía" sin recibir implantes, y el otro grupo recibe 40 mg de implantes poliméricos de ácido poli-L-láctico. Después de colocar y fijar los implantes, el estatus general y el recuento de leucocitos de los animales de prueba se registran de manera continua. En diferentes intervalos de tiempo los sitios de implantes son reabiertos y verificados en cuanto a algún tipo de irritación local eventual y/o inflamación causada por los implantes. Además, la biodegradación de la matriz polimérica se evalúa mediante inspección visual por microscopia lumínica y el tejido circundante de los animales de prueba alrededor de los implantes es evaluado histológicamente.

15 Resultados: Los resultados de el número de leucocitos totales de los animales tratados y de control como función del tiempo después de recibir los implantes se resumen en la siguiente tabla.

El recuento de leucocitos en los ratones de control y en los tratados después de recibir 40 mg de los implantes de ácido poli-L-láctico y palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD.

	Recuento total de leucocitos (x10 <sup>6</sup> )				
	Día 1	Día 2	Día 4	Día 8	Día 21
Control	6.3	4.6	6.2	4.5	6.4
Pseudo cirugía	8.1	5.5	6.6	4.6	3.9
PLA*	7.4	5.7	6.2	3.8	4.4
PLC/HA/gCD**	6.2	4.4	6.5	3.9	3.2
*Implante de control de ácido poli-L-láctico					
**Matriz de palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-ciclodextrina					

20 Los datos anteriores indican que sustancialmente no hay inflamación detectable causada por la matriz polimérica de acuerdo con la presente invención. Tampoco se encuentra una diferencia significativa entre los animales de control y los tratados en términos de recuento de leucocitos después de la intervención quirúrgica.

25 Después de reabrir los sitios del implante, no se encuentra visualmente irritación o inflamación local observable. Las muestras de tejidos tomados de la vecindad inmediata de los implantes no muestran signos histológicos de inflamación después de una evaluación histoquímica/microscópica. Estas observaciones con datos analíticos de la sangre indican que un implante subcutáneo de la matriz polimérica basada en palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD de 1.6 g/kg de peso corporal ( para un humano está cerca de 110 g/persona) no produce irritación o ningún problema de toxicidad durante el periodo de observación de 21 días. Además, se encuentra

que en ratones el tiempo de eliminación promedio (tiempo hasta que el implante desaparece físicamente) de la matriz polimérica implantada está entre tres semanas y un mes.

**REIVINDICACIONES**

1. Un precipitado que comprende al menos un componente polimérico aniónico el cual es como tal soluble en agua y un componente anfifílico tipo amonio que comprende un surfactante catiónico, precipitado que es obtenible mediante un proceso que incluye las siguientes etapas:

- 5           1. poner en contacto al componente polimérico aniónico y un componente de ciclodextrina en un medio acuoso, y
2. agregar a la mezcla obtenida en la etapa 1 dicho componente anfifílico tipo amonio,
- en donde dichos componentes están presentes en cantidades efectivas para formar dicho precipitado.

10           2. Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente dicho componente de ciclodextrina.

3. Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende adicionalmente uno o más componentes adicionales diferentes ha dicho componente de ciclodextrina los cuales se agregan en el curso de las etapas 1 y/o 2 de dicho proceso.

15           4. Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 3 en donde dicho uno o más otros componentes se selecciona de agentes farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes, agentes de diagnóstico, enzimas y alimentos.

20           5. Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente polimérico aniónico es un miembro del grupo que consiste de ácido hialurónico, carboximetil celulosa, carboximetil almidón, ácido algínico, componentes poliméricos tipo ácido poliacrílico, pectina, goma de xantano, goma de tragacanto, una sal soluble en agua de uno de dichos componentes y una mezcla de dos o más dichos miembros.

25           6. Un precipitado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho componente anfifílico tipo amonio se selecciona del grupo consistente de cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de cetil-piridinio, bromuro de cetiltrimetil amonio, dihidrógeno fosfato de cetildimetil-(2-hidróxietil) amonio (Luviquat® Mono CP), cocamidopropil-N,N,N-trimetil-glicina, acil carnitina, en particular palmitoil carnitina, cocil glutamato de sodio y mezclas de uno o más miembros de dicho grupo.

7. Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho componente anfifílico tipo amonio comprende un fosfolípido catiónico.

30           8. Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el fosfolípido catiónico es seleccionado de compuestos de lisofosfatidil-colina, compuestos de fosfatidil colina, esfingomielina, derivados de esfingocina y mezclas de los mismos.

9. Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el componente de ciclodextrina se selecciona de alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gama-ciclodextrina y mezclas de los mismos.

10. Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 4, en donde uno o más componentes adicionales comprende un agente farmacéuticamente activo.

35           11. Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo consistente de esteroides, prostanoides, profármacos del óxido nítrico, antihistamínicos, antibióticos, agentes citostáticos, antivirales, hormonas peptídicas, anestésicos locales, agentes antiglaucoma, agentes antiinflamatorios, antihipertensivos, agentes antiangiogénicos y combinaciones adecuadas de los mismos.

40           12. Un proceso para manufacturar un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde

- el componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y componentes adicionales comprendidos en dicho precipitado que son solubles en agua se disuelven en un medio acuoso para formar una primera composición;

- el componente anfífilo y componentes adicionales comprendidos en dicho precipitado que son insolubles en agua se mezclan con un vehículo líquido adecuado, preferiblemente un medio acuoso, para formar una segunda composición, y
  - dicha primera y segunda composición se mezclan para formar dicho precipitado.
- 5 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el precipitado es convertido a una forma deseada.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12 que incluye un tratamiento de un vehículo no líquido para recubrimiento de dicha primera composición y tratamiento subsecuente del vehículo así tratado de dicha segunda composición para formar un recubrimiento de dicho precipitado sobre dicho vehículo.
15. Una composición farmacéutica que comprende un precipitado de acuerdo con la reivindicación 10 u 11.
- 10 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, la cual es una formulación de depósito.
17. Un dispositivo médico que comprende un precipitado de acuerdo con la reivindicación 10 u 11.
18. Implante o inserto médico de acuerdo con la reivindicación 17.
19. Un kit para administrar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 a un sujeto por administración simultánea o preferiblemente consecutiva de partes de dicha composición a dicho sujeto
- 15 formando por lo tanto la composición *in situ* en el sitio de administración, kit que comprende dos o más composiciones parciales, comprendiendo cada una uno o más de los componentes de dicha composición farmacéutica, en donde los componentes previstos para formar el precipitado están presentes en dichas composiciones para administración consecutiva o simultánea en cantidades efectivas para formar el precipitado.
20. Un kit de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende
- 20 • una primera composición que comprende del componente polimérico aniónico, el componente de ciclodextrina y los componentes adicionales comprendidos en dicho precipitado los cuales son solubles en agua, disueltos en un medio acuoso; y
- una segunda composición que comprende el componente anfífilo y los componentes comprendidos en dicho precipitado los cuales son insolubles en agua, mezclados con un vehículo líquido adecuado, preferiblemente un
- 25 medio acuoso.
21. Un kit de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 ajustado a una administración subcutánea o intramuscular de la composición farmacéutica.
22. Un kit de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 ajustado para la administración de la composición farmacéutica sobre heridas, piel u otras superficies sólidas por aspersion.