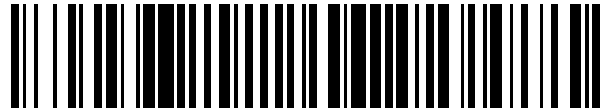


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 435**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2004 E 04768977 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1677828**

54 Título: **Material compuestos que comprende un semiconductor poroso impregnado con una sustancia orgánica**

30 Prioridad:

21.10.2003 GB 0324483

21.10.2003 GB 0324482

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

19.04.2013

73 Titular/es:

PSIMEDICA LIMITED (100.0%)

MALVERN HILLS SCIENCE PARK, GERALDINE ROAD

MALVERN, WORCESTERSHIRE, WR14 3SZ, GB

72 Inventor/es:

SAFFIE, ROGHIEH y

CANHAM, LEIGH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 401 435 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

Material compuesto que comprende un semiconductor poroso impregnado con una sustancia orgánica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un material compuesto que comprende un semiconductor poroso. Más particularmente, la presente invención se refiere a un material compuesto que comprende un semiconductor poroso impregnado con niveles elevados de una sustancia orgánica beneficiosa. También se refiere a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en métodos de tratamiento.

Antecedentes de la invención

10 Ha habido un interés considerable en la industria farmacéutica por el desarrollo de formas de dosificación que proporcionen la liberación controlada de sustancias beneficiosas a lo largo de un período de tiempo. La liberación de una sustancia activa de esta manera puede ayudar a mejorar la biodisponibilidad y asegurar que se proporcionen concentraciones apropiadas de la sustancia durante un período sostenido sin la necesidad de una dosificación repetida. A su vez, esto también ayuda a minimizar los efectos de la falta de cumplimiento del paciente, lo que es frecuentemente un problema con otras formas de administración.

15 Hablando de forma general, las formulaciones de liberación controlada se basan en sistemas de materiales poliméricos. Habitualmente, los ingredientes activos se incorporan en sistemas poliméricos y de sol-gel mediante atrapamiento durante la síntesis de la fase de la matriz. Las técnicas de microencapsulamiento para polímeros biodegradables incluyen métodos tales como el moldeo por película, el moldeo, el secado por pulverización y extrusión, dispersión en fase fundida, deposición interfacial, separación de fases mediante emulsiónamiento y evaporación del disolvente, revestimiento en suspensión por aire, revestimiento en bandeja, y polimerización in situ. Las técnicas de dispersión en fundido se describen, por ejemplo, en la patente US nº 5807574 y en la patente US nº 5665428.

25 Menos habitualmente, el ingrediente activo se carga después de que la formación de la matriz porosa está terminada. Tales sistemas portadores tienen generalmente poros de tamaño micrométrico en vez de tamaños nanométricos. La patente US nº 6.238.705, por ejemplo, describe la carga de composiciones de polímeros macroporosos empapando simplemente en una disolución del ingrediente activo, y las patentes US nº 5.665.114 y 6.521.284 describen el uso de presión para cargar los poros de prótesis implantables hechas de politetrafluoroetileno (PTFE).

30 El problema de lograr una carga elevada del ingrediente activo limita la eficacia de muchos sistemas de suministro a base de polímeros actualmente conocidos. Se han descrito diversos enfoques para superar este problema. Por ejemplo, la patente US nº 5.718.922 describe la formación de microesferas de fármaco en una dispersión de polímero/aceite con un fármaco hidrófilo suspendido en la fase oleosa, evitando el aceite el reparto durante la formación de las microesferas, de manera que se puede lograr una carga elevada de fármaco. En la patente US nº 6.379.381 se describe una técnica para cargar fármacos en una prótesis metálica porosa, tal como una endoprótesis. Aquí, el fármaco se añade en primer lugar a un primer fluido que es un disolvente para la permeación capilar elevada, después se eliminan los depósitos superficiales gruesos mediante agitación mecánica en un segundo fluido que es un no disolvente de baja permeación capilar, y finalmente la prótesis se enjuaga en un tercer fluido que es un disolvente para el fármaco pero que, una vez más, tiene una baja permeabilidad capilar.

40 El uso del semiconductor silicio en aplicaciones biológicas es conocido en la bibliografía, y se describe, por ejemplo, en el documento WO 97/06101. Aquí, se describe que ciertas formas de silicio poroso, en particular silicio mesoporoso, son reabsorbibles y se disuelven a lo largo de un período de tiempo cuando se sumergen en disolución simulada de fluido corporal.

45 Hasta la fecha, la mayoría de los estudios que se refieren a la impregnación de silicio poroso han sido en el campo de dispositivos y estructuras optoelectrónicas. Por ejemplo, se ha impregnado silicio poroso con material conductor para mejorar la eficiencia de diodos que emiten luz. Los materiales que se han incorporado en silicio poroso incluyen metales tales como níquel, cobre, hierro, plata, y oro; semiconductores tales como germanio, telururo de cadmio, seleniuro de cinc, y óxido de estaño; y polímeros tales como polipirrol, polianilina, poliestireno, y polimetacrilato de metilo (PMMA).

50 Como se explica por Herino en Properties of Porous Silicon EMIS Data Review Series, No 18, p 66 a 76 (1997), se ha demostrado difícil incorporar concentraciones elevadas de sustancia impregnada en volúmenes relativamente grandes de silicio poroso, debido al bloqueo de los poros estrechos. La deposición del material en la abertura de los poros tiende a evitar que una proporción elevada del material ocupe el sistema de poros.

55 Zangoie et al. en Thin Solid Films 313/4, p 825-830 (1998), dan a conocer la adsorción de proteínas en capas de silicio poroso oxidados delgadas. Para estimar la incorporación de proteína en el silicio poroso, se usó elipsometría espectroscópica, dando como resultado el proceso de incorporación un cambio en el índice de refracción del silicio

poroso. Se dio a conocer un porcentaje en volumen de albúmina adsorbida de 10,7% para silicio poroso al 55%. No se demostró la liberación subsiguiente de proteína.

Los estudios sobre la deposición de disoluciones de compuestos, incluyendo moléculas farmacéuticas pequeñas, péptidos, glucolípidos, e hidratos de carbono, que oscilan en tamaño desde 150 a 12.000 daltons, sobre una superficie de una muestra de silicio mesoporoso usando una técnica de desorción-ionización se dan a conocer en Wei en Nature (Vol. 399, 243-246 (1999)). Las concentraciones usadas fueron extremadamente bajas (0,001 a 10 micromolar), y no se registró la profundidad de la penetración de los analitos.

Niveles elevados de llenado de poros por germanio, otro material electrónico, se describen por Halimaoui et al en J. Appl. Phys. 78, 3428-30 (1995). Sin embargo, esto implicó el uso de deposición de vapor continua a vacío ultraelevado, una técnica que no sería adecuada para la mayoría de las aplicaciones farmacéuticas. Se ha sugerido que las propiedades de silicio poroso lo hacen útil como un vehículo para suministrar sustancias beneficiosas a un sujeto. Cuando el silicio poroso reabsorbible está asociado con una sustancia beneficiosa, por ejemplo, entonces la resorción del silicio poroso en el cuerpo puede dar como resultado la liberación de la sustancia beneficiosa, dando la posibilidad de una liberación controlada de la sustancia beneficiosa dispuesta en los poros del silicio poroso como resultado de corrosión o disolución del silicio reabsorbible. Incluidas en la bibliografía están las aplicaciones sugeridas en las que el silicio poroso está en forma de un implante impregnado con una sustancia beneficiosa (como se describe en el documento WO 99/53898), un comprimido o supositorio (véase, por ejemplo, el documento WO 01/29529), o, como alternativa, se formula en un producto en partículas asociado con una sustancia beneficiosa para inyección a través de la piel (véase el documento WO 01/76564) o para el suministro como una formulación dermatológica o pulmonar (como se describe, respectivamente, en los documentos WO 02/15863 y WO 03/011251).

Aunque se ha mencionado el potencial para usar micropartículas de silicio poroso como un vehículo de suministro para una sustancia beneficiosa, sigue siendo difícil de lograr niveles de carga elevados de la sustancia beneficiosa, especialmente cuando la sustancia beneficiosa es un compuesto orgánico.

El documento WO 03/011251, mencionado anteriormente, implica que se puede lograr un nivel deseado de carga mediante un procedimiento de incubación de silicio poroso en una disolución del agente activo (de manera que la disolución del agente activo penetre en los poros del silicio poroso mediante acción capilar) y eliminación posterior del disolvente. En la práctica, sin embargo, este método es generalmente menos adecuado para situaciones en las que se requiere que la sustancia beneficiosa se suministre a dosis elevadas.

El documento WO 99/53898 describe el deseo de ser capaces de suministrar sustancias beneficiosas por medio de un implante de silicio, pero señala que las restricciones en el tamaño físico de la carga útil farmacéutica para implante restringe su uso, en términos prácticos, para suministrar microminerales u otras sustancias que no se requieren a niveles elevados. La carga de implantes de silicio poroso con diversos metales o compuestos de metales mediante un método que implica fundir una sal del metal sobre la superficie de una muestra de silicio poroso está demostrada, pero se sugiere que tal método no sería aplicable en el caso de moléculas farmacéuticas orgánicas grandes, ya que sería de esperar que se produjera degradación térmica cuando tiene lugar la fusión. Por lo tanto, no habría ninguna motivación para fijarse en el método del documento WO 99/53898 para el suministro de dosis elevadas de compuestos orgánicos beneficiosos.

La combinación de micropartículas de silicio con un agente citotóxico tal como 5-fluorouracilo se menciona en el documento WO 02/067998, pero no hay descripción de niveles de carga elevados. Además, aunque se explican muchas maneras posibles de asociar el agente citotóxico con las micropartículas, no se sugiere qué métodos que implican calentamiento serían apropiados.

Las partículas de silicio poroso impregnadas con seroalbúmina humana que muestran niveles elevados de hasta 2,6 mg de proteína por mg de silicio poroso se describen en Journal of Colloid and Interface Science, 2003, vol. 200(1), 40-47. Las partículas de silicio poroso impregnadas con insulina y diversos niveles de potenciador de la permeación se describen en Pharmaceutical Research, 2003, 20(1), 110-116.

Todavía existe una necesidad continuada de desarrollo de formas de dosificación mejoradas para la liberación controlada de sustancias orgánicas beneficiosas, especialmente para uso en situaciones en las que se requiere que la sustancia orgánica sea suministrada a dosis elevadas.

Sumario de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que el silicio poroso se puede cargar con niveles elevados de sustancia orgánica beneficiosa sustancialmente a lo largo de todo el material poroso sin que la sustancia orgánica se degrade significativamente, produciendo de ese modo la posibilidad de que se puedan suministrar dosis elevadas de sustancia orgánica beneficiosa a lo largo de un período de tiempo y de una manera controlada. Los materiales compuestos que comprenden semiconductor poroso impregnado con una carga elevada sustancial y uniformemente distribuida de sustancia orgánica beneficiosa se pueden formular por lo tanto de manera adecuada como implantes farmacéuticos para la liberación controlada, o más particularmente se pueden preparar inesperadamente de forma ventajosa en forma de micropartículas y se pueden inyectar en el sitio diana usando una aguja fina.

Por lo tanto, según un primer aspecto, la presente invención proporciona un material compuesto que comprende un semiconductor poroso impregnado con al menos una sustancia orgánica beneficiosa hasta una profundidad de poro desde la superficie del semiconductor de al menos 50 micrómetros, en el que la sustancia orgánica beneficiosa está presente en una cantidad de al menos 15% en peso, basado en el peso del material.

5 Según otros aspectos, también se proporciona el uso de tal material en terapia, y una composición farmacéutica para el suministro de una sustancia orgánica beneficiosa a un paciente, que comprende tal material.

Un material compuesto según la invención se puede preparar mediante un método que comprende las etapas de:

i) poner en contacto la sustancia orgánica beneficiosa con el semiconductor poroso; y

10 ii) permitir que la sustancia orgánica beneficiosa impregne el semiconductor poroso, llevándose a cabo la impregnación a una temperatura que es o está por encima de punto de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa.

Otro método para preparar un material compuesto según la invención comprende las etapas de:

i) disolver la sustancia orgánica beneficiosa en un disolvente para la sustancia orgánica beneficiosa;

ii) poner en contacto la disolución de la parte (i) con el semiconductor poroso; y

15 iii) permitir que la sustancia beneficiosa impregne el semiconductor poroso, llevándose a cabo la impregnación a una temperatura en el intervalo de 40°C a 200°C.

20 Por medio de la invención, se proporcionan materiales semiconductores porosos compuestos con una carga elevada de sustancia orgánica distribuida con elevada uniformidad a lo largo de sustancialmente todo el material poroso. El método para introducir la sustancia porosa en el semiconductor poroso permite que una proporción elevada de la sustancia beneficiosa ocupe el volumen de los poros, y de este modo los materiales resultantes tienen una baja porosidad (debido al llenado elevado de los poros).

25 El uso de materiales compuestos que tienen una carga elevada de sustancia orgánica beneficiosa con un nivel elevado de llenado de poros para preparar composiciones farmacéuticas es ventajoso en términos comerciales, ya que significa que se requieren menos materias primas; no sólo es posible administrar la composición un menor número de veces a fin de suministrar la dosis deseada de sustancia beneficiosa, sino también los niveles de llenado elevado de los poros significa que se puede lograr una carga elevada gastándose muy poca sustancia beneficiosa.

30 De forma particularmente ventajosa, los materiales semiconductores porosos compuestos según la presente invención se pueden usar para suministrar dosis elevadas de compuestos orgánicos hidrófobos o muy poco solubles en agua. La velocidad de disolución del fármaco en fluidos corporales acuosos tras la administración afecta a la biodisponibilidad del fármaco, y de este modo los compuestos que tienen baja solubilidad acuosa tienden a ser muy poco biodisponibles tras la administración, conduciendo a dificultades para lograr rápidamente niveles farmacéuticos terapéuticamente eficaces. Esto representa un problema significativo en el desarrollo de composiciones farmacéuticas que contienen tales ingredientes activos. Sin embargo, proporcionando la sustancia orgánica beneficiosa en forma de matriz porosa según la presente invención, el área superficial de la sustancia orgánica disponible para estar en contacto con los medios acuosos en el sitio de administración o sitio de absorción se maximiza, potenciando de ese modo su velocidad de disolución y por tanto la biodisponibilidad.

Descripción detallada de la invención

35 Como se usa aquí, la expresión "sustancia beneficiosa" se refiere a cualquier sustancia orgánica usada en terapia o diagnóstico que tiene un efecto beneficioso global en el paciente al que se administra. Se incluyen en esta expresión las sustancias que pueden ser tóxicas, en cierto grado, para el paciente, con la condición de que el efecto global en el paciente sea beneficioso; por ejemplo, la sustancia puede ser una toxina o puede ser tóxica a células indeseables, o puede interferir con un proceso fisiológico indeseable pero todavía se puede considerar globalmente "beneficiosa".

Por "orgánica" se quiere decir que la sustancia beneficiosa comprende moléculas que tienen una cadena de átomos de carbono.

45 El término "paciente" significa un ser humano o animal, al que se va a administrar la sustancia beneficiosa.

El semiconductor poroso puede estar de forma adecuada dopado o sin dopar. Los semiconductores adecuados para uso según la invención incluyen carburo de silicio, nitruro de silicio y germanio, pero preferiblemente el semiconductor es silicio.

50 El silicio poroso se puede clasificar dependiendo de la naturaleza de la porosidad (la porosidad es el contenido de espacio vacío fraccional en volumen). El silicio microporoso tiene un tamaño medio de poros menor que 2 nm, el silicio mesoporoso tiene un tamaño medio de poros entre 2 y 50 nm, y el silicio macroporoso contiene poros que tienen un diámetro mayor que 50 nm. Como se describe en el documento WO 97/06101, mencionado anteriormente,

- 5 se ha encontrado que ciertas formas de silicio poroso son reabsorbibles. "Reabsorbible" se refiere a un material que se disolverá a temperaturas fisiológicas normales ($37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) en fluido corporal simulado a lo largo de un período de tiempo, por ejemplo hasta 8 semanas, y generalmente menos de 2 semanas. El fluido corporal simulado puede comprender una disolución de sales de grado reactivo en agua desionizada, de manera que la concentración iónica refleja la encontrada en plasma humano, o, como alternativa, puede comprender un fluido sinovial, sudor u otros fluidos corporales simulados.
- El silicio poroso puede comprender silicio poroso parcialmente oxidado, esto es, silicio poroso que se ha oxidado de manera que parte del silicio poroso permanece completamente sin oxidar.
- 10 Para uso según la presente invención, el silicio poroso puede ser microporoso, mesoporoso o macroporoso. Se apreciará que la naturaleza de la porosidad del silicio poroso usado según la invención dependerá del modo pretendido de suministro y del tamaño y propiedades de la sustancia orgánica beneficiosa con la que se carga, entre otros, pero preferiblemente el silicio poroso es mesoporoso.
- Preferiblemente, el silicio poroso para uso según la invención tiene una porosidad antes de la carga de entre 1% y 99%, preferiblemente entre 20% y 90%, especialmente entre 40% y 90%.
- 15 El silicio poroso comprende preferiblemente silicio poroso reabsorbible.
- Para una distribución de tamaño de esqueleto de silicio dada, cuanto mayor es la porosidad del silicio poroso, más rápido se reabsorbe. Dependiendo de la elección del tamaño de poros, de la densidad de los poros y del volumen total de poro a esqueleto en el silicio poroso, por lo tanto, es posible producir composiciones que se pueden reabsorber más rápidamente o más lentamente, según se requiera.
- 20 El silicio puede ser silicio puro, o puede estar dopado, por ejemplo con boro. Las obleas de silicio se clasifican dependiendo del nivel de dopaje con p- o p+, teniendo las obleas p- niveles relativamente bajos de dopaje de boro, y teniendo las obleas p+ mayores niveles de dopaje de boro (con resistividades del orden de $0,005 \text{ ohm.cm}^{-1}$). En la presente invención, el silicio usado deriva preferiblemente de silicio p+.
- 25 El semiconductor poroso para uso según la invención puede comprender una única muestra de silicio poroso (en la que cualquier parte del silicio poroso es sustancialmente integral con las partes restantes de la muestra), de un grosor adecuado entre 100 nm y 1 mm, preferiblemente entre 1 micrómetro y 750 micrómetros.
- Como alternativa, el semiconductor poroso puede estar en forma de partículas, que comprende al menos una partícula de semiconductor poroso. Preferiblemente, la composición según la invención comprende una multiplicidad de partículas de semiconductor poroso que tienen un tamaño medio de partículas entre 100 nm y 10 micrómetros, preferiblemente 500 nm y 2 micrómetros. La multiplicidad de las partículas de semiconductor poroso comprende preferiblemente una multiplicidad de partículas que tiene la misma forma, y más preferiblemente también el mismo volumen entre sí. Las partículas son preferiblemente cada una sustancialmente simétricas, y pueden ser sustancialmente ovales, esféricas o en forma de microagujas.
- 30 Las partículas de silicio poroso para uso en la invención se pueden preparar mediante un número de técnicas conocidas. Por ejemplo, una oblea de silicio de cristal único se puede hacer porosa mediante anodización, por ejemplo usando HF y un potencial eléctrico. Como alternativa, las micropartículas derivadas de materia prima policristalina se pueden fabricar mediante un procedimiento de dos etapas, moliendo en primer lugar por chorro el tamaño de las partículas desde unos pocos milímetros hasta un lote de tamaño micrométrico uniforme, seguido del grabado con mordiente mediante métodos establecidos.
- 35 Se apreciará que el semiconductor poroso se puede formar en un implante implantable, o se puede obtener en forma de partículas antes o después de cargarlo con la sustancia beneficiosa.
- La sustancia orgánica beneficiosa para uso según la invención puede ser cualquier compuesto orgánico farmacéutico o diagnósticamente útil que tiene un efecto beneficioso cuando se administra a un paciente. Típicamente, la sustancia orgánica beneficiosa es un compuesto orgánico que tiene una cadena principal de átomos de carbono que comprende al menos 5 átomos de carbono, preferiblemente al menos 10 átomos de carbono, y se puede seleccionar adecuadamente de uno o más compuestos farmacéuticos o materiales biológicos tales como anticuerpos, péptidos y constructos genéticos. Los ejemplos particulares incluyen antidepresivos, agentes antiinflamatorios, anestésicos, antihelmínticos, antioxidantes y compuestos contra el cáncer, incluyendo compuestos citotóxicos tales como agentes alquilantes, anticuerpos citotóxicos, antimetabolitos, alcaloides y reguladores hormonales.
- 40 Como se explica anteriormente, se ha encontrado que las composiciones según la invención se pueden usar ventajosamente para suministrar dosis elevadas de compuestos con mala solubilidad y baja biodisponibilidad.
- 45 De este modo, según una realización preferida, la sustancia orgánica es un compuesto farmacéutico de baja solubilidad acuosa, es decir, tiene una solubilidad no mayor que 10 mg/ml en medios acuosos a temperaturas fisiológicas normales e intervalo de pH 1-7. Las clases de fármaco con ejemplos que caen en esta categoría incluyen
- 50
- 55

antihipertensivos, agentes contra la ansiedad, agentes contra el cáncer, agentes contra la coagulación, anticonvulsivos, agentes hipoglucémicos, descongestivos, antihistaminas, antitumorales, antineoplásicos, betabloqueantes, antiinflamatorios, agentes antipsicóticos, potenciadores cognitivos, agentes hipocolesterolémicos, agentes antiateroscleróticos, agentes contra la obesidad, agentes contra trastornos autoinmunitarios, agentes contra la impotencia, agentes antibacterianos y antifúngico, agentes hipnóticos, agentes anti-parkinsonianos, agentes contra la enfermedad de Alzheimer, antibióticos, antidepresivos, agentes antivirales, inhibidores de glucógeno fosforilasa, e inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol.

Se pueden lograr niveles elevados de carga de sustancia orgánica beneficiosa llevando a cabo la impregnación a una temperatura elevada, particularmente a una temperatura que es o está por encima de la temperatura de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa. Se apreciará que a fin de minimizar la posibilidad de que se pueda producir degradación térmica, es preferible por lo tanto que la sustancia beneficiosa tenga un bajo punto de fusión.

En consecuencia, en otra realización, la sustancia orgánica beneficiosa es adecuadamente un compuesto farmacéutico que tiene un punto de fusión por debajo de 300°C, más preferiblemente por debajo de 200°C, incluso más preferiblemente por debajo de 100°C. Los ejemplos incluyen pilocarpina (p.f. 34°C), efedrina (p.f. 38-43°C), ciclofosfamida (p.f. 49-53°C), procaína (p.f. 61°C), clorambucilo (p.f. 64-69°C), lignocaína (p.f. 66-69°C), ibuprofeno (p.f. 75-78°C), plumbagina (p.f. 78-79°C), flurazepam (p.f. 77-82°C), fentanil histamina (p.f. 83-84°C), busulfán (p.f. 114°C), ácido láurico (p.f. 44°C), amitriptilina HCl (p.f. 198-200°C), rifampicina (p.f. 183-188°C), acetato de medroxiprogesterona (p.f. 271°C), paclitaxel (p.f. 216-217°C), levamisol (p.f. 227-233°C) y dexametasona (p.f. 250-253°C).

Sustancias orgánicas beneficiosas particulares para uso según la presente invención incluyen clorambucilo, amitriptilina, ibuprofeno, procaína, levamisol, plumbagina, ciclofosfamida, busulfán, dexametasona, ácido láurico, rifampicina, acetato de medroxiprogesterona, y paclitaxel. En una realización particularmente preferida, la sustancia orgánica beneficiosa es clorambucilo o paclitaxel.

Por supuesto, se apreciará que el semiconductor poroso puede tener más de una sustancia orgánica beneficiosa incorporada en su estructura. Excepto que se indique de otro modo, la referencia a "sustancia orgánica beneficiosa" se debería entender por lo tanto en consecuencia.

En los materiales compuestos según la invención, el semiconductor poroso se impregna con al menos 15% en peso de sustancia orgánica beneficiosa, basado en el peso de la composición. Preferiblemente, la sustancia orgánica beneficiosa está presente en una cantidad de 15% a 85% en peso, particularmente de 20% a 50% en peso, especialmente de 30% a 40% en peso, basado en el peso de la composición.

Se apreciará que los niveles elevados de carga en peso de los materiales según la invención son iguales a un porcentaje elevado en volumen de los poros en el semiconductor poroso que son ocupados por la sustancia beneficiosa. El porcentaje de la capacidad de carga máxima que está ocupada por la sustancia beneficiosa (esto es, el % del volumen total de los poros en el semiconductor poroso que está ocupado por la sustancia beneficiosa) para materiales según la invención está típicamente en el intervalo de 30% a 100%, especialmente de 50% a 90%. Para cualquier material compuesto dado, este valor se puede determinar dividiendo el volumen de la sustancia beneficiosa tomada durante la carga (equivalente a la masa de sustancia tomada dividida entre su densidad) entre el volumen de espacio vacío del semiconductor poroso antes de la carga, multiplicado por cien.

En el material compuesto según la invención, la sustancia beneficiosa está distribuida de forma sustancialmente uniforme a lo largo de los poros del material portador semiconductor, por medio de lo cual se quiere decir que el semiconductor poroso está impregnado con la sustancia orgánica beneficiosa en una cantidad de 15% a 85%, más preferiblemente de 20% a 50%, especialmente de 30% a 45% en peso (basado en el peso del material) hasta una profundidad del poro desde la superficie del material de al menos 50 micrómetros, preferiblemente al menos 100 micrómetros, especialmente al menos 150 micrómetros.

La cuantificación de la carga gruesa se puede lograr convenientemente mediante un número de métodos analíticos conocidos, incluyendo métodos gravimétricos, EDX (análisis dispersivo de energía mediante rayos X), espectroscopía de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) o espectroscopía Raman de la composición farmacéutica, o mediante espectrofotometría UV, análisis valorimétricos, HPLC, o espectroscopía de masas de la sustancia beneficiosa eluída en disolución. La cuantificación de la uniformidad de la carga se puede lograr mediante técnicas de composición que son capaces de resolución espacial, tales como EDX de sección transversal, perfil de profundidad Auger, micro-Raman y micro-FTIR.

La referencia a la superficie del material es a la superficie que separa la muestra de semiconductor poroso de sus alrededores.

En el material compuesto según la invención, la sustancia beneficiosa se incorpora y se libera desde el material portador semiconductor sin degradación significativa.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden presentar convenientemente para uso de manera convencional en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones se pueden

formular para administración de cualquier manera adecuada, típicamente en forma de un implante, adecuadamente para la introducción subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o epidérmica, o para el implante en un órgano (tal como el hígado, pulmón o riñón). Como alternativa, las composiciones según la invención se pueden formular para administración parenteral en forma de una inyección (por ejemplo, intravenosamente, intravascular, subcutánea, intramuscular o por infusión), o para administración oral.

5

Un material semiconductor poroso impregnado con al menos una sustancia orgánica beneficiosa, en el que la sustancia orgánica beneficiosa está presente en una cantidad de al menos 15% en peso basado en el material compuesto, se puede preparar mediante un método que comprende las etapas de:

i) poner en contacto la sustancia orgánica beneficiosa con el semiconductor poroso; y

10

ii) permitir que la sustancia orgánica beneficiosa impregne el semiconductor poroso, llevándose a cabo la impregnación a una temperatura que es o está por encima del punto de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa.

Preferiblemente, la impregnación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 40°C a 200°C, especialmente a una temperatura de 60°C a 130°C.

15

Esto se puede lograr mediante un método que comprende las etapas de:

i) calentar el semiconductor poroso hasta una temperatura de o por encima del punto de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa;

ii) poner en contacto la sustancia orgánica beneficiosa con el semiconductor poroso calentado, haciendo de ese modo que la sustancia orgánica beneficiosa se funda; y

20

iii) permitir que la sustancia orgánica beneficiosa fundida impregne el semiconductor poroso.

Como alternativa, la impregnación se puede producir mediante las etapas de:

i) calentar la sustancia orgánica beneficiosa hasta una temperatura de o por encima de su punto de fusión, provocando de ese modo que la sustancia orgánica beneficiosa se funda;

ii) poner en contacto la sustancia orgánica beneficiosa fundida con el semiconductor poroso; y

25

iii) permitir que la sustancia orgánica beneficiosa fundida impregne el semiconductor poroso.

En una realización todavía adicional, tanto el semiconductor poroso como la sustancia orgánica beneficiosa se pueden calentar de forma independiente hasta una temperatura de o por encima del punto de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa, y después se pueden poner en contacto juntos para permitir que se produzca la impregnación.

30

Preferiblemente, el semiconductor poroso se calienta previamente antes de la introducción de la sustancia orgánica beneficiosa. Esto ayuda a eliminar humedad fisisorbida en los poros, y esto tiene el efecto también de provocar que la matriz se expanda de manera que la sustancia beneficiosa se pueda incorporar de forma más eficaz. Convenientemente, este calentamiento previo se puede lograr calentando el semiconductor poroso hasta una temperatura en el intervalo de 100°C a 250°C durante un período de 5 a 15 minutos.

35

A fin de facilitar la impregnación del semiconductor poroso por la sustancia orgánica beneficiosa fundida, la temperatura a la que se lleva a cabo la impregnación puede ser cualquier temperatura de o por encima del punto de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa, convenientemente a una temperatura que está de 5°C a 15°C por encima del punto de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa.

40

Cuando el semiconductor poroso se ha calentado previamente para eliminar la humedad de los poros, se apreciará que puede ser necesario enfriar hasta la temperatura deseada el semiconductor poroso calentado previamente, antes de ponerlo en contacto con la sustancia orgánica beneficiosa.

El tiempo durante el cual la sustancia orgánica beneficiosa y el semiconductor poroso se mantienen en contacto juntos a temperatura elevada debería ser suficiente para permitir que se produzca la impregnación. Convenientemente, esto se realiza durante un período de 1 minuto a 2 horas, típicamente 5 minutos a 1 hora.

45

Tras la impregnación mediante la sustancia orgánica beneficiosa, el semiconductor poroso tratado se puede lavar convenientemente con un disolvente adecuado para la sustancia beneficiosa implicada, a fin de eliminar cualquier exceso de sustancia beneficiosa sobre la superficie. Se apreciará que la elección de disolvente dependerá de la sustancia orgánica beneficiosa implicada; se puede usar cualquier disolvente adecuado para la sustancia beneficiosa conocido en la técnica, o sus mezclas. Convenientemente, el disolvente es un disolvente orgánico o un disolvente orgánico acuoso, preferiblemente un alcohol, especialmente etanol o una mezcla de etanol y agua.

5 No sólo es inesperado que una técnica de carga que implica una etapa de fusión fuese exitosa para compuestos orgánicos (que sería de esperar que mostrase degradación térmica), sino también sería de esperar que la sustancia beneficiosa fundida (y por lo tanto más viscosa) tendiese a conducir al bloqueo de los poros en el semiconductor poroso, evitando que se ocupase una gran proporción del volumen de poros, y por tanto limitando los niveles de carga logrables. Por lo tanto, el hallazgo de que se pueden lograr niveles de carga elevados de la sustancia orgánica usando este método es sorprendente.

10 Se sabe que el clorambucilo es particularmente sensible a la degradación térmica, y se ha dado a conocer que tiene una energía de activación aparente para la degradación térmica (E_a) en un medio acuoso de 24,4 kcal/mol (J. Pharm Sci, 69, 1091-1094 (1980)). Esto cae en el extremo elevado del intervalo (10 a 30 kcal/mol) para la mayoría de los fármacos. Por lo tanto, es particularmente sorprendente que, en el caso de clorambucilo, un método que implica la fusión de la sustancia beneficiosa diese niveles elevados de carga sin que se produjese degradación significativa.

15 La fusión de la sustancia beneficiosa directamente sobre el semiconductor poroso calentado según el método anterior reduce el número de etapas del procedimiento implicadas, y minimiza los riesgos de introducir contaminantes indeseables. Sin embargo, a pesar de estas desventajas, se ha encontrado que puede ser beneficioso disolver la sustancia beneficiosa en un disolvente adecuado antes de ponerla en contacto con el semiconductor poroso en la etapa de impregnación, debido a que las disoluciones tienden a ser más fáciles de manipular, especialmente cuando están implicadas sólo pequeñas cantidades, conduciendo a ventajas en la procesabilidad. Este método también se puede aplicar a sustancias orgánicas beneficiosas que no se pueden calentar hasta sus temperaturas de fusión sin sufrir degradación sustancial, y a sustancias orgánicas beneficiosas en las que el material fundido es demasiado viscoso para permitir la incorporación eficiente en la estructura porosa.

Por lo tanto, según un aspecto adicional, la impregnación se lleva a cabo mediante un método que comprende las etapas de:

- 25 i) disolver la sustancia orgánica beneficiosa en un disolvente para la sustancia orgánica beneficiosa;
- ii) poner en contacto la disolución de la parte (i) con el semiconductor poroso; y
- iii) permitir que la sustancia beneficiosa impregne al semiconductor poroso, llevándose a cabo la impregnación a una temperatura en el intervalo de 40°C a 200°C.

Preferiblemente, la impregnación se lleva a cabo a una temperatura de al menos 60°C, especialmente en el intervalo de 60°C a 130°C.

30 En una realización particular, la impregnación se lleva a cabo a una temperatura que es o está por encima del punto de fusión del disolvente en el que se disuelve la sustancia orgánica beneficiosa. Por ejemplo, es adecuada una temperatura de alrededor de 90°C cuando el etanol es el disolvente.

35 En otra realización preferida, la temperatura escogida debería ser o debería estar por encima del punto de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa, con la condición de que no se produzca degradación en un grado significativo a esa temperatura.

Se prefiere particularmente que la temperatura escogida sea o esté por encima del punto de ebullición del disolvente en el que se disuelve la sustancia orgánica beneficiosa, pero también que sea o que esté por encima del punto de fusión de la sustancia orgánica beneficiosa, con la condición de que no se produzca degradación en un grado significativo a esa temperatura.

40 En este aspecto, la impregnación se puede producir mediante un método que comprende las etapas de:

- i) disolver la sustancia orgánica beneficiosa en un disolvente para la sustancia orgánica beneficiosa;
- ii) calentar el semiconductor poroso hasta la temperatura a la que se lleva a cabo la impregnación;
- iii) poner en contacto la disolución de la parte (i) con el semiconductor poroso calentado; y
- (iv) permitir que la sustancia beneficiosa impregne al semiconductor poroso.

45 Como alternativa, la impregnación se puede producir mediante las etapas de:

- i) disolver la sustancia orgánica beneficiosa en un disolvente para la sustancia orgánica beneficiosa;
- ii) calentar la disolución de la parte (i) hasta la temperatura a la que se va a llevar a cabo la impregnación;
- iii) poner en contacto la disolución calentada de la parte (ii) con el semiconductor poroso; y
- (iv) permitir que la sustancia beneficiosa impregne al semiconductor poroso.

En todavía una realización adicional, tanto el semiconductor poroso como la disolución de la sustancia orgánica beneficiosa se pueden calentar independientemente hasta la temperatura a la que se va a llevar a cabo la impregnación, y después se pueden poner en contacto juntos para permitir que se produzca la impregnación.

5 Las condiciones del procedimiento adecuadas para poner en contacto la sustancia orgánica beneficiosa y el semiconductor poroso para permitir que se produzca la impregnación son como se describen anteriormente. Se puede usar cualquier disolvente adecuado para la sustancia beneficiosa conocido en la técnica, o sus mezclas. Convenientemente, el disolvente es un disolvente orgánico o un disolvente orgánico acuoso, preferiblemente un alcohol, especialmente etanol o una mezcla de etanol y agua.

10 Preferiblemente, se pueden llevar a cabo las etapas adicionales opcionales de calentamiento previo del semiconductor poroso a fin de eliminar humedad antes de introducir la sustancia beneficiosa, y/o de lavar el semiconductor poroso tratado tras la introducción de la sustancia beneficiosa como se describe anteriormente.

15 En todavía un aspecto adicional, cuando la sustancia orgánica beneficiosa es un líquido a temperatura ambiente (tal como vitamina E, vitamina K), la impregnación se puede producir mediante las etapas de calentar la sustancia orgánica beneficiosa líquida hasta una temperatura en el intervalo de 40°C a 200°C, poner en contacto el líquido calentado con el semiconductor poroso, y permitir que la sustancia beneficiosa impregne al semiconductor poroso.

Como alternativa, la impregnación se puede producir calentando el semiconductor poroso hasta una temperatura entre 40°C y 200°C, poniendo en contacto la sustancia orgánica beneficiosa líquida con el semiconductor poroso calentado, y permitiendo que la sustancia beneficiosa impregne al semiconductor poroso.

20 En una realización adicional, tanto el semiconductor poroso como la sustancia orgánica beneficiosa líquida se calientan hasta una temperatura de entre 40°C y 200°C, después la sustancia beneficiosa líquida se pone en contacto con el semiconductor poroso, y se deja que la sustancia beneficiosa impregne al semiconductor poroso.

Preferiblemente, la impregnación del semiconductor poroso con la sustancia beneficiosa líquida se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60°C a 130°C.

25 Preferiblemente, se pueden llevar a cabo las etapas adicionales opcionales de calentar previamente el semiconductor poroso a fin de eliminar humedad antes de introducir la sustancia beneficiosa, y/o de lavar el semiconductor poroso tratado tras la introducción de la sustancia beneficiosa como se describe anteriormente.

La invención se puede ilustrar adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes, cuando se leen junto con las figuras que se acompañan, en las que:

30 La Figura 1 muestra una micrografía electrónica de barrido a lo largo de la vista en sección transversal de una membrana de silicio poroso p+ no impregnada (pSi/p+). Con referencia al grosor total de la membrana (~160 µm),

Superior se refiere a EDX situado a 1-5 µm desde el lado pulido de la membrana

Superior Central se refiere a 35-45 µm desde el lado pulido de la membrana

Centro se refiere a 75-85 µm entre el lado no pulido y el lado pulido de la membrana

Inferior Central se refiere a 35-45 µm desde el lado no pulido de la membrana

35 Inferior se refiere a EDX situado a 1-5 µm desde el lado no pulido de la membrana.

El lado pulido de la membrana se refiere a la cara muy pulida original de la oblea, antes de la porosificación.

La Figura 2 muestra el análisis de SEM-EDX para una membrana de silicio poroso p+ no impregnada. Cada espectro de EDX está etiquetado con la posición de EDX llevado a cabo en la sección transversal de la membrana como se define en la Figura 1, esto es, A (Superior), B (Superior Central), C (Centro), D (Inferior Central), E (Inferior).

40 La Figura 3 muestra el análisis de SEM-EDX para una membrana de silicio poroso p+ no impregnada cuando se calienta a 150°C durante 20 minutos con etanol que se pipetea sobre su superficie y sufre evaporación. Cada espectro de EDX está etiquetado con la posición de EDX llevado a cabo en la sección transversal de la membrana según la definición de la Figura 1.

45 La Figura 4 muestra el análisis composicional de una membrana de silicio poroso p+ impregnada con clorambucilo, como se determina mediante SEM-EDX.

La Figura 5 muestra un análisis de HPLC de clorambucilo, estándar en etanol (A), y después de la incorporación y extracción de silicio poroso (B).

Las Figuras 6 a 14 muestran el análisis composicional de una membrana de silicio poroso p+ impregnada con las siguientes sustancias orgánicas beneficiosas, según se determina mediante SEM-EDX:

Figura N°	Sustancia orgánica beneficiosa
6	Amitriptilina HCl
7	Ibuprofeno
8	Procaína
9	Levamisol HCl
10	Plumbagina
11	Ciclofosfamida
12	Busulfán
13	Dexametasona
14	Ácido láurico
15	Vitamina E
16	Vitamina K

5 La Figura 17 muestra el análisis de SEM-EDX de una membrana de silicio poroso p+ impregnada con clorambucilo. Cada espectro de EDX está etiquetado con la posición de EDX llevado a cabo en la sección transversal de la membrana según la definición de la Figura 1, esto es, A (Superior), B (Superior Central), C (Centro), D (Inferior Central), E (Inferior).

La Figura 18 muestra el análisis de SEM-EDX de una membrana de silicio poroso/p+ impregnada con paclitaxel, llevado a cabo en la sección transversal de la membrana a una profundidad de (A) 80 μm y (B) 145 μm desde la superficie del material.

10 La Figura 19 muestra los perfiles de UV obtenidos a partir de muestras eluidas en PBS de membrana de silicio poroso impregnada con paclitaxel en los días 2 (A), 13 (B) y 20 (C).

La Figura 20 muestra la gráfica obtenida para la liberación acumulativa de paclitaxel a partir de una membrana de silicio poroso impregnada, medida durante un período de 30 días.

15 La Figura 21 muestra los efectos sobre la regresión tumoral tras la inyección intratumoral de dos dosis de clorambucilo impregnado en membrana de silicio poroso (CBS). El grupo de control recibió una inyección intratumoral de 100 μl de aceite de cacahuete solamente.

La Figura 22 muestra la regresión, dependiente de la dosis, de tumor humano en ratones tras la inyección intratumoral de clorambucilo suministrado por silicio poroso (CBS). El grupo de control recibió inyección intratumoral de 100 μl de aceite de cacahuete solamente.

20 La Figura 23 muestra las gráficas obtenidas para el área de sección transversal del tumor a lo largo del tiempo en ratones tras la administración intratumoral de aceite de cacahuete (A) y silicio poroso cargado con paclitaxel (B).

Ejemplos

(a) Preparación de membranas de silicio poroso impregnadas

Los Ejemplos 1-15 más abajo ilustran la preparación de membranas de silicio poroso impregnadas con una carga elevada sustancialmente distribuida de manera uniforme de diversas sustancias orgánicas beneficiosas.

25 Las membranas porosas se prepararon y cargaron con sustancia beneficiosa según el siguiente método general:

30 Una oblea p+ de 3 pulgadas de diámetro (7,62 cm) (5-15 mili ohm cm) se hizo mesoporosa en una mezcla 50:50 en volumen de HF al 40% en peso y etanol mediante anodización a 35 mA/cm² durante 90 minutos. La densidad de corriente se incrementó entonces hasta 117 mA/cm² durante 20 segundos. Durante el enjuague con etanol subsiguiente, la película mesoporosa se despegó de la oblea de silicio masiva subyacente como una membrana completamente intacta de peso 479,6 mg, grosor 162 micrómetros y porosidad 63%. La membrana se rompió entonces en copos de peso en el intervalo 10-60 mg para estudios gravimétricos y de EDX de la incorporación de la sustancia beneficiosa.

La carga se llevó a cabo en dos membranas de silicio poroso (p+) similares.

Membrana 1

Peso = 479,60 mg

Porosidad = 62,94%

Grosor = 161,73 μm

5 Pérdida de peso anodizante = 814,75 mg

Volumen de espacio vacío total = 814,75 mg/{densidad de silicio}
 = 814,75 mg/2,33 g cm^{-3}
 = 0,3497 cm^3

Membrana 2

10 Peso = 460,06 mg

Porosidad = 64,07%

Grosor = 160,07 μm

Pérdida de peso anodizante = 820,57 mg

15 Volumen de espacio vacío total = 820,57 mg/{densidad de silicio}
 = 820,57 mg/2,33 g cm^{-3}
 = 0,3522 cm^3

El volumen de poros disponible en la membrana de silicio poroso que puede ser ocupado por el fármaco se calcula según lo siguiente:

20
$$\text{Capacidad de carga máxima} = (\text{Volumen de espacio vacío, cm}^3) \times (\text{porcentaje de pureza, \%}) \times (\text{densidad de fármaco, g cm}^{-3})$$

SEM-EDX se llevó a cabo por medio de microscopía de barrido JSM-6400 F en las muestras. A lo largo de la inspección, se usó un voltaje acelerante consistente de 5 kV a una presión de 10^{-6} mbares.

Experimento de control

25 Se llevó a cabo SEM-EDX en la membrana de silicio poroso/p+ sin cargar a lo largo de su vista en sección transversal (Figura 1). Aparte de la fuerte señal recogida para Si, no se detectó ninguna contaminación significativa. Sólo se observaron cantidades muy pequeñas de oxígeno y carbono (Figura 2). La presencia de oxígeno se pudo atribuir a la contaminación atmosférica por el aire y cierta formación de óxido nativo. Se detectaron señales de carbono muy pequeñas sobre la superficie (superior o inferior) solamente, que podrían ser debidas a la contaminación por hidrocarburos procedente del aire.

30 Un copo de membrana se calentó a 150°C durante 20 minutos y se pipeteó con cantidad suficiente de etanol para servir como el control experimental para la carga sin fármaco. No se observó cantidad significativa de carbono u oxígeno (derivable de la posible reacción entre etanol con silicio poroso), sugiriendo que el etanol (punto de ebullición (78,3°C) se evaporó completamente bajo el calor aplicado sin tener la oportunidad de reaccionar con silicio poroso (Figura 3).

1. Clorambufilo (punto de fusión 64-66°C)

35 La impregnación se llevó a cabo usando un método de fusión e impregnación directa con el calor aplicado $\sim 10^\circ\text{C}$ por encima del punto de fusión de clorambucilo a 80°C durante 25 minutos. Después de la carga del fármaco y el lavado, su peso aumentó hasta 72,92 mg, equivalente a una carga p/p de 39,19%. De este modo, el fármaco ocupó 88,4 g/densidad del fármaco del volumen de poros disponible.

40 Peso del copo sin cargar = 44,34 mg

Densidad = d_{chl} g cm^{-3}

Volumen de espacio vacío = {44,34/479,60 mg} x 814,75 mg/{densidad de silicio}

$$= 0,03233 \text{ cm}^3$$

Capacidad de carga máxima $= 0,03233 \text{ cm}^3 \times d_{chl} \text{ g cm}^{-3}$

$$= 32,33 d_{chl} \text{ mg}$$

Carga y lavado $w_1 = 71,66 \text{ mg}$

$$w_2 = 73,41 \text{ mg}$$

$$w_3 = 72,92 \text{ mg equivalente a } 39,19\% \text{ p/p}$$

% de capacidad de carga (p/v) $(72,92-44,34)/(32,33 d_{chl}) \times 100$

$$= 88,40/d_{chl}\%$$

10 El análisis composicional de la membrana impregnada, usando el método de SEM-EDX (Figura 4), reveló que la carga de clorambucilo es bastante homogénea a lo largo de la membrana, con referencia a las relaciones C/Si y Cl/Si. Se detecta clorambucilo elevado, como se prueba con C/Si ~0,35 de media. Los espectros de EDX obtenidos a partir de EDX llevado a cabo en la sección transversal de la membrana (etiquetada según la definición de la Figura 1) se muestran en la Figura 17.

15 Tras la incorporación en la membrana, el clorambucilo se extrajo y se sometió a análisis de HPLC. Se colocó una cantidad conocida del clorambucilo incorporado/silicio poroso (típicamente 10-15 mg, dependiente del nivel de incorporación) en un matraz volumétrico y se completó hasta un volumen con 100 ml de etanol, se agitó y se sometió a ultrasonidos durante 30 minutos a 30°C. A partir de esta disolución madre, se transfirieron 25 ml mediante pipeta a un matraz volumétrico de 100 ml para dar la disolución de la muestra. Antes del análisis mediante HPLC, la muestra se filtró a través de un filtro de 0,45 micrómetros.

20 Las condiciones cromatográficas usadas para este análisis fueron:

Parámetro	Condición
Fase móvil	Metanol:agua:acetonitrilo:ácido acético glacial 58:39:2,5:0,5
Columna	Waters Xterra RP 18 3,5 mm 4,6 x 100 mm
Temperatura de la columna	35°C
Temperatura de la cámara de la muestra	15°C
Volumen de inyección	20 µl
Absorbancia de UV	257 nm
Lavado de la aguja	Metanol:agua 50:50
Tiempo del experimento	10 minutos
Tiempo de retención de clorambucilo	Aproximadamente 5,0 minutos
Tipo de calibración	Usando patrones de clorambucilo externos para crear una curva de linealidad

25 Los resultados (Figura 5) demostraron que el compuesto se pudo incorporar y liberar desde el material semiconductor sin degradación significativa. Una posición sin cambio del pico dominante único marcado de clorambucilo es el indicador principal de que se ha producido degradación insignificante como resultado de la carga en y liberación subsiguiente desde el silicio poroso. Una degradación apreciable habría dado como resultado picos intensos adicionales alrededor del pico progenitor a un "tiempo de retención" de 5,2 minutos en el espectro. El gran número de picos pequeños entre 0 y 3,2 minutos de tiempo de retención no están relacionados con el clorambucilo.

2. Amitriptilina HCl (punto de fusión 198-200°C)

30 La carga se llevó a cabo colocando la disolución predisuelta de amitriptilina (en etanol) en la membrana de silicio poroso, calentada suavemente a 90°C durante 10 minutos. Después de la carga del fármaco y del lavado, su peso aumentó hasta 38,78 mg (desde 25,18 mg), que es equivalente a 35,07% p/p. De este modo, el fármaco ocupó (74,07/densidad del fármaco) % del volumen de poros disponible.

Peso del copo sin cargar = 25,18 mg

Densidad = d_{AMT} g cm⁻³

Volumen de espacio vacío = $\{25,18/479,60 \text{ mg}\} \times 814,75 \text{ mg}/\{\text{densidad de silicio}\}$
 = 0,01836 cm³

5 Capacidad de carga máxima = 0,01836 cm³ x d_{AMT} g cm⁻³
 = 18,36 d_{AMT} mg

Carga y lavado $w_1 = 38,35$ mg

$w_2 = 38,77$ mg

$w_3 = 38,78$ mg equivalente a 35,07% p/p

10 % de capacidad de carga (p/v) $\{38,78-25,18\}/\{18,36 d_{AMT}\} \times 100$
 = 74,07/ d_{AMT} %

15 El análisis composicional de la membrana impregnada, usando el método de SEM-EDX (Figura 6), muestra una carga elevada de amitriptilina, basado en las relaciones elementales de C/Si. El cloro se observa mediante EXD a lo largo de la sección transversal de la membrana, sugiriendo que el fármaco todavía es un profármaco ya que todavía está bien complejado con HCl. Sin embargo, esta complejación induce la adsorción de agua desde la humedad atmosférica, lo que provoca subsiguientemente un contenido elevado de O/Si en la estructura.

3. S-(+)-Ibuprofeno (punto de fusión 75-78°C)

20 La impregnación se llevó a cabo colocando la disolución predisuelta de ibuprofeno (en etanol) sobre la membrana bajo el calor suave aplicado a 90°C durante 20 minutos. El peso resultante de la carga dio 19,50 mg (desde 11,57 mg), equivalente a 40,67% p/p. Esto ocupó casi (89,54/densidad del fármaco) % del volumen de poros disponible.

Peso del copo sin cargar = 11,57 mg

Densidad = d_{Ibu} g cm⁻³

Volumen de espacio vacío = $\{11,57/460,06 \text{ mg}\} \times 820,57 \text{ mg}/\{\text{densidad de silicio}\}$
 = 0,0088568 cm³

25 Capacidad de carga máxima = 0,0088568 cm³ x d_{dox} g cm⁻³
 = 8,8568 d_{Ibu} mg

Carga y lavado $w_1 = 19,50$ mg equivalente a 40,67% p/p

% de capacidad de carga (p/v) $\{19,50-11,57\}/\{8,8568 d_{Ibu}\} \times 100$
 = 89,54/ d_{Ibu} %

30 El análisis composicional de la membrana impregnada, usando el método de SEM-EDX (Figura 7), muestra una carga homogénea para ibuprofeno, con la prueba clara de carbono observado a lo largo de la membrana.

4. Procaína (punto de fusión 153-156°C)

35 La impregnación se llevó a cabo colocando la procaína disuelta (en EtOH:dH₂O 1:1) sobre la membrana de silicio poroso/p+, calentada suavemente a 110°C (por encima del punto de ebullición de dH₂O) hasta que la disolución se seca durante 25 minutos. El peso resultante de la carga fue equivalente a 35,33% p/p o 71,38% p/v.

Peso del copo sin cargar = 9,70 mg

Densidad = d_{Pro} g cm⁻³

Volumen de espacio vacío = $\{9,70/460,06 \text{ mg}\} \times 820,57 \text{ mg}/\{\text{densidad de silicio}\}$
 = 0,0074253 cm³

40 Capacidad de carga máxima = 0,0074253 cm³ x d_{Pro} g cm⁻³
 = 7,4253 d_{Pro} mg

ES 2 401 435 T3

Carga y lavado $w_1 = 16,01 \text{ mg}$
 $w_2 = 15,00 \text{ mg}$ equivalente a 35,33% p/p
 % de capacidad de carga (p/v) $\{15,00-9,70\}/\{7,4253 d_{Pro}\} \times 100$
 $= 71,38/d_{Pro}\%$

5 De forma similar a amitriptilina HCl, la procaína cargada en los poros de pSi tiende a adsorber la humedad del aire, y se demostró que estaba presente un contenido muy elevado de oxígeno a lo largo de la sección transversal (Figura 8).

5. Levamisol HCl (punto de fusión 230-233°C)

10 La impregnación se llevó a cabo colocando el levamisol disuelto (en EtOH:dH₂O 1:1) sobre la membrana de silicio poroso p+ y calentando suavemente a 110°C (por encima del punto de ebullición de dH₂O) hasta que la disolución se seca durante 25 minutos. La ganancia de peso tras la carga justifica el 32,93% p/p, que es equivalente al fármaco que ocupa el volumen de poros a (64/densidad del fármaco) %.

Peso del copo sin cargar = 9,35 mg

Densidad = $d_{Lev} \text{ g cm}^{-3}$

15 Volumen de espacio vacío $= \{9,35/460,06 \text{ mg}\} \times 820,57 \text{ mg}/\{\text{densidad de silicio}\}$
 $= 0,0071574 \text{ cm}^3$
 Capacidad de carga máxima $= 0,0071574 \text{ cm}^3 \times d_{Lev} \text{ g cm}^{-3}$
 $= 7,1574 d_{Lev} \text{ mg}$

Carga y lavado

20 $w_1 = 12,87 \text{ mg}$
 $w_2 = 13,94 \text{ mg}$ equivalente a 32,93% p/p
 % de capacidad de carga (p/v) $\{13,94-9,35\}/\{7,1574 d_{Lev}\} \times 100$
 $= 64,13/d_{Lev}\%$

25 Como se puede ver a partir del análisis composicional usando SEM-EDX (Figura 9), la señal de Cl se detectó a lo largo de la sección transversal, sugiriendo que, tras la impregnación, el compuesto todavía existió como un profármaco.

6. Plumbagina (punto de fusión 78-79°C)

La plumbagina es un pigmento amarillo natural encontrado en las plantas de las familias *Plumbagineae* y *Droseracea*.

30 La impregnación se llevó a cabo colocando plumbagina, disuelta en etanol, sobre la membrana de silicio poroso, y se aplicó calor suavemente a 90°C durante 20 minutos. La ganancia de peso explica el 34,68% p/p, equivalente a un volumen de poros ocupado de (98,50/densidad del fármaco) %

Peso del copo sin cargar = 13,28 mg

Densidad = $d_{Plum} \text{ g cm}^{-3}$

35 Volumen de espacio vacío $= \{13,28/460,06 \text{ mg}\} \times 820,57 \text{ mg}/\{\text{densidad de silicio}\}$
 $= 0,0101658 \text{ cm}^3$
 Capacidad de carga máxima $= 0,0101658 \text{ cm}^3 \times d_{Plum} \text{ g cm}^{-3}$
 $= 10,1658 d_{Plum} \text{ mg}$

Carga y lavado

40 $w_1 = 17,33 \text{ mg}$
 $w_2 = 20,33 \text{ mg}$ equivalente a 34,68% p/p
 % de capacidad de carga (p/v) $\{20,33-13,28\}/\{10,1658 d_{Plum}\} \times 100$
 $= 98,50/d_{Plum}\%$

La Figura 10 muestra el análisis composicional, según se determina mediante SEM-EDX, de la membrana impregnada con plumbagina. A partir de esto, se puede observar que se obtiene una carga bastante elevada para la plumbagina, con referencia al contenido de C/Si.

7. Ciclofosfamida (punto de fusión 41-45°C)

5 La impregnación se llevó a cabo mediante un método de fusión y carga directa con una fusión por calentamiento a alrededor de 60°C durante 20 minutos. Después de la carga y el lavado, el peso obtenido aumentó de 9,68 mg a 17,41 mg, equivalente a p/p de 44,4%. De este modo, el fármaco ocupó el volumen de poros a 104/densidad del fármaco) %.

Peso del copo sin cargar = 9,68 mg

10 Densidad = d_{Cic} g cm⁻³

Volumen de espacio vacío = $\{9,68/460,06 \text{ mg}\} \times 820,57 \text{ mg}/\{\text{densidad de silicio}\}$
= 0,00741 cm³

Capacidad de carga máxima = 0,00741 cm³ x d_{Cic} g cm⁻³
= 7,41 d_{Cic} mg

15 Carga y lavado $w_1 = 17,41$ mg equivalente a 44,40% p/p

% de capacidad de carga (p/v) $\{17,41-9,68\}/\{7,41 d_{Pro}\} \times 100$
= 104,32/ d_{Pro} %

20 A partir del análisis composicional de SEM-EDX (Figura 11), se puede observar que todos los elementos en la ciclofosfamida se observaron claramente (especialmente para los elementos P y N), implicando que el fármaco se cargó en los poros a lo largo del grosor de la membrana.

8. Busulfán (punto de fusión 114°C)

Se predisolvió busulfán en una disolución de etanol y agua (1:1), se colocó sobre la membrana de silicio poroso, y se calentó a 120°C durante 30 minutos. Después del lavado, se determinó que la ganancia de peso fue 37,54% p/p, equivalente a (78,53/densidad del fármaco) % p/v

25 Peso del copo sin cargar = 8,80 mg

Densidad = d_{bus} g cm⁻³

Volumen de espacio vacío = $\{8,80/460,06 \text{ mg}\} \times 820,57 \text{ mg}/\{\text{densidad de silicio}\}$
= 0,0067364 cm³

Capacidad de carga máxima = 0,0067364 cm³ x d_{Bus} g cm⁻³
= 6,7364 d_{Plum} mg

30

Carga y lavado $w_1 = 10,67$ mg

$w_2 = 14,09$ mg equivalente a 37,54% p/p

% de capacidad de carga (p/v) $\{14,09-8,80\}/\{6,7364 d_{Bus}\} \times 100$
= 78,53/ d_{Bus} %

35 El análisis composicional de SEM-EDX del fármaco puro dio C:O:S elemental en las relaciones esperadas de 3:3:1. Las señales de C, O y S se encontraron claramente a lo largo de la investigación de EDX (Figura 12).

9. Dexametasona (punto de fusión 255°C)

40 La dexametasona se predisolvió en una disolución de etanol y dH₂O (1:1), se colocó sobre la membrana de silicio poroso, y se calentó a 130°C durante 30 minutos. Tras el lavado, se determinó que la ganancia de peso fue 31,52% p/p, o (60,14/densidad del fármaco) % p/v

Peso del copo sin cargar = 6,43 mg

Densidad = d_{Dex} g cm⁻³

ES 2 401 435 T3

	Volumen de espacio vacío	= {6,43/460,06 mg} x 820,57 mg/{densidad de silicio}
		= 0,0049222 cm ³
	Capacidad de carga máxima	= 0,0049222 cm ³ x d_{Dex} g cm ⁻³
		= 4,9222 d_{Dex} mg
5	Carga y lavado	$w_1 = 9,65$ mg
		$w_2 = 9,39$ mg equivalente a 31,52% p/p
	% de capacidad de carga (p/v)	{9,39-6,43}/{4,9222 d_{Dex} } x 100
		= 60,14/ d_{Dex} %
10	El análisis composicional de dexametasona en la membrana de silicio poroso (Figura 13) demuestra que la carga fue bastante homogénea a lo largo de la membrana. Se usó particularmente la relación F/Si para identificar la carga de dexametasona en la membrana, juntamente con la relación C/Si.	
	10. Ácido láurico (punto de fusión 44°C)	
	La impregnación se llevó a cabo mediante el método de fusión y carga directa, con el calor aplicado a la temperatura de 60°C en la placa caliente durante 20 minutos. Después de lavar, se determinó que la ganancia de peso fue	
15	42,57% p/p, o (55,62/densidad del fármaco) % p/v	
	Peso del copo sin cargar = 12,59 mg	
	Densidad = d_{Lau} g cm ⁻³	
	Volumen de espacio vacío	= {12,59/460,06 mg} x 820,57 mg/{densidad de silicio}
		= 0,0096376 cm ³
20	Capacidad de carga máxima	= 0,0096376 cm ³ x d_{Lau} g cm ⁻³
		= 9,6376 d_{Lau} mg
	Carga y lavado	$w_1 = 17,95$ mg equivalente a 42,57% p/p
	% de capacidad de carga (p/v)	{17,95-12,59}/{9,6376 d_{Lau} } x 100
		= 55,62/ d_{Lau} %
25	El análisis composicional de SEM-EDX de la membrana impregnada (Figura 14) demostró que se encontró C a lo largo de la sección transversal de la membrana con una relación C/Si de aproximadamente 0,35, sugiriendo una carga elevada de ácido láurico.	
	11. α -Tocoferol (vitamina E, punto de ebullición 200°C)	
30	La vitamina E tiene una densidad de 0,95 g cm ⁻³ , así que, para una matriz de silicio de porosidad de 63%, la capacidad de carga máxima p/p es 41%. La carga se llevó a cabo aplicando directamente la forma líquida de vitamina E sobre la membrana pSi/p+, con calentamiento suave a 70°C durante 20 minutos. El peso del copo sin cargar fue 58,83 mg. Después de la carga del fármaco y del lavado, su peso aumentó hasta 93,67 mg, equivalente a una carga p/p de 37%. De este modo, el fármaco ocupó 88% del volumen de poros disponible.	
	Peso del copo sin cargar = 58,83 mg	
35	Pureza de vitamina E (Sigma) = 97%	
	Densidad = 0,95 g cm ⁻³	
	Volumen de espacio vacío	= {58,83 mg/479,60 mg} x 814,75 mg/{densidad de silicio}
		= 0,04289 cm ³
	Capacidad de carga máxima	= 0,04289 cm ³ x 0,97 x 0,95 g cm ⁻³
40		= 39,5259 mg
	Carga y lavado	$w_1 = 103,96$ mg

$$w_2 = 94,99 \text{ mg}$$

$$w_3 = 92,31 \text{ mg}$$

$$w_4 = 93,67 \text{ mg equivalente a } 37,19\% \text{ p/p}$$

% de capacidad de carga (p/v)

$$\{93,67-58,83\}/39,5259 \times 100$$

$$= 88,14\%$$

5

Para las relaciones elementales elevadas de C/Si (~0,53) y O/Si (~0,15) en el análisis composicional (Figura 15), se puede observar que se encuentra vitamina E a lo largo de la membrana.

12. Vitamina K

10

La vitamina K usada tiene una densidad de $0,984 \text{ g cm}^{-3}$, de manera que, para una matriz de silicio de porosidad de 63%, la capacidad de carga máxima p/p es 42%. La carga se llevó a cabo aplicando directamente la forma líquida de vitamina K sobre la membrana con calentamiento suave a 70°C durante 20 minutos. El peso del copo sin cargar fue 31,90 mg. Después de la carga del fármaco y del lavado, su peso aumentó hasta 49,92 mg, equivalente a una carga p/p de 36%. De este modo, el fármaco ocupó 80% del volumen de poros disponible.

Peso del copo sin cargar = 31,90 mg

15

Pureza de vitamina K (Sigma) = 98%

Densidad = $0,984 \text{ g cm}^{-3}$

Volumen de espacio vacío

$$= \{31,90 \text{ mg}/479,60 \text{ mg}\} \times 814,75 \text{ mg}/\{\text{densidad de silicio}\}$$

$$= 0,02326 \text{ cm}^3$$

Capacidad de carga máxima

$$= 0,02326 \text{ cm}^3 \times 0,98 \times 0,984 \text{ g cm}^{-3}$$

20

$$= 22,43 \text{ mg}$$

Carga y lavado

$$w_1 = 49,50 \text{ mg}$$

$$w_2 = 49,92 \text{ mg equivalente a } 36,10\% \text{ p/p}$$

% de capacidad de carga (p/v)

$$\{49,92-31,90\}/22,43 \times 100$$

$$= 80,34\%$$

25

Se mostró que la vitamina K se cargó bien en la membrana pSi/p+, basado en las relaciones elementales elevadas de C/Si ~0,56 y O/Si ~0,20 (Figura 16).

13. Acetato de medroxiprogesterona (punto de fusión 207°C)

Siguiendo el método del Ejemplo 2, la impregnación de una membrana de silicio poroso por una disolución del fármaco en acetona dio una carga de fármaco equivalente a 19,81% p/p.

30

14. Rifampicina (punto de fusión $183-188^\circ\text{C}$)

La carga se llevó a cabo colocando una disolución del fármaco en etanol sobre la membrana de silicio poroso y eliminando el disolvente mediante evaporación giratoria. Se obtuvo una carga de fármaco equivalente a 19% p/p.

15. Paclitaxel (punto de fusión $216-217^\circ\text{C}$)

35

La impregnación de la membrana de silicio poroso por una disolución del fármaco en etanol usando el método de evaporación giratoria dio una carga de fármaco equivalente a 16,71% p/p.

El análisis de SEM-EDX de la membrana de silicio poroso/p+ ($166 \mu\text{m}$ de grosor) impregnada con paclitaxel confirma que el paclitaxel está distribuido de forma sustancialmente uniforme a lo largo de la membrana, como se puede observar a partir de los espectros de EDX llevados a cabo sobre la sección transversal de la membrana a una profundidad de (A) $80 \mu\text{m}$ y (B) $145 \mu\text{m}$ desde la superficie del material presentado en la Figura 18.

40

El análisis de HPLC confirma que el compuesto se incorpora en y se libera desde el material de silicio poroso sin degradación significativa.

Se estudió la disolución de la membrana de silicio poroso impregnada con paclitaxel (peso de la muestra equivalente a 2 mg de silicio poroso) en un aparato de disolución de sustitución de medio total con PBS (disolución de tampón

de fosfato, pH 7,4) como medio de disolución, a temperatura ambiente usando espectroscopía de UV (230 nm). En cada punto de tiempo (cada día), la membrana impregnada se transfirió desde un biquito de 4 ml que contiene PBS a un biquito de 4 ml que contiene PBS.

5 La Figura 19 muestra los perfiles de UV obtenidos a partir de muestras eluidas en los días 2, 13 y 20 (A-C, respectivamente). A partir de estos resultados, se puede observar que el perfil de absorción del fármaco eluido no se altera a lo largo del período de 20 días, sugiriendo que el fármaco eluido desde la muestra cargada no se degrada sustancialmente a lo largo de este tiempo.

10 La Figura 20 muestra la gráfica obtenida para la liberación acumulativa de paclitaxel a partir de la membrana impregnada, medida durante un período de 30 días. A partir de esto, se puede observar claramente que se logra la liberación controlada sostenida de paclitaxel, siendo la velocidad de liberación aproximadamente constante durante los primeros 7 días y ralentizándose posteriormente hasta después de 30 días, recuperándose el 95% del fármaco. De forma particularmente notable, no se observa “estallido” inicial en la velocidad de liberación; esto representa una ventaja significativa con respecto a otras formulaciones de liberación controlada.

(b) Estudios in vivo

15 Se estudiaron los efectos de formulaciones de silicio poroso cargadas con clorambucilo y de silicio poroso cargadas con paclitaxel administradas intratumoralmente, preparadas como se describe en los Ejemplos 1 y 15 anteriormente, sobre el crecimiento tumoral en ratones. En ambos casos, se observó regresión tumoral efectiva sin mortalidad significativa, incluso cuando el fármaco se administra a un nivel de dosificación mayor que la D50 del fármaco libre correspondiente.

20 Clorambucilo

Se llevaron a cabo estudios en modelos de animales en el laboratorio de animales del Departamento de Cirugía Experimental del Singapore General Hospital, con la aprobación del Comité Ético del Singapore General Hospital.

Se adoptó el siguiente protocolo:

25 1. Cultivo de células humanas e implante de las células tumorales como tumores sólidos en ratones atímicos: La estirpe celular de carcinoma se cultivó en medios RPMI y Ham F-12, respectivamente, con 10% de suero fetal de ternera en una incubadora de CO₂, y se subcultivó cada dos a tres días hasta el crecimiento hasta un número suficiente para el implante en los animales. Las células se implantaron entonces como tumores sólidos en ratones atímicos. Las células se recogieron en HBSS (disolución salina balanceada de Hank). Se inyectaron subcutáneamente cien microlitros de suspensión celular en HBSS (5 X 10⁶ células) en la región glútea derecha de ratones atímicos (ratones atímicos hembra, de 6 a 9 semanas, con un peso corporal medio de 25 g, enjaulados en condiciones libres de patógenos) usando una aguja de calibre 25.

30 2. Grupos de animales: Los animales se agruparon aleatoriamente en control 1 (inyectados con aceite de cacahuate), control 2 (inyectados con silicio poroso sin fármaco), clorambucilo libre (fármaco inyectado sin silicio poroso directamente en el tumor, o inyectado vía una ruta intraperitoneal) y grupos de silicio poroso impregnado con clorambucilo. Cada grupo incluyó 16 a 20 animales.

35 3. Inyección de silicio poroso impregnado con clorambucilo en tumores transplantados: En el día 14 tras el implante de tumores (diámetro del tumor alrededor de 1 cm), se aplicó la formulación impregnada de clorambucilo al centro de los tumores.

40 4. Volumetría tumoral: Los tamaños de los tumores implantados en ratones atímicos se estimaron cada 3 días. Los diámetros más grandes y más pequeños se midieron vía un calibre vernier, y los volúmenes tumorales se estimaron según la fórmula: $V = 1/2 ab^2$, en la que a y b son los diámetros tumorales más grandes y más pequeños respectivamente, y V es el volumen tumoral en cm³.

45 Se estudiaron los efectos de silicio poroso cargado con clorambucilo administrado intratumoralmente sobre el crecimiento del tumor, y se compararon con grupos de control y de terapia sistémica. El peso corporal de los animales se estimó restando el volumen tumoral (cm³) del peso corporal total (g) cada 3 días. Se registró el tiempo de supervivencia de cada animal experimental.

50 Los resultados de los volúmenes tumorales con respecto a lo largo del tiempo, presentados gráficamente en la Figura 21, muestran que el clorambucilo cargado en silicio poroso (CBS) fue muy eficaz provocando la regresión tumoral dependiente de la dosis usada. Estos resultados proceden de copo de silicio poroso derivado por anodización cargado con clorambucilo (360 ug o 720 ug) mediante el método de disolvente con fusión y sometido subsiguientemente a una reducción del tamaño de partículas hasta alrededor de 20 micrómetros moliendo en un mortero con mano de almirez durante 1 hora.

En otra serie de experimentos que usa el mismo modelo tumoral, mayor dosis de clorambucilo (1500 ug), suministrado mediante silicio poroso e inyectado directamente en el tumor, disminuyó significativamente el tamaño

5 del tumor cuando se compara con los animales que no habían recibido tratamiento (grupo de control). El crecimiento tumoral del flanco se retrasó en doce semanas cuando se comparó con los animales que no habían recibido tratamiento (Figura 22). Por el contrario, el suministro intratumoral del clorambucilo usando la misma dosis (2 x LD50) dio como resultado una tasa de mortalidad animal del 90%. Un incremento de la dosis de fármaco desde 720 ug (LD50) hasta 1,5 mg (2 x LD50) condujo a una mortalidad del 20% en los grupos de CBS, sugiriendo la posibilidad de exposición tumoral prolongada al fármaco a la vez que minimizando los efectos secundarios sistémicos limitantes de la dosis de fármaco. Por el contrario, la administración de cantidades similares de clorambucilo sin silicio poroso dio como resultado una tasa de mortalidad de 50% (720 ug) a 90% (1500 ug). Los resultados de estos estudios mostraron una tasa de supervivencia significativamente prolongada para el grupo tratado según el método de la invención. Además, el tratamiento mediante silicio poroso cargado con clorambucilo administrado localmente produjo supervivientes a largo plazo.

Paclitaxel

15 Se investigó el efecto de silicio poroso cargado con paclitaxel sobre el crecimiento subcutáneo del carcinoma de mama humano MCF7 en ratones atímicos, y se comparó con un grupo de control de ratones inyectado con excipiente de aceite de cacahuete solamente. Los estudios se llevaron a cabo en la Universidad de Nottingham. Se adoptó el siguiente protocolo:

20 Método de implantación: La estirpe tumoral se mantuvo en pasada en serie en ratones atímicos. Para el estudio de terapia, se sacrificaron ratones donantes, y se cortaron los tumores. El tumor se picó finamente, y se implantaron subcutáneamente secciones de 3 mm³ en el flanco de ratones atímicos MF1 bajo anestesia adecuada. Los animales se examinaron regularmente en busca de la aparición de tumores. Cuando se hubieron establecido tumores medibles, los ratones se asignaron a los grupos de tratamiento mediante tamaño, para dar una distribución representativa de tamaños en cada grupo. El tamaño tumoral se evaluó tres veces a la semana.

El grupo de tratamiento recibió 100 ul de compuesto formulado (paclitaxel cargado en silicio poroso), inyectado directamente al tumor. El grupo de control recibió 100 ul de aceite de cacahuete solamente.

25 A partir de los resultados de la determinación del área de sección transversal tumoral a lo largo del tiempo, presentados gráficamente en la Figura 23, se puede observar que se observa un retraso del crecimiento tumoral en ratones tratados con silicio poroso cargado con paclitaxel (B) cuando se compara con el grupo de control (A).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un material compuesto que comprende un semiconductor poroso impregnado con al menos una sustancia orgánica beneficiosa hasta una profundidad de poro desde la superficie del semiconductor de al menos 50 micrómetros, en el que la sustancia orgánica beneficiosa está presente en una cantidad de al menos 15% en peso, basado en el peso del material.
2. Un material según la reivindicación 1, en el que el semiconductor poroso es silicio dopado o no dopado, germanio, carburo de silicio o nitruro de silicio.
3. Un material según la reivindicación 2, en el que el semiconductor poroso es silicio.
4. Un material según la reivindicación 3, en el que el silicio es reabsorbible.
- 10 5. Un material según la reivindicación 4, en el que el silicio es mesoporoso.
6. Un material según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el silicio poroso tiene una porosidad de 40% a 90%.
7. Un material según cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia orgánica beneficiosa tiene una solubilidad en medios acuosos de no más de 10 mg/ml a un intervalo de pH 1-7.
- 15 8. Un material según cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia orgánica beneficiosa tiene un punto de fusión por debajo de 300°C.
9. Un material según la reivindicación 8, en el que la sustancia orgánica beneficiosa tiene un punto de fusión por debajo de 100°C.
- 20 10. Un material según cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia orgánica beneficiosa selecciona de clorambucilo, amitriptilina, ibuprofeno, procaína, levamisol, plumbagina, ciclofosfamida, busulfán, dexametasona, ácido láurico, acetato de medroxiprogesterona, vitamina K, vitamina E, paclitaxel y rifampicina, o una mezcla de los mismos.
11. Un material según cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia orgánica beneficiosa está presente en una cantidad de 15% a 85% en peso, basado en el peso del material.
- 25 12. Un material según cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia orgánica beneficiosa está distribuida de forma sustancialmente uniforme a través de los poros del semiconductor.
13. Una composición farmacéutica que comprende un material según cualquier reivindicación anterior.
14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en forma de un implante o partículas.
- 30 15. Un material según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición según la reivindicación 13 o reivindicación 14, para uso en terapia.

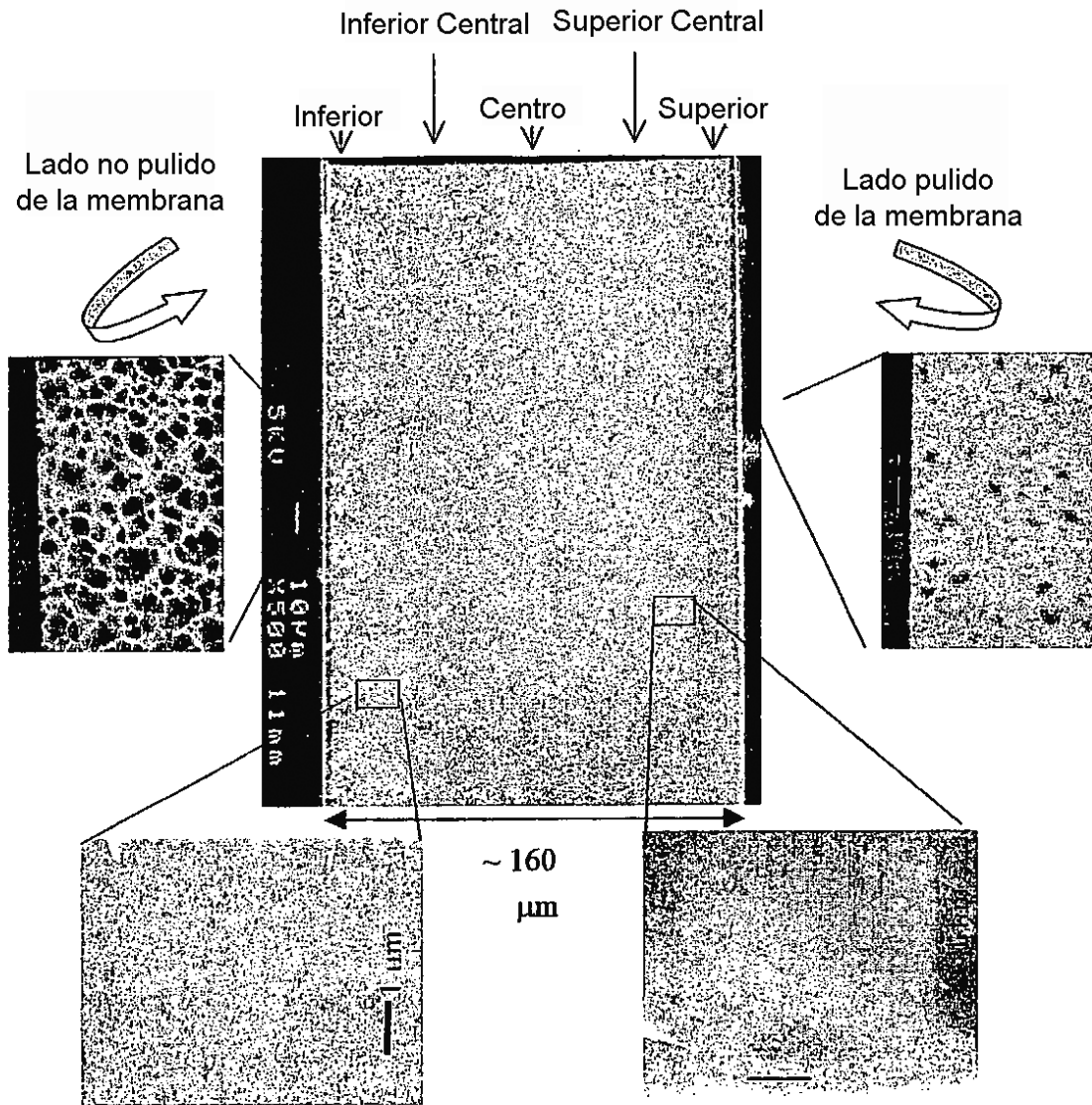


Figura 1

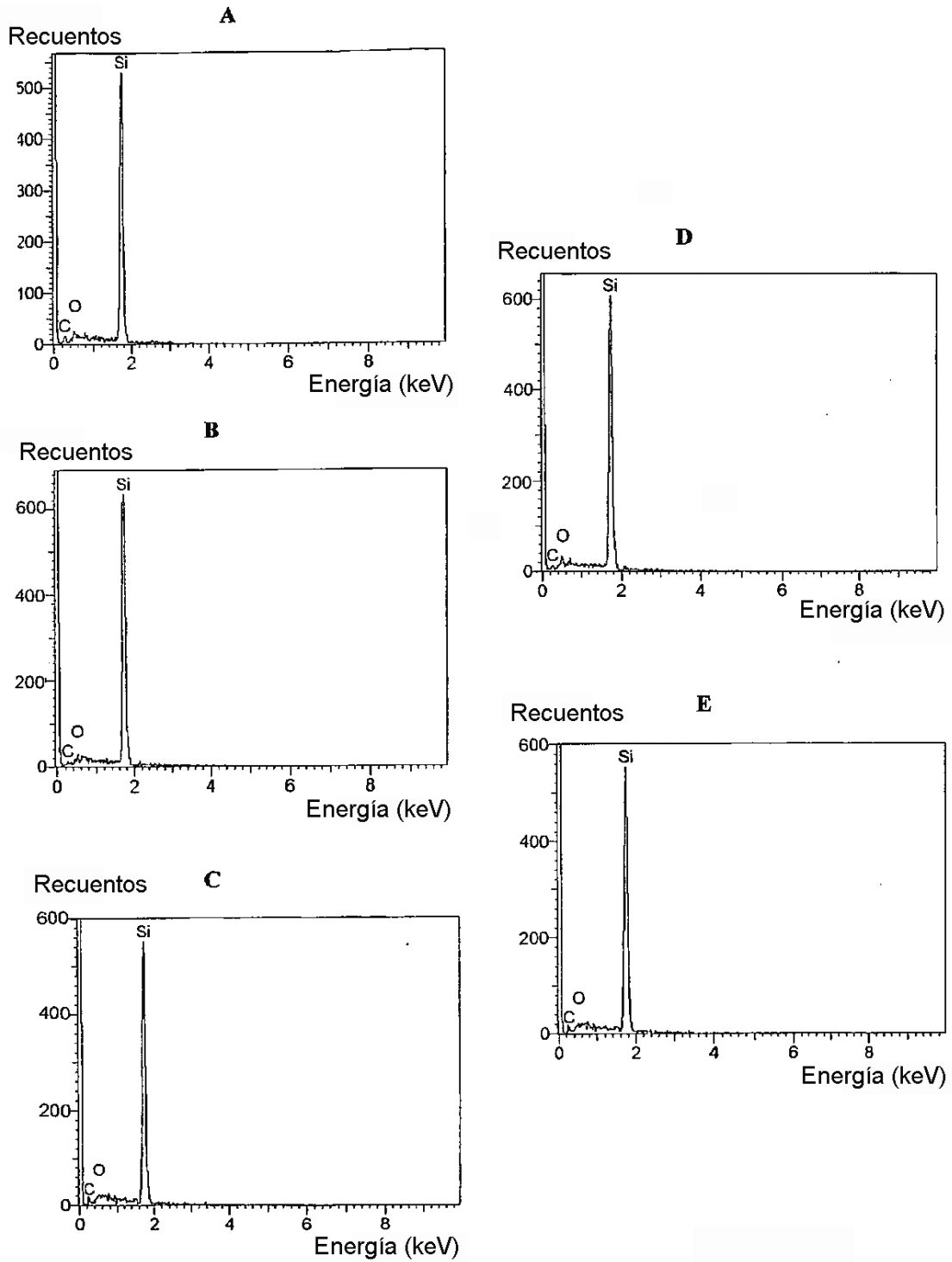


Figura 2

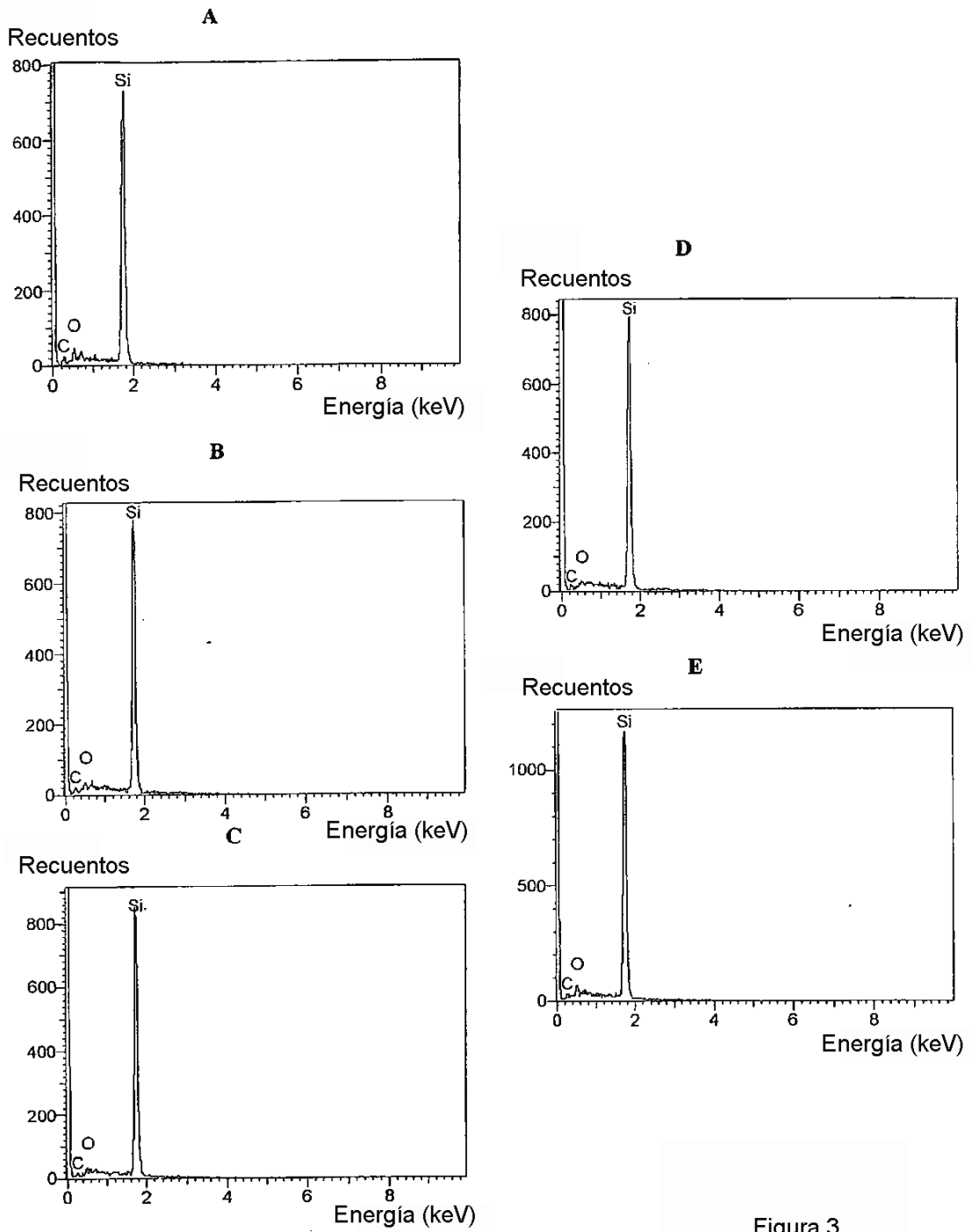


Figura 3

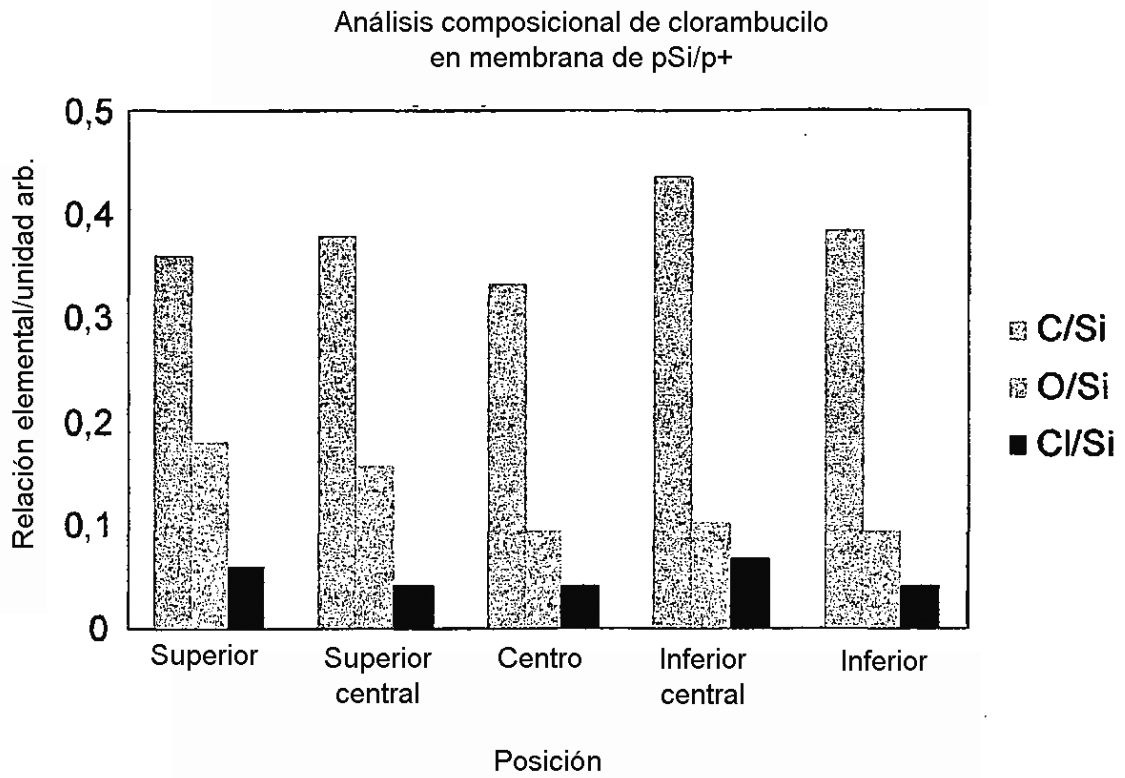


Figura 4

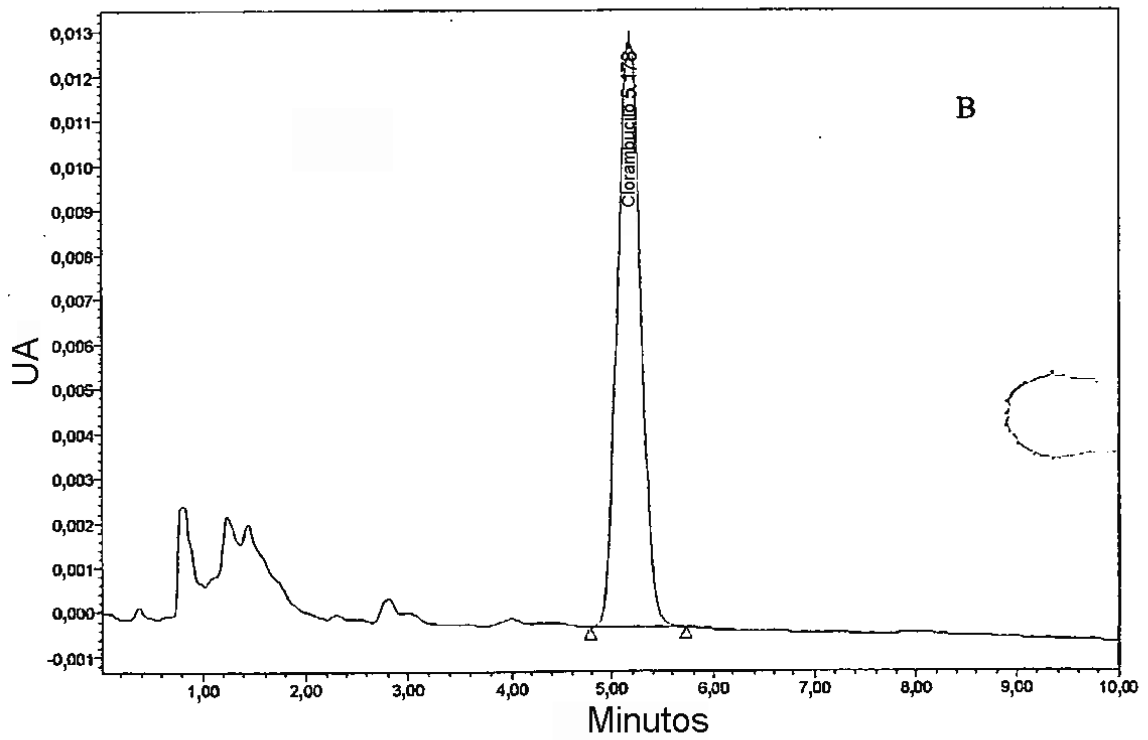
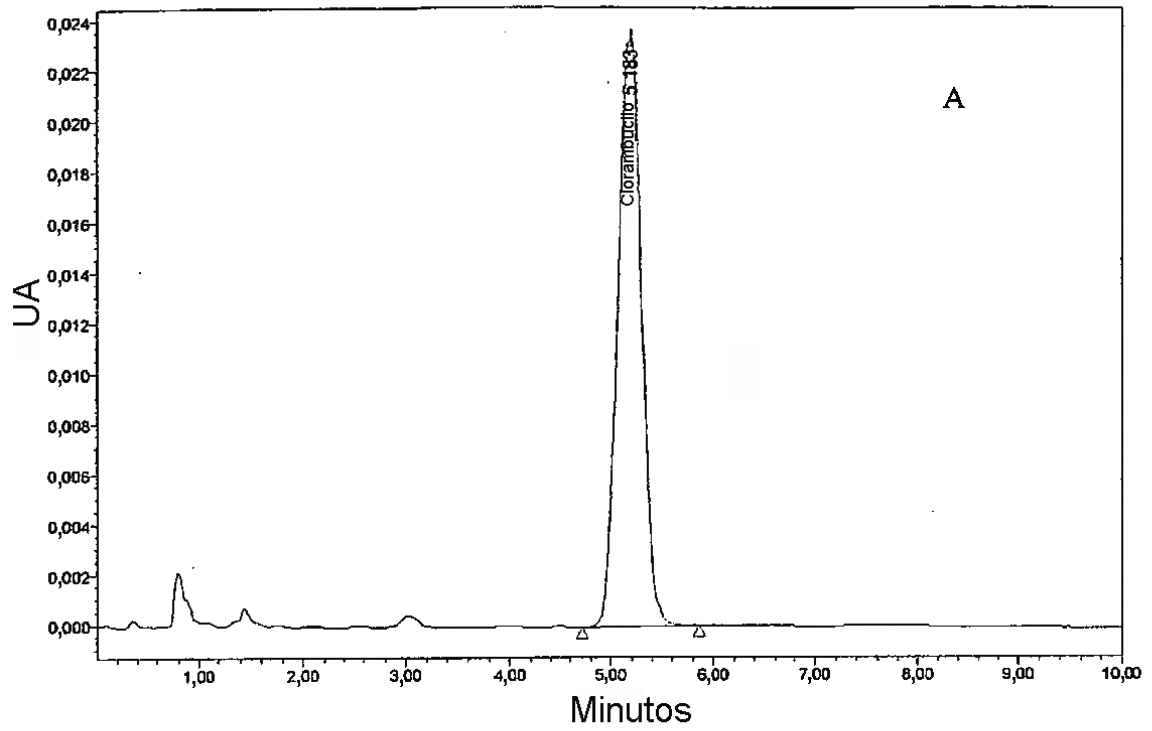


Figura 5

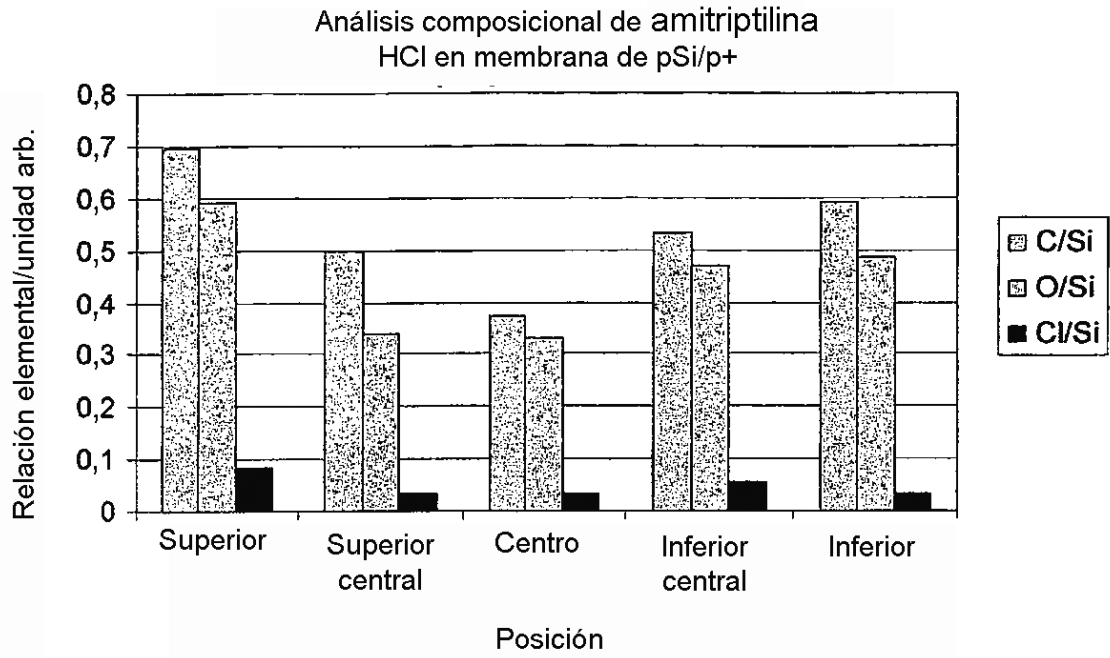


Figura 6

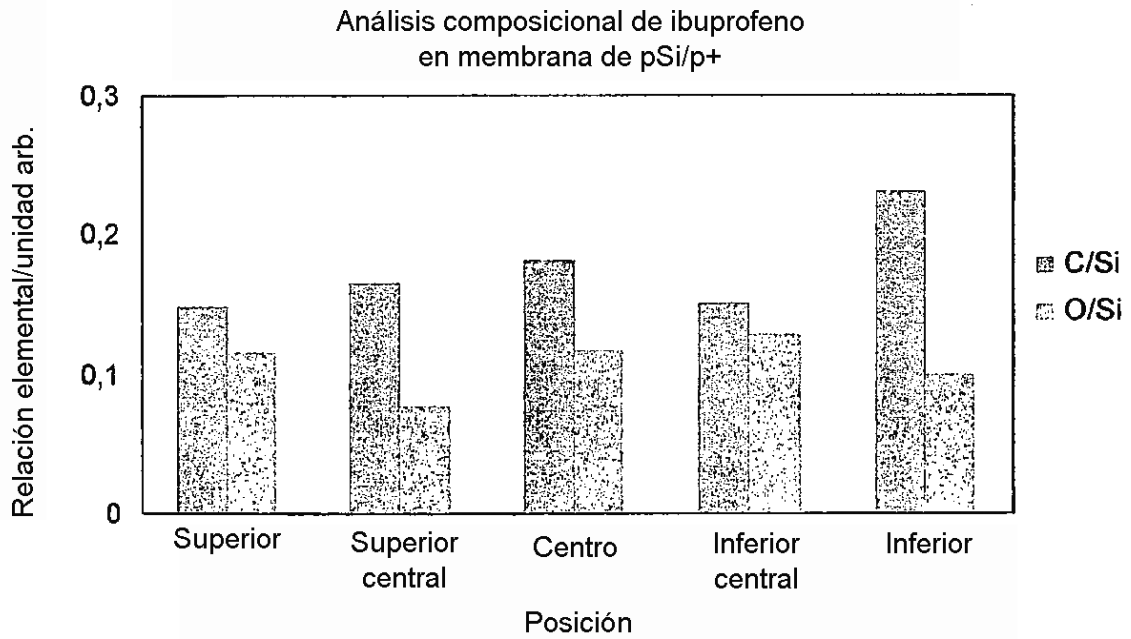


Figura 7

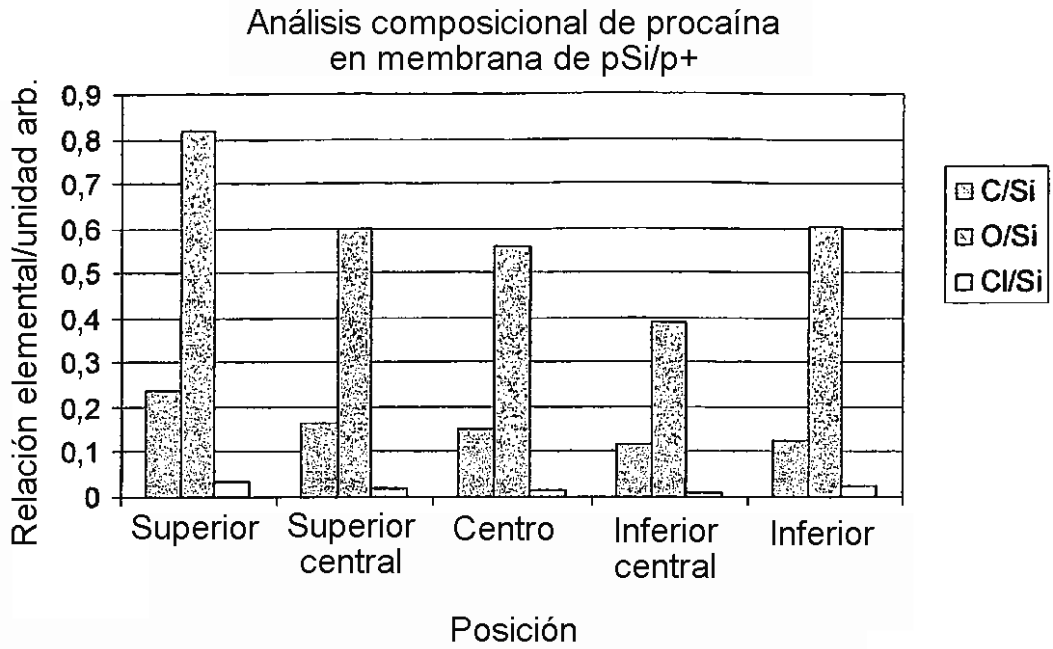


Figura 8

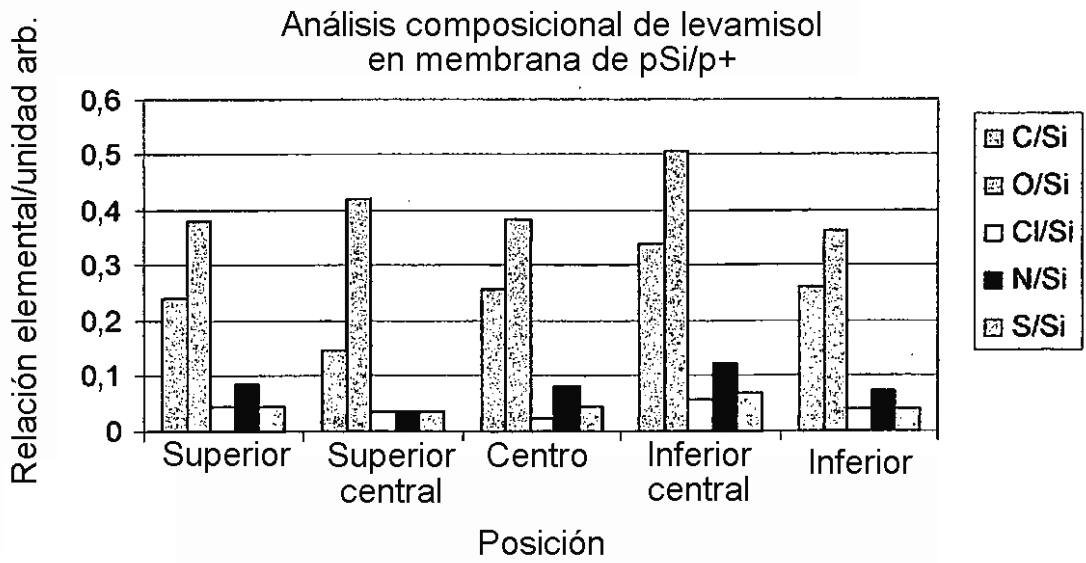


Figura 9

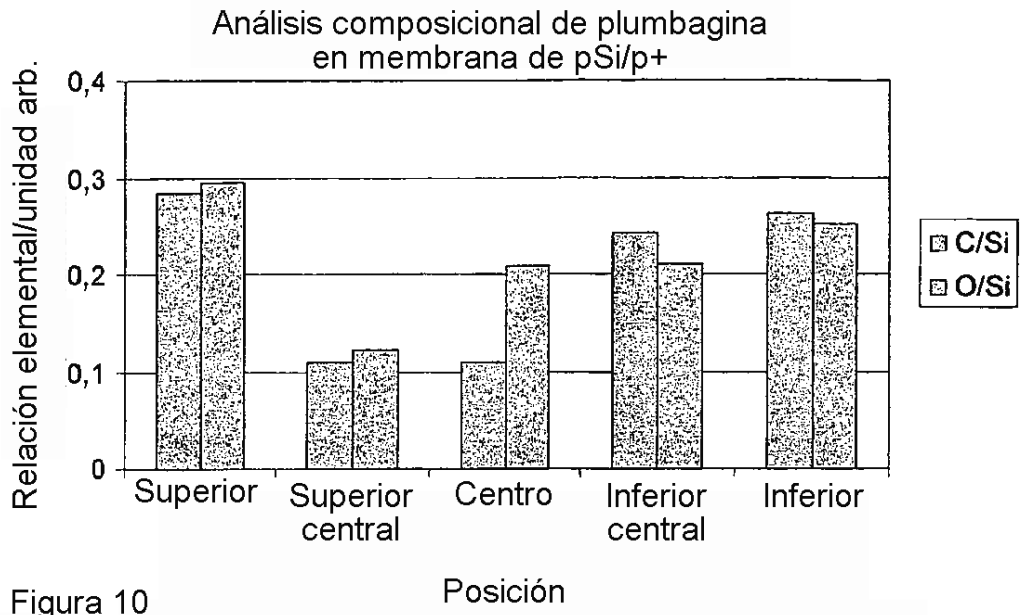


Figura 10

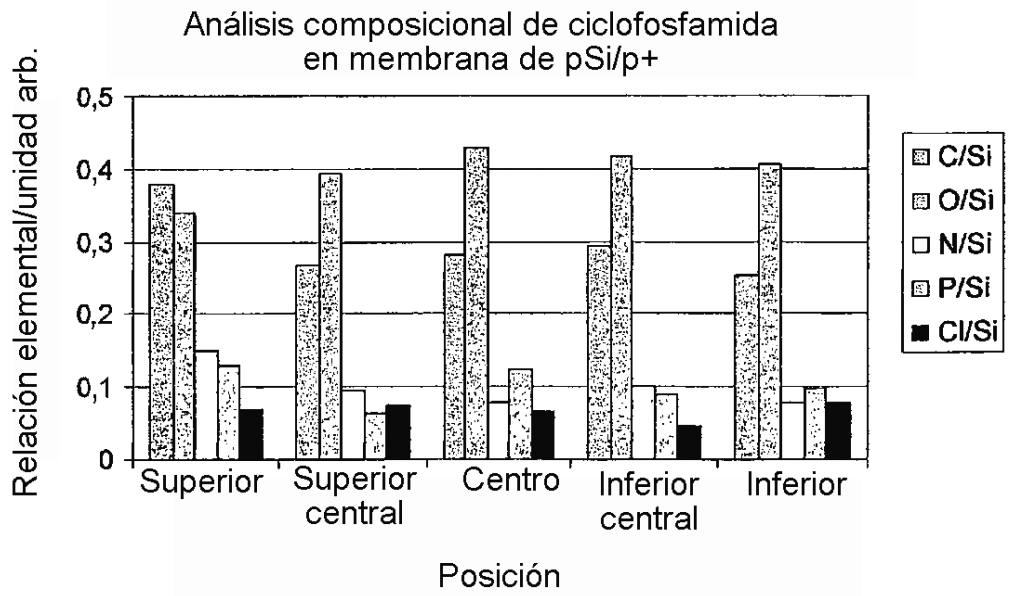


Figura 11

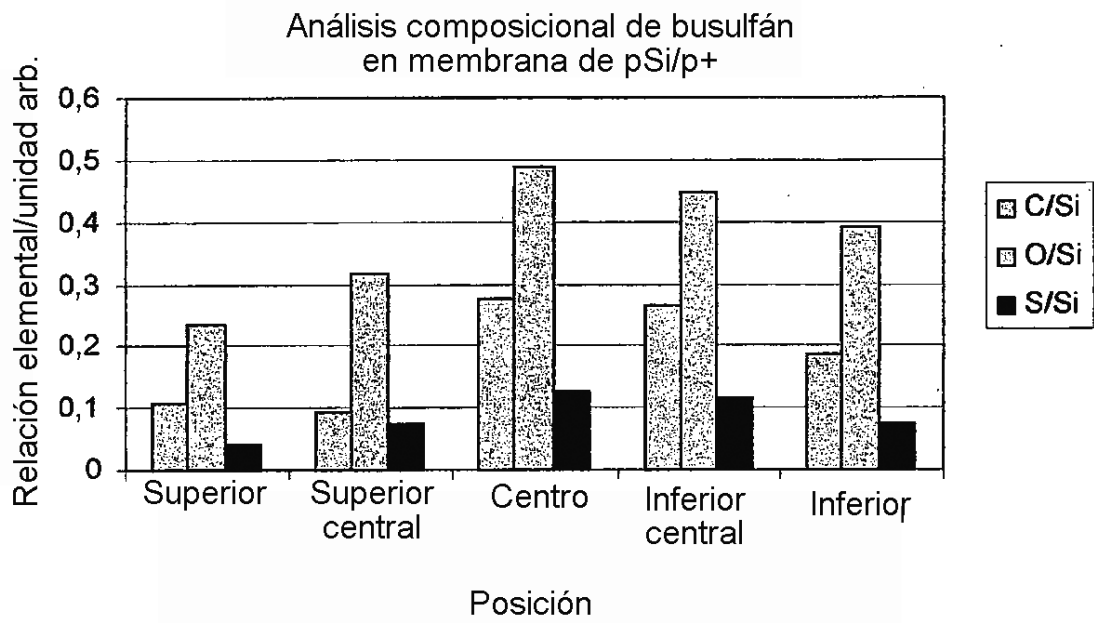


Figura 12

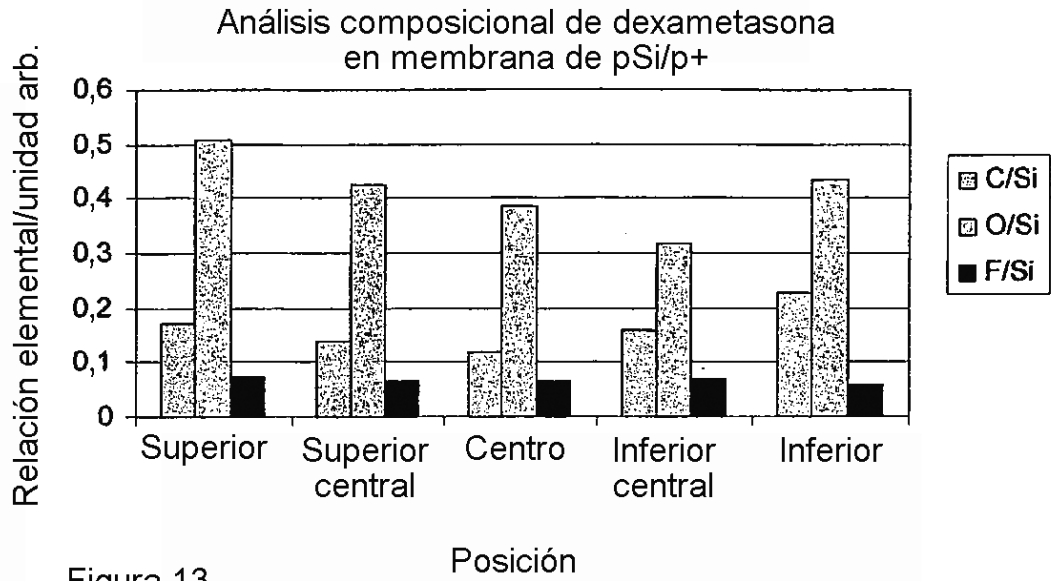


Figura 13

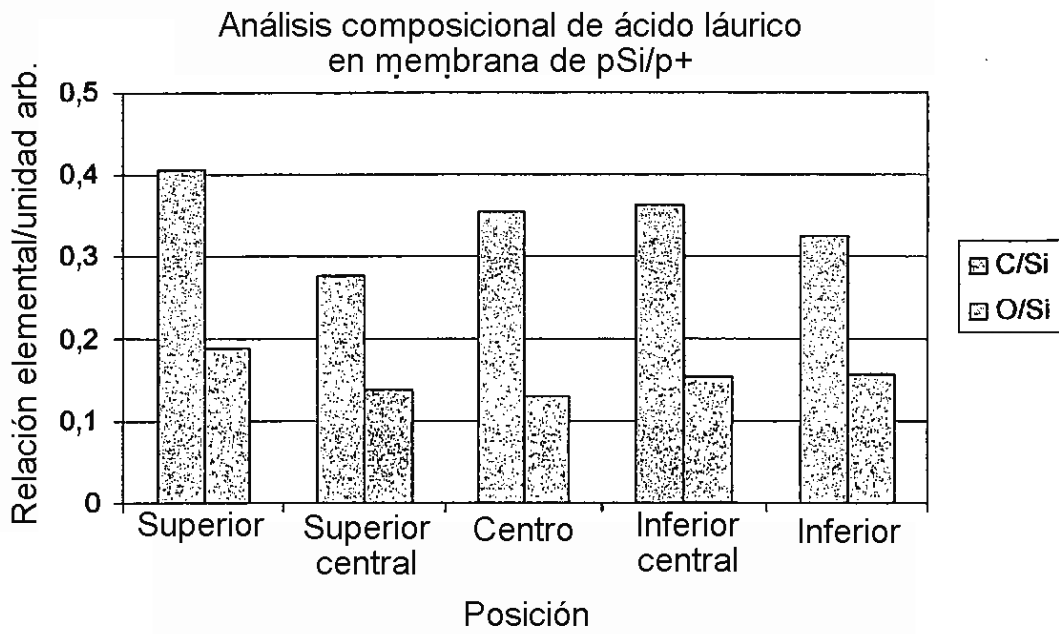


Figura 14

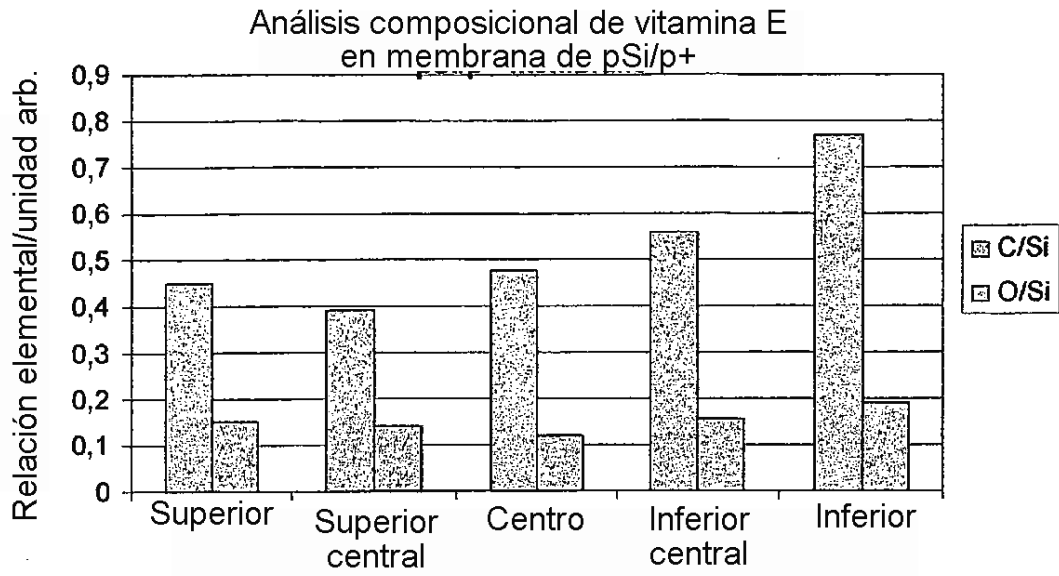


Figura 15 Posición

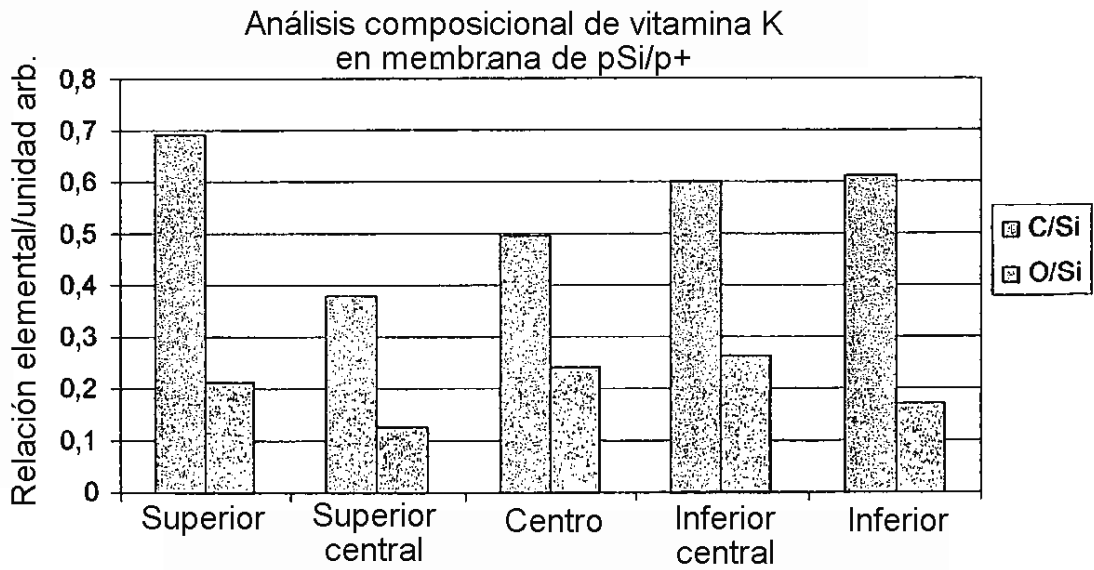


Figura 16 Posición

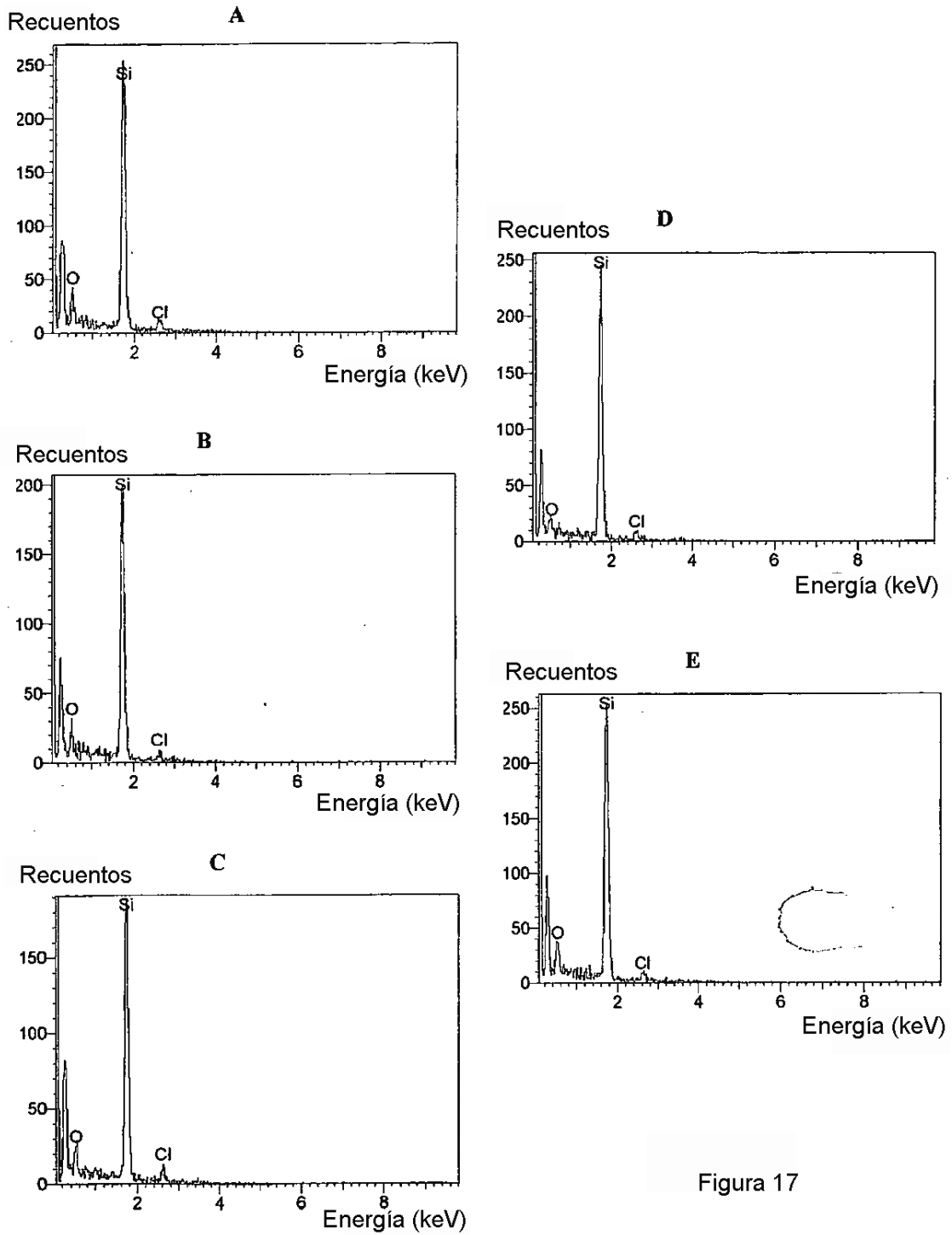


Figura 17

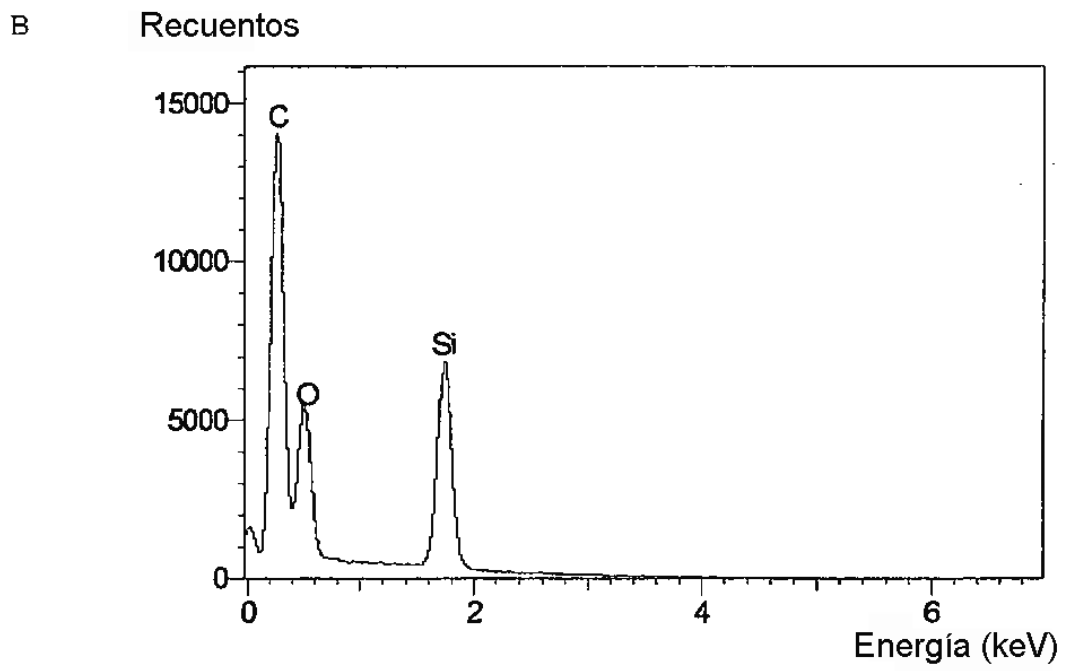
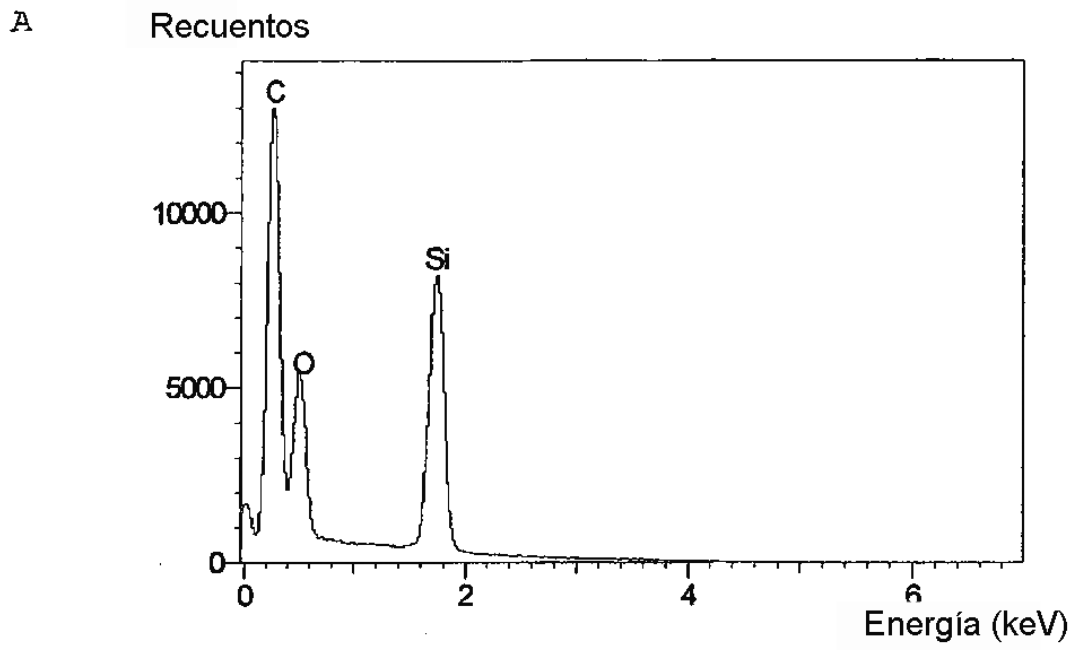


Figura 18

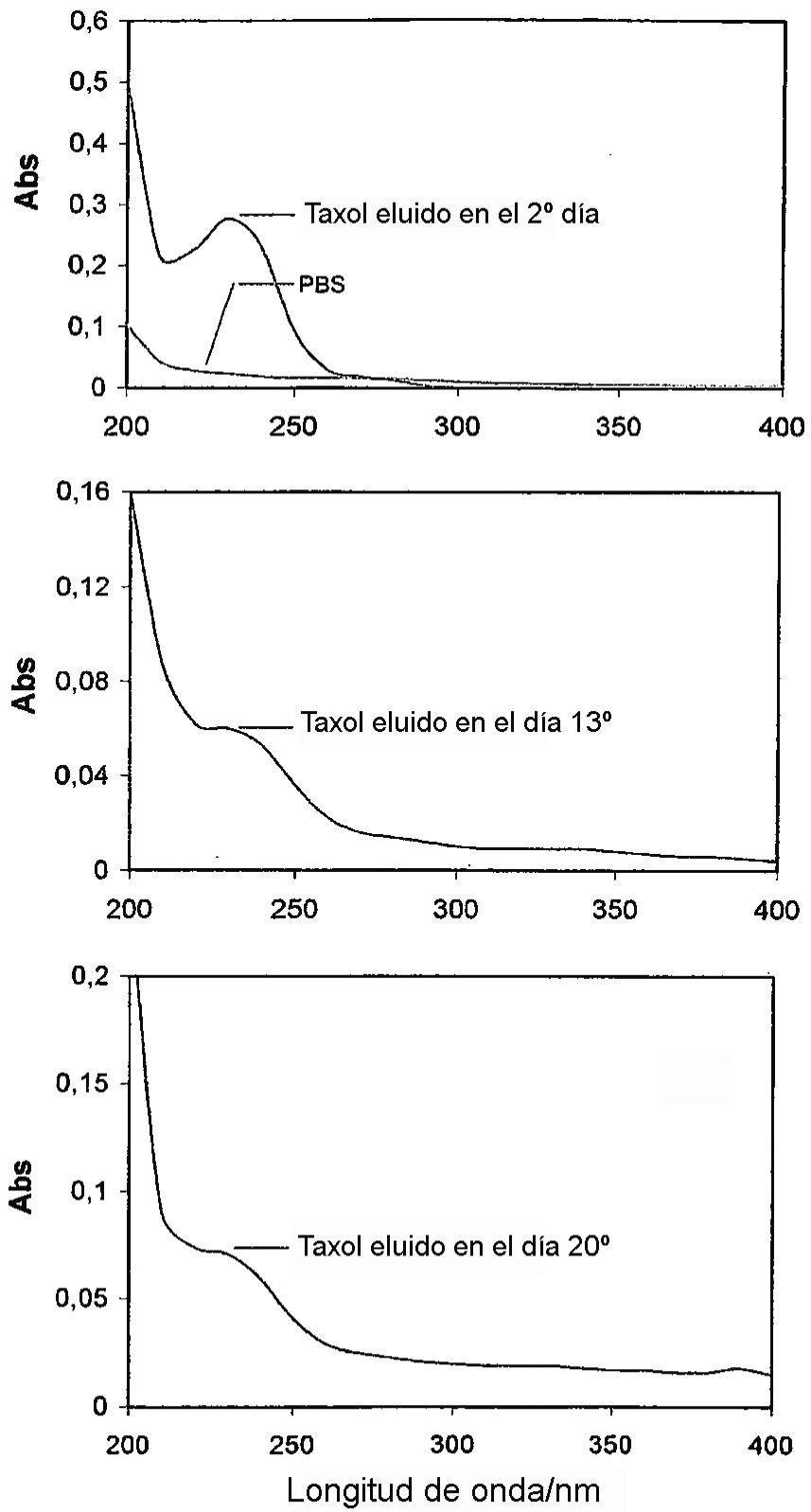


Figura 19

% de liberación de taxol acum. a partir de oblea de pSi/p+

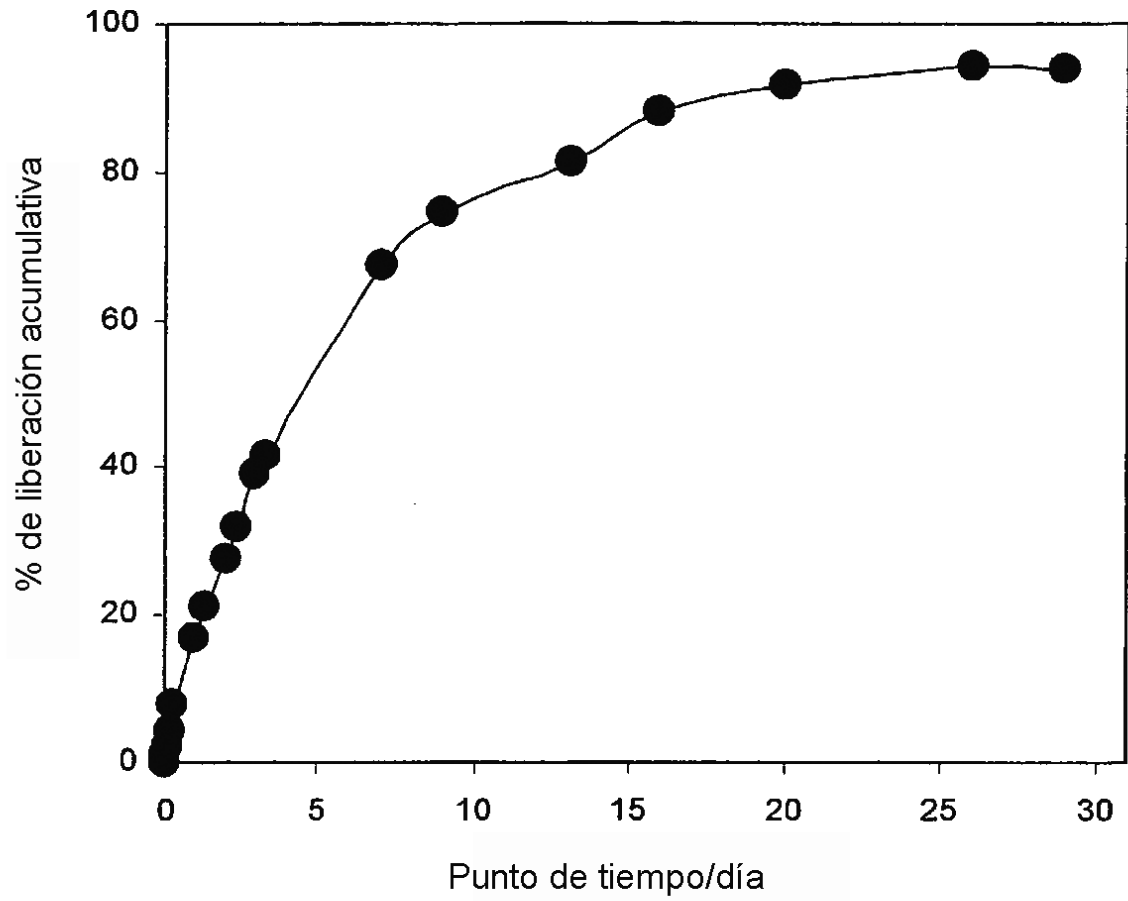


Figura 20

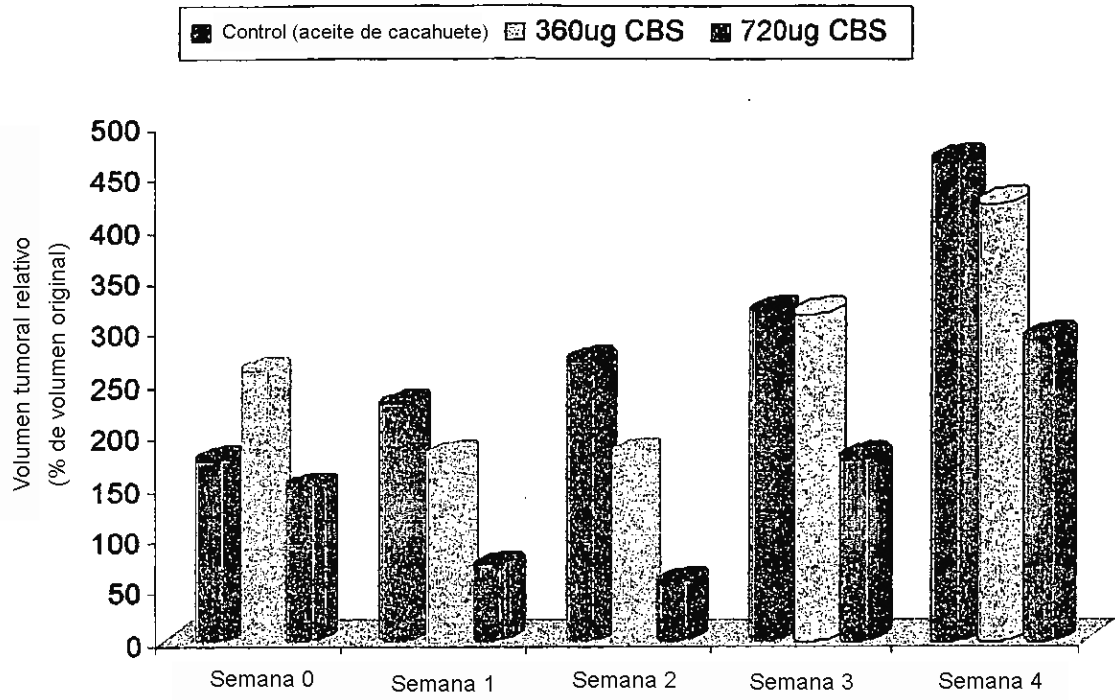


Figura 21

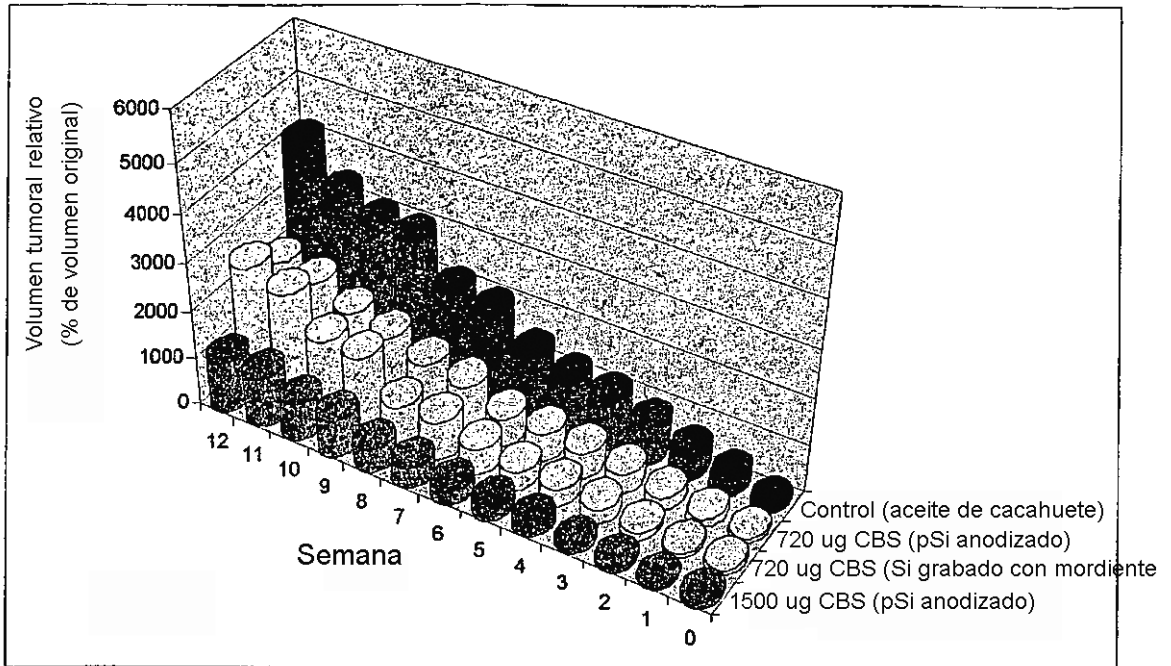


Figura 22

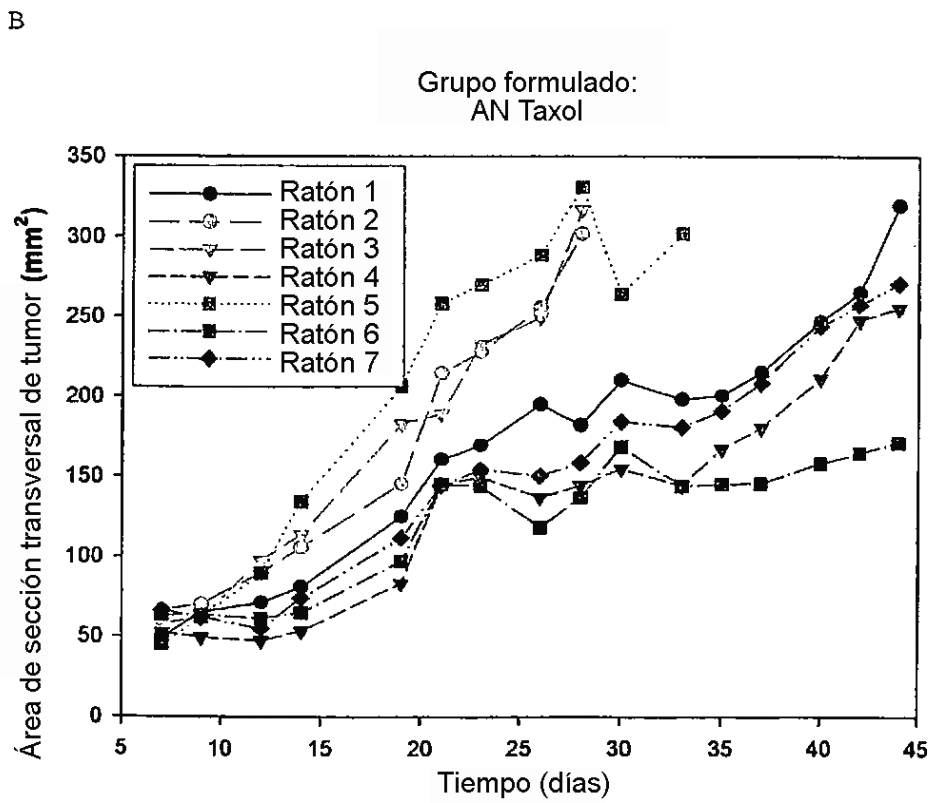
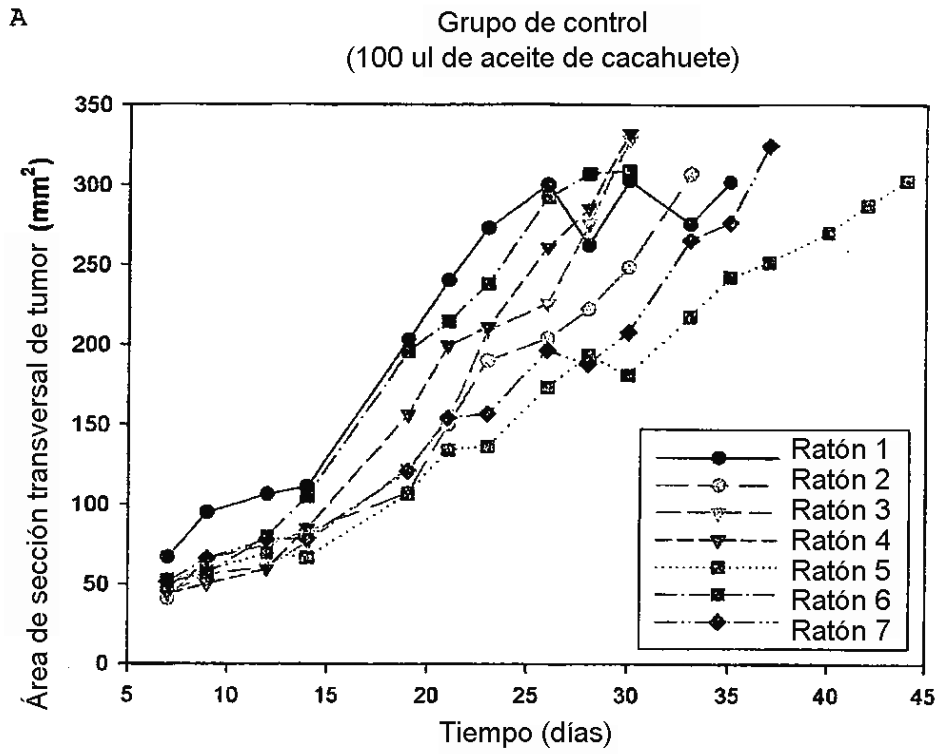


Figura 23