

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 379**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2012 PCT/EP2012/073983**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012 E 12794951 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2785330**

54 Título: **Material polimérico de administración de fármacos, método para fabricar el mismo y método para la administración de una composición de administración de fármacos**

30 Prioridad:

30.11.2011 US 201113307474

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

13.10.2017

73 Titular/es:

**THERAKINE BIODELIVERY GMBH (100.0%)
Magnusstr. 11
12489 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**VOIGT, ANDREAS;
KRIWANEK, JÖRG;
HAMPTON, SCOTT;
REIFF, ANDREAS y
LEHMANN, SONJA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 637 379 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 polimérico de administración de fármacos, método para fabricar el mismo y método para la administración de una composición de administración de fármacos

Campo de la invención

- 5 La presente invención pertenece al campo de la liberación controlada de fármacos, particularmente a métodos para fabricar composiciones de administración de fármacos que incluyen compuestos o sustancias farmacéuticamente activos, y a la administración controlada de las mismas a organismos y tejidos vivos para fines terapéuticos.

Antecedentes de la invención

- 10 La mayoría de las formas de dosificación terapéuticas incluyen mezclas de uno o más principios farmacéuticos activos (API) con componentes adicionales denominados excipientes. Los API son sustancias que ejercen un efecto farmacológico sobre un organismo o tejido vivo, ya se use para la prevención, el tratamiento o la cura de una enfermedad. Los API pueden producirse de manera natural, producirse de manera sintética o mediante métodos recombinantes, o cualquier combinación de estos enfoques.

- 15 Se han ideado numerosos métodos para administrar API a organismos vivos, cada uno con más o menos éxito. Las formas de dosificación terapéuticas orales tradicionales incluyen tanto sólidos (comprimidos, cápsulas, píldoras, etc.) como líquidos (disoluciones, suspensiones, emulsiones, etc.). Las formas de dosificación parenterales incluyen sólidos y líquidos así como aerosoles (administrados mediante inhaladores, etc.), inyectables (administrados con jeringas, matrices de microagujas, etc.), productos tópicos (espumas, pomadas, etc.), y supositorios, entre otras formas de dosificación. Aunque estas formas de dosificación podrían ser eficaces en la administración de API de bajo peso molecular, cada uno de estos métodos padece una o más desventajas, incluyendo la falta de biodisponibilidad así como también la incapacidad de controlar completamente la componente o bien espacial o bien temporal de la distribución del API en lo que se refiere a API de alto peso molecular. Estas desventajas suponen especialmente un reto para administrar compuestos bioterapéuticos, es decir péptidos farmacéuticamente activos (por ejemplo factores de crecimiento), proteínas (por ejemplo enzimas, anticuerpos), oligonucleótidos (por ejemplo ARN, ADN, PNA), hormonas y otras sustancias naturales o sustancias sintéticas similares, puesto que muchas de estas biomoléculas farmacológicamente activas se descomponen al menos parcialmente por el tracto digestivo o en el sistema sanguíneo y posteriormente se administran en una dosificación subóptima al sitio diana.

- 20 Por ejemplo, el documento WO 02/058735 describe métodos para preparar productos que contienen materiales sensibles a la humedad que comprenden pulverizar un líquido de recubrimiento sobre un lecho fluidizado de micropartículas.

El documento US 5 876 754 A describe artículos de conformación medible que contienen macromoléculas hidrófilas, compuestos activos y opcionalmente productos auxiliares y sustancias de formación de estructura farmacéuticamente aceptables adicionales.

- 35 El documento WO 2010/089104 A2 da a conocer composiciones que comprenden resveratrol y un coloide protector, particularmente una gelatina, un almidón alimentario modificado o un sulfonato de lignina.

El documento WO 2006/018119 describe una composición soluble en agua de sustancias liposolubles y emulsiones o disoluciones acuosas.

- 40 Por tanto, existe la necesidad en curso de métodos de administración de fármacos mejorados en las ciencias biológicas, incluyendo pero sin limitarse a medicina humana y veterinaria. Un objetivo importante para cualquier nuevo método de administración de fármacos es administrar el/los agente(s) terapéutico(s) deseado(s) a un lugar específico en el cuerpo a lo largo de un periodo de tiempo específico y controlable, es decir controlar la administración de una o más sustancias a tejidos y órganos específicos en el cuerpo con el control de la ubicación y liberación a lo largo del tiempo. Los métodos para lograr esta administración localizada y controlada en el tiempo se conocen como métodos de administración de fármacos de liberación controlada. La administración de API a tejidos y órganos específicos en el cuerpo ofrece varias posibles ventajas, incluyendo un aumento del cumplimiento del paciente, extensión de la actividad, disminución de la dosis requerida, minimización de los efectos secundarios sistémicos y que se permita el uso de agentes terapéuticos más potentes. En algunos casos, los métodos de administración de fármacos de liberación controlada pueden incluso permitir la administración de agentes terapéuticos que de lo contrario serían demasiado tóxicos o ineficaces para su uso.

- 50 Hay cinco tipos amplios de formas de dosificación sólidas para la administración oral de administración controlada: disolución difusiva de reservorio y matriz, osmótica, resinas de intercambio iónico y profármacos. Para productos parenterales, la mayoría de las formas de dosificación sólidas anteriores están disponibles también como inyecciones (intravenosa, intramuscular, etc.), sistemas transdérmicos e implantes. Se han desarrollado numerosos productos para la administración tanto oral como parenteral, incluyendo depósitos, bombas, micro y nanopartículas.

- 55 La incorporación de API en matrices de polímero que actúan como reservorio de núcleo es un enfoque para

controlar su administración. Los enfoques contemporáneos para formular tales sistemas de administración de fármacos dependen de las capacidades tecnológicas así como los requisitos específicos de la aplicación. Para sistemas de administración sostenida hay dos enfoques estructurales principales: la liberación controlada mediante difusión a través de una barrera tal como una corteza, recubrimiento o membrana, y la liberación controlada mediante la fuerza de unión local intrínseca del API al núcleo o a otros componentes en el reservorio de núcleo.

Otra estrategia para la administración controlada de agentes terapéuticos, especialmente para administrar compuestos bioterapéuticos, es su incorporación en micro y nanopartículas poliméricas o bien mediante unión covalente o escindible o bien mediante atrapamiento o adsorción dentro de estructuras de red porosa. Pueden diseñarse diversas arquitecturas de partículas, por ejemplo estructuras de núcleo/corteza. Normalmente están contenidos uno o más API o bien en el núcleo, en la corteza o bien en ambos componentes. Su concentración puede variar por todo el componente respectivo con el fin de modificar su patrón de liberación. Aunque las nanoesferas poliméricas pueden ser eficaces en la administración controlada de API, también padecen varios inconvenientes. Por ejemplo, su pequeño tamaño puede permitirles que difundan dentro y fuera del tejido diana. El uso de nanopartículas intravenosas también puede estar limitado debido al rápido aclaramiento por el sistema reticuloendotelial o macrófagos. No obstante, las microesferas poliméricas siguen siendo un vehículo de administración importante.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de mejorar los métodos y composiciones de administración de fármacos.

Sumario de la invención

Según una realización, se proporciona un método para fabricar una composición de administración de fármacos. El método incluye proporcionar al menos un compuesto farmacéuticamente activo, un polvo seco que incluye al menos un polímero, y una disolución acuosa; y mezclar el polvo seco, el compuesto farmacéuticamente activo y la disolución acuosa para formar una composición de administración de fármacos semisólida o de tipo pasta, en el que la disolución acuosa se añade en una cantidad total de menos de o igual a dos veces la masa seca total del polvo seco.

Según una realización, se proporciona una composición de administración de fármacos, que incluye una mezcla semisólida o de tipo pasta que incluye al menos un polímero, un compuesto farmacéuticamente activo, y una disolución acuosa, en la que la cantidad total de la disolución acuosa en la mezcla semisólida o de tipo pasta es menor que o igual a dos veces la masa seca total de la mezcla.

Según una realización, se proporciona un método para administrar una composición de administración de fármacos. El método incluye proporcionar una composición de administración de fármacos que incluye una mezcla semisólida o de tipo pasta que tiene al menos un polímero, un compuesto farmacéuticamente activo y una disolución acuosa, en el que la cantidad total de la disolución acuosa en la mezcla semisólida o de tipo pasta es menor que o igual a dos veces la masa seca total de la mezcla; y aplicar la composición de administración de fármacos a un cuerpo humano o animal.

Los expertos en la técnica reconocerán características y ventajas adicionales tras la lectura de la siguiente descripción detallada, y tras observar los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de realizaciones y se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva. Los dibujos ilustran realizaciones y junto con la descripción sirven para explicar principios de realizaciones. Otras realizaciones y muchas de las ventajas previstas de las realizaciones se apreciarán fácilmente, ya que se entienden mejor mediante la referencia a la siguiente descripción detallada. Los elementos de los dibujos no están necesariamente a escala en relación entre sí. Números de referencia similares designan partes similares correspondientes.

La figura 1 ilustra etapas de procesamiento de un método de fabricación según una realización.

La figura 2 ilustra etapas de procesamiento de un método de fabricación según una realización.

La figura 3 muestra una fotografía del cuerpo de gelatina estable obtenido según una realización y según el procedimiento de la figura 2.

Las figuras 4a y 4b muestran fotografías de formulaciones a base de agua de mezclas de gelatina-agua según el procedimiento ilustrado en la figura 2 y descrito mediante el experimento de la figura 3.

La figura 5 demuestra una serie de ocho fotografías de formulaciones de vía seca (preparadas tal como se describe en la figura 2) que combinan carboximetilcelulosa (CMC) con quitosano.

La figura 6 presenta una serie de seis fotografías de formulaciones de vía seca según la figura 2 que combinan carboximetilcelulosa con quitosano comenzando con (a) ácido acético y (b) aceite vegetal como agentes humectantes.

La figura 7 presenta curvas de liberación de anticuerpos partir de composiciones de administración de fármacos preparadas según varios ejemplos que ilustran realizaciones.

Descripción detallada de la invención

5 Las siguientes expresiones y descripciones de determinadas realizaciones preferidas de la presente invención se proporcionan para ampliar la comprensión de los principios de la presente invención. Sin embargo, se entenderá que no se pretenden limitaciones de la presente invención, y que también se incluyen alteraciones, modificaciones y aplicaciones adicionales de los principios de la presente invención.

10 Según una realización se fabrica una composición de administración de fármacos proporcionan al menos un compuesto farmacéuticamente activo, un polvo seco que incluye al menos un polímero y una disolución acuosa. El polvo seco, el compuesto farmacéuticamente activo y la disolución acuosa se mezclan entonces para formar una composición de administración de fármacos semisólida o de tipo pasta, en la que la disolución acuosa se añade en una cantidad menor que o igual a dos veces la masa seca total del polvo seco. El compuesto farmacéuticamente activo se denomina a continuación en el presente documento principio farmacéutico activo (API).

15 Para el fin de esta memoria descriptiva, el término “mezclar” pretende describir un trabajo mecánico o un tratamiento mecánico de los componentes. Por ejemplo, mezclar puede ser en el sentido de llevar a cabo ciclos repetidos de prensado y plegamiento o etapas de procedimiento comparables que conducen a un mezclado y una compresión intensos de las mezclas y composiciones casi secas o deficientes en agua proporcionadas. El mezclado incluye, según una realización, el prensado y plegamiento de una composición deficiente en agua que incluye API, excipientes y una disolución acuosa tal como agua. Una realización también incluye extrusión en frío de la
20 composición.

La composición de administración de fármacos incluye materiales de administración poliméricos formados a partir de mezclas secas mediante un procedimiento que puede incluir, según una realización, mezclar de manera íntima una mezcla de polvo seco y luego humedecer y mezclar de manera continua el polvo de una manera controlada, sin
25 etapas de secado intermitentes, para lograr un material semisólido que contiene API, que presenta propiedades de administración controlada superiores. Se cree que la adición por etapas de sólo pequeñas cantidades de la disolución acuosa tal como agua, un líquido compuesto o un disolvente con el mezclado sostenido de los componentes (por ejemplo ciclos de prensado-plegamiento algorítmicos) permite interacciones moleculares específicas mediante capas de protección del soluto en superficies de contacto, especialmente en las proximidades de grupos funcionales y elementos estructurales de las macromoléculas implicadas, que de lo contrario se
30 suprimirían por autoorganización o autoensamblaje en disolución o suspensión libre. Tales interacciones se refieren a interacciones intramoleculares de tanto excipientes como API implicados pero también a interacciones intermoleculares de tanto excipientes como API y de excipientes con API.

Hidratando y mezclando lentamente la mezcla sólida, se cree que los API entran en un contacto mejor y más controlado, haciendo los excipientes lo mismo entre sí. Esto da como resultado la aparición de diferentes
35 mecanismos de interacción, que de lo contrario no se desencadenarían. El método sugerido es especialmente adecuado para formular compuestos biológicos. Proteínas, péptidos, poli y oligonucleótidos de tipo biopolímero son particularmente sensibles a los cambios en su entorno y pueden perder su actividad específica más fácilmente que API de molécula pequeña. Los API sintéticos y excipientes que imitan a biomacromoléculas pueden portar grupos tanto aniónicos como catiónicos en el medio relevante o pueden presentar diferentes grupos funcionales en
40 densidad variable en una estructura principal molecular. Estas moléculas, es decir biopolímeros y polianfolitos se sabe que tienen diferentes configuraciones dependiendo del entorno molecular, es decir distintos patrones de plegamiento, estructuras terciarias y cuaternarias. Puesto que una determinada actividad puede estar estrechamente relacionada con una determinada configuración espacial, estas moléculas son aptas para características de liberación alterada cuando se formulan según el método sugerido. Por tanto, se cree que el enfoque descrito en el
45 presente documento tiene un impacto mínimo sobre la conformación natural de los API y es por tanto especialmente ventajoso para la formulación estable de productos bioterapéuticos mediante liberación controlada.

El enfoque sugerido combina el beneficio de un mezclado en seco meticuloso inicial con las ventajas de liberación controlada de microesferas poliméricas pero no padece los inconvenientes de cualquiera de estas formulaciones cuando se aplica sola.

50 La matriz formada por el polímero es normalmente una matriz hidrófila pero también puede incluir una pequeña cantidad de sustancias hidrófobas.

Los materiales poliméricos de administración de fármacos resultantes pueden transferirse posteriormente a la forma de dosificación final o bien directamente o bien tras una etapa opcional, posterior etapa de formación partículas, cuerpos o micropartículas semisólidos de conformación, tamaño y distribución de tamaño deseados por medio de
55 técnicas de formación de coloides y otros procedimientos tecnológicos. Notablemente, puede evitarse cualquier soluto o dispersante en exceso del 200% en peso de los API y excipientes implicados así como cualquier secado o evaporación intermitente de soluto o dispersante del material semisólido, con el fin de alcanzar y mantener las propiedades específicas del complejo de API-excipiente formado. Según una realización, no se añade soluto

adicional durante la formación de la composición de administración de fármacos de modo que la composición no se transforma en una forma más líquida. Según una realización, la composición de administración de fármacos no se seca sino que se mantiene como una pasta. Esto garantiza que puedan mantenerse las características de liberación específicas.

5 Las composiciones formadas mediante los métodos descritos en el presente documento pueden mantener las propiedades de liberación de fármacos durante un tiempo prolongado tal como semanas y meses. Los API permanecen protegidos en la mezcla semisólida o de tipo pasta de modo que su biodisponibilidad puede mantenerse. Si se desea, pueden formarse capas de barrera adicionales alrededor de la mezcla semisólida o de tipo pasta.

10 El método sugerido es diferente de otros enfoques porque la composición semisólida o de tipo pasta se forma mediante la adición de una disolución a un polvo seco de un polímero, que forma la matriz de la composición en la que el API se distribuye y se mezcla. Según una realización, la composición semisólida o de tipo pasta se forma mediante amasado, como ejemplo de ciclos de prensado-plegamiento algorítmicos.

15 Según una realización, el API se proporciona como un polvo de compuesto farmacéuticamente activo seco. El polvo de polímero seco se mezcla homogéneamente con el compuesto farmacéuticamente activo seco para preparar una mezcla de prepolvo seco antes de que se añada la disolución acuosa. La disolución puede añadirse o bien por etapas o bien de manera continua. Puede ser necesario un trabajo mecánico intenso tal como amasado para mezclar la premezcla seca con la disolución añadida por etapas o lentamente para formar una pasta. Se cree que la interacción mecánica intensa con la adición por etapas o lenta de la disolución da como resultado la interacción molecular específica entre la propia matriz de polímero y también entre la matriz de polímero y el API y excipientes opcionales tal como se describió anteriormente.

20 Según una realización, la cantidad añadida de la disolución acuosa es menor que o igual a dos veces la masa seca total de la mezcla de polvo seco. Según una realización adicional, la cantidad añadida de la disolución acuosa es menor que o igual a la masa seca total de la mezcla de polvo seco.

25 El procesamiento puede incluir el prensado y plegamiento repetidos de la mezcla del polvo seco, el compuesto farmacéuticamente activo y la disolución acuosa para formar la composición de administración de fármacos semisólida o de tipo pasta. Por ejemplo, una pequeña cantidad de la disolución se añade al polvo de polímero o las premezclas de polímero y API. El procesamiento mecánico puede comenzar con el prensado para dar a la masa una conformación más plana y luego el plegamiento de la masa, por ejemplo mediante una cuchilla u otro medio adecuado. La masa plegada se prensa entonces de nuevo. Repitiendo estos procedimientos, puede lograrse una distribución de la disolución y los API por toda la masa de polvo. Durante este procesamiento mecánico, se añade más disolución de modo más y más de la masa de polvo se "humedece" para formar una pasta. La adición del API al sistema tratado puede producirse durante todas las fases del procedimiento de preparación y, según una realización, en una fase posterior tras formar un sistema de matriz de excipiente establecido. Garantiza una influencia mecánica/de la mezcla mínima sobre los API.

35 Según una realización, el procesamiento mecánico de la masa también puede incluir otros procedimientos tales como enrollado.

40 La fuerza que actúa sobre la masa puede limitarse para evitar un impacto mecánico excesivo que pueda afectar al API. Según una realización, se aplica a la masa una presión de no más de $10^6 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2}$. Según realizaciones adicionales, se aplica a la masa una presión de no más de $5 \times 10^5 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2}$.

Según una realización, el compuesto farmacéuticamente activo (API) se disuelve en la disolución acuosa antes de mezclarse con el polvo de polímero seco. El API no se proporciona como un componente seco sino como un componente disuelto en la disolución. Sin embargo, puesto que la disolución se añade en una cantidad limitada, se cree que las interacciones moleculares específicas mencionadas anteriormente también tienen lugar.

45 Según una realización, el polvo seco y la disolución acuosa se mezclan para formar una masa semisólida o de tipo pasta y luego se añade el compuesto farmacéuticamente activo (API) a la masa semisólida o de tipo pasta para formar la composición de administración de fármacos semisólida o de tipo pasta. El API puede añadirse o bien en forma seca o bien en forma líquida tal como disuelto en una disolución. Cuando se añade en forma líquida, la cantidad de líquido añadido debe tenerse en cuenta para la cantidad de disolución añadida al polvo seco para mantener la composición de administración de fármacos en forma semisólida o de tipo pasta. La disolución añadida al polvo seco y la disolución en la que se disuelve el API puede ser la misma o puede ser diferente.

50 Según una realización, el API puede proporcionarse en forma particulada tal como micropartículas o nanopartículas. Intervalos de tamaño de partícula adecuados son de desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 50 μm , particularmente desde aproximadamente 500 nm hasta aproximadamente 30 μm , y más particularmente desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 10 μm .

55 Según una realización, el polímero para la matriz hidrófila es un polímero hidrófilo que se hincha cuando se mezcla con la disolución acuosa. Polímeros adecuados son poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP),

5 polietilenglicol (PEG), gelatina, colágeno, alginato, almidón, celulosa, quitosano, carboximetilcelulosa, derivados de
celulosa, pectina, goma arábica, carragenano, ácido hialurónico, albúmina, fibrina, fibrinógeno, polielectrolitos
sintéticos, polietilenimina, goma de acacia, goma xantana, agar agar, poli(alcohol vinílico), bórax, poli(ácidos
10 acrílicos) incluyendo derivados, sulfato de protamina, caseína, y derivados de los mismos. Según una realización,
también pueden usarse polímeros inorgánicos tales como arcilla y sílice para la matriz hidrófila. Según una
realización, el polímero tiene un peso molecular de al menos 10 kDa. Además, pueden usarse polianfolitos como
componente de polímero. Según una realización, se usa un polímero del grupo de biopolímeros. Según una
realización, se usa un polímero del grupo de sustancias formadoras de hidrogel tales como gelatina. Según una
realización, se usa un polímero del grupo de sustancias formadoras de complejo de polielectrolito. Tales sustancias
15 incluyen normalmente dos componentes de carga opuesta seleccionados de dos polielectrolitos de carga opuesta y
un polielectrolito y un ion de carga opuesta pequeño tal como alginato y calcio. Según una realización, se usa un
polímero del grupo de polianfolitos. Según una realización, se usa un polímero del grupo de sustancias formadoras
de gel inorgánico.

Se supone que el método tal como se describe en el presente documento conduce a interacciones moleculares muy
15 específicas, que definen las características de liberación de la composición polimérica de administración de
fármacos. Diferente a macromoléculas en disolución libre, la cantidad de la disolución añadida en el método tal como
se describe en el presente documento es tan pequeña que la composición resultante no puede considerarse como
una disolución libre. Normalmente, la cantidad de disolución es solo igual a, o incluso solo una fracción de, la masa
de polvo seco inicial, de modo que se espera que la vía formulación funcione junto con una cantidad deficiente de
20 agua de disolución soportando el contacto íntimo de todos los puntos de interacción intermolecular posibles. Este
contacto temprano, íntimo y controlado de los excipientes de la matriz entre sí y con los API establece diversas
interacciones intra e intermoleculares que conservan o mejoran la función estabilizadoras para obtener un
procedimiento más controlado. El método tal como se describe en el presente documento puede emplear una razón
de la fracción de masa de disolución acuosa con respecto a los componentes de matriz seca de entre 0,1 y 2,
25 preferiblemente entre 0,3 y 1,2, y lo más preferiblemente entre 0,5 y 1. En consecuencia, los componentes no puede
considerarse que estén completamente disueltos o dispersados, sino que en su lugar deben concebirse como
parejas de unión por las que los otros componentes del sistema compiten. Por tanto, el medio tiene que
considerarse como una pareja al mismo nivel que el API y los excipientes macromoleculares. Además, las
condiciones del medio de liberación tienen que tenerse en cuenta con el fin de obtener una estimación cuantitativa
30 de la cinética de liberación. En última instancia, la diferencia de energía con respecto a un equilibrio termodinámico
ideal y la presencia de barreras de activación determinan las condiciones de liberación del API a partir de la
estructura formulada. Esto es especialmente relevante porque una energía libre inferior de la unión activa y barreras
de activación inferiores favorecerán una cinética de liberación más rápida.

En el enfoque novedoso tal como se describe en el presente documento, la adición controlada de líquido
35 (principalmente disoluciones acuosas o agua o líquido compuesto o disolvente) transforma la preparación para dar
una consistencia de tipo pasta o masa, que es apropiada para la producción de composiciones de liberación lenta.
Los procedimientos según una realización incluyen mezclar todos los componentes en forma seca en una primera
etapa seguido por humedecer estas mezclas y añadir medios líquidos de una manera controlada para transformar
las mezclas humedecidas para dar una consistencia semisólida o de tipo pasta. Por tanto, las interacciones de los
40 procedimientos de formulación/fabricación se controlan a lo largo de todo el método.

Tal como se describe en el presente documento, pueden formarse materiales de administración poliméricos
compuestos manteniendo el control sobre la fuerza y secuencia de las diferentes interacciones API-excipiente desde
el comienzo de procedimiento. Por tanto, incluso durante el mezclado de polvo seco inicial, las interacciones se
45 producen en condiciones esencialmente no humedecidas. Estas interacciones se activan o desactivan o se
modifican mediante la adición por etapas de cantidades limitadas de medios líquidos tales como agua, disolventes
próticos (por ejemplo ácido acético) o disoluciones acuosas. Este enfoque ayuda también a minimizar el uso de
excipientes y agua o disolvente, puesto que esas vías de formulación se procesan en condiciones de
agua/disolvente mínimas. Por tanto, un aspecto del método descrito en el presente documento es la capacidad para
50 comenzar con una concentración máxima de los API. Por ejemplo, se estabiliza una gelatina gel mediante más o
menos puntos hidrófobos distribuidos a una concentración dada por todo el gel autoorganizado. La concentración
de puntos depende de la concentración de gelatina disuelta. El enfoque novedoso propuesto aumenta la concentración
de puntos hidrófobos que estabilizan la gelatina o de manera equivalente la concentración de material por punto muy
por encima de este valor de equilibrio mediante la adición de tanto bajas cantidades de agua como tratamiento
mecánico superando las barreras repulsivas para formar los puntos estabilizadores de alta concentración por toda la
55 masa de gel/agua. Sorprendentemente, esta nueva configuración demuestra una tremenda estabilidad
(metaestabilidad) creada mediante un procedimiento dirigido en contraposición a la autoorganización o
autoensamblaje.

Independientemente de la vía seleccionada, se desea el control preciso de todas las interacciones entre los API y los
excipientes con el fin de lograr una formulación satisfactoria, incluso si los excipientes forman membranas por las
60 que tienen que penetrar los API. Por tanto, los métodos tal como se describen en el presente documento comienzan
con concentraciones máximas de tanto los API como los excipientes según una realización y posteriormente se
adaptan las condiciones durante el procedimiento de mezclado, estructuración, fabricación y formación de material
de administración polimérico hasta las concentraciones esenciales en las formas de administración finales.

- Según una realización, los API pueden ser moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, proteínas terapéuticas, anticuerpos, antígenos, enzimas, ligandos de receptor, nucleótidos o análogos nucleotídicos, oligonucleótidos y análogos oligonucleotídicos, genes o especies de tipo gen, virus, partículas de tipo virus, azúcares o polisacáridos o sus análogos, o cualquier otra composición física tal como orgánulos vivos, células o constituyentes tisulares. Según
- 5 una realización, los excipientes pueden incluir casi cualquier miembro de estas mismas clases de especies. A menudo actúan como tampón, carga, aglutinante, agente osmótico, lubricante, o cumplen funciones similares. Los polianfolitos son polímeros cargados de manera múltiple que llevan grupos tanto aniónicos como catiónicos en el medio relevante, por ejemplo en una disolución acuosa. Las diversas clases y tipos de API, excipientes, polímeros y polianfolitos son familiares para los expertos en la técnica de administración de fármacos.
- 10 Según una realización, el excipiente puede ser, por ejemplo, un azúcar tal como monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, o albúmina, quitosano, colágeno, colágeno-n-hidroxisuccinimida, fibrina, fibrinógeno, gelatina, globulina, poliaminoácidos, poliuretano que comprende aminoácidos, prolamina, polímeros a base de proteína, copolímeros y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.
- Según una realización, el compuesto farmacéuticamente activo puede ser uno o más de inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancia sintética que imita a inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones sintéticos, semisintéticos o biosintéticos de los mismos, anticuerpos monoclonales humanos, humanizados o quiméricos, fragmentos Fab, proteínas de fusión o antagonistas de receptor (por ejemplo, anti-TNF
- 15 alfa, interleucina-1, interleucina-6, etc.), compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, anti-VEGF, anti-PDGF, etc.), inhibidores de la señalización intracelular (por ejemplo inhibidores de JAK1.3 y SYK), péptidos que tienen una masa molecular igual o superior a 3 kDa, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), plásmidos, ácidos nucleicos peptídicos (PNA), esteroides, corticosteroides, un adrenocorticoestático, un antibiótico, un antidepresivo, un antimicótico, un [beta]-adrenolítico, un andrógeno o antiandrógeno, un antianémico, un anabólico, un anestésico, un analéptico, un antialérgico, un antiarrítmico, un antiarterosclerótico, un antibiótico, un antifibrinolítico, un anticonvulsivo, un fármaco antiinflamatorio, un anticolinérgico, un antihistamínico, un
- 20 antihipertensivo, un antihipotensivo, un anticoagulante, un antiséptico, un antihemorrágico, un antimiasmático, un antiflogístico, un antipirético, un antagonista de receptores beta, un antagonista de canales de calcio, una célula, un factor de diferenciación celular, una quimiocina, un quimioterápico, una coenzima, un agente citotóxico, un profármaco de un agente citotóxico, un citostático, una enzima y su análogo sintético o biosintético, un glucocorticoide, un factor de crecimiento, un hemostático, una hormona y su análogo sintético o biosintético, un
- 25 inmunosupresor, un inmunoestimulante, un mitógeno, un inhibidor fisiológico o farmacológico de mitógenos, un mineralocorticoide, un relajante muscular, un narcótico, un neurotransmisor, un precursor de un neurotransmisor, un oligonucleótido, un péptido, un (para)simptomimético, un (para)simpatolítico, una proteína, un agente sedante, un espasmolítico, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un vector, un virus, una partícula de tipo virus, un virustático, una sustancia de cicatrización de heridas, y combinaciones de los mismos.
- Según una realización, la composición de administración de fármacos puede transformarse en una forma implantable para formar una formulación de administración de fármacos implantable con cinética de liberación controlada. La transformación en una forma implantable puede incluir la adición de polímeros biodegradables o bioerosionables. La propia matriz de polímero según el enfoque novedoso propuesto también puede estar
- 35 compuesta por polímeros biodegradables o bioerosionables. Además, puede formarse una membrana microporosa hecha de copolímero de etileno/acetato de vinilo u otros materiales para uso ocular alrededor de la mezcla semisólida o de tipo pasta. Las opciones adicionales incluyen el uso de polímeros biodegradables para inyección subcutánea e intramuscular, polisacáridos bioerosionables, hidrogeles. La formulación de administración de fármacos implantable puede activarse mediante presión osmótica, o cualquier otro mecanismo sometido a prueba en el pasado, como magnetismo o presión de vapor.
- 40 El enfoque descrito en el presente documento distingue de formulaciones orales tales como comprimidos, comprimidos oblongos y píldoras porque se prepara una composición semisólida o de tipo pasta. Las formulaciones administradas frecuentemente conocidas pueden incluir mezclas de polvo. Sin embargo, son productos compactos simplemente comprimidos o recubiertos producidos a partir de polvos cristalinos o amorfos mezclados meticulosamente.
- La presente invención abarca no sólo el uso de medios acuosos puros sino que puede comprender también cantidades minoritarias de aceites vegetales o cualquier otro disolvente farmacéuticamente aceptable o sus mezclas. El método y la composición descritos en el presente documento puede usar cualquier sustancia que pueda ejercer un efecto terapéutico, incluyendo moléculas pequeñas, macromoléculas sintéticas o biológicas tales como péptidos, proteínas, oligonucleótidos, hidratos de carbono y otras familiares para el experto en la técnica.
- 50 Los materiales de administración poliméricos de la presente invención pueden marcarse opcionalmente con cualquiera de una amplia variedad de agentes, que conocen los expertos en la técnica. Como ejemplos, pueden usarse todos de tintes, fluoróforos, agentes quimioluminiscentes, isótopos, átomos o agrupaciones de metales, radionúclidos, enzimas, anticuerpos, o parejas de unión fuerte tales como biotina y avidina para marcar la composición de administración de fármacos polimérica para fines de detección, localización, obtención de imágenes o cualquier otro fin analítico o médico. La composición de administración polimérica, particularmente el polímero de la matriz, también puede recubrirse o conjugarse opcionalmente con una amplia variedad de moléculas con el fin de
- 60

modificar su función, mejorar su estabilidad o modificar adicionalmente la velocidad de liberación del API. Como ejemplos, la composición de administración de fármacos puede recubrirse con una capa unida covalentemente o no covalentemente de una especie tal como moléculas pequeñas, hormonas, péptidos, proteínas, fosfolípidos, polisacáridos, mucinas o polímeros biocompatibles tales como polietilenglicol (PEG), dextrano, o cualquiera de varios materiales comparables. La amplia gama de materiales que pueden usarse de este modo, y los métodos para lograr estos procedimientos, los conocen bien los expertos en la técnica.

También resultará evidente para un experto en la técnica que los diversos componentes de partida tales como el polvo de polímero y el API puede manipularse y procesarse adicionalmente usando una amplia variedad de métodos, procedimientos y equipos familiares para un experto en la técnica. Por ejemplo, los componentes secos pueden mezclarse meticulosamente usando cualquiera de varios métodos y equipos conocidos, tales como trituración con un mortero y mano de mortero o combinación en una mezcladora de doble carcasa Patterson-Kelley, antes del inicio de la fase de humectación. Además, puede formarse una amplia variedad de conformaciones, tamaños, morfologías y composiciones de superficie de la composición de administración de fármacos. Por ejemplo, pueden prepararse micropartículas o cuerpos cilíndricos con diferentes razones de aspecto por medio de molienda mecánica, moldeo, extrusión o procedimientos similares del material polimérico semisólido o de tipo pasta o incluso húmedo sólido. Las partículas resultantes pueden tratarse adicionalmente para prepararlas para aplicaciones específicas tales como por ejemplo sistemas de administración de fármacos. Como otro ejemplo, las partículas y cuerpos poliméricos pueden sumergirse en aceite tal como aceite vegetal para su conservación y almacenamiento. Como aún otro ejemplo, la transformación de la mezcla, pasta o masa humedecida en micropartículas o cuerpos poliméricos por medio de procedimientos tales como secado, métodos reológicos, trituración, molienda, homogeneización a presión, moldeo y/o otros de tales procedimientos bien establecidos puede producir una amplia gama de productos finales. Como otro ejemplo, la composición de administración de fármacos polimérica puede exprimirse a través de un disco de tamizado que contiene canales o poros predefinidos con diámetro y geometría de por uniformes mediante un procedimiento de extrusión, por ejemplo de una manera repetitiva.

Según una realización, la composición de administración de fármacos de mezcla semisólida o de tipo pasta tiene un módulo de elasticidad de al menos 10^{-4} N·mm⁻². Según una realización, la composición de administración de fármacos de mezcla semisólida o de tipo pasta tiene un módulo de elasticidad de al menos 10^{-3} N·mm⁻², y particularmente 10^{-2} N·mm⁻², y más particularmente 10^{-1} N·mm⁻².

Según una realización, la mezcla semisólida o de tipo pasta tiene una viscosidad de no más de 500 Pa·s, y particularmente de no más de 300 Pa·s. Según una realización, las mezclas semisólidas o de tipo pasta tienen una viscosidad de no menos de pocos mPa·s, por ejemplo 100 mPa·s, y particularmente de no menos de 1 Pa·s.

Según una realización, el compuesto farmacéutico activo se proporciona como un polvo que contiene partículas que oscilan entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 50 µm, particularmente entre aproximadamente 500 nm y aproximadamente 30 µm, y más particularmente entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 10 µm.

La figura 1 ilustra etapas de procesamiento de un método de fabricación según una realización. Un aspecto de esta realización es que la cantidad global de agua añadida es deficiente con respecto a la disolución de los excipientes. En primer lugar, el polvo de polímero seco se mezcla junto con el API, por ejemplo, anticuerpos. En un procedimiento adicional, esta mezcla seca se humedece gradualmente y se trabaja mecánicamente para obtener una pasta. Debe indicarse que la disolución acuosa se añade gradualmente a la mezcla seca de manera diferente a otros enfoques, que añaden gradualmente un polvo seco a una disolución. En procedimientos adicionales, la pasta puede procesarse adicionalmente para obtener partículas de un tamaño, conformación y distribución de tamaño dados. En procedimientos adicionales, las partículas así formadas pueden secarse, por ejemplo mediante secado por congelación.

La figura 2 ilustra etapas de procesamiento de un método de fabricación según una realización. El aspecto de esta realización es que la cantidad global de agua añadida es deficiente con respecto a la disolución de los excipientes. La formación de partículas por medio de condiciones casi secas en procedimientos de trituración y molienda son realizaciones de los procedimientos mecánicos tales como ciclos algorítmicos de prensado y plegamiento/mezclado.

Similar a la realización de la figura 1, se prepara un polvo seco mezclando con una humectación posterior del mismo. En procedimientos adicionales, se usa trabajo mecánico tal como trituración o molienda para formar partículas a partir de la composición humedecida, que presentan propiedades de tipo sólido. En procedimientos adicionales, la superficie de las partículas se modifica para alterar adicionalmente las características de liberación. En procedimientos adicionales, la disolución añadida a la mezcla se retira.

Según una realización, un método para fabricar una composición de administración de fármacos incluye proporcionar un polvo de polímero seco que comprende a polímero; amasar el polvo de polímero seco con la adición consecutiva de pequeñas cantidades de una disolución acuosa para formar un cuerpo de polímero elástico que tiene una razón en peso de polímero-agua de entre 2:1 y 1:2; proporcionar un polvo de fármaco que comprende un fármaco macromolecular farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en una proteína bioactiva y un ácido nucleico; añadir, a temperatura ambiental o a una temperatura por debajo de la ambiental pero por encima del punto de congelación del agua, el polvo de fármaco al cuerpo de polímero elástico y amasar el polvo de fármaco

y el cuerpo de polímero elástico para formar una composición de administración de fármacos semisólida o elástica, en el que la composición de administración de fármacos se compone de al menos el 90% en peso del polímero.

5 La razón en peso de polímero-agua definida anteriormente de entre 2:1 y 1:2 se ha mostrado que es ventajosa para formar composiciones de administración de fármacos que tienen una liberación controlada. El polvo de fármaco se añade tras formar el cuerpo de polímero elástico.

10 Según una realización, un método para fabricar una composición de administración de fármacos incluye proporcionar un polvo de un fármaco macromolecular farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en una proteína bioactiva y un ácido nucleico; mezclar el polvo al menos con agua para obtener una suspensión de fármaco acuosa; proporcionar un polvo de polímero seco que comprende un polímero; amasar, a una temperatura por debajo de la ambiental pero por encima del punto de congelación del agua, el polvo de polímero con la adición consecutiva de pequeñas cantidades de la suspensión de fármaco acuosa para formar una composición de administración de fármacos semisólida o elástica que tiene una razón en peso de polímero-agua de entre 2:1 y 1:2, en el que la composición de administración de fármacos se compone de al menos el 90% en peso del polímero.

15 En esta realización, se forma una suspensión de fármaco acuosa y luego se añade a un polvo de polímero seco para formar una composición de administración semisólida o elástica.

20 Según una realización, una forma de dosificación de liberación sostenida incluye una composición de administración de fármacos que tiene una matriz que comprende un polímero; un fármaco macromolecular farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en una proteína bioactiva y un ácido nucleico, en la que el fármaco macromolecular farmacéuticamente activo se distribuye homogéneamente por toda la matriz; siendo la composición de administración de fármacos de tipo pasta, semisólida o elástica y estando compuesta por al menos el 90% en peso del polímero; en la que la composición de administración de fármacos puede producir la liberación sostenida del fármaco macromolecular farmacéuticamente activo a lo largo de un periodo suficientemente largo de modo que al menos el 10%, en particular al menos el 20%, más en particular al menos el 30% del fármaco macromolecular farmacéuticamente activo se ha liberado tras 2 semanas; y en la que la forma de dosificación tiene un tamaño y conformación adecuados para su inyección en un ojo humano o de mamífero.

25 Según una realización, la composición de administración de fármacos puede producir la liberación sostenida del fármaco macromolecular farmacéuticamente activo a lo largo de un periodo suficientemente largo de modo que no más del 90% del fármaco macromolecular farmacéuticamente activo se libera tras 1 hora, particularmente tras 2 horas, más particularmente tras 5 horas e incluso más particularmente tras 10 horas.

30 La liberación del fármaco macromolecular farmacéuticamente activo se determina colocando la composición de administración de fármacos en una disolución sin enzimas que contiene solución salina tamponada con fosfato o una disolución de cloruro de sodio isotónica en condiciones de exceso de medio de disolución.

La composición de administración de fármacos puede fabricarse según las realizaciones anteriores.

A continuación, se describen ejemplos específicos.

35 EJEMPLO 1

Se mezcla gelatina seca (10 g) con alícuotas pequeñas (1 g) de agua en una serie de etapas consecutivas con amasado estacionario hasta una razón de gelatina con respecto a agua de 2. El amasado/mezclado continuo durante 3 minutos conduce a un único cuerpo de gelatina de elasticidad bien definida pero sólo una pequeña plasticidad. La introducción de este cuerpo de gelatina en agua a temperatura ambiente da como resultado un cuerpo gelatinoso, estable, que no se hincha significativamente a lo largo de un periodo de días y semanas (véase la figura 3).

EJEMPLO 2

45 Se mezcla gelatina seca (10 g) con 5 g de agua. En contraposición al procedimiento de preparación de la figura 3, se llevó a cabo el amasado mecánico durante un periodo de tiempo de 10 segundos solo. El cuerpo de gelatina obtenido se presenta en la figura 4a justo tras la formulación. En la figura 4b se proporciona la disgregación total del cuerpo de gelatina diez horas tras la formulación. El agua del vaso de precipitados está comenzando a gelificarse y forma un cuerpo gelatinoso continuo aproximadamente 30 horas tras la formulación.

EJEMPLO 3

50 Se añadieron 5 ml de agua a una mezcla de 5 g de carboximetilcelulosa y 5 g de quitosano. Se amasó mecánicamente esta mezcla durante 3 minutos y se formó el cuerpo sólido mostrado en la figura 5 (a) y se suspendió en agua a temperatura ambiente. Se fotografió este mismo sistema tras periodos de tiempo predefinidos tal como se presenta en las figuras 5 (b) a (h). Se observa un hinchamiento continuo durante el primer periodo de documentación de 42 horas que no conduce, sin embargo, a la disgregación de la masa sólida. Se observó disgregación con un tratamiento de 10 segundos de la misma composición (no mostrado) tal como se observa en el

sistema de gelatina del ejemplo 2 (figura 4). La observación adicional de la composición tratada mecánicamente hasta 145 horas tras la preparación demuestra una tendencia creciente de disgregación. El efecto de estabilización por medio del tratamiento mecánico es claramente visible durante las primeras 42 horas; sin embargo, se expresa mucho menos en comparación con la composición de gelatina tal como se presenta en la figura 3.

5 EJEMPLO 4

Se mezclan cantidades iguales de carboximetilcelulosa seca y quitosano seco (5 g cada uno) con 5 g de ácido acético (pH 3) y una pequeña cantidad (menos de 1 g) de aceite vegetal. Se trata mecánicamente la mezcla durante 3 minutos y se forma para dar un cuerpo esférico. Se suspende en agua a temperatura ambiente (figura 6a) y se observa a lo largo del tiempo (figura 6b, tras 4 horas). A pesar de un hinchamiento claramente visible, no hay disgregación durante las 27 horas de periodo de observación (figura 6c). El sistema de CMC/quitosano es mucho menos estable que el sistema de gelatina (EJEMPLO 1). Si el sistema se trata mecánicamente durante solo 10 segundos, la disgregación del cuerpo esférico tras la suspensión en agua a temperatura ambiente comienza más o menos directamente (no mostrado) y su comportamiento es, al menos en principio, comparable al sistema de gelatina del EJEMPLO 2. El sistema de gelatina muestra un poco más de estabilidad.

15 EJEMPLO 5

En primer lugar, se preparó una película de alginato de calcio mediante la adición de una disolución de cloruro de calcio a 1,0 g de gel de alginato acuoso (2%, azida de sodio al 0,01%) en un bol plano. Tras 10 minutos se separó la película resultante del molde y se secó durante 2 minutos sobre papel de filtro blanco. En segundo lugar, se colocaron 2 mg de anticuerpo 1 del tipo globulina gamma sobre el centro de la película. En tercer lugar, se plegó la película junta y se amasó a mano durante 7 minutos formando en última instancia una partícula esférica. A esta partícula, se le añadieron 1,0 g de una disolución de cloruro de sodio isotónica. Se determinó la liberación de anticuerpo 1 espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones de exceso de medio de disolución (véanse la figura 7, el ejemplo 5). En última instancia se observó una velocidad de liberación muy lenta (el 18,5% tras 8,5 semanas).

25 EJEMPLO 6:

En primer lugar, se preparó una película de alginato de calcio mediante la adición de una disolución de cloruro de calcio a 1,0 g de gel de alginato acuoso (2%, azida de sodio al 0,01%) en un bol plano. Tras 10 minutos se separó la película resultante del molde y se secó durante 2 minutos sobre papel de filtro blanco. En segundo lugar, se colocaron 25 mg de celulosa microcristalina y 50 mg de una disolución de anticuerpo acuosa 2 (del tipo globulina gamma) sobre el centro de la película. En tercer lugar, se plegó la película junta y se amasó a mano durante 7 minutos formando en última instancia una partícula esférica. A esta partícula, se le añadieron 1,2 g de una disolución de cloruro de sodio isotónica. Se determinó la liberación de anticuerpo 2 espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones de exceso de medio de disolución (véanse la figura 7, el ejemplo 6). En última instancia se observó una velocidad de liberación media del 46% en 9,7 semanas. Tras 3,7 semanas aproximadamente el 90% del anticuerpo 2 liberado es activo.

EJEMPLO 7:

Se añadieron 66 mg de una disolución de anticuerpo 2 (25 mg/ml) a 24 mg de celulosa microcristalina y 90 mg de aceite de ricino. Se trató mecánicamente esta mezcla usando una varilla de vidrio durante 1 minuto. Se mezcló el producto resultante con 1,5 g de un gel de alginato acuoso (2%, azida de sodio al 0,01%) y luego se hizo gotear en una disolución de cloruro de calcio acuosa fría (18%) con agitación (agitador magnético 500 U/min). Se separaron las cápsulas obtenidas de la suspensión y se lavaron dos veces con agua doblemente destilada. Se añadieron las cápsulas de alginato resultantes a 3,0 g de una disolución de cloruro de sodio isotónica (azida al 0,01%). Se determinó espectroscópicamente la liberación de anticuerpo 2 mediante el método de UV 280 nm en condiciones sin exceso de medio de disolución (véanse la figura 7, el ejemplo 7). Este sistema representa un sistema hidrófilo/hidrófobo mixto. El comportamiento de liberación resultante demuestra una característica de dos fases; tras un periodo de liberación rápida del 73% en 2,7 semanas, hay una ralentización hasta otro 14% a lo largo de las siguientes 22 semanas. Tras 25 semanas de liberación, aproximadamente el 93% del anticuerpo 2 liberado es bioactivo tal como se comprueba mediante ELISA.

EJEMPLO 8:

Se añadieron 200 mg de una disolución de anticuerpo 3 (de tipo globulina gamma) (50 mg/ml) a 80 mg de celulosa microcristalina y 90 mg de aceite de ricino. Se trató mecánicamente esta mezcla usando una varilla de vidrio durante 1 minuto. Se mezcló el producto resultante con 1,0 g de un gel de alginato acuoso (2%) y luego se hizo gotear en una disolución de cloruro de calcio acuosa fría (18%) con agitación (agitador magnético 500 U/min). Se separaron las cápsulas obtenidas de la suspensión y se lavaron dos veces con agua doblemente destilada y finalmente se añadieron a 5,0 g de una disolución de cloruro de sodio isotónica. Se determinó espectroscópicamente la liberación de anticuerpo 3 mediante el método de UV 280 nm en condiciones sin exceso de medio de disolución (véase la figura 7, el ejemplo 8). En última instancia, se observó un comportamiento similar al del EJEMPLO 7 previo. Tras aproximadamente 4 semanas de liberación, aproximadamente el 90% del anticuerpo 3 liberado es bioactivo tal como

se determina mediante ELISA.

REIVINDICACIONES

1. Método para fabricar una composición de administración de fármacos, que comprende:
 - proporcionar al menos un compuesto farmacéuticamente activo, un polvo seco que comprende al menos un polímero, y una disolución acuosa; y
- 5 - mezclar el polvo seco, el compuesto farmacéuticamente activo y la disolución acuosa mediante procesamiento mecánico para formar una composición de administración de fármacos semisólida o de tipo pasta, en el que la disolución acuosa se añade en una cantidad menor que o igual a dos veces la masa seca total del polvo seco, y
- 10 - en el que la disolución acuosa se añade por etapas o de manera continua al polvo seco que comprende al menos el polímero durante el procesamiento mecánico para formar la composición de administración de fármacos semisólida o de tipo pasta.
2. Método según la reivindicación 1, en el que la cantidad añadida de la disolución acuosa es menor que o igual a la masa seca total de la mezcla de polvo seco.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además:
 - 15 - proporcionar el compuesto farmacéuticamente activo como un polvo de compuesto farmacéuticamente activo seco; y
 - mezclar homogéneamente el polvo de polímero seco con el compuesto farmacéuticamente activo seco para preparar una mezcla de polvo seco antes de añadir la disolución acuosa.
- 20 4. Método según la reivindicación 3, en el que el polvo de compuesto farmacéuticamente activo seco comprende al menos el compuesto farmacéuticamente activo y al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos como ácido hialurónico, pectina, goma arábiga y otras gomas, albúmina, quitosano, colágeno, colágeno-n-hidroxisuccinimida, fibrina, fibrinógeno, gelatina, globulina, poliaminoácidos, poliuretano que comprende aminoácidos, prolamina, polímeros a base de proteína, copolímeros y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.
- 25 5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la formación de la composición de administración de fármacos semisólida o de tipo pasta incluye ciclos repetidos de prensado y plegamiento de una manera algorítmica de la mezcla del polvo seco, el compuesto farmacéuticamente activo y la disolución acuosa.
- 30 6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polvo seco se mezcla al menos con una porción de la disolución acuosa antes de que se añada el compuesto farmacéuticamente activo seco.
7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto farmacéuticamente activo se disuelve en la disolución acuosa antes de mezclarse con el polvo seco.
8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además:
 - 35 - mezclar el polvo seco y la disolución acuosa para formar una masa semisólida o de tipo pasta; y
 - añadir el compuesto farmacéuticamente activo a la masa semisólida o de tipo pasta para formar la composición de administración de fármacos semisólida o de tipo pasta.
9. Método según la reivindicación 8, en el que el compuesto farmacéutico activo se añade como una disolución.
- 40 10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto farmacéutico activo se proporciona como un polvo que comprende partículas en un intervalo de desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 50 μm .
11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero es un polímero hidrófilo que se hincha cuando se mezcla con la disolución acuosa.
- 45 12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero tiene un peso molecular de al menos 10 kDa.
13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en: inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancia sintética que imita a inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones sintéticos,

- semisintéticos o biosintéticos de los mismos, anticuerpos monoclonales humanos, humanizados o quiméricos, fragmentos Fab, proteínas de fusión o antagonistas de receptor (por ejemplo, anti-TNF alfa, interleucina-1, interleucina-6, etc.), compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, anti-VEGF, anti-PDGF, etc.), inhibidores de la señalización intracelular (por ejemplo inhibidores de JAK1.3 y SYK), péptidos que tienen una masa molecular igual o superior a 3 kDa, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), plásmidos, ácidos nucleicos peptídicos (PNA), esteroides, corticosteroides, un adrenocorticoestático, un antibiótico, un antidepresivo, un antimicótico, un [beta]-adrenolítico, un andrógeno o antiandrógeno, un antianémico, un anabólico, un anestésico, un analéptico, un antialérgico, un antiaritmico, un antiarterosclerótico, un antibiótico, un antifibrinolítico, un anticonvulsivo, un fármaco antiinflamatorio, un anticolinérgico, un antihistamínico, un antihipertensivo, un antihipotensivo, un anticoagulante, un antiséptico, un antihemorrágico, un antimiasmático, un antiflogístico, un antipirético, un antagonista de receptores beta, un antagonista de canales de calcio, una célula, un factor de diferenciación celular, una quimiocina, un quimioterápico, una coenzima, un agente citotóxico, un profármaco de un agente citotóxico, un citostático, una enzima y su análogo sintético o biosintético, un glucocorticoide, un factor de crecimiento, un hemostático, una hormona y su análogo sintético o biosintético, un inmunosupresor, un inmunoestimulante, un mitógeno, un inhibidor fisiológico o farmacológico de mitógenos, un mineralocorticoide, un relajante muscular, un narcótico, un neurotransmisor, un precursor de un neurotransmisor, un oligonucleótido, un péptido, un (para)simpatomimético, un (para)simpatolítico, una proteína, un agente sedante, un espasmolítico, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un vector, un virus, una partícula de tipo virus, un virustático, una sustancia de cicatrización de heridas, y combinaciones de los mismos.
- 5
- 10
- 15
- 20
14. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además:
- formar la composición de administración de fármacos para dar una forma aplicable.
- 25
15. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), gelatina, colágeno, almidón, celulosa, quitosano, albúmina, fibrina, fibrinógeno, pectina, goma arábiga y otras gomas, carragenano, ácido hialurónico, polietilenimina, protamina, proteínas y péptidos terapéuticos, ácidos nucleicos, ácidos ribonucleicos y derivados de los mismos.

Fig. 1

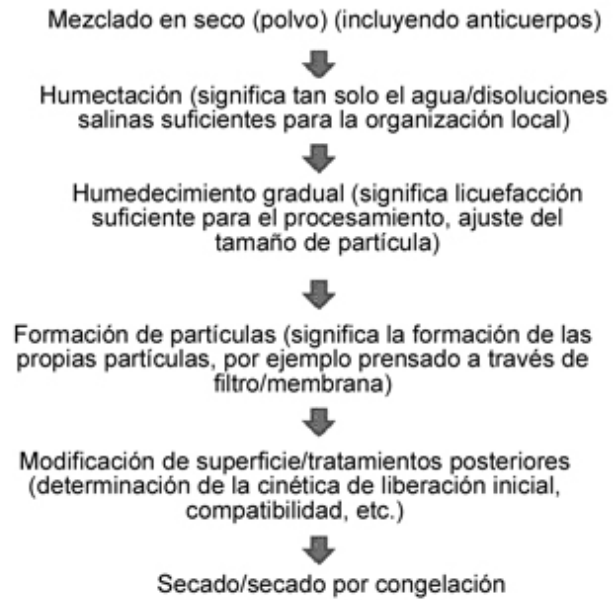


Fig. 2

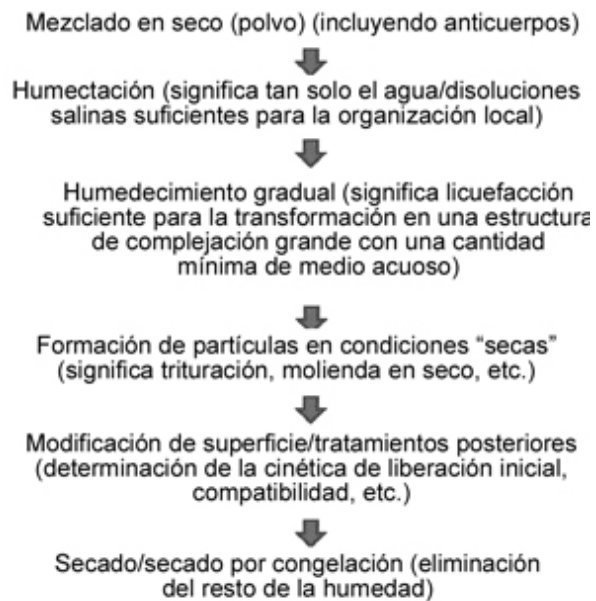


Fig. 3



Fig. 4a

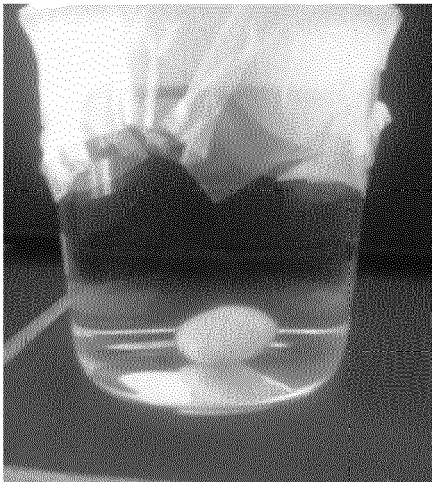


Fig. 4b

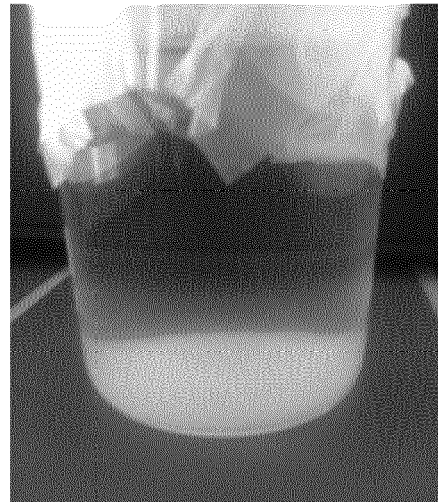


Fig. 5a

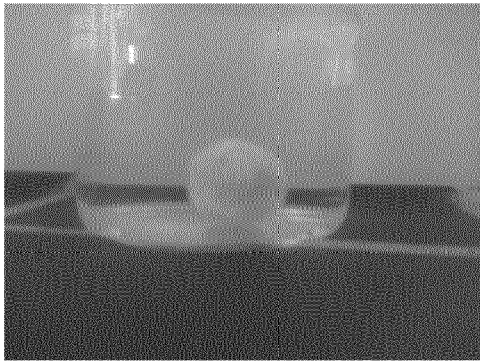


Fig. 5b

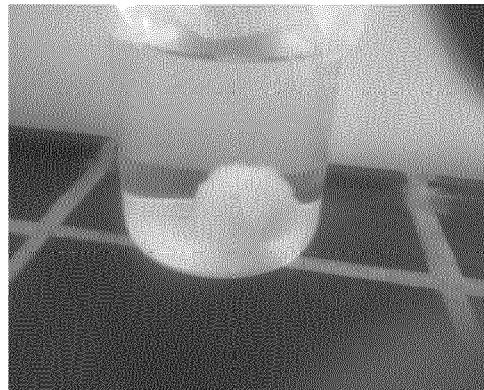


Fig. 5c

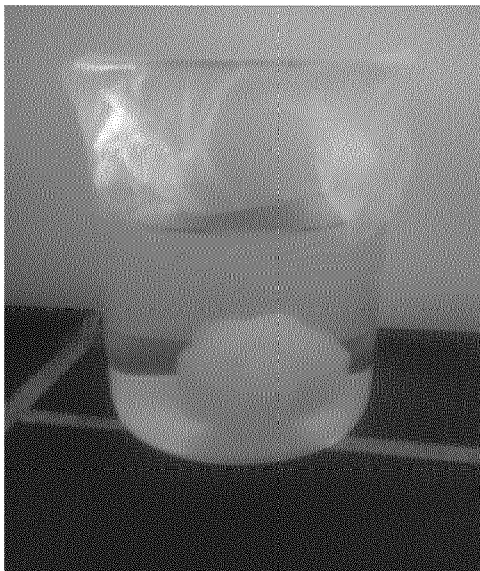


Fig. 5d

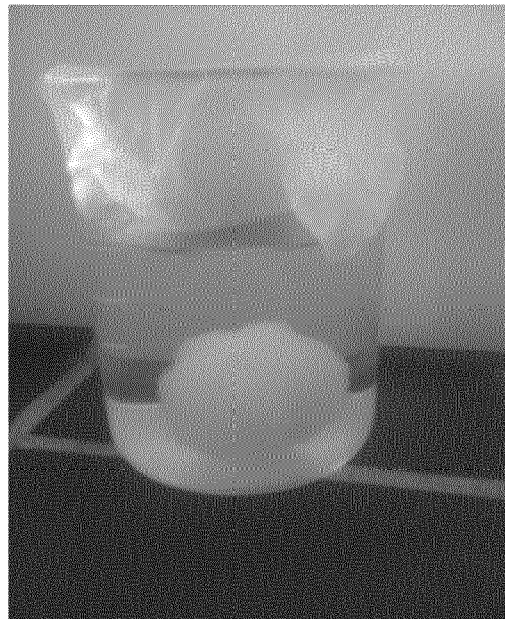


Fig. 5e

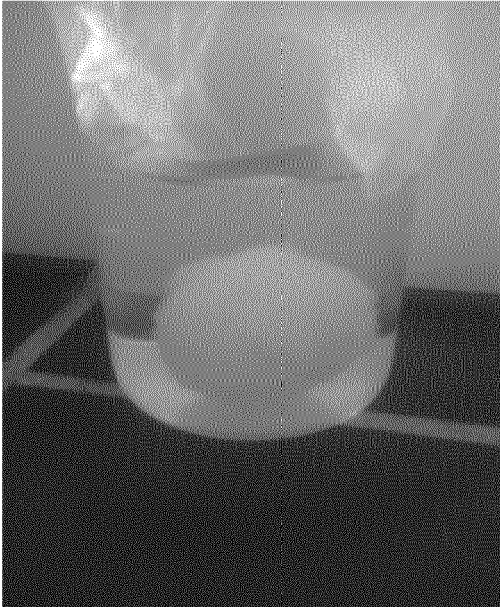


Fig. 5f



Fig. 5g

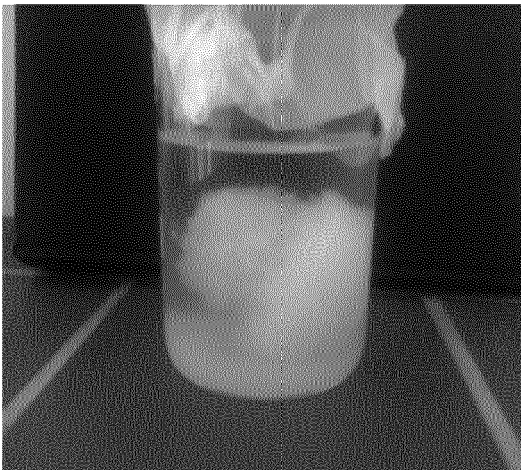


Fig. 5h



Fig. 6a



Fig. 6b



Fig. 6c



Fig. 7

LIBERACIÓN DE FORMULACIONES HIDRÓFILAS A TEMPERATURA AMBIENTE
(BIOACTIVIDADES)

