

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 795**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/16** (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/EP2012/073982**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012 E 12794707 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2785324**

54 Título: **Material de administración de fármacos hidrofóbico, método para la fabricación del mismo y métodos para la administración de una composición de administración de fármacos**

30 Prioridad:

**30.11.2011 US 201113307506**

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

**17.10.2017**

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 2 637 795 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 de administración de fármacos hidrofóbico, método para la fabricación del mismo y métodos para la administración de una composición de administración de fármacos

5

### Campo de la invención

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

10

### Antecedentes de la invención

La mayoría de las formas farmacéuticas terapéuticas incluyen mezclas de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos (API) con componentes adicionales denominados excipientes. Los API son sustancias que ejercen un efecto farmacológico en un tejido u organismo vivo, se usan para prevención, tratamiento o cura de una enfermedad. Los API pueden ser sustancias naturales o sintéticas, o se pueden producir por 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 farmacéuticas terapéuticas orales tradicionales incluyen tanto sólidos (comprimidos, cápsulas, píldoras, etc.) como líquidos (soluciones, suspensiones, emulsiones, etc.). Las formas farmacéuticas parenterales incluyen sólidos y líquidos, así como aerosoles (administrados por inhaladores, etc.), inyectables (administrados con jeringas, haces de microagujas, etc.), tópicos (espumas, pomadas, etc.), y supositorios, entre otras formas farmacéuticas. Aunque estas formas farmacéuticas podrían ser eficaces para administrar los API de bajo peso molecular, cada uno de estos varios métodos padece uno o más inconvenientes, incluyendo la falta de biodisponibilidad, así como la incapacidad para controlar por completo el componente espacial o el temporal de la administración de los API cuando se refiere a API de alto peso molecular. Estos inconvenientes son especialmente desafiantes para administrar agentes bioterapéuticos, es decir, péptidos farmacéuticamente activos (por ejemplo, factores de crecimiento), proteínas (por ejemplo, enzimas, anticuerpos), oligonucleótidos y ácidos nucleicos (por ejemplo, ARN, ADN, APN, aptámeros, spiegelmeros), hormonas y otras sustancias naturales o sustancias sintéticas que imitan tales, ya que muchos tipos de biomoléculas farmacológicamente activas se degradan al menos parcialmente ya sea en el aparato digestivo o en el sistema sanguíneo y se administran subóptimamente al sitio diana.

20

25

30

Por tanto, existe una necesidad continua para métodos de administración de fármacos mejorados en las ciencias de la vida, incluyendo, pero no limitadas a medicina humana y veterinaria. Un fin 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 durante un periodo de tiempo específico y controlable, es decir, controlar la administración de una o más sustancias a órganos y tejidos específicos en el cuerpo de una manera tanto espacial como temporal. Los métodos para lograr esta administración espacial y temporalmente controlada se conocen como métodos de administración de fármacos de liberación controlada. Administrar API a órganos y tejidos específicos en el cuerpo ofrece varias ventajas potenciales incluyendo cumplimiento mejorado del paciente, extender la actividad, disminución de la dosis requerida, minimizar los efectos secundarios, y permitir 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 otra manera serían demasiado tóxicos o ineficaces para uso.

35

40

45

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

50

La incorporación de los API en matrices poliméricas que actúan como un depósito central 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 de los requisitos específicos de la aplicación. Para sistemas de administración sostenida hay dos enfoques estructurales principales: la liberación controlada por difusión a través de una barrera tal como cubierta, recubrimiento o membrana, y la liberación controlada por la fuerza de unión local intrínseca del/de los API al núcleo o a otros ingredientes de en depósito central.

55

60

Otra estrategia para la administración controlada de agentes terapéuticos, especialmente para administrar agentes bioterapéuticos, implica su incorporación en micro- y nanopartículas poliméricas ya sea por unión covalente o cortable o por captura o adsorción dentro de estructuras de redes porosas. Se pueden obtener varias arquitecturas de partículas, por ejemplo, estructuras núcleo/cubierta. Típicamente uno o más API están contenidos o bien en el núcleo, en la cubierta o en ambos componentes. Su concentración puede ser diferente a lo largo del componente respectivo para modificar el patrón de liberación. Aunque las nanoesferas poliméricas pueden ser eficaces en la

65

administración controlada de API, también padecen varias desventajas. Por ejemplo, su pequeño tamaño puede permitirles difundir dentro y fuera del tejido diana o ser atacadas con éxito por macrófagos. El uso de nanopartículas intravenosas también puede estar limitado debido a la rápida depuración por el sistema reticuloendotelial. A pesar de esto, las microesferas poliméricas permanecen un vehículo de administración importante.

5 En vista de lo anterior, hay una necesidad para mejorar métodos y composiciones de administración de fármacos.

### Compendio de la invención

10 Según una forma de realización, se proporciona un método para fabricar una composición de administración de fármacos. El método incluye proporcionar al menos una composición farmacéuticamente activa, que incluye una matriz hidrofóbica y un líquido; y mezclar la matriz hidrofóbica y la composición farmacéuticamente activa para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida.

15 Según una forma de realización, se proporciona una composición de administración de fármacos, que comprende una mezcla de tipo pasta o semisólida que incluye al menos una matriz hidrofóbica y un compuesto farmacéuticamente activo.

20 Según una forma de 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 de tipo pasta o semisólida que comprende al menos una matriz hidrofóbica y un compuesto farmacéuticamente activo; y aplicar la composición de administración de fármacos a un cuerpo humano o animal.

25 Los expertos en la materia reconocerán características y ventajas adicionales tras leer la siguiente descripción detallada, y tras ver las figuras acompañantes.

### Breve descripción de las figuras

30 Las figuras acompañantes se incluyen para fomentar un entendimiento de las formas de realización que se incorporan y constituyen parte de esta especificación. Las figuras ilustran formas de realización y junto con la descripción sirven para explicar los principios de las formas de realización. Otras formas de realización y muchas de las ventajas pretendidas de las formas de realización serán fácilmente apreciadas, según se entiendan mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada. Los elementos de las figuras no están necesariamente a escala relativos unos a otros.

35 La figura 1 ilustra la liberación de anticuerpos de matrices hidrofóbicas a temperatura ambiente.

La figura 2 ilustra la liberación del anticuerpo 2 de una matriz hidrofóbica a temperatura corporal.

40 La figura 3 muestra una comparación entre la matriz hidrofóbica que libera el anticuerpo 3 mecánicamente tratada y la matriz hidrofóbica que libera el anticuerpo 3 autoorganizada.

45 La figura 4 muestra la liberación del anticuerpo 1 de una matriz hidrofóbica que contiene palmitato de cetilo y alfa-tocoferol a temperatura corporal.

### Descripción detallada de la invención

50 El siguiente vocabulario y descripciones de ciertas formas de realización preferidas de la presente invención se proporcionan para fomentar un entendimiento 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.

55 Para el fin de esta especificación, el término "mezclar" pretende describir un proceso 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 procesamiento similares que producen una compresión intensa y mezcla de las matrices hidrofóbicas proporcionadas. Los componentes farmacéuticamente activos se denominan de aquí en adelante ingredientes farmacéuticos activos (API).

60 Según una forma de realización se fabrica una composición de administración de fármacos proporcionando al menos una composición farmacéuticamente activa o API; proporcionando una matriz hidrofóbica; y mezclando la matriz hidrofóbica y la composición farmacéuticamente activa para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólido. Una ventaja de tal método de fabricación consiste en alcanzar una formulación de liberación sostenida para ingredientes farmacéuticamente activos con características de liberación mejoradas. En particular, el método permite preparar composiciones de administración de fármacos para la liberación sostenida de los ingredientes caracterizados por una actividad biológica específica que de otra manera podría disminuir o incluso

65 terminar.

Según una forma de realización se fabrica una composición de administración de fármacos, en donde proporcionar la matriz hidrofóbica comprende mezclar al menos un componente sólido hidrofóbico y un componente líquido hidrofóbico. Ventajosamente mezclar un componente hidrofóbico líquido determinado con un componente hidrofóbico sólido determinado, permite preparar una amplia gama de consistencias, es decir, propiedades reológicas como viscosidades de la composición de tipo pasta o semisólida dependiendo de su relación cuantitativa. Por otra parte, seleccionando cuidadosamente un componente hidrofóbico sólido y un componente hidrofóbico líquido, se pueden alcanzar consistencias similares, es decir, propiedades reológicas, como viscosidades de la composición de tipo pasta o semisólida. Además, dependiendo del tipo y cantidad de los API seleccionados, diferentes componentes hidrofóbicos se pueden combinar para formar una composición de tipo pasta o semisólida con las propiedades deseadas.

Según una forma de realización se fabrica una composición de administración de fármacos, en donde la composición farmacéuticamente activa se proporciona como un polvo farmacéuticamente activo seco. En ella, la matriz hidrofóbica se mezcla homogéneamente con la composición farmacéuticamente activa seca para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida. Esto permite llegar a una composición de administración de fármacos con la composición farmacéuticamente activa que está homogéneamente distribuida en la matriz hidrofóbica. Tales composiciones de administración de fármacos permiten administrar el API durante periodos de tiempo prolongados.

Según una forma de realización se fabrica una composición de administración de fármacos, en donde el polvo de la composición farmacéuticamente activa comprende partículas en un intervalo de tamaño desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 50 µm. Tales tamaños de partícula se proporcionan aplicando, por ejemplo, proteínas liofilizadas.

Según una forma de realización se fabrica una composición de administración de fármacos, en donde la composición farmacéuticamente activa se proporciona en un estado disuelto. Se mezcla homogéneamente con la matriz hidrofóbica para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida. Ventajosamente, al menos una sustancia hidrofóbica sólida y una sustancia hidrofóbica líquida se mezclan simultáneamente con el API disuelto para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida. Opcionalmente, los API disueltos se pueden añadir a las sustancias hidrofóbicas ya premezcladas para formar la composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida.

Según una forma de realización se fabrica la composición de administración de fármacos como se ha descrito anteriormente, en donde la composición farmacéuticamente activa 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 basados en proteínas, copolímeros y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. Una ventaja de la misma consiste en modificar adicionalmente las características de liberación de la composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida.

Según una forma de realización se fabrica una composición de administración de fármacos, en donde la composición farmacéuticamente activa disuelta comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo sin ningún excipiente.

Según una forma de realización se fabrica una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida, en donde la formación de la composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida incluye ciclos repetidos de prensado y plegamiento, por ejemplo, prensado y plegamiento de una manera algorítmica de la matriz hidrofóbica misma y/o mezclada con la composición farmacéuticamente activa.

Según una forma de realización, no se usa calor para transferir el componente sólido hidrofóbico a un estado líquido. En particular la matriz hidrofóbica sólida se mantiene a lo largo del tratamiento mecánico en un estado no fundido.

Según una forma de realización, se usa enfriamiento activo para mantener la matriz hidrofóbica en un estado no fundido a lo largo de los ciclos de prensado y plegamiento. Este enfoque previene que se produzcan procesos de autoorganización.

Según una forma de realización la temperatura de la mezcla durante los ciclos de prensado y plegamiento se puede mantener por debajo de cierto valor de temperatura enfriando. Ventajosamente, eso permite proteger sustancias biológicamente activas susceptibles tal como proteínas de la desnaturalización, por ejemplo, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 37°C, debajo de 45°C, debajo de 50°C, o especialmente debajo de 60°C.

Según una forma de realización la composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida se fabrica de forma escalonada añadiendo el API disuelto durante el prensado y plegamiento repetido de la mezcla de las

5 sustancias hidrofóbicas que forman la matriz hidrofóbica. Es una ventaja de esa forma de realización particular que los API se puedan distribuir en la matriz hidrofóbica homogéneamente aplicando ese proceso.

5 Según una forma de realización del proceso de fabricación, se aplican presiones de no más de  $10^6$  N·m<sup>-2</sup> durante los ciclos de prensado y plegamiento descritos.

10 Según una forma de realización se fabrica una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida usando API en estado disuelto, en donde la composición farmacéuticamente activa se disuelve en una solución acuosa antes de mezclarse con la matriz hidrofóbica.

10 Según una forma de realización la composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida se fabrica a partir de API y componentes hidrofóbicos, en donde la composición farmacéuticamente activa se disuelve en una solución acuosa y o bien se mezcla simultáneamente con al menos un componente sólido hidrofóbico y un componente líquido hidrofóbico para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida; o la composición farmacéuticamente activa disuelta en una solución acuosa se añade después de la mezcla de al menos un componente sólido hidrofóbico y al menos un componente líquido hidrofóbico.

20 Según una forma de realización la composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida se fabrica a partir de API(s) y componentes hidrofóbicos, en donde la matriz hidrofóbica comprende un componente sólido y un componente hidrofóbico líquido. En ella el componente sólido se selecciona de ceras, cera de fruta, cera carnauba, cera de abeja, alcoholes céreos, ceras vegetales, ceras de soja, ceras sintéticas, triglicéridos, lípidos, ácidos grasos de cadena larga y sus sales como estearato de magnesio, palmitato de magnesio, ésteres de ácidos grasos de cadena larga, alcoholes de cadena larga como palmitato de cetilo, alcoholes céreos, alcoholes de cadena larga como alcohol cetílico, aceites vegetales oxetilados, alcoholes grasos oxetilados.

25 Según una forma de realización la composición farmacéuticamente activa para preparar la composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida se selecciona del grupo que consiste en: inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancias sintéticas que imitan inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones de las mismas, proteínas, péptidos que tienen una masa molecular igual a o mayor de 3.000 dalton, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), aptámeros, spiegelmeros, plásmidos, ácidos peptidonucleicos (APN), esteroides, y corticoesteroides, y combinaciones de los mismos.

35 Según una forma de realización, el compuesto farmacéuticamente activo puede ser uno o más de inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancias sintéticas que imitan inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones sintéticas, simisintéticas o biosintéticas de las mismas, anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados o humanos, fragmentos Fab, proteínas de fusión o antagonistas de receptores (por ejemplo, anti TNF alfa, Interleuquina-1, Interleuquina-6 etc.), compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, anti-VEGF, anti-PDGF etc.), inhibidores de señalización intracelular (por ejemplo, inhibidores de JAK1,3 y SYK), péptidos que tienen una masa molecular igual a o mayor de 3 kDa, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), plásmidos, ácidos peptidonucleicos (APN), esteroides, corticoesteroides, 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 antiarteroesclerótico, 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 receptor beta, un antagonista de canal de calcio, una célula, un factor de diferenciación celular, una quimioquina, una agente quimioterapéutico, un coenzima, un agente citotóxico, un profármaco de un agente citotóxico, un citostático, una enzima y sus 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)-simpaticomimético, un (para)-simpatolítico, una proteína, un agente sedante, un espasmolítico, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un vector, un virus, una partícula similar a virus, un virustático, una sustancia cicatrizante, y combinaciones de los mismos.

55 Según una forma de realización una composición de administración de fármacos se fabrica como se ha descrito anteriormente, que comprende además formar la composición de administración de fármacos en una forma aplicable. En particular, el cuerpo de administración de fármacos hidrofóbico resultante se puede transferir a la forma farmacéutica final, es decir, en cuerpos o micropartículas de forma, tamaño y distribución de tamaño deseados por medio de técnicas de formación de coloides y otros procedimientos tecnológicos. Las técnicas de formación de coloides comprenden, por ejemplo, molienda, extrusión en frío, emulsión, dispersión, sonicación. Las composiciones formadas por los métodos descritos en el presente documento mantienen las propiedades de liberación de fármacos durante un tiempo prolongado tal como semanas y meses. Los API permanecen protegidos en las mezclas de tipo pasta o semisólidas de modo que su actividad biológica específica se puede mantener. Si se desea, se pueden formar capas barrera adicionales alrededor de la mezcla de tipo pasta o semisólida.

Según una forma de realización, una membrana microporosa hecha de copolímero de etileno/acetato de vinilo u otros materiales para uso ocular se puede formar alrededor de la mezcla de tipo pasta o semisólida. Las opciones adicionales incluyen el uso de polímeros biodegradables para inyección subcutánea e intramuscular, polisacáridos bioerosionables, hidrogeles, etc.

5 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, que comprende una mezcla de tipo pasta o semisólida que comprende al menos una matriz hidrofóbica y un compuesto farmacéuticamente activo.

10 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde el compuesto farmacéuticamente activo se dispersa en la matriz hidrofóbica en forma particulada.

Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde el compuesto farmacéuticamente activo se dispersa en la matriz hidrofóbica en un estado disuelto.

15 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde el compuesto farmacéuticamente activo se disuelve en una solución que comprende agua y electrolitos.

20 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde el compuesto farmacéuticamente activo se disuelve en una solución que comprende agua, electrolitos y al menos uno de 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 basados en proteínas, copolímeros y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

25 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde la mezcla de tipo pasta o semisólida tiene un módulo de elasticidad de al menos  $10^{-4} \text{ N}\cdot\text{mm}^{-2}$ .

30 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde la mezcla de tipo pasta o semisólida tiene una viscosidad de al menos 100 mPa·s.

35 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde el compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancias sintéticas que imitan inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones de las mismas, proteínas, péptidos que tienen una masa molecular igual a o mayor de 3 kDa, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), plásmidos, ácidos peptidonucleicos (APN), aptámeros, spiegelmeros, esteroides, y corticoesteroides, y combinaciones de los mismos.

40 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde el compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en: inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancias sintéticas que imitan inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones sintéticas, simisintéticas o biosintéticas de las mismas, anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados o humanos, fragmentos Fab, proteínas de fusión o antagonistas de receptores (por ejemplo, anti TNF alfa, Interleuquina-1, Interleuquina-6 etc.), compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, anti-VEGF, anti-PDGF etc.),  
 45 inhibidores de señalización intracelular (por ejemplo, inhibidores de JAK1,3 y SYK), péptidos que tienen una masa molecular igual a o mayor de 3 kDa, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), plásmidos, ácidos peptidonucleicos (APN), esteroides, corticoesteroides, 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 antiarteroesclerótico, 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 receptor beta, un antagonista de canal de calcio, una célula, un factor de diferenciación celular, una quimioquina, una agente quimioterapéutico, un coenzima, un agente citotóxico,  
 50 un profármaco de un agente citotóxico, un citostático, una enzima y sus 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)-simpaticomimético, un (para)-simpatolítico, una proteína, un agente sedante, un espasmolítico, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un vector, un virus, una partícula similar a virus, un  
 60 virustático, una sustancia cicatrizante, y combinaciones de los mismos.

65 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde la matriz hidrofóbica comprende al menos un componente sólido hidrofóbico y un componente líquido hidrofóbico, en donde la proporción en masa del componente sólido hidrofóbico respecto al componente líquido hidrofóbico está por debajo de 100:1, en particular 20:1, y más particular 2,8:1.

Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde la masa del compuesto farmacéuticamente activo es hasta el 25% (p/p) de la masa total de la mezcla de tipo pasta o semisólida.

- 5 Según una forma de realización se proporciona una composición de administración de fármacos, en donde la masa del compuesto farmacéuticamente activo es al menos el 0,1% (p/p) de la masa total de la mezcla de tipo pasta o semisólida.

10 Según una forma de realización se sugiere un método para administrar una composición de administración de fármacos, que comprende: proporcionar una composición de administración de fármacos que comprende una mezcla de tipo pasta o semisólida que comprende al menos una matriz hidrofóbica y un compuesto farmacéuticamente activo; y aplicar la composición de administración de fármacos a un cuerpo humano o animal.

15 Según una forma de realización se sugiere un método para administrar una composición de administración de fármacos, en donde aplicar la mezcla al cuerpo humano o animal comprende al menos uno de: implantar o inyectar la mezcla en un cuerpo humano o animal; inyección intraocular de la mezcla en un cuerpo humano o animal; inyección subcutánea de la mezcla en un cuerpo humano o animal; inyección intramuscular de la mezcla en un cuerpo humano o animal; e inyección intraperitoneal de la mezcla en un cuerpo humano o animal, inyección intravenosa de la mezcla en un cuerpo humano o animal; administración por inhalación o intranasal de la mezcla en el cuerpo humano o animal.

20 Según formas de realización típicas el tratamiento descrito de las matrices hidrofóbicas comprende mezclar estrechamente un material hidrofóbico sólido y un material hidrofóbico líquido con los API para alcanzar un material semisólido que contiene API que posee propiedades de administración controlada superiores. Según una forma de realización, el/los API(s) se añaden a matrices hidrofóbicas ya tratadas o en una fase tardía de su tratamiento, es decir, su mezcla estrecha.

25 Sorprendentemente, el tratamiento mecánico que comprende ciclos repetidos de prensado y plegamiento ralentiza la cinética de liberación y hace la liberación del API más sostenida.

30 El método sugerido de procesos algorítmicos de prensado y plegamiento es especialmente adecuado para formular compuestos biológicamente activos. Los biopolímeros como proteínas, péptidos, poli- y oligonucleótidos son particularmente sensibles a cambios en su medio ambiente y pueden perder su actividad específica más fácilmente que los API de molécula pequeña. Los API sintéticos y excipientes de imitan biomacromoléculas pueden llevar grupos tanto aniónicos como catiónicos en el medio relevante o pueden poseer diferentes grupos funcionales en densidad variable en un esqueleto molecular.

35 El enfoque sugerido combina el beneficio de mezcla exhaustiva inicial de la matriz hidrofóbica con la liberación controlada de micropartículas, pero no padece las desventajas de cualquiera de estas formulaciones cuando se aplican solas.

40 La matriz formada por el tratamiento mecánico de los componentes sólido y líquido es típicamente una matriz hidrofóbica, pero también puede incluir una pequeña cantidad de excipientes/ingredientes hidrofílicos.

45 El método sugerido es diferente de otros enfoques en que la composición de tipo pasta o semisólida se forma por tratamiento mecánicos, es decir, ciclos repetidos de prensado y plegamiento. Particularmente, según una forma de realización, la composición de tipo pasta o semisólida se forma amasando que es un ejemplo de un ciclo de prensado-plegamiento algorítmico.

50 Según una forma de realización, la sustancia farmacéuticamente activa o API se proporciona como polvo de compuesto farmacéuticamente activo seco. Los componentes hidrofóbicos sólido y líquido se mezclan homogéneamente entre sí con o sin la presencia de compuesto farmacéuticamente activo seco para preparar un cuerpo de administración sostenida.

55 Los procedimientos mecánicos pueden incluir presionar y plegar repetidamente la mezcla de los materiales hidrofóbicos sólido y líquido. Los procedimientos mecánicos pueden empezar con prensado para llevar la masa a una forma más plana y después plegar la masa, por ejemplo, mediante una pala u otro medio adecuado. La masa plegada después se presiona de nuevo. Repitiendo estos procesos se puede alcanzar una mejor distribución del compuesto farmacéuticamente activo (API) en toda la matriz.

60 El/los API(s) se puede(n) añadir al sistema tratado durante todas las fases del proceso de preparación y, según una forma de realización, en una fase tardía después de formar un sistema de matriz excipiente establecido. La adición tardía de los API a la mezcla ya homogenizada de constituyentes hidrofóbicos minimiza la influencia del mezclado mecánico en los API.

65

Según una forma de realización, el procesamiento mecánico de la masa también puede incluir otros procesos tal como laminación, extrusión de o través de un hundimiento entre rodillos.

5 La fuerza que actúa en la masa puede estar limitada para evitar impacto mecánico excesivo, que podría afectar al API. Según una forma de realización, se aplica una presión de no más de  $10^6 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2}$  a la masa. Según formas de realización adicionales, se aplica una presión de no más de  $5 \times 10^5 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2}$  a la masa.

10 Según una forma de realización, el tratamiento mecánico de los componentes de la matriz hidrofóbica da una distribución homogénea del API en la matriz.

Los API se pueden proporcionar como componente seco o los API se pueden disolver en una solución acuosa.

15 Según una forma de realización, los API se pueden proporcionar en forma particulada tal como micro- o nanopartículas. Los tamaños de partículas adecuados varían desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , particularmente desde aproximadamente 500 nm hasta aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , y más particularmente desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ .

20 En el enfoque descrito en el presente documento, la mezcla controlada de los componentes en una masa homogénea transforma la preparación en una consistencia de tipo pasta o masa, que es apropiada para la producción de composición de liberación lenta. Los procesos según una forma de realización incluyen mezclar todos los ingredientes hidrofóbicos sólidos en una primera etapa seguido por añadir el componente de matriz hidrofóbico líquido para generar la consistencia de tipo pasta o semisólida durante el tratamiento mecánico. El API se añade, por ejemplo, como un polvo seco en la masa de tipo pasta y el tratamiento mecánico sigue para ganar homogeneidad de la masa de tipo pasta.

25 Según una forma de realización, los API pueden ser moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, proteínas terapéuticas, anticuerpos, antígenos, enzimas, ligandos de receptores, nucleótidos o análogos de nucleótidos, oligonucleótidos y análogos de oligonucleótidos (aptámeros y spiegelmeros), genes o especies similares a genes, virus, partículas similares a virus, azúcares o polisacáridos o sus análogos, o cualquier otra composición física tal como orgánulos vivos, células o constituyentes de tejidos.

30 Según una forma de realización los excipientes pueden incluir casi cualquier miembro de estas mismas clases de especies. Con frecuencia actúan como tampón, relleno, aglutinante, agente osmótico, lubricante o cumplen funciones similares. Los polianfolitos son polímeros múltiplemente cargados, que tienen tanto grupos aniónicos como catiónicos en el medio relevante, por ejemplo, en una solución acuosa. Las varias clases y tipos de API, excipientes, polímeros, y polianfolitos son familiares para los expertos en la materia de la administración de fármacos.

40 Según una forma de realización, un ejemplo para un excipiente puede ser un azúcar seleccionado de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos. Los excipientes pueden comprender además albúmina, quitosano, colágeno, colágeno-n-hidroxisuccinimida, fibrina, fibrinógeno, gelatina, globulina, poliaminoácidos, poliuretano que comprende aminoácidos, prolamina, polímeros, copolímeros basados en proteínas y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

45 Según una forma de realización, el compuesto farmacéuticamente activo puede ser uno o más de inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancias sintéticas que imitan inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones sintéticas, simisintéticas o biosintéticas de las mismas, anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados o humanos, fragmentos Fab, proteínas de fusión o antagonistas de receptores (por ejemplo, anti TNF alfa, Interleuquina-1, Interleuquina-6 etc.), compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, anti-VEGF, anti-PDGF etc.),  
 50 inhibidores de señalización intracelular (por ejemplo, inhibidores de JAK1,3 y SYK), péptidos que tienen una masa molecular igual a o mayor de 3 kDa, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), plásmidos, ácidos peptidonucleicos (APN), esteroides, corticoesteroides, 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 antiarteroesclerótico, 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 receptor beta, un antagonista de canal de calcio, una célula, un factor de diferenciación celular, una quimioquina, una agente quimioterapéutico, un coenzima, un agente citotóxico, un profármaco de un agente citotóxico, un citostático, una enzima y su análogo sintético o biosintético, un  
 55 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)-simpaticomimético, un (para)-simpatolítico, una proteína, un agente sedante, un espasmolítico, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un vector, un virus, una partícula similar a virus, un  
 60 virustático, una sustancia cicatrizante, y combinaciones de los mismos.  
 65

Según una forma de realización, la composición de administración de fármacos se puede transformar en una forma implantable para formar una formulación de administración de fármacos implantable con cinética de liberación controlada. Según el enfoque propuesto novedoso la matriz hidrofóbica misma puede estar comprendida de ceras naturales, grasas y aceites, tocoferoles y derivados de los mismos, así como sustancias sintéticas o ceras naturales, grasas y aceites químicamente modificados. la formulación de administración de fármacos implantable se puede activar.

La presente invención abarca no solo el uso de materiales de matriz hidrofóbicos puros, sino que puede comprender también cantidades minoritarias de soluciones acuosas. El método y la composición descritos en el presente documento pueden usar cualquier sustancia que pueda ejercer un efecto terapéutico, incluyendo moléculas pequeñas, macromoléculas sintéticas o biológicas tal como péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, oligonucleótidos, hidratos de carbono, y otras familiares al experto en la materia.

Los materiales hidrofóbicos de la presente invención opcionalmente se pueden marcar con cualquiera de una amplia variedad de agentes, que conocen los expertos en la materia. Como ejemplos, colorantes, fluoróforos, agentes quimioluminiscentes, isótopos, átomos o grupos metálicos, radionúclidos, enzimas, anticuerpos o compañeros de unión estrecha tal como biotina y avidina se pueden usar todos para marcar la composición de administración de fármacos hidrofóbica para la detección, localización, imagenología, o cualquier otro fin analítico o médico. La composición de administración hidrofóbica, particularmente un componente líquido de la matriz, puede también estar opcionalmente conjugado con una amplia variedad de moléculas para modificar su función, modificar su estabilidad, o modificar adicionalmente la velocidad de liberación de los API. Como ejemplos, la composición de administración de fármacos se puede recubrir con una capa unida de forma covalente o no covalente de una especie tal como moléculas pequeñas, hormonas, péptidos, proteínas, fosfolípidos, polisacáridos, mucinas, o polímeros biocompatibles tal como polietilenglicol (PEG), dextrano, o cualquiera de un número de materiales comparables. La amplia gama de materiales, que se pueden usar de esta manera, y los métodos para lograr estos procesos, los conocen bien los expertos en la materia.

Los varios componentes de partida tal como la matriz hidrofóbica y los API se pueden manipular y procesar adicionalmente usando una amplia variedad de métodos, procesos, y equipo familiares a un experto en la materia. Por ejemplo, los componentes de la matriz hidrofóbica se pueden mezclar exhaustivamente usando cualquiera de un número de métodos y equipo conocidos, tal como trituración con un mortero y mano o mezclado en una mezcladora de doble carcasa Patterson-Kelley, antes de añadir el API. Además, se pueden formar una variedad de formas, tamaños, morfologías y composiciones de superficie de la composición de administración de fármacos. Por ejemplo, se pueden preparar micropartículas o cuerpos cilíndricos con diferentes relaciones de aspecto por medio de molido mecánico, moldeo, y extrusión o procesos similares del material de tipo pasta o semisólido, o incluso semisólido. Las partículas resultantes se pueden tratar adicionalmente para prepararlas para aplicaciones específicas tal como, por ejemplo, sistemas de administración de fármacos. Como otro ejemplo, transformar la mezcla, pasta o masa en micropartículas o cuerpos por medio de extrusión en frío, homogenización a presión enfriada, moldeo y/u otros procedimientos bien establecidos puede producir una amplia gama de productos finales. Como otro ejemplo, la composición de administración de fármacos polimérica se puede estrujar a través de un disco tamizador (es decir, un troquel) que contiene poros o canales predefinidos con geometría y diámetro de poro uniformes mediante un proceso de extrusión.

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

Según una forma de realización, la mezcla de tipo pasta o semisólida tiene una viscosidad de no más de 500 Pa·s, y particularmente de no más de 250 Pa·s. Según una forma de realización, la mezcla de tipo pasta o semisólida tiene una viscosidad de no menos de unos pocos mPa·s, por ejemplo 100 mPa·s, y particularmente no menos de 1 Pa·s.

Según una forma de realización, el compuesto farmacéutico activo se proporciona como polvo que tiene partículas en un intervalo de 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.

Según una forma de realización, un método para fabricar una composición de administración de fármacos incluye proporcionar una suspensión acuosa del fármaco que contiene un polvo de un fármaco macromolecular farmacéuticamente activo de igual a o mayor de 3.000 dalton, seleccionado del grupo que consiste en una proteína bioactiva y un ácido nucleico, que se ha mezclado al menos con agua para obtener la suspensión acuosa del fármaco; proporcionar una matriz hidrofóbica que contiene, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, una fase hidrofóbica líquida o una mezcla de una fase hidrofóbica sólida y una fase hidrofóbica líquida seleccionada del grupo que consiste en cera, éster y aceite, en donde la proporción entre la fase hidrofóbica sólida y la fase hidrofóbica líquida es mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 20, particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 10, y más particularmente mayor que

- o igual a 0 y menor que o igual a 2,5; amasar la matriz hidrofóbica y la suspensión, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida que contiene el fármaco macromolecular farmacéuticamente activo distribuido homogéneamente como partículas a lo largo de toda la matriz hidrofóbica, en donde la composición de administración de fármacos está compuesta de al menos el 90% en peso de componentes hidrofóbicos, en donde las partículas tienen un tamaño medio entre 100 nm y 5  $\mu$ m; en donde amasar comprende realizar ciclos repetidos de prensado y plegamiento, de una manera algorítmica, de la matriz hidrofóbica y la suspensión con eliminación parcial de agua de la composición.
- Según una forma de realización, un método para fabricar una composición de administración de fármacos incluye proporcionar una suspensión acuosa del fármaco que contiene al menos agua y un fármaco macromolecular farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en una proteína bioactiva y un ácido nucleico, y agua, en donde la proporción en peso entre el agua y el fármaco es mayor que o igual a 4:1 y menor que o igual a 100:1; proporcionar una matriz hidrofóbica que contiene, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, una fase hidrofóbica líquida o una mezcla de una fase hidrofóbica sólida y una fase hidrofóbica líquida seleccionada del grupo que consiste en cera, éster y aceite, en donde la proporción entre la fase hidrofóbica sólida y la fase hidrofóbica líquida es mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 20, particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 10, y más particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 2,5; amasar la matriz hidrofóbica y la solución del fármaco, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida que comprende el fármaco macromolecular farmacéuticamente activo distribuido homogéneamente como partículas a lo largo de toda la matriz hidrofóbica, en donde la composición de administración de fármacos está compuesta de al menos el 90% en peso de componentes hidrofóbicos, y en donde amasar comprende realizar ciclos repetidos de prensado y plegamiento, de una manera algorítmica, de la matriz hidrofóbica y la solución de fármaco con eliminación parcial de agua de la composición.
- Según una forma de realización, la proporción en peso entre el agua y el fármaco es mayor que o igual a 4:1 y menor que o igual a 100:1, particularmente mayor que o igual a 9:1 y menor que o igual a 100:1, más particularmente mayor que o igual a 19:1 y menor que o igual a 100:1.
- Según una forma de 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; proporcionar una matriz hidrofóbica que contiene, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, una fase hidrofóbica líquida o una mezcla de una fase hidrofóbica sólida y una fase hidrofóbica líquida seleccionada del grupo que consiste en cera, éster y aceite, en donde la proporción entre la fase hidrofóbica sólida y la fase hidrofóbica líquida es mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 20, particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 10, y más particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 2,5; amasar la matriz hidrofóbica y el polvo, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida que contiene el fármaco macromolecular farmacéuticamente activo distribuido homogéneamente a lo largo de toda la matriz hidrofóbica, en donde la composición de administración de fármacos está compuesta de al menos el 90% en peso de componentes hidrofóbicos, y en donde amasar comprende realizar ciclos repetidos de prensado y plegamiento, de una manera algorítmica, de la matriz hidrofóbica y el polvo.
- Según una forma de realización, una forma farmacéutica incluye una composición de administración de fármacos que contiene una matriz hidrofóbica que comprende, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, una fase hidrofóbica líquida o una mezcla de una fase hidrofóbica sólida y una fase hidrofóbica líquida seleccionada del grupo que consiste en cera, éster y aceite, en donde la proporción entre la fase hidrofóbica sólida y la fase hidrofóbica líquida es mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 20, particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 10, y más particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 2,5; un fármaco macromolecular farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en una proteína bioactiva y un ácido nucleico, en donde el fármaco macromolecular farmacéuticamente activo está homogéneamente distribuido como partículas a lo largo de toda la matriz hidrofóbica, las partículas tienen un tamaño medio entre 100 nm y 5  $\mu$ m; la composición de administración de fármacos es líquida, de tipo pasta o semisólida y está compuesta de al menos el 90% en peso de componentes hidrofóbicos formados por la matriz hidrofóbica. La forma farmacéutica tiene un tamaño y forma adecuados para inyección en un ojo humano o de mamífero.
- Según una forma de realización, la proporción entre la fase hidrofóbica sólida y la fase hidrofóbica líquida de las formas de realización anteriores es mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 100, particularmente mayor que o igual a 0,5 y menor que o igual a 50, más particularmente mayor que o igual a 1 y menor que o igual a 20, e incluso más particularmente mayor que o igual a 1 y menor que o igual a 10.
- Se describen ejemplos específicos a continuación. El "método de UV 280 nm" mencionado en los mismos comprende la detección de proteínas por su absorción a 280 nm en solución salina fisiológicamente isotónica (PBS)

frente a un blanco usando un espectrofotómetro UV/VIS y cubetas de cuarzo y usando calibraciones para diferentes API y diferentes concentraciones.

#### **Ejemplo 1**

5 Se añadieron 72 mg de una solución de anticuerpo 2 (de tipo gamma globulina) (25 mg/ml) a 170 mg de alcohol cetílico y 50 mg de aceite de ricino. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 7 minutos. Por último, se formó una partícula esférica a mano y se añadió a 3,3 g de una solución isotónica de cloruro de sodio que contenía el 0,01% de azida sódica. La liberación del anticuerpo 1 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones no alejadas de saturación (no sink) (véase la figura 1, muestra 1).

#### **Ejemplo 2**

15 Se añadieron 72 mg de un anticuerpo liofilizado 3 (de tipo gamma globulina) a 90 mg de alcohol cetílico y 50 mg de aceite de ricino. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 5 minutos. Por último, se formó una partícula esférica a mano y se añadió a 10 g de una solución isotónica de cloruro de sodio que contenía el 0,01% de azida sódica. La liberación del anticuerpo 3 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones no alejadas de saturación (véase la figura 1, muestra 2).

#### **Ejemplo 3**

25 Se añadieron 100 mg de una solución de anticuerpo 1 (de tipo gamma globulina) (50 mg/ml) a 95 mg de alcohol cetílico y 75 mg de aceite de ricino. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 7 minutos. Por último, se formó una partícula esférica a mano y se añadió a 6,4 g de una solución isotónica de cloruro de sodio que contenía el 0,01% de azida sódica. La liberación del anticuerpo 2 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones no alejadas de saturación. La actividad biológica del último valor de la concentración medida se midió por ELISA dada entre paréntesis (véase la figura 1, muestra 3).

#### **Ejemplo 4**

35 Se añadieron 76 mg de una solución de anticuerpo 2 (de tipo gamma globulina) (25 mg/ml) a 170 mg de alcohol cetílico y 45 mg de aceite de soja. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 6 minutos. Por último, se formó una partícula esférica a mano y se añadió a 3,3 g de una solución tamponada con fosfato que contenía el 0,01% de azida sódica. La liberación del anticuerpo 1 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones alejadas de saturación (sink). La actividad biológica del último valor de la concentración medida se midió por ELISA dada entre paréntesis (véase la figura 1, muestra 4).

#### **Ejemplo 5**

45 Se añadieron 101 mg de una solución de anticuerpo del anticuerpo 1 (de tipo gamma globulina) (25 mg/ml) a 101 mg de alcohol cetílico y 80 mg de aceite de soja. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 7 minutos. Por último, se formó una partícula esférica a mano y se añadió a 5,7 g de una solución tamponada con fosfato que contenía el 0,01% de azida sódica. La liberación del anticuerpo 2 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones alejadas de saturación. La actividad biológica del último valor de la concentración medida se midió por ELISA dada entre paréntesis (véase la figura 1, muestra 5).

#### **Ejemplo 6**

55 Se añadieron 116 mg de una solución de anticuerpo del anticuerpo 2 (de tipo gamma globulina) (25 mg/ml) a 170 mg de estearato de magnesio y 78 mg de aceite de soja. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 7 minutos. Por último, se formó una partícula esférica a mano y se añadió a 5,7 g de una solución tamponada con fosfato que contenía el 0,01% de azida sódica. La liberación del anticuerpo 1 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones alejadas de saturación. La actividad biológica del último valor de la concentración medida se midió por ELISA dada entre paréntesis (véase la figura 1, muestra 6).

#### **Ejemplo 7**

65 Se añadieron 98 mg de una solución de anticuerpo del anticuerpo 1 (de tipo gamma globulina) (50 mg/ml) a 97 mg de estearato de magnesio y 79 mg de aceite de soja. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 7 minutos. Por último, se formó una partícula esférica a mano y se añadió a 4,2 g de una solución tamponada con fosfato que contenía el 0,01% de azida sódica. La muestra se almacenó a 37°C

durante el periodo experimental. La liberación del anticuerpo se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones alejadas de saturación. La actividad biológica del último valor de la concentración medida se midió por ELISA dada entre paréntesis (véase la figura 2).

- 5 La diferencia entre matrices de administración de fármacos tratadas mecánicamente y las autoorganizadas se ha estudiado en el ejemplo 8 a continuación y se ilustra en la figura 3.

**Ejemplo 8 (autoorganización)**

- 10 Se añadieron 13 mg de un anticuerpo liofilizado 3 (de tipo gamma globulina) a 93 mg de palmitato de cetilo y 48 mg de aceite de ricino. Esta mezcla se homogenizó calentando con agitación usando un baño de agua y un agitador magnético para formar una masa fundida (45°C). Después de enfriar la masa sólida obtenida se añadió a 3,0 g de una solución tamponada con fosfato que contenía el 0,1% de azida sódica. La liberación del anticuerpo 3 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones alejadas de saturación (véase la figura 3, muestra 8).
- 15

**Ejemplo 9 (tratamiento mecánico)**

- 20 Se añadieron 11 mg de un anticuerpo liofilizado 3 (de tipo gamma globulina) a 83 mg de palmitato de cetilo y 38 mg de aceite de ricino. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 7 minutos. Por último, se formó una partícula esférica amasando durante 1 minuto y se añadió a 3,0 g de una solución tamponada con fosfato que contenía el 0,1% de azida sódica. La liberación del anticuerpo 3 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones alejadas de saturación (véase la figura 3, muestra 9).
- 25

**Ejemplo 10**

- 30 Se añadieron 100 mg de una solución de anticuerpo 1 (de tipo gamma globulina) (50 mg/ml) a 287 mg de palmitato de cetilo y 26 mg de alfa-tocoferol. Esta mezcla se trató mecánicamente y se mezcló usando un mortero y mano de ágata durante 7 minutos. Por último, se formó una partícula esférica a mano y se añadió a 1,5 g de una solución tamponada con fosfato que contenía el 0,01% de azida sódica. La muestra se almacenó a 37°C durante el periodo experimental. La liberación del anticuerpo 1 se determinó espectroscópicamente mediante el método de UV 280 nm en condiciones alejadas de saturación (véase la figura 4).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para fabricar una composición de administración de fármacos, que comprende:
- proporcionar al menos una composición farmacéuticamente activa disuelta en una solución acuosa;
  - proporcionar una matriz hidrofóbica que comprende al menos un componente sólido hidrofóbico y un componente líquido hidrofóbico; y
  - 10 - mezclar la matriz hidrofóbica que comprende al menos el componente sólido hidrofóbico y el componente líquido hidrofóbico, y la composición farmacéuticamente activa disuelta en la solución acuosa para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida, en donde la matriz hidrofóbica se mantiene en un estado no fundido a lo largo del mezclado,
  - en donde mezclar comprende ciclos repetidos de prensado y plegamiento de la mezcla de la matriz hidrofóbica y la composición farmacéuticamente activa para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida.
- 15 2. El método según la reivindicación 1, que comprende además uno de:
- mezclado simultáneo de al menos el componente sólido hidrofóbico, el componente líquido hidrofóbico, y la composición farmacéuticamente activa disuelta en la solución acuosa para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida; y
  - 20 - mezclado de al menos el componente sólido hidrofóbico y el componente líquido hidrofóbico para formar la matriz hidrofóbica, y añadir la composición farmacéuticamente activa disuelta en la solución acuosa a la matriz hidrofóbica para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida.
- 25 3. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la composición farmacéuticamente activa comprende al menos un 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 basados en proteínas, copolímeros y derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.
- 30 4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la composición farmacéuticamente activa comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo sin ningún excipiente.
- 35 5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición farmacéuticamente activa disuelta se añade por etapas durante el mezclado que comprende prensado y plegamiento repetidos de la mezcla de la matriz hidrofóbica y la composición farmacéuticamente activa.
- 40 6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
- en donde formar la matriz hidrofóbica incluye ciclos repetidos de prensado y plegamiento del componente sólido hidrofóbico y el componente líquido hidrofóbico.
- 45 7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el prensado aplica una presión de no más de  $10^6 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2}$ .
- 50 8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
- en donde el componente sólido se selecciona de ceras, cera de fruta, cera carnauba, cera de abeja, alcoholes céreos, ceras vegetales, ceras de soja, ceras sintéticas, triglicéridos, lípidos, ácidos grasos de cadena larga y sus sales como estearato de magnesio, palmitato de magnesio, ésteres de ácidos grasos de cadena larga, alcoholes de cadena larga como palmitato de cetilo, alcoholes céreos, alcoholes de cadena larga como alcohol cetílico, aceites vegetales oxetilados, alcoholes grasos oxetilados, y
- 55 en donde el componente líquido hidrofóbico se selecciona de aceites vegetales, aceite de ricino, aceite de jojoba, aceite de soja, aceites de silicona, aceites de parafina, y aceites minerales, cremophor, aceites vegetales oxetilados, alcoholes grasos oxetilados, tocoferol, lípidos, fosfolípidos.
- 60 9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición farmacéuticamente activa comprende un compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancias sintéticas que imitan inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones de las mismas, proteínas, péptidos que tienen una masa molecular igual a o mayor de 3 kDa, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), incluyendo aptámeros y spiegelmeros, plásmidos, ácidos peptidonucleicos (APN), esteroides, y
- 65 corticoesteroides.

10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición farmacéuticamente activa comprende un compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en:
- 5 inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de inmunoglobulinas, sustancias sintéticas que imitan inmunoglobulinas o fragmentos o fracciones sintéticas, simisintéticas o biosintéticas de las mismas, anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados o humanos, fragmentos Fab, proteínas de fusión o antagonistas de receptores (por ejemplo, anti TNF alfa, Interleuquina-1, Interleuquina-6 etc.), compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, anti-VEGF, anti-PDGF etc.), inhibidores de señalización intracelular (por ejemplo, inhibidores de JAK1,3 y SYK), péptidos que tienen una masa molecular igual a o mayor de 3 kDa,
- 10 ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), plásmidos, ácidos peptidonucleicos (APN), esteroides, corticoesteroides, 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 antiarteroesclerótico, 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 receptor beta, un antagonista de canal de calcio, una célula, un factor de diferenciación celular, una quimioquina, un agente quimioterapéutico, un 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,
- 20 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)-simpaticomimético, un (para)-simpatolítico, una proteína, un agente sedante, un espasmolítico, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un vector, un virus, una partícula similar a virus, un virustático, una sustancia cicatrizante, y combinaciones de los mismos.
- 25 11. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además:
- formar la composición de administración de fármacos en una forma aplicable.
- 30 12. Un método para fabricar una composición de administración de fármacos, que comprende:
- proporcionar una solución acuosa de fármaco que comprende al menos agua y un fármaco macromolecular farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en una proteína bioactiva y un ácido nucleico, y agua, en donde la proporción en peso entre el agua y el fármaco es mayor que o igual a 4:1 y menor que o igual a 100:1;
  - proporcionar una matriz hidrofóbica que contiene, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, una fase hidrofóbica líquida o una mezcla de una fase hidrofóbica sólida y una fase hidrofóbica líquida seleccionada del grupo que consiste en cera, éster y aceite, en donde la proporción entre la fase hidrofóbica sólida y la fase hidrofóbica líquida es mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 20, particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 10, y más particularmente mayor que o igual a 0 y menor que o igual a 2,5;
  - amasar la matriz hidrofóbica y la solución de fármaco, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la ambiente pero por encima del punto de congelación del agua, para formar una composición de administración de fármacos de tipo pasta o semisólida que contiene el fármaco macromolecular farmacéuticamente activo distribuido homogéneamente como partículas a lo largo de toda la matriz hidrofóbica, en donde la composición de administración de fármacos está compuesta de al menos el 90% en peso de componentes hidrofóbicos, y en donde amasar comprende realizar ciclos repetidos de prensado y plegamiento, de una manera algorítmica, de la matriz hidrofóbica y la solución de fármaco con eliminación parcial de agua de la composición.
- 45

LIBERACIÓN DE MUESTRAS HIDROFÓBICAS A TEMPERATURA AMBIENTE  
(BIOACTIVIDADES)

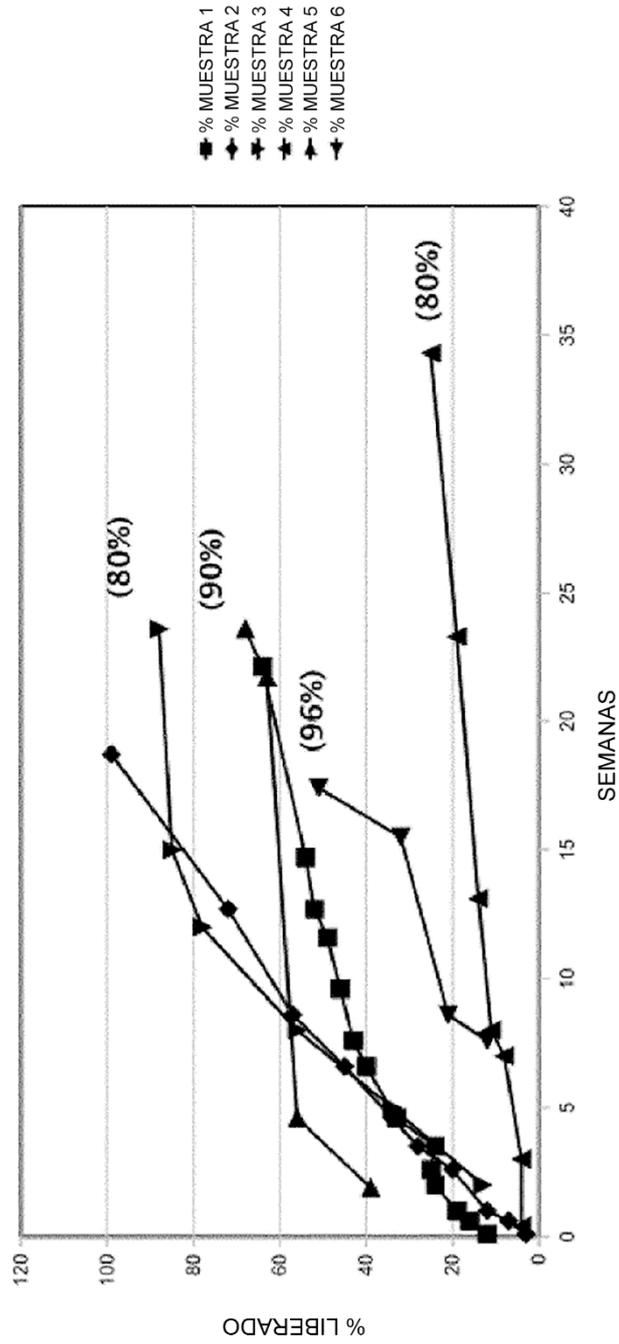


Fig. 1

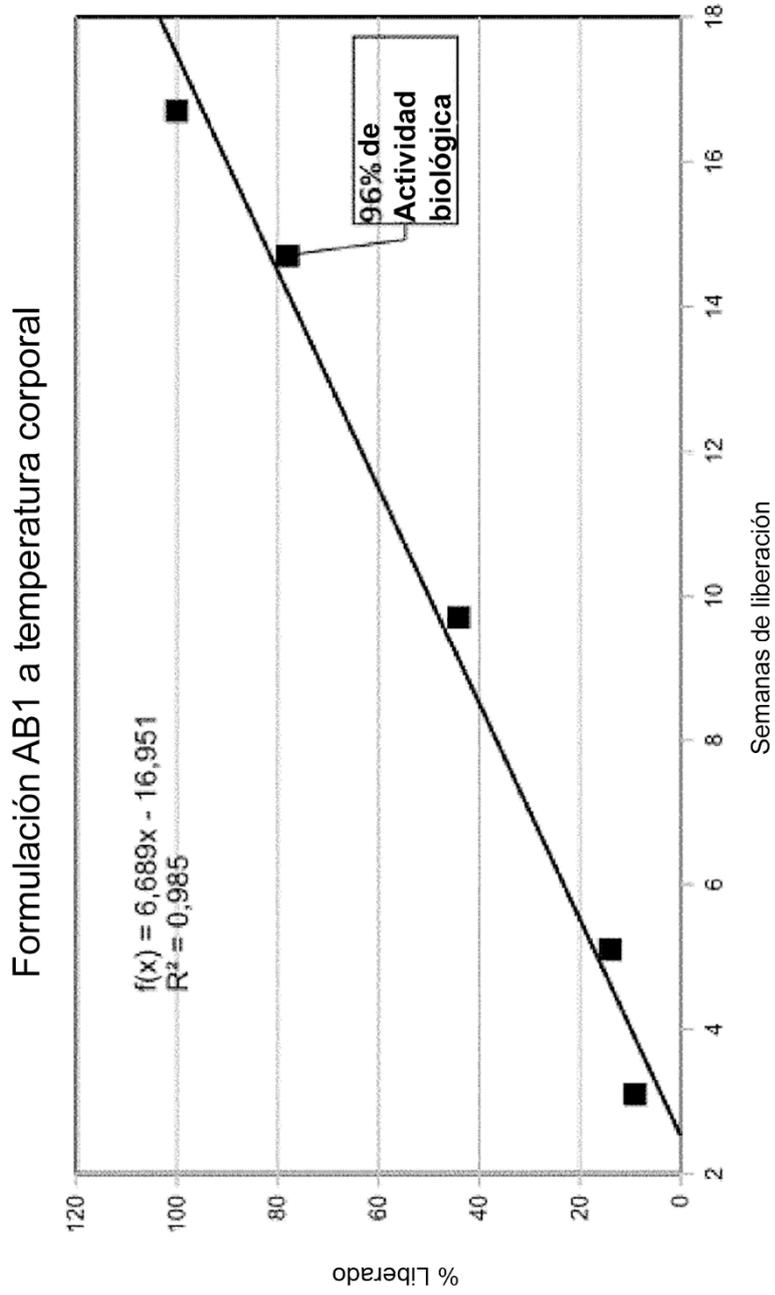


Fig. 2

DEPENDENCIA DE LIBERACIÓN EN EL TRATAMIENTO MECÁNICO

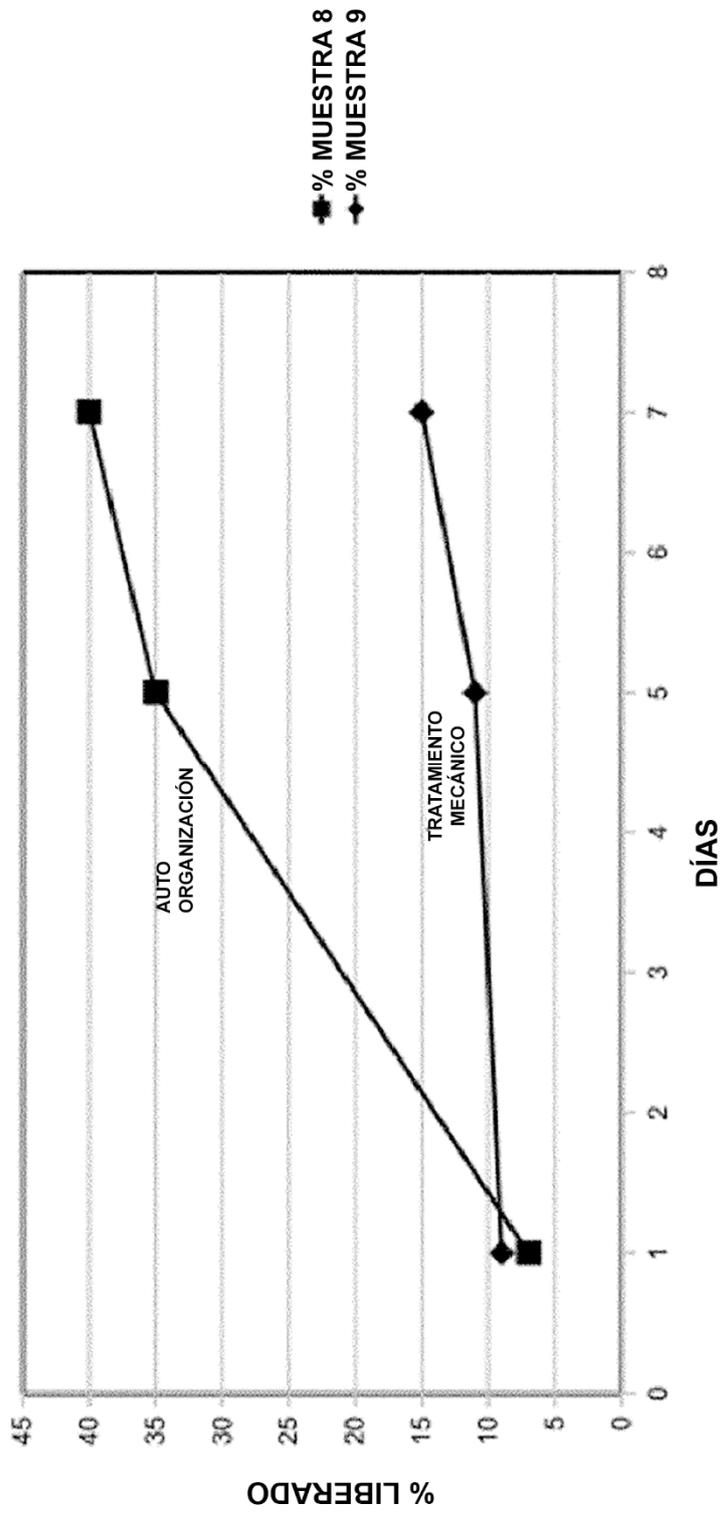


Fig. 3

LIBERACIÓN DE UNA FORMULACIÓN HIDROFÓBICA A TEMPERATURA CORPORAL

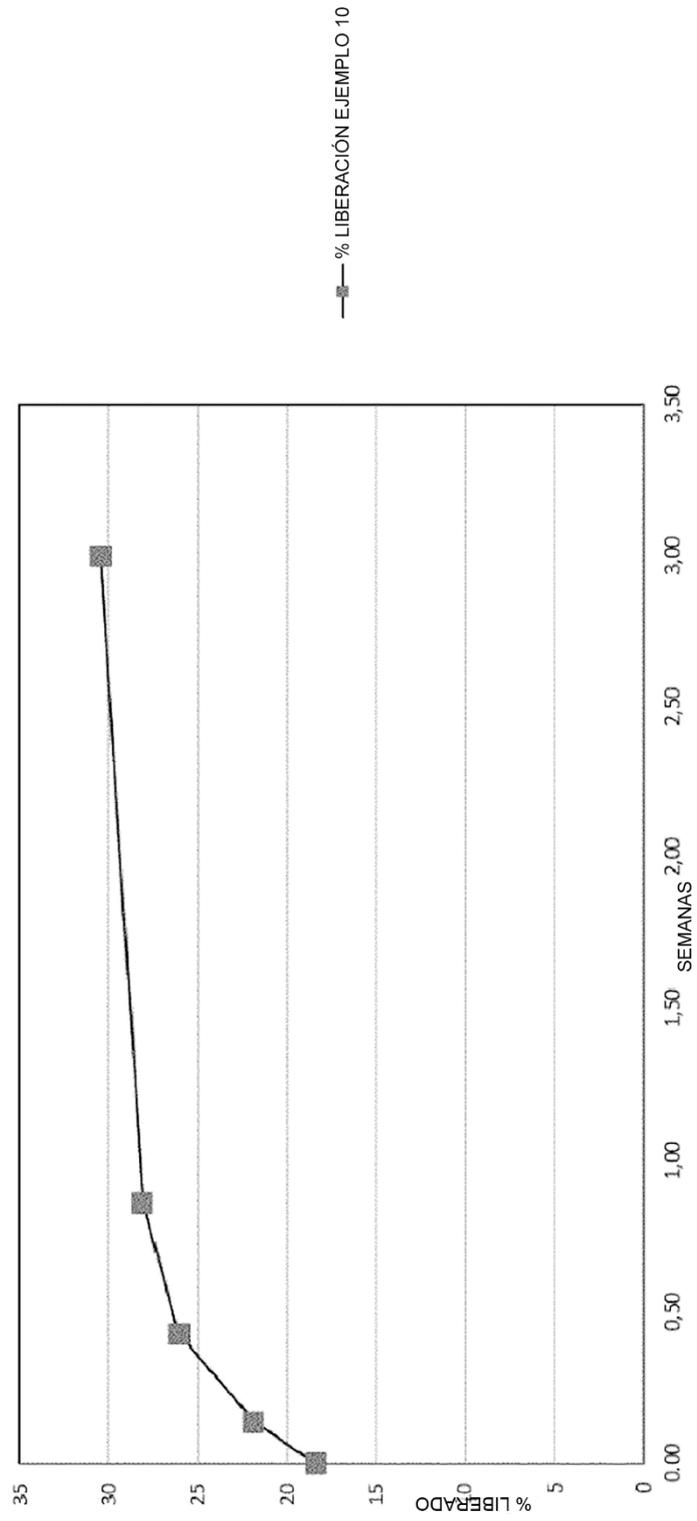


Fig. 4