

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 149**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2010 PCT/IL2010/000563**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11007353**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10799520 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2453877**

54 Título: **Composición de vehículos de fármacos de liberación mantenida**

30 Prioridad:

14.07.2009 US 225289 P

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

20.11.2019

73 Titular/es:

**POLYPID LTD. (100.0%)
18 Hasivim St., P.O. Box 7126
49170 Petach Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**EMANUEL, NOAM;
NEUMAN, MOSHE y
BARAK, SHLOMO**

74 Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 732 149 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

Composición de vehículos de fármacos de liberación mantenida

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención proporciona composiciones para la liberación prolongada de un ingrediente activo, que comprende una matriz basada en lípidos con un polímero no biodegradable. La presente invención también proporciona procedimientos de producción de las composiciones de matriz y procedimientos para usar las composiciones de matriz para proporcionar la liberación controlada de un ingrediente activo en el cuerpo de un sujeto que lo necesite.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Los sistemas de administración de fármacos basados en lípidos son bien conocidos en la técnica de la ciencia farmacéutica. Típicamente, se usan para formular fármacos que tienen una biodisponibilidad deficiente o una alta toxicidad o ambas. Entre las formas farmacéuticas prevalentes que han ganado aceptación están muchos tipos diferentes de liposomas, que incluyendo pequeñas vesículas unilamelares, vesículas multilamelares y muchos otros tipos de liposomas; diferentes tipos de emulsiones, incluyendo emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua, emulsiones dobles de agua en aceite en agua, emulsiones submicrónicas, microemulsiones; micelas y muchos otros vehículos de fármacos hidrófobos. Estos tipos de sistemas de administración basados en lípidos pueden ser altamente especializados para permitir la administración de fármacos dirigidos o la disminución de la toxicidad o el incremento de la estabilidad metabólica y similares. La liberación prolongada en el intervalo de días, semanas y más no corresponde a perfiles comúnmente asociados con los sistemas de administración de fármacos basados en lípidos *in vivo*.

Los sistemas de administración de fármacos de liberación mantenida idealmente deberían presentar características cinéticas y otras características fácilmente controladas por los tipos y proporciones de los excipientes específicos usados. De forma ventajosa, los sistemas de administración de fármacos de liberación mantenida deberían proporcionar soluciones para fármacos hidrófilos, anfipáticos así como hidrófobos.

25 Periodontitis

Se ha demostrado que el uso de doxiciclina sistémica y AINE en la politerapia elimina el daño tisular en la encía de los pacientes con periodontitis crónica. El daño tisular está causado por la acción de bacterias patógenas en combinación con la actividad de la metaloproteinasa de la matriz del huésped (MMP). El tratamiento con antibióticos en combinación con medicamentos antiinflamatorios inhibe estas dos vías. Un incremento de la eficacia y una reducción de los efectos secundarios del tratamiento se lograría por medio de la liberación de estos medicamentos a nivel local de forma controlada.

Aumento de hueso

35 Las enfermedades óseas que requieren aumento óseo incluyen tumores óseos benignos y malignos, cánceres situados en los huesos, enfermedades óseas infecciosas y otras enfermedades óseas de etiología relacionada con la endocrinología, la autoinmunidad, la nutrición deficiente, los factores genéticos y un desequilibrio entre el crecimiento óseo y la reabsorción. Algunos ejemplos son enfermedades tales como osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso (PDQ), osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, tumor óseo de células gigantes, cordoma, linfoma, mieloma múltiple, artrosis, enfermedad de Paget ósea, artritis, cambios degenerativos, osteoporosis, osteogénesis imperfecta, espolones óseos, osteodistrofia renal, hiperparatiroidismo, osteomielitis, encondroma, osteocondroma, osteopetrosis, problemas óseos y articulares asociados a la diabetes.

45 La infección inmediata y tardía es una complicación importante en el campo de la ortopedia. La reducción de las complicaciones después del tratamiento ortopédico inducirá la eficacia y el éxito del tratamiento ortopédico y, en algunos casos, reducirá la mortalidad. También existe la necesidad de permitir el tratamiento en sitios infectados e inducir la eficacia del tratamiento en los sitios infectados.

Otro aspecto importante en el campo de la ortopedia o la cirugía ortopédica es la necesidad de acelerar la recuperación de tejidos blandos y duros en procedimientos reparativos y regenerativos.

50 El aumento óseo comprende además una variedad de procedimientos que se usan para "construir" hueso de modo que se puedan colocar los implantes. Estos procedimientos típicamente implican injertar materiales de hueso o similares al hueso en el área tratada (por ejemplo, hueso perdido como resultado de la extirpación de un tumor óseo o de metástasis de cáncer) y esperar que el material injertado se fusione con el hueso existente durante varios meses. Típicamente, la cirugía de extirpación ósea para la extirpación de un tumor va seguida de quimioterapia o radioterapia. Uno de los inconvenientes de la quimioterapia sistémica es su capacidad limitada para erradicar por completo las posibles células tumorales sobrantes debido al riego sanguíneo limitado en el área injertada. Además, la radioterapia es limitada debido a la lenta recuperación del hueso lesionado. Por lo tanto, la liberación lenta y prolongada de agentes

antineoplásicos, directamente en la localización necesaria, sería altamente beneficiosa.

Liposomas y polímeros biodegradables en la administración de fármacos

Hasta la fecha, se ha contemplado el uso de lípidos junto con biopolímeros, pero aún no se han introducido con éxito en la práctica clínica.

5 El documento US 3.773.919 de Boswell *et al.* describe el uso de polímeros derivados de ácidos alfa-hidroxycarboxílicos, incluyendo el ácido láctico, el ácido glicólico y los copolímeros de los mismos, y su uso en formulaciones de liberación mantenida.

10 Los liposomas se describen en el documento US 4.522.803 de Lenk *et al.* Los liposomas típicamente presentan una capacidad de retención de fármacos adecuada para la administración de fármacos, pero semividas *in vivo* relativamente limitadas. Se han desarrollado muchos tipos diferentes de liposomas para aplicaciones particulares. Se pueden encontrar ejemplos en las patentes de EE. UU. 5.043.166, 5.316.771, 5.919.480, 6.156.337, 6.162, 462, 6.787.132, 7.160.554, entre otras.

Las patentes de EE. UU. 6.333.021 y 6.403.057 de Schneider *et al.* divulgan microcápsulas que tienen una membrana biodegradable que encapsula un núcleo de gas.

15 Las patentes de EE. UU. 6.277.413 y 6.793.938 de Sankaram divulgan composiciones que contienen lípidos/polímeros biodegradables preparadas utilizando soluciones acuosas, que impiden la formación de una matriz saturada de lípidos resistente al agua.

20 La patente de EE. UU. 4.882.167 de Jang divulga una matriz de liberación controlada para comprimidos o implantes de agentes biológicamente activos producidos por compresión directa seca de un polímero de hidrato de carbono hidrófobo, por ejemplo, etilcelulosa; y un componente soluble difícil de digerir, es decir, una cera, por ejemplo, cera de carnauba, un material de ácidos grasos o un lípido neutro.

La solicitud de patente de EE. UU. 2006/0189911 de Fukuhira *et al.* divulga una membrana antiadhesiva de una película en nido de abeja hecha de poli(ácido láctico) como polímero biodegradable y un fosfolípido.

25 La solicitud de patente de EE. UU. 2006/188573 divulga un procedimiento para producir un material compuesto que tiene al menos un componente anfifílico y de polímero, así como el material compuesto formado por el procedimiento divulgado. El procedimiento incluye proporcionar una mezcla de al menos uno de cada compuesto anfifílico y polímero en un disolvente volátil o mezcla de disolventes, y proporcionar un diagrama de fases del sistema químico que describe cómo los componentes del sistema químico interactúan en fases estables termodinámicas como una función de la temperatura, la concentración y la presión.

30 A pesar de los avances recientemente realizados en la técnica, existe una necesidad inmediata de composiciones mejoradas adaptadas para lograr la liberación mantenida o la liberación programada o la liberación controlada desde una matriz polimérica saturada de lípidos para usos periodontales u ortopédicos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

35 Los modos de realización de la presente invención proporcionan composiciones para la liberación prolongada de un ingrediente activo, que comprenden una matriz basada en lípidos que comprende un polímero no biodegradable. Otros modos de realización de la presente invención proporcionan procedimientos de producción de las composiciones de matriz y procedimientos para usar las composiciones de matriz para proporcionar la liberación controlada de un ingrediente activo en el cuerpo de un sujeto que lo necesite.

40 En un aspecto, la presente invención proporciona un sustrato al menos una parte de cuya superficie está recubierta por una composición de la matriz que comprende: (a) un polímero no biodegradable biocompatible asociado no covalentemente con un primer lípido que comprende al menos un esteroil; (b) un segundo lípido que comprende al menos un fosfolípido que tiene restos de ácido graso de al menos 14 carbonos, en el que el polímero no biodegradable no está unido al segundo lípido; y (c) al menos un agente farmacéutico activo, en el que la composición de la matriz se produce mediante un procedimiento que está sustancialmente libre de soluciones acuosas y proporciona una liberación mantenida del agente farmacéutico, en el que al menos un 40 % de dicho agente farmacéutico activo se libera desde la composición en cinética de orden cero, y la proporción en peso de lípido:polímero está entre 1,5:1 y 9:1, inclusive.

50 De acuerdo con algunos modos de realización, el polímero no biodegradable se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), acrilato de PEG, metacrilato de PEG, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de 2-etilhexilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de hidroxietilo), poli-metacrilato, 2-metacrilatoiloxietilfosforilcolina (MPC), poliestireno, poliestireno derivatizado, polilisina, poli(bromuro de *N*-etil-4-vinil-piridinio) silicón, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polietilenos, polipropilenos, politetrafluoroetilenos, poliuretanos, poli-acrilatos, acetato de polivinilo, etileno-acetato de vinilo, polietileno, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, copolímeros de polímeros de etileno-acetatos de vinilo y acetatos de celulosa

sustituidos con acilo, poli(vinil imidazol), poliolefinas de clorosulfonato, óxido de polietileno, polioximetileno (delrin®), poliuretano, poliamidas, polipropileno, cloruro de polivinilo, poli(ácido metacrílico) y derivados de los mismos solo o como mezclas copoliméricas de los mismos.

5 El polímero no biodegradable puede comprender polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 20 000; de forma alternativa, entre 2000 y aproximadamente 10 000. El polietilenglicol puede tener un peso molecular entre aproximadamente 4000 hasta aproximadamente 8000.

10 El polímero puede incluir cualquier combinación de un polímero no biodegradable y un polímero biodegradable. El polímero puede incluir cualquier combinación de un polímero no biodegradable y un polímero biodegradable que no sea un poliéster. El polímero puede incluir más de un tipo de un polímero no biodegradable, más de un tipo de un polímero biodegradable o una combinación de los mismos.

15 De acuerdo con algunos modos de realización, la composición de la matriz comprende además un polímero biodegradable, preferentemente en el que el polímero no biodegradable y el polímero biodegradable forman un copolímero de bloque. El copolímero de bloque puede ser un copolímero lineal ((AB) n , (ABA) n o (ABABA) n en el que $n \geq 1$). El copolímero de bloque puede ser un copolímero ramificado (múltiples A que dependen de una B). En estas fórmulas, A es un polímero no biodegradable y B es un polímero biodegradable; de forma alternativa, A es un polímero no biodegradable y B es un polímero biodegradable que no sea un poliéster. A puede ser un polímero no biodegradable que tiene un peso molecular menor de 5000 dalton; de forma alternativa, menor de 4000 dalton; de forma alternativa, menor de 3000 dalton; de forma alternativa, menor de 2000 dalton. Los ejemplos no limitantes de copolímeros de bloques adecuados incluyen PEG-PLA-PEG y PEG-PLGA-PEG. El polímero puede incluir cualquier combinación de un polímero no biodegradable, un polímero biodegradable y un copolímero de bloque como se define anteriormente. El copolímero de bloque puede comprender más de un tipo de polímero no biodegradable, más de un tipo de polímero biodegradable o una combinación de los mismos.

25 El polímero puede comprender cadenas de polímero no biodegradable que tienen un peso molecular menor de 5000 dalton, unidas entre sí por un conector biodegradable. Los ejemplos no limitantes de conectores biodegradables incluyen enlaces disulfuro y enlaces éster.

De acuerdo con algunos modos de realización, el primer lípido puede comprender además al menos uno de un tocoferol y una fosfatidiletanolamina. El primer lípido se puede mezclar con el polímero biocompatible para formar una asociación no covalente.

30 De acuerdo con algunos modos de realización, el segundo lípido comprende una fosfatidilcolina. De acuerdo con algunos modos de realización, el segundo lípido comprende una mezcla de fosfatidilcolinas. De acuerdo con algunos modos de realización, el segundo lípido comprende una mezcla de una fosfatidilcolina y una fosfatidiletanolamina, o cualquier otro tipo de fosfolípidos.

35 Cualquier tipo de molécula de fármaco se puede incorporar en las composiciones de la matriz para liberación mantenida y/o controlada y/o liberación prolongada. De acuerdo con modos de realización particulares, el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico, un antifúngico, un AINE, un esteroide, un agente antineoplásico, un factor osteogénico, un inhibidor de la reabsorción ósea y cualquier combinación de los mismos. De acuerdo con modos de realización alternativos, el agente farmacéutico activo se selecciona de un agente hidrófobo, un agente anfipático o un agente soluble en agua.

40 En otro modo de realización, el fosfolípido es una fosfatidilcolina que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos. En otro modo de realización, la composición comprende además un fosfatidiletanolamina que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos. En otro modo de realización, la composición de la matriz es homogénea. La composición de la matriz puede estar en forma de una matriz basada en lípidos cuya conformación y límites están determinados por el polímero. La composición de la matriz se puede usar en un implante.

45 El agente farmacéutico activo puede ser un antibiótico incorporado en la composición de la matriz. El antibiótico puede tener baja solubilidad en agua. En otro modo de realización, el antibiótico es un antibiótico hidrófobo. En otro modo de realización, el antibiótico es un antibiótico anfipático. En otro modo de realización, la composición comprende además un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El AINE también se puede incorporar en la composición de la matriz. En otro modo de realización, el AINE tiene baja solubilidad en agua. La composición de la matriz puede comprender una combinación de dos o más agentes activos. En otro modo de realización, la composición de la matriz puede comprender una combinación de un antibiótico y un AINE.

55 La composición de la matriz puede comprender: (a) polímero no biodegradable; (b) un esteroide; (c) una fosfatidiletanolamina que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos; (d) una fosfatidilcolina que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos; y (e) un agente antibiótico o antifúngico. La composición de la matriz puede comprender al menos un 50 % de lípidos en peso. Preferentemente, la composición de la matriz es homogénea. En otro modo de realización, la composición de la matriz está en forma de una matriz basada en lípidos cuya conformación y límites están determinados por el polímero. En otro modo de realización, la composición de la matriz está en forma de un implante.

La composición de la matriz puede comprender: (a) polietilenglicol; (b) un esteroles; (c) una fosfatidilcolina que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos; y (d) un agente antibiótico o antifúngico. En otro modo de realización, la composición de la matriz comprende al menos un 30 % de lípidos (esteroles y fosfolípidos) en peso. En otro modo de realización ejemplar, el esteroles es colesterol. En otro modo de realización, la composición de la matriz es homogénea. En otro modo de realización, la composición de la matriz está en forma de una matriz basada en lípidos cuya conformación y límites están determinados por el polímero. En otro modo de realización, la conformación y los límites de la composición de la matriz están determinados por el polímero en composiciones que comprenden al menos un 50 % de polímero en peso. En otro modo de realización, la composición de la matriz está en forma de un implante.

El agente antibiótico o antifúngico se puede seleccionar de un agente hidrófobo, un agente anfipático o un agente soluble en agua.

La composición de la matriz puede comprender: (a) polímero no biodegradable; (b) un esteroles; (c) una fosfatidiletanolamina que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos; (d) una fosfatidilcolina que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos; y (e) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En otro modo de realización, la composición de la matriz comprende al menos un 30 % de lípidos. En otro modo de realización, el AINE tiene baja solubilidad en agua. En otro modo de realización, el AINE es un AINE hidrófobo. En otro modo de realización, el AINE es un AINE anfipático. En otro modo de realización, la composición de la matriz está en forma de una matriz basada en lípidos cuya conformación y límites están determinados por el polímero. En otro modo de realización, la conformación y los límites de la composición de la matriz están determinados por el polímero en composiciones que comprenden al menos un 50 % de polímero en peso.

Un procedimiento de creación de un implante a partir de una composición de la presente invención comprende las etapas de (a) crear una composición de la matriz de acuerdo con un procedimiento de la presente invención en forma de un material a granel; y (b) transferir el material a granel a un molde o receptáculo sólido de una conformación deseada.

En el presente documento también se proporcionan procedimientos para preparar las composiciones de la invención.

De acuerdo con otro aspecto, el sustrato recubierto con la composición de la matriz para la liberación mantenida de un agente farmacéutico se genera mediante un procedimiento que comprende: proporcionar una primera solución o dispersión de un disolvente orgánico volátil que comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que consiste en un polímero no biodegradable, un polímero biodegradable distinto de poliéster o una combinación de los mismos, y un primer lípido que tiene un grupo polar; proporcionar una segunda solución o dispersión que comprende un segundo disolvente orgánico volátil y un segundo lípido, comprendiendo el segundo lípido al menos un fosfolípido y un agente farmacéutico activo; mezclar la primera y la segunda soluciones para formar una mezcla homogénea; poner la mezcla en contacto con un sustrato y evaporar los disolventes volátiles para producir un sustrato recubierto con una matriz de polímero-fosfolípido homogénea que comprende un agente farmacéutico activo. La selección de los disolventes específicos se realiza de acuerdo con el fármaco específico y otras sustancias usadas en la formulación particular destinada a atrapar un activo específico y liberarlo en una tasa y duración planificadas previamente específicas. La evaporación se realiza a temperatura controlada determinada de acuerdo con las propiedades de la solución obtenida. De acuerdo con algunos modos de realización, los disolventes orgánicos volátiles usados en los procedimientos de la invención tenían una temperatura de congelación menor de a 0 °C; de forma alternativa, menor de 10 °C; de forma alternativa, menor de 20 °C.

El uso de diferentes tipos de soluciones orgánicas volátiles, y la ausencia de agua en todo el procedimiento, permiten la formación de composiciones de la matriz homogéneas, resistentes al agua y basadas en lípidos. El primer y segundo disolventes pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, un disolvente puede ser no polar y el otro preferentemente miscible en agua.

La composición de la matriz y su procedimiento de producción están sustancialmente libres de agua. "Sustancialmente libre de agua" se refiere a una composición que contiene menos de un 1 % de agua en peso, menos de un 0,8 % de agua en peso, menos de un 0,6 % de agua en peso, menos de un 0,4 % de agua en peso o menos de un 0,2 % de agua en peso. El término también se puede referir a la ausencia de cantidades de agua que afecten a las propiedades resistentes al agua de la composición, o a una composición fabricada sin el uso de ningún disolvente acuoso. La producción de la composición usando un procedimiento sustancialmente libre de agua, como se describe en el presente documento, permite la saturación de lípidos. La saturación de lípidos confiere a la composición de la matriz la capacidad de resistir la degradación en masa *in vivo*; por tanto, la composición de la matriz presenta la capacidad de mediar la liberación prolongada en una escala de varios días, semanas o meses.

"Esencialmente libre" se puede referir a una composición que comprende menos de un 0,1 % de agua en peso, menos de un 0,08 % de agua en peso, menos de un 0,06 % de agua en peso, menos de un 0,04 % de agua en peso, menos de un 0,02 % de agua en peso, o incluso menos de un 0,01 % de agua en peso. El término también se puede referir a una composición que no contiene cantidades detectables de agua.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de producción de un sustrato

recubierto con una composición de la matriz, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) mezclar en un primer disolvente orgánico volátil: (i) un polímero no biodegradable biocompatible, y (ii) un primer lípido que comprende un esteroil; (b) mezclar en un segundo disolvente orgánico volátil: (i) al menos un agente farmacéuticamente activo y (ii) un segundo lípido seleccionado de fosfolípidos que tienen restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos; y (c) mezclar los productos resultantes de las etapas (a) y (b) para producir una mezcla homogénea; (d) poner en contacto la mezcla resultante de la etapa (c) con un sustrato; y (e) mientras está en contacto con el sustrato, evaporar los disolventes orgánicos volátiles; en el que cada una de las etapas (a) a (e) está sustancialmente libre de una solución acuosa, produciendo de este modo una composición de la matriz saturada de lípidos homogénea. En otro modo de realización, se incluye la fosfatidiletanolamina en el disolvente orgánico volátil no polar, en lugar del disolvente orgánico volátil miscible en agua. En otro modo de realización, el polímero no biodegradable se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, acrilato de polietilenglicol (PEG), polimetacrilatos (por ejemplo, metacrilato de PEG, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de 2-etilhexilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de hidroxietilo), poli-metacrilato, 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina (MPC), poliestireno derivatizado, polilisina, poli(bromuro de *N*-etil-4-vinil-piridinio) silicosa, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polietilenos, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, poliacrilatos, acetato de polivinilo, etileno-acetato de vinilo, polietileno, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, copolímeros de polímeros de etileno-acetatos de vinilo y acetatos de celulosa sustituidos con acilo, poli(vinil imidazol), poliolefinas de clorosulfonato, óxido de polietileno, y mezclas de los mismos. En otro modo de realización, el polímero no biodegradable es cualquier otro polímero no biodegradable adecuado conocido en la técnica. En otro modo de realización, se homogeneiza la mezcla que contiene el disolvente orgánico no polar antes de mezclarla con el disolvente orgánico de la mezcla. En otro modo de realización, se homogeneiza la mezcla que contiene el disolvente orgánico miscible con agua antes de mezclarla con la mezcla que contiene el disolvente orgánico no polar. En otro modo de realización, el polímero en la mezcla de la etapa (a) está saturado de lípidos. En otro modo de realización, la composición de la matriz está saturada de lípidos. Cada posibilidad representa un modo de realización separado de la presente invención.

La composición de la matriz divulgada en el presente documento se puede usar para recubrir total o parcialmente la superficie de diferentes sustratos. Los sustratos que se van a recubrir pueden incluir al menos un material seleccionado del grupo que consiste en fibras de carbono, acero inoxidable, cromo cobalto, aleación de titanio, tantalio, cerámica y colágeno o gelatina. Los sustratos también pueden incluir cualquier dispositivo médico como clavos ortopédicos, tornillos ortopédicos, grapas ortopédicas, alambres ortopédicos y pasadores ortopédicos usados en cirugía ortopédica, implantes metálicos o poliméricos usados en cirugía tanto ortopédica como periodontal, partículas de relleno óseo y esponja de gelatina absorbible. Las partículas de relleno óseo pueden ser una cualquiera de partículas alogénicas (es decir, de fuentes humanas), xenogénicas (es decir, de fuentes animales) y de huesos artificiales. Un tratamiento que usa los sustratos recubiertos y la administración de los sustratos recubiertos puede seguir los procedimientos conocidos en la técnica para el tratamiento y la administración de sustratos no recubiertos similares. Se pueden administrar partículas de relleno óseo recubiertas con la matriz divulgada en el presente documento sustancialmente como un único ingrediente (no administrado como parte de una mezcla con otros ingredientes). De forma alternativa, se pueden mezclar antes de la administración las partículas de relleno óseo recubiertas con cualquier otra partícula de relleno óseo disponible comercialmente o hueso autólogo. La mezcla de partículas de relleno óseo puede comprender al menos una de: partículas no recubiertas, partículas recubiertas con composiciones de la matriz que incorporan un agente farmacéuticamente activo, partículas recubiertas con composiciones de la matriz que incorporan una pluralidad de agentes farmacéuticamente activos o una combinación de las mismas. Se pueden variar las cantidades, proporciones y tipos de ingredientes que forman la composición de la matriz para ajustar la base de polímero-lípido a las propiedades biofísicas/bioquímicas del agente farmacéuticamente activo, la dosis terapéuticamente eficaz del agente farmacéuticamente activo y el período de tiempo de liberación mantenida deseado (típicamente en el intervalo de días a meses). Se pueden mezclar partículas de relleno óseo recubiertas con una composición de la matriz que comprende un agente activo con partículas de relleno óseo recubiertas con una composición de la matriz que comprende un agente activo diferente antes de la administración. También se divulgan partículas óseas recubiertas con diferentes composiciones de la matriz que comprenden diferentes agentes activos, comprendiendo las composiciones diferentes proporciones de lípidos y polímeros, comprendiendo las composiciones diferentes contenidos de lípidos o cualquier combinación de los mismos. Se pueden usar dichas mezclas para el tratamiento combinado en el que la tasa de liberación de cada uno de los agentes activos se controla por separado.

Se debe hacer hincapié en que el período de liberación mantenida que usa las composiciones divulgadas en el presente documento se puede programar teniendo en cuenta dos factores principales: (i) la proporción en peso entre el polímero y el contenido de lípidos, específicamente el fosfolípido que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos, y (ii) las propiedades bioquímicas y/o biofísicas del polímero y el lípido. Específicamente, se debe considerar la fluidez del lípido. Por ejemplo, una fosfatidilcolina (14:0) es más fluida (menos rígida y menos ordenada) a la temperatura corporal que una fosfatidilcolina (18:0). Por tanto, por ejemplo, la tasa de liberación de un fármaco incorporado en una composición de la matriz que comprende PEG 8000 y fosfatidilcolina (18:0) será más lenta que la de un fármaco incorporado en una matriz compuesta de PEG 8000 y fosfatidilcolina (14:0).

Cuando el polímero usado en la composición de la matriz comprende unidades de polímero que tienen un peso molecular de hasta 5000 dalton unidas por un conector biodegradable, la naturaleza del conector biodegradable puede influir en el período de liberación del agente activo atrapado/encapsulado en la composición. De forma

alternativa, cuando el polímero comprende un copolímero de bloques, la naturaleza de las unidades de polímeros biodegradables del copolímero de bloques puede influir en el período de liberación del agente activo atrapado/encapsulado en la composición. Otro aspecto que determinará la tasa de liberación es las características físicas del fármaco atrapado o impregnado. Además, se puede controlar además la tasa de liberación de fármacos mediante la adición de otros lípidos en la formulación de la segunda solución. Esto puede incluir ácidos grasos de diferente longitud, tal como ácido láurico (12:0), esteroides activos de membrana (tal como colesterol) u otros fosfolípidos tales como fosfatidiletanolamina. El agente activo se puede liberar de la composición durante un período deseado que varía entre varios días a varios meses.

Otros aspectos y modos de realización se detallan en las reivindicaciones adjuntas.

- 10 Estas y otras características y ventajas de la presente invención se comprenderán y apreciarán más fácilmente a partir de la descripción detallada de la invención que sigue.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 15 **Figura 1:** A) Experimentos de TLC de colesterol extraído (CH) de diferentes composiciones de la matriz; 1: PEG+CH+hiclado de doxiciclina (Doxy-H); 2: PEG+CH+Doxy-H+DMPC; 3: PEG+CH+Doxy-H+DSPC; 4: Solo CH (control); B) experimentos de TLC de fosfolípidos extraídos (DPPC) de la composición de la matriz de PEG+CH+Doxy-H+DPPC.

- 20 **Figura 2:** El perfil de liberación de Doxy-H atrapado/encapsulado dentro de las composiciones de la matriz de TCP después de centrifugar. A) Cantidad de Doxy-H liberada en el tiempo de las composiciones de la matriz que comprenden EG, CH, Doxy-H y DSPC (18:0) (cuadrados grandes) y PEG, CH, Doxy-H y DMPC (14:0) (cuadrados pequeños); B) El porcentaje de Doxy-H liberado (de la cantidad total de Doxy-H encapsulada dentro de la composición de la matriz que comprende PEG, CH, Doxy-H y DPPC (16:0)) en el tiempo.

Figura 3: Partículas liberadas después de la hidratación de dos composiciones de la matriz diferentes: A) composición de la matriz que comprende PEG y Doxy-H; B) composición de la matriz que comprende PEG, CH, Doxy-H y fosfolípidos.

- 25 **Figura 4:** Barridos de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de PEG, colesterol y una combinación de PEG y colesterol en diferentes proporciones.

Figura 5: Análisis de la interacción polímero:fármaco; A) barridos de DSC de PEG, Doxy-H, PEG-Doxy, PEG-CH-Doxy-H y PEG-CH-Doxy-H-DPPC. B) Zoom de ampliación en el intervalo de picos endotérmicos de Doxy-H (190 °C-210 °C)

- 30 **Figura 6:** Análisis de la interacción polímero:fosfolípido; A) Intervalo completo de barridos de DSC de PEG, DPPC, PEG-DPPC y PEG-CH-DPPC. B) Zoom de ampliación en el intervalo de picos endotérmicos de DPPC (90 °C-110 °C).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 En el presente documento se divulgan composiciones para la liberación prolongada de un ingrediente activo, que comprenden una matriz basada en lípidos que comprende un polímero no biodegradable, un polímero biodegradable que es distinto de poliéster, un copolímero de bloques de polímeros biodegradables y no biodegradables o una combinación de los mismos. También se divulgan procedimientos de producción de las composiciones de matriz y procedimientos para usar las composiciones de matriz para proporcionar la liberación controlada de un ingrediente activo en el cuerpo de un sujeto que lo necesite.

- 40 La composición de la matriz presenta muchas ventajas con respecto a la composición de la matriz conocida en la técnica que comprende polímeros biodegradables. Las composiciones de la matriz que comprenden polímeros no biodegradables son inertes. Como tales, son menos propensas a interferir con el entorno circundante e influir en las funciones del tejido. Típicamente, los polímeros no biodegradables son hipoalergénicos y no interfieren en la actividad del sistema inmunitario. Además, la subestructura de polímeros no biodegradables es estable y no se puede metabolizar tampoco por bacterias y/u hongos, a diferencia de los productos de degradación de polímeros biodegradables.

- 45 Otra ventaja de usar polímeros no biodegradables en las composiciones de la matriz se refiere al fármaco atrapado/encapsulado dentro de la matriz. Cuando se usan polímeros biodegradables, se puede alterar el ambiente físico dentro de la composición de la matriz y en estrecha proximidad con la composición de la matriz debido a la degradación de los polímeros; por ejemplo, PLGA, PLA y PLG pueden elevar la acidez local debido a la liberación de monómeros de ácido láctico y/o ácido glicólico. Esto puede ser fundamental cuando el fármaco atrapado o encapsulado es sensible al pH (por ejemplo, fármacos basados en proteínas y polipéptidos).

50 La composición de la matriz que comprende polímeros no biodegradables, específicamente polímeros no biodegradables que tienen un peso molecular superior a 5000 dalton, puede servir como un soporte de cadena principal físico permanente/a largo plazo para el componente lipídico, soportando la estructura general de un implante

u otro dispositivo médico recubierto con la composición de la matriz durante así como después de la liberación del fármaco y los lípidos.

5 Otras ventajas de usar formulaciones de matriz que comprenden composiciones no biodegradables incluyen: a) coste: algunos de los polímeros no biodegradables, tales como PEG, son relativamente baratos en comparación con los poliésteres; b) eliminación: los polímeros no biodegradables de bajo peso molecular, tales como PEG (PM \leq 5 kD) se eliminan fácilmente del cuerpo a través de la orina; c) facilidad de trabajo: los polímeros no biodegradables son menos sensibles a las condiciones físicas/químicas (por ejemplo, temperatura, pH) requeridas durante la preparación.

10 El término "liberación controlada" se refiere al control de la tasa y/o cantidad de agente(s) farmacéuticamente activo(s) administrada por las composiciones de la matriz de la invención. La liberación controlada puede ser continua o discontinua, y/o lineal o no lineal.

15 El término "liberación mantenida" significa que el agente activo o el fármaco se libera a una tasa que es significativamente más lenta que la liberación esperada debido a la difusión en las mismas condiciones físicas y químicas. Como se usa en el presente documento, liberación mantenida significa que el perfil de liberación proporcionará una concentración local terapéuticamente eficaz durante un período de días o semanas o meses. Las concentraciones sistémicas pueden ser significativamente más bajas que las concentraciones locales de liberación desde la matriz al sitio de acción deseado, logrando de este modo una toxicidad disminuida y una eficacia terapéutica prolongada.

La presente invención proporciona un sustrato al menos una parte de cuya superficie está recubierta por una composición de la matriz de acuerdo con la reivindicación 1.

20 En otro modo de realización, la composición de la matriz está saturada de lípidos. "Lípido saturado", como se usa en el presente documento, se refiere a la saturación del polímero de la composición de la matriz con lípidos, incluyendo fosfolípidos, en combinación con cualquier fármaco hidrófobo y un resto de direccionamiento presente en la matriz, y cualquier otro lípido que pueda estar presente. La composición de la matriz está saturada por cualquier lípido que esté presente. Las matrices saturadas de lípidos de la presente invención presentan la ventaja adicional de no requerir un emulsionante sintético o tensioactivo tal como poli(alcohol vinílico); por tanto, las composiciones de la presente invención típicamente están sustancialmente libres de poli(alcohol vinílico). A continuación en el presente documento se describen procedimientos para determinar la proporción polímero:lípido para alcanzar la saturación de lípidos y procedimientos para determinar el grado de saturación de lípidos de una matriz.

30 En otro modo de realización, la composición de la matriz es homogénea. En otro modo de realización, la composición de la matriz está en forma de una matriz saturada de lípidos cuya conformación y límites están determinados por el polímero. En otro modo de realización, la composición de la matriz está en forma de un implante. Preferentemente, se incorporan en la composición de la matriz el polímero no biocompatible, la fosfatidiletanolamina y el esteroil. En otro modo de realización, la fosfatidilcolina también se incorpora a la composición de la matriz. En otro modo de realización, el antibiótico también se incorpora a la composición de la matriz. En otro modo de realización, el antibiótico tiene baja solubilidad en agua. En otro modo de realización, el antibiótico es un antibiótico hidrófobo. En otro modo de realización, el antibiótico es un antibiótico anfipático. En otro modo de realización, la composición comprende además un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En otro modo de realización, el AINE también se incorpora a la composición de la matriz. En otro modo de realización, el AINE tiene baja solubilidad en agua. Cada posibilidad representa un modo de realización separado de la presente invención.

40 En otro modo de realización, el polímero de los procedimientos y composiciones de la presente invención se asocia con el esteroil por medio de enlaces de hidrógeno.

45 Como se proporciona en el presente documento, la composición de la matriz de los procedimientos y composiciones de la presente invención se puede moldear en configuraciones tridimensionales de espesor y conformación variables. En consecuencia, se puede producir la matriz formada para que adopte una conformación específica, incluyendo una esfera, un cubo, una varilla, un tubo, una lámina o en cadenas. En caso de secado por congelación, la conformación se determina por la conformación de un molde o soporte que puede estar hecho de cualquier material inerte y puede estar en contacto con la matriz por todos los lados, como para una esfera o cubo, o en un número limitado de lados, como para una lámina. La matriz se puede conformar en forma de cavidades corporales según se requiera para el diseño del implante. La retirada de partes de la matriz con tijeras, un escalpelo, un rayo láser o cualquier otro instrumento de corte puede crear cualquier refinamiento requerido en la estructura tridimensional. De forma ventajosa, las composiciones de matriz de la presente invención se preparan mediante procedimientos que no implican la formación de emulsiones, y pueden evitar el uso de medios acuosos por completo. La generación de emulsiones que posteriormente se secan da como resultado necesariamente vesículas o microesferas. Por el contrario, las matrices producidas sin medios acuosos forman mezclas líquidas homogéneas que se pueden moldear o formar en artículos tridimensionales de cualquier conformación o pueden recubrir la superficie de diferentes sustratos. Para producir artículos moldeados o recubiertos, la mezcla de polímero y lípidos e ingredientes activos dentro de los disolventes orgánicos volátiles seleccionados apropiados se usará para recubrir la superficie deseada o para adaptarse a la conformación deseada.

La composición de la matriz de los procedimientos y composiciones de la presente invención puede recubrir la

superficie de diferentes sustratos. Los sustratos que se van a recubrir incluyen materiales seleccionados del grupo que consiste en fibras de carbono, acero inoxidable, cromo cobalto, aleación de titanio, tantalio, cerámica y colágeno o gelatina. Específicamente, los sustratos pueden incluir cualquier dispositivo médico como clavos ortopédicos, tornillos ortopédicos, grapas ortopédicas, alambres ortopédicos y pasadores ortopédicos usados en cirugía ortopédica, implantes metálicos o poliméricos usados en cirugía tanto ortopédica como periodontal, partículas de relleno óseo y esponja de gelatina absorbible. Se pueden seleccionar partículas de relleno óseo de una cualquiera de partículas alogénicas (es decir, de fuentes humanas), xenogénicas (es decir, de fuentes animales) y de huesos artificiales.

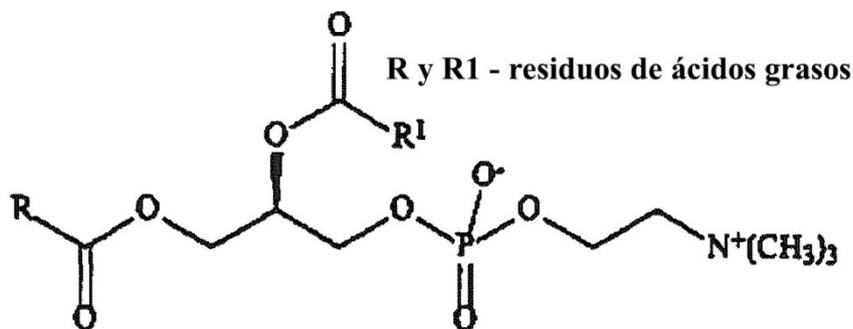
De acuerdo con algunos modos de realización, la composición de la matriz de la presente invención es útil como material de injerto óseo. Este término se refiere a un material natural o sintético que soporta la fijación de nuevos osteoblastos y células osteoprogenitoras o puede inducir la diferenciación de células madre no diferenciadas u células osteoprogenitoras en osteoblastos. En otro modo de realización, el material de injerto óseo se selecciona del grupo que consiste en un aloinjerto, un aloplasto, un xenoinjerto y un injerto óseo autólogo. En otro ejemplo, también se puede usar la matriz lipídica de la presente invención junto con una membrana de colágeno o una esponja de colágeno o una esponja de gelatina o similar.

La presente invención proporciona además un implante que comprende el sustrato de la presente invención, un dispositivo médico que comprende el sustrato de la presente invención y un procedimiento de producción del sustrato de la presente invención de acuerdo con la reivindicación 11.

Lípidos

Los "fosfolípidos" son fosfoglicéridos que tienen un único enlace de fosfatidilo en una cadena principal de glicerol y ácidos grasos en las dos posiciones restantes. Sin embargo, se debe entender explícitamente que los fosfoglicéridos que tienen cadenas de hidrocarburo distintas de residuos de ácidos grasos, incluyendo cadenas de alquilo, cadenas de alqueno o cualquier otra cadena de hidrocarburo de al menos 14 carbonos, están incluidos dentro del alcance de la presente invención. El enlace puede ser un enlace de éter en lugar de un enlace de acilo que se encuentra en los fosfolípidos.

"Fosfatidilcolina" se refiere a un fosfoglicérido que tiene un grupo principal de fosforilcolina. Los compuestos de fosfatidilcolina pueden tener la siguiente estructura:



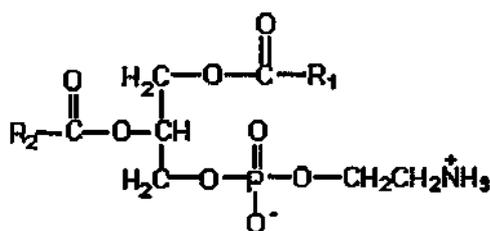
Los restos R y R' son ácidos grasos, típicamente ácidos grasos naturales o derivados de ácidos grasos naturales. Los restos de ácidos grasos pueden ser restos de ácidos grasos saturados o restos de ácidos grasos insaturados. "Saturado" se refiere a la ausencia de un doble enlace en la cadena de hidrocarburo. Los restos de ácidos grasos tienen al menos 14 átomos de carbono. Por consiguiente, los restos de ácidos grasos pueden tener 16 átomos de carbono, 18 átomos de carbono, o entre 16-18 átomos de carbono. Los restos de ácidos grasos se pueden elegir de modo que la temperatura de transición de gel a líquido cristalino de la matriz resultante sea al menos 40 °C. Los restos de ácidos grasos pueden ser ambos palmitoilo, estearoilo, araquidoilo, palmitoilo y estearoilo, palmitoilo y araquidoilo, o araquidoilo y estearoilo.

La fosfatidilcolina puede ser una fosfatidilcolina natural o una fosfatidilcolina sintética. La fosfatidilcolina puede contener una distribución natural de isótopos. La fosfatidilcolina puede ser una fosfatidilcolina deuterada, marcada con cualquier otro isótopo o marcador, o una fosfatidilcolina simétrica (es decir, una fosfatidilcolina en la que los dos restos de ácidos grasos son idénticos) o una fosfatidilcolina asimétrica.

Ejemplos no limitativos de fosfatidilcolinas son 1,2-diesteroil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DSPC), dioleoil-fosfatidilcolina (DOPC), 1-palmitoil-2-oleoil-fosfatidilcolina y fosfatidilcolinas modificadas con cualquiera de los restos de ácidos grasos enumerados anteriormente en el presente documento. La fosfatidilcolina se puede seleccionar del grupo que consiste en DSPC y DOPC, y 1-palmitoil-2-oleo-fosfatidilcolina.

La fosfatidilcolina puede ser cualquier otra fosfatidilcolina conocida en la técnica.

"Fosfatidiletanolamina" se refiere a un fosfoglicérido que tiene un grupo principal de fosforil etanolamina. Los compuestos de fosfatidiletanolamina pueden tener la siguiente estructura:

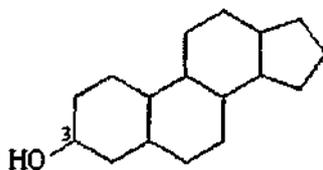


Los restos R_1 y R_2 son ácidos grasos, típicamente ácidos grasos naturales o derivados de ácidos grasos naturales. Los restos de ácidos grasos pueden ser restos de ácidos grasos saturados. "Saturado" se puede referir a la ausencia de un doble enlace en la cadena de hidrocarburo. Los restos de ácidos grasos pueden tener al menos 14 átomos de carbono, al menos 16 átomos de carbono, 14 átomos de carbono, tener 16 átomos de carbono, 18 átomos de carbono, 14-18 átomos de carbono, 14-16 átomos de carbono o 16-18 átomos de carbono. Los restos de ácidos grasos se pueden elegir de modo que la temperatura de transición de gel a líquido cristalino de la matriz resultante sea al menos 40 °C. Los restos de ácidos grasos pueden ser ambos miristoilo, palmitoilo, estearoilo o araquidoilo. Los restos de ácidos grasos también pueden ser miristoilo y estearoilo, miristoilo y araquidoilo, miristoilo y palmitoilo, palmitoilo y estearoilo, palmitoilo y araquidoilo, o araquidoilo y araquidoilo y estearoilo.

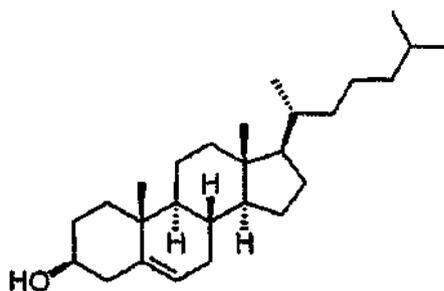
La fosfatidiletanolamina puede ser una fosfatidiletanolamina natural o una fosfatidiletanolamina sintética. La fosfatidiletanolamina puede ser una fosfatidiletanolamina deuterada, marcada con cualquier otro isótopo o marcador, o contener una distribución natural de isótopos. Preferentemente, la fosfatidiletanolamina es una fosfatidiletanolamina simétrica o una fosfatidiletanolamina asimétrica.

Ejemplos no limitantes de fosfatidiletanolaminas son dimetil dimiristoil fosfatidiletanolamina (DMPE) y dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), y fosfatidiletanolaminas modificadas con cualquiera de los restos de ácidos grasos enumerados anteriormente en el presente documento. En otro modo de realización, la fosfatidiletanolamina se selecciona del grupo que consiste en DMPE y DPPE.

De forma alternativa, la fosfatidiletanolamina puede ser cualquier otra fosfatidiletanolamina conocida en la técnica. "Esterol" se refiere a un esteroide con un grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo A o a un esteroide que tiene la siguiente estructura:



El esteroide como se usa en la presente invención puede ser un zoosterol o colesterol:

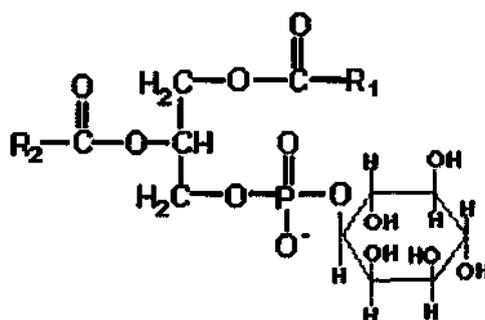


De forma alternativa, el esteroide puede ser cualquier otro zoosterol conocido en la técnica. Los moles de esteroide pueden ser hasta un 40 % de los moles de los lípidos totales presentes. El esteroide se puede incorporar en la composición de la matriz. El colesterol puede estar presente en una cantidad de un 10-50 por ciento del peso total del contenido de lípidos de la composición de la matriz. El porcentaje en peso puede ser un 20-50, un 10-40 %, un 30-50 %, un 20-60 %, un 25-55 %, un 35-55 %, un 30-60 %, un 30-55 %, un 20-50 % o un 25-55 %.

La composición como se usa en la presente invención puede comprender además un lípido distinto de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina o un esteroide. El lípido adicional puede ser un fosfoglicérido, o el lípido adicional se selecciona del grupo que consiste en una fosfatidilserina, un fosfatidilglicerol y un fosfatidilinositol. De forma alternativa, el lípido adicional se selecciona del grupo que consiste en una fosfatidilserina, un fosfatidilglicerol, un fosfatidilinositol y una

estearoilo o araquidoilo. Los restos de ácidos grasos pueden ser también miristoilo y estearoilo o una combinación de dos de los restos de ácidos grasos anteriores.

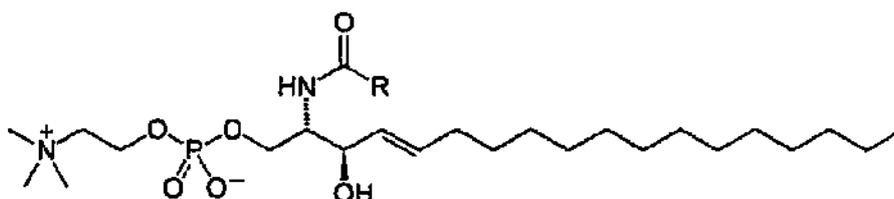
- 5 Ejemplos no limitantes de fosfatidilgliceroles son fosfatidilgliceroles modificados con cualquiera de los restos de ácidos grasos enumerados anteriormente en el presente documento. El fosfatidilglicerol puede ser cualquier otro fosfatidilglicerol conocido en la técnica. La composición como se usa en la presente invención puede comprender además un fosfatidilinositol. "Fosfatidilinositol" se refiere a un fosfoglicérido que tiene un grupo principal de fosforilinositol. Los compuestos de fosfatidilinositol pueden tener la siguiente estructura:



- 10 Los restos R_1 y R_2 son ácidos grasos, típicamente ácidos grasos naturales o derivados de ácidos grasos naturales. Los restos de ácidos grasos pueden ser restos de ácidos grasos saturados, pueden tener al menos 14 átomos de carbono, tener al menos 16 átomos de carbono, o se eligen de modo que la temperatura de transición de gel a líquido cristalino de la matriz resultante sea al menos 40 °C. Los restos de ácidos grasos pueden ser ambos miristoilo, palmitoilo, estearoilo o araquidoilo. Los restos de ácidos grasos pueden ser miristoilo y estearoilo o una combinación de dos de los restos de ácidos grasos anteriores.

- 15 El fosfatidilinositol puede ser un fosfatidilinositol natural, un fosfatidilinositol sintético, un fosfatidilinositol deuterado, marcado con cualquier otro isótopo o marcador, contener una distribución natural de isótopos, un fosfatidilinositol simétrico o un fosfatidilinositol asimétrico.

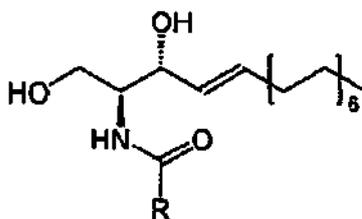
- 20 Ejemplos no limitantes de fosfatidilinositoles son fosfatidilinositoles modificados con cualquiera de los restos de ácidos grasos enumerados anteriormente en el presente documento. El fosfatidilinositol también puede ser cualquier otro fosfatidilinositol conocido en la técnica. En otro modo de realización, la composición como se usa en la presente invención puede comprender además un esfingolípido. El esfingolípido puede ser ceramida o una esfingomielina. "Esfingomielina" se refiere a un fosfolípido derivado de la esfingosina. Los compuestos de esfingomielina pueden tener la siguiente estructura:



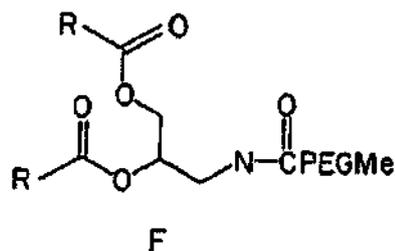
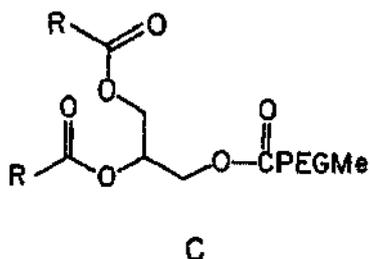
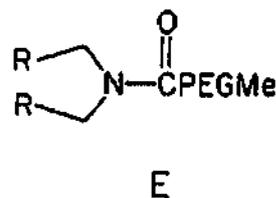
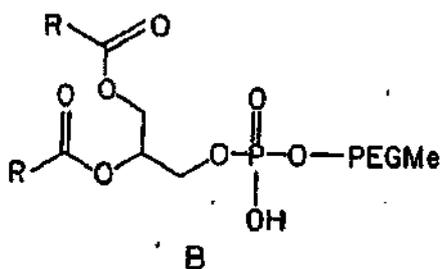
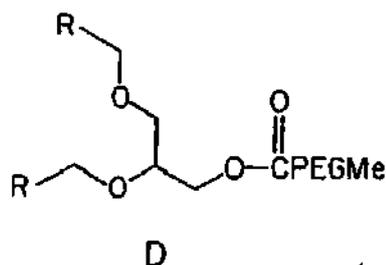
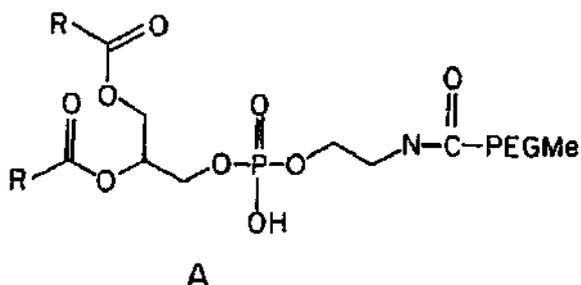
- 25 El resto R es un ácido graso, típicamente un ácido graso natural o un derivado de un ácido graso natural. La esfingomielina puede ser una esfingomielina natural, una esfingomielina sintética, una esfingomielina deuterada, marcada con cualquier otro isótopo o marcador, o contener una distribución natural de isótopos.

- 30 El resto de ácidos grasos de una esfingomielina como se usa en la presente invención puede tener al menos 14 átomos de carbono, al menos 16 átomos de carbono, o se elige de modo que la temperatura de transición de gel a líquido cristalino de la matriz resultante sea al menos 40 °C.

Ejemplos no limitantes de esfingomielinas son esfingomielinas modificadas con cualquiera de los restos de ácidos grasos enumerados anteriormente en el presente documento. La esfingomielina puede ser cualquier otra esfingomielina conocida en la técnica. "Ceramida" se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



El resto R es un ácido graso que suele ser ácido graso natural o derivados de ácidos grasos naturales. El ácido graso puede ser una cadena más larga (hasta C₂₄ o mayor). Los ácidos grasos pueden ser ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoenoicos o ácidos grasos monoenoicos n-9. Los ácidos grasos pueden contener un grupo hidroxilo en la posición 2 o son otros ácidos grasos adecuados conocidos en la técnica. La ceramida puede ser una ceramida natural o una ceramida sintética. La ceramida se puede incorporar en la composición de la matriz. La composición como se usa en la presente invención puede comprender además un lípido pegilado. El resto de PEG puede tener un PM de 500-5000 dalton o cualquier otro PM adecuado. Los ejemplos no limitantes de lípidos modificados con PEG adecuados incluyen restos de PEG con un grupo terminal metoxi, por ejemplo, fosfatidiletanolamina modificada con PEG y ácido fosfatídico (estructuras A y B), diacilgliceroles modificados con PEG y dialquilgliceroles (estructuras C y D), dialquilaminas modificadas con PEG (estructura E) y 1,2-diaciloxipropan-3-aminas modificadas con PEG (estructura F) como se representa a continuación. El resto de PEG puede tener cualquier otro grupo terminal usado en la técnica. El lípido pegilado se puede seleccionar del grupo que consiste en una fosfatidiletanolamina modificada con PEG, un ácido fosfatídico modificado con PEG, un diacilglicerol modificado con PEG, un dialquilglicerol modificado con PEG, una dialquilamina modificada con PEG y una 1,2-diaciloxipropan-3-amina modificada con PEG. El lípido pegilado también puede ser cualquier otro fosfolípido pegilado conocido en la técnica.



Preferentemente, el lípido pegilado está presente en una cantidad de menos de un 10 por ciento en moles del total de lípidos en la composición de la matriz. El porcentaje puede ser de menos de un 9 % en moles del total de lípidos, menos de un 8 % en moles, menos de un 7 % en moles, menos de un 6 % en moles, menos de un 5 % en moles, menos de un 4 % en moles. De forma alternativa, el porcentaje es menos de un 3 % en moles, o menos de un 2 % en

moles, o menos de un 1 % en moles.

Polímeros

5 El polímero no biodegradable se puede seleccionar pero no se limita a polietilenglicol, acrilato de polietilenglicol (PEG),
polimetacrilatos (por ejemplo, metacrilato de PEG, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato
de butilo), poli(metacrilato de 2-etilhexilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de hidroxietilo), poli-metacrilato,
2-metacrilolioxietilfosforilcolina (MPC), poliestireno, poliestireno derivatizado, polilisina, poli(bromuro de
10 N-etil-4-vinil-piridinio) silicona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polietilenos, polipropilenos,
politetrafluoroetilenos, poliuretanos, poliácridatos, acetato de polivinilo, etileno-acetato de vinilo, polietileno, cloruro de
polivinilo, fluoruro de polivinilo, copolímeros de polímeros de etileno-acetatos de vinilo y acetatos de celulosa
sustituídos con acilo, poli(vinil imidazol), poliolefinas de clorosulfonato, óxido de polietileno, y mezclas de los mismos.

15 El polímero no biodegradable puede ser polietilenglicol. Polietilenglicol se refiere a un oligómero o polímero de óxido
de etileno. El polímero no biodegradable puede comprender polietilenglicol que tiene un peso molecular de
aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 20 000; de forma alternativa, entre 2000 y aproximadamente 10 000.
El polímero no biodegradable puede ser PEG que tiene un peso molecular entre aproximadamente 4000 y
aproximadamente 8000.

20 De acuerdo con algunos modos de realización, la composición de la matriz puede comprender además un polímero
biodegradable. La composición de la matriz puede comprender un polímero biodegradable distinto de un poliéster. El
polímero biodegradable se puede seleccionar del grupo que consiste en poli(caprolactona), policarbonatos,
poliesteramidas, polianhídridos, poli(aminoácidos), policianoacrilatos, poliamidas, poliacetales, poli(eterésteres),
poli(dioxanonas), poli(alquilatos de alquileño), poliuretanos biodegradables, combinaciones y copolímeros de los
mismos. El polímero biodegradable puede ser un poliéster. Los ejemplos no limitantes de poliésteres incluyen PLA
(poli(ácido láctico)), PGA (poli(ácido glicólico)) y PLGA ((poli(ácido láctico-co-glicólico)). El PLGA puede tener una
proporción 1:1 de ácido láctico/ácido glicólico. De forma alternativa, la proporción es 60:40, 80:20, 90:10, 95:5, o la
proporción es otra proporción apropiada para un perfil de liberación *in vivo* prolongada, como se define en el presente
25 documento. La proporción puede ser 50:50. El PLGA puede ser un copolímero aleatorio o de bloques. El poliéster
biodegradable se puede seleccionar del grupo que consiste en una policaprolactona, un polihidroxialcanoato, un
polipropilénfumarato, un poliortoéster, un polianhídrido y un polialquilcianoacrilato, siempre que el poliéster contenga
un resto aceptor de enlace de hidrógeno. El poliéster biodegradable puede ser un copolímero de bloque que contiene
una combinación de cualquiera de dos monómeros seleccionados del grupo que consiste en un PLA, PGA, un PLGA,
30 policaprolactona, un polihidroxialcanoato, un polipropilénfumarato, un poliortoéster, un polianhídrido y un
polialquilcianoacrilato. El poliéster biodegradable también puede ser un copolímero aleatorio que contiene una
combinación de cualquiera de dos monómeros enumerados anteriormente.

35 El peso molecular (PM) de un polímero no biodegradable tal como se usa en la presente invención está
preferentemente entre aproximadamente 1-40 kDa, entre aproximadamente 4-50 kDa, entre aproximadamente
15-40 kDa, entre aproximadamente 20-40 kDa, entre aproximadamente 15-35 kDa, entre aproximadamente
10-35 kDa, entre aproximadamente 10-30 kDa, entre aproximadamente 1-10 kDa, entre aproximadamente 1-5 kDa, o
entre aproximadamente 2-5 kDa. Se puede utilizar una mezcla de polímeros no biodegradables de diferentes PM.
Además, se puede utilizar una mezcla de polímero no biodegradable y un polímero biodegradable de diferentes PM.
Los diferentes polímeros pueden tener un PM en uno de los intervalos anteriores.

40 Antibióticos

El antibiótico como se usa en la presente invención puede ser doxiciclina o una tetraciclina hidrófoba. Ejemplos no
limitantes de tetraciclina hidrófoba son 6-desmetil-6-desoxitetraciclina, 6-metil-tetraciclina, minociclina (también
conocida como 7-dimetilamino-6-desmetil-6-desoxitetraciclina) y 13-fenilmercapto-a-6-desoxi-tetraciclina. De forma
alternativa, el antibiótico se puede seleccionar del grupo que consiste en doxiciclina, tetraciclina y minociclina. El
45 antibiótico se puede integrar en la composición de la matriz.

El antibiótico se puede seleccionar del grupo que consiste en amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, penicilina,
metrodinazol, clindamicina, clortetraciclina, demeclociclina, oxitetraciclina, amikacina, gentamicina,
kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina,
cefapirina, cefradina, cefaclor, cefamandol, cefametazol, cefonicid, cefotetán, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozilo,
50 cefuroxima, cefinir, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima,
azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, lincomicina, troleandomicina, bacampicilina, carbenicilina,
cloxacilina, dicloxacilina, metilcilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, piperacilina, ticarcilina, cinoxacina, ciprofloxacina,
enoxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, ácido nalidixico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina,
sulfisoxazol, sulfacitina, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, dapsona, aztreonam, bacitracina, capreomicina,
65 cloranfenicol, clofazimina, colistimetato, colistina, cicloserina, fosfomicina, furazolidona, metenammina, nitrofurantoina,
pentamidina, rifabutina, rifampicina, espectinomina, trimetoprima, glucuronato de trimetrexato y vancomicina.

El ingrediente biológicamente activo puede ser un fármaco antiséptico tal como clorhexidina.

AINE

Cualquier AINE adecuado se puede integrar en la composición de la matriz para una liberación mantenida y/o controlada. El AINE como se usa en la presente invención puede ser, por ejemplo, flurbiprofeno. De forma alternativa, el AINE se puede seleccionar del grupo que consiste en ibuprofeno y flurbiprofeno, o del grupo que consiste en ibuprofeno, flurbiprofeno, aminosalicilato de sodio, trisalicilato de magnesio colina, salicilato de colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketolaco trometamina, salicilato de magnesio, meclofenamato, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, oxifenbutazona, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina.

Esteroides

El agente activo como se usa en la presente invención puede ser un esteroide. El esteroide puede ser un fármaco antiinflamatorio esteroideo. Los ejemplos no limitantes de fármacos antiinflamatorios esteroideos (SAID) que se van a usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, corticosteroides tales como: betametasona, valerato de betametasona, cortisona, dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fludrocortisona, flumetasona, flucinonida, fluocinonida desonida, fluocinolona, acetónico de fluorocinolona, flucortolona, halcinonida, halopredona, hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 21-acetadno de hidrocortisona metilprednisolona, prednisolona, 21-fosfato de prednisolona, prednisona, triambinolona, acetónido de triamcinolona, cortodoxona, fluoracetónido, fludrocortisona, diacetato de difluorsona, acetónido de flurandrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y sus otros ésteres, cloroprednisona, clorcortolona, descinolona, desonida, diclorisona, difluprednato, flucloronida, flumetasona, flunisolida, flucortolona, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, meprednisona, metilmeprednisolona, parametasona, acetato de cortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, cortodoxona, flucetonida, acetato de fludrocortisona, acetónido de flurandrenolona, medrixona, amcinafal, amcinafida, betametasona, benzoato de betametasona, acetato de cloroprednisona, acetato de clorcortolona, acetónido de descinolona, desoximetasona, acetato de diclorisona, difluprednato, flucloronida, pivalato de flumetasona, acetato de flunisolida, acetato de fluperolona, valerato de fluprednisolona, acetato de parametasona, prednisolamato, prednival, hexacetónido de triamcinolona, cortivazol, formocortal y nivazol.

Agentes antineoplásicos

Como se menciona en el presente documento, el término "agente antineoplásico" se refiere a cualquier tipo de agente que se puede usar en el tratamiento del cáncer y/o afecciones relacionadas con el cáncer. El reactivo antineoplásico puede incluir cualquier molécula natural o producida sintéticamente que pueda afectar directa o indirectamente el crecimiento y/o la viabilidad de las células cancerosas, los tumores cancerosos y/o afecciones y síntomas relacionados con el cáncer. El agente antineoplásico puede incluir, por ejemplo, una proteína o péptido natural, una proteína o péptido modificado, una proteína recombinante, una proteína o péptido sintetizado químicamente, una proteína o péptido de baja biodisponibilidad oral, una molécula química, una molécula química sintética, un fármaco quimioterápico, un fármaco biológicamente terapéutico y similares, o cualquier combinación de los mismos. El reactivo antineoplásico puede ser citotóxico (tóxico para las células) y/o citostático (inhibir el crecimiento celular) y/o antiproliferativo contra las células cancerosas y puede ejercer su efecto sobre las células cancerosas directa y/o indirectamente. El reactivo antineoplásico se puede administrar solo y/o en combinación y/o antes y/o después de uno o más tratamientos adicionales contra el cáncer. El tratamiento adicional contra el cáncer puede incluir tratamientos como, pero sin limitarse a: quimioterapia (uso de fármacos para afectar las células cancerosas), radioterapia (uso de radiación de alta energía de diversas fuentes para afectar las células cancerosas); tratamiento biológico (una tratamiento que ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer); procedimientos quirúrgicos (extirpación quirúrgica del tumor canceroso); tratamiento génico; trasplante de médula ósea; cualquier otro tratamiento conocido en la técnica, o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de reactivos antineoplásicos y fármacos quimioterápicos pueden incluir fármacos como, entre otros, los siguientes: Alcaloides, tales como, pero sin limitarse a: Docetaxel, etopósido, irinotecán, paclitaxel, tenipósido, topotecán, vinblastina, vincristina, vindesina; agentes alquilantes, tales como, pero sin limitarse a: Busulfano, improsulfano, piposulfano, benzodepa, carbocuoona, meturedpa, uredepa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, clorambucilo, cloranafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorh, melfalán, novemebichina, perfosfamida fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uramustina, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, semustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromán, temozolomida; antibióticos y análogos, tales como, pero sin limitarse a: aclacinomicinas, actinomicinas, antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicinas, daunorubicina, 5-Diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, menogaril, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, pirarubicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como, pero sin limitarse a: denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexima, pteropterina, Tomudex, trimetrexato, cladridina, fludarabina, 6-mercaptapurina, pentostatina tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifludina, emitefur, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur; complejos de platino, tales como, pero sin limitarse a: caroplatino, cisplatino, miboplatino, oxaliplatino; alquilantes incluyendo, pero sin limitarse a, busulfano (Myleran, Busulfex), clorambucilo (Leukeran), ifosfamida (con o sin MESNA), ciclofosfamida (Cytoxan, Neosar), glufosfamida, melfalán, L-PAM (Alkeran), dacarbazina (DTIC-Dome), mitozolamida (Temodar); antraciclina, incluyendo, pero sin limitarse a, doxorubicina (Adriamycin, Doxil, Rubex), mitoxantrona (Novantrone), idarubicina (Idamycin), valrubicina (Valstar) y epirubicina

(Elevance); antibióticos, incluyendo, pero sin limitarse a, dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen), bleomicina (Blenoxane), daunorubicina y daunomicina (Cerubidine, DanuoXome); inhibidores de la aromataasa, incluyendo, pero sin limitarse a, anastrozol (Arimidex) y letrozol (Femara); bisfosfonatos, incluyendo, pero sin limitarse a, zoledronato (Zometa); inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo, pero sin limitarse a, celecoxib (Celebrex); moduladores del receptor de estrógenos, incluyendo, pero sin limitarse a, tamoxifeno (Nolvadex) y fulvestrant (Faslodex); antagonistas de folato, incluyendo, pero sin limitarse a, metotrexato y tremetrexato; arsenatos inorgánicos, incluyendo, pero sin limitarse a, trióxido de arsénico (Trisenox); inhibidores de los microtúbulos (por ejemplo, taxanos), incluyendo, pero sin limitarse a, vincristina (Oncovin), vinblastina (Velban), paclitaxel (Taxol, Paxene), vinorelbina (Navelbine), epotilona B o D o un derivado de cualquiera de ellos, y discodermolida o sus derivados, nitrosoureas, incluyendo, pero sin limitarse a, procarbazona (Matulane), lomustina, CCNU (CeeBU), carmustina (BCNU, BiCNU, Gliadel Wafer) y estramustina (Emcyt); análogos de nucleósidos, incluyendo, pero sin limitarse a, mercaptopurina, 6-MP (Purinethol), fluorouracilo, 5-FU (Aduvicol), tioguanina, 6-TG (Tioguanina), hidroxiurea (Hydrea), citarabina (Cytosar-U, DepoCyt), floxuridina (FUDR), fludarabina (Fludara), pentostatina (Nipent), cladribina (Leustatin, 2-CdA), gemcitabina (Gemzar) y capecitabina (Xeloda); inhibidores de osteoclastos, incluyendo, pero sin limitarse a, pamidronato (Aredia); compuestos que contienen platino, incluyendo, pero sin limitarse a, cisplatino (Platinol) y carboplatino (Paraplatin); retinoides, incluyendo, pero sin limitarse a, tretinoína, ATRA (Vesanoid), alitretinoína (Panretin) y bexaroteno (Targretin); inhibidores de la topoisomerasa 1, incluyendo, pero sin limitarse a, topotecán (Hycamtin) e irinotecán (Camptostar); inhibidores de topoisomerasa 2, incluyendo, pero sin limitarse a, etopósido, VP-16 (Vepesid), tenipósido, VM-26 (Vumon) y fosfato de etopósido (Etopophos); inhibidores de tirosina-cinasas, incluyendo, pero sin limitarse a, imatinib (Gleevec); otras proteínas diversas, incluyendo anticuerpos monoclonales, péptidos y enzimas, otras moléculas diversas, tales como, por ejemplo, superóxido dismutasa (SOD), leptina; flavonoides; o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásico y tratamientos biológicos que se pueden usar de acuerdo con la presente invención pueden incluir tratamientos y moléculas tales como, pero sin limitarse a: administración de una molécula inmunomoduladora, tal como, por ejemplo, una molécula seleccionada del grupo que consiste en antígenos tumorales, anticuerpos, citocinas (tal como, por ejemplo, interleucinas (tal como, por ejemplo, interleucina 2, interleucina 4, interleucina 12), interferones (tal como, por ejemplo, interferón E, interferón D, interferón alfa), factor de necrosis tumoral (TNF), factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), genes supresores tumorales, quimiocinas, complemento componentes, receptores de componentes del complemento, moléculas accesorias del sistema inmunitario, moléculas de adhesión, receptores de moléculas de adhesión, agentes que afectan a la bioenergética celular o cualquier combinación de los mismos.

Factores osteogénicos

El agente activo como se usa en la presente invención puede ser un compuesto que induce o estimula la formación de hueso. El agente activo puede ser un factor osteogénico. El factor osteogénico se puede referir a cualquier péptido, polipéptido, proteína o cualquier otro compuesto o composición que induce o estimula la formación de hueso. El factor osteogénico puede inducir la diferenciación de células de reparación ósea en células óseas, tales como osteoblastos u osteocitos. El factor osteogénico se puede seleccionar del grupo que consiste en TGF-beta, BMP y FGF. El factor osteogénico se puede encapsular dentro de la composición de la matriz de la presente invención en una concentración suficiente para inducir la diferenciación de células de reparación ósea en células óseas que forman hueso.

Inhibidores de la resorción ósea

El agente activo como se usa en la presente invención puede ser un compuesto útil para favorecer la recuperación ósea. El agente activo puede ser un inhibidor de la resorción ósea o un agente de conservación de la densidad ósea. El compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste en osteoprotegerina (OPG), BMP-2, BMP-4, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), alendronato, etidronato disódico, pamidronato, risedronato y tiludronato. El compuesto puede ser osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo secretado naturalmente que inhibe la maduración y la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los osteoclastos. El agente activo también puede ser un elemento de reestructuración ósea. Ejemplos no limitantes de elementos de reestructuración ósea son péptidos BMP. El compuesto puede ser una proteína morfogenética ósea (BMP) o se puede seleccionar del grupo que consiste en BMP-2 y BMP-4, que aceleran la actividad de los osteoblastos.

El compuesto puede ser factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

El compuesto puede ser un estrógeno, o se puede seleccionar del grupo que consiste en un derivado de bisfosfonatos. El derivado de bisfosfonatos se puede seleccionar del grupo que consiste en alendronato, etidronato disódico, pamidronato, risedronato y tiludronato.

Agentes antifúngicos

El ingrediente biológicamente activo puede ser un fármaco antifúngico, por ejemplo, complejo de anfotericina B-sulfato de colesteroil, natamicina, anfotericina, clotrimazol, nistatina, complejo de anfotericina B-lípidos, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketaconazol, ácido benzoico y ácido salicílico, betametasona y clotrimazol,

butenafina, carbol-fucsina, ciclopirox, clioquinol, clioquinol e hidrocortisona, clotrimazol, econazol, violeta de genciana, haloprogina, yodoquinol e hidrocortisona, ketoconazol, miconazol, naftifina, nistatina, nistatina y triamcinolona, oxiconazol, tiosulfato de sodio, sulconazol, terbinafina, tolnaftato, triacetina, ácido undecilénico y derivados del mismo, butoconazol, clotrimazol, sulfanilamida, terconazol y tioconazol.

5 Restos de direccionamiento

La composición de la matriz como se usa en la presente invención puede comprender además un resto de direccionamiento que puede interactuar con una molécula diana. Preferentemente, la molécula diana se selecciona del grupo que consiste en una molécula de colágeno, una molécula de fibrina y una heparina. La molécula diana también puede ser otra molécula de superficie que forma parte de la matriz extracelular (ECM) de una célula diana. La ECM se produce y ensambla localmente por células. Las células más importantes implicadas en el ensamblaje y mantenimiento de la ECM son los fibroblastos. La ECM contiene cadenas de polisacáridos llamadas GAG (glicosaminoglicanos) y diversas fibras de proteínas, por ejemplo, colágeno, elastina, fibronectina y laminina.

El resto de direccionamiento puede ser un péptido de fibronectina. La fibronectina es una glucoproteína de alto peso molecular que se une a los componentes de la MEC, tal como el colágeno, la fibrina y la heparina. De forma alternativa, el resto de direccionamiento puede ser otro resto de direccionamiento que puede interactuar con una molécula diana seleccionada del grupo que consiste en una molécula de colágeno, una molécula de fibrina y una heparina. "Péptido de fibronectina" se puede referir a una proteína de fibronectina de longitud completa o a un fragmento de fibronectina. El fragmento puede incluir el dominio de unión a colágeno. Los dominios de unión a colágeno de las moléculas de fibronectina son bien conocidos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Hynes, RO (1990). *Fibronectins*. New York: Springer-Verlag y en Yamada, KM y Clark, RAF (1996). *Provisional matrix*. In *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* (ed. R. A. F. Clark), pp. 51-93. New York: Plenum Press.

El resto de direccionamiento se puede incorporar en la composición de la matriz. El resto de direccionamiento se puede modificar para conferir capacidad para incorporarse en la matriz lipídica. La modificación puede comprender la unión a un resto lipídico. Un ejemplo no limitante de un resto lipídico es fosfatidiletanolamina hidrogenada (HPE). Sin embargo, cualquier resto lipídico que se pueda incorporar en la matriz lipídica es adecuado. Es posible que el resto de direccionamiento se pueda incorporar en la matriz lipídica sin modificación. El resto de direccionamiento se puede fijar a la superficie de una composición de la matriz. El resto de direccionamiento se puede unir a la superficie de la composición de la matriz o vesícula mediante un anclaje hidrófobo unido covalentemente al resto de direccionamiento. El resto de direccionamiento se puede unir a las vesículas lipídicas mediante un anclaje hidrófobo. El resto de direccionamiento se puede incluir durante la preparación de la composición de la matriz, permitiendo que se localice en capas más profundas, así como en la superficie de la matriz.

La molécula diana puede ser un colágeno. Los colágenos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Khoshnoodi J *et al.* (Molecular recognition in the assembly of collagens: terminal noncollagenous domains are key recognition modules in the formation of triple helical protomers. *J Biol Chem*. 281(50):38117-21, 2006). La molécula diana puede ser una fibrina. Las fibrinas son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en Valenick LV *et al.* (Fibronectin fragmentation promotes alpha4beta1 integrin-mediated contraction of a fibrin-fibronectin provisional matrix. *Exp Cell Res* 309(1):48-55, 2005) y Mosesson MW (Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* 3(8): 1894-904, 2005). La molécula diana puede ser una heparina. Las heparinas son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en Mosesson MW (Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* 3(8):1894-904, 2005).

Componentes adicionales

La composición de la matriz como se usa en la presente invención puede comprender además un ácido graso libre. El ácido graso libre puede ser un ácido graso omega-6 o un ácido graso omega-9. El ácido graso libre se puede seleccionar del grupo que consiste en ácidos grasos omega-6 y omega-9. El ácido graso libre puede tener 14 o más átomos de carbono, o 16 o más átomos de carbono. El ácido graso libre también puede tener 16 átomos de carbono, 18 átomos de carbono, 16-22 átomos de carbono, 16-20 átomos de carbono, 16-18 átomos de carbono, 18-22 átomos de carbono o 18-20 átomos de carbono. El ácido graso libre puede ser ácido linoleico, ácido linolénico, ácido oleico, o se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido linoleico, ácido linolénico y ácido oleico. El ácido graso libre también puede ser otro ácido graso libre apropiado conocido en la técnica. El ácido graso libre puede añadir flexibilidad a la composición de la matriz o puede ralentizar la tasa de liberación *in vivo*. El ácido graso libre puede mejorar la constancia de la liberación controlada *in vivo*. El ácido graso puede ser insaturado o saturado. La incorporación de un ácido graso saturado que tiene al menos 14 átomos de carbono puede aumentar la temperatura de transición gel-fluido de la composición de la matriz resultante.

Se puede incorporar un ácido graso libre en la composición de la matriz. La composición de la matriz como se usa en la presente invención puede comprender además un tocoferol. El tocoferol puede ser E307 (α-tocoferol), β-tocoferol, E308 (γ-tocoferol), o E309 (δ-tocoferol). El tocoferol se puede seleccionar del grupo que consiste en α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol y δ-tocoferol. El tocoferol se puede incorporar en la composición de la matriz. La composición de la matriz usada en la presente invención puede comprender además sales tamponantes fisiológicamente aceptables, que son bien conocidas en la técnica. Ejemplos no limitantes de sales tamponantes fisiológicamente

aceptables son los tampones de fosfato. Un ejemplo típico de un tampón de fosfato es 40 partes de NaCl, 1 parte de KCl, 7 partes de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1 parte de KH_2PO_4 . La sal tamponante puede ser de forma alternativa cualquier otra sal tamponante fisiológicamente aceptable conocida en la técnica.

Tasas de liberación y características generales de las composiciones de la matriz.

- 5 Las características de liberación de las composiciones de la matriz están diseñadas para proporcionar una liberación mantenida del agente o agentes activos desde dentro de la matriz al sitio de acción deseado durante un período de tiempo prolongado. El perfil de liberación mantenida proporcionará una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco al menos a la proximidad local de la composición de la matriz durante un período de días o semanas o incluso meses. Si bien las composiciones pueden tener un porcentaje menor del agente activo que se libera inmediatamente para proporcionar un efecto terapéutico al sitio de acción local deseado, la mayoría del material se liberará durante un período de tiempo prolongado. Típicamente, se puede liberar inmediatamente hasta un 10-20 % de las composiciones de la matriz. El perfil de liberación de la mayor parte de los agentes logra una cinética de orden cero. Al menos un 40 % del agente activo se libera con cinética de orden cero. El perfil de liberación se puede medir *in vitro* o *in vivo*. La liberación *in vivo* se puede localizar y no se reflejará en los niveles sistémicos de fármaco.
- 10
- 15 El tiempo de liberación *in vivo* de un 90 % del ingrediente activo para las composiciones de la matriz de la presente invención es preferentemente entre 1 semana y 6 meses, entre 4 días y 6 meses, entre 1 semana y 5 meses, entre 1 semana y 4 meses, entre 1 semana y 3 meses, entre 1 semana y 2 meses, entre 2 semanas y 6 meses, entre 2 semanas y 5 meses, entre 2 semanas y 4 meses, entre 2 semanas y 3 meses, entre 3 semanas y 6 meses, entre 3 semanas y 5 meses, entre 3 semanas y 4 meses o entre 3 semanas y 3 meses.
- 20 "Biodegradable" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que se puede descomponer por procedimientos biológicos naturales a pH fisiológico. "pH fisiológico" se refiere al pH del tejido corporal, típicamente entre 6-8. "pH fisiológico" no se refiere al pH altamente ácido de los jugos gástricos, que está típicamente entre 1 y 3.
- "No biodegradable" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que no se degrada o erosiona en condiciones fisiológicas normales de los mamíferos. En general, una sustancia se considera no biodegradable si no se degrada en un grado significativo (es decir, pierde más de un 5 % de su masa y/o la longitud promedio del polímero) por acción de agentes biológicos, y todo durante el tiempo promedio en que esta sustancia normalmente se retendrá en el cuerpo después de su administración.
- 25 La proporción en peso de los lípidos totales con respecto al polímero para lograr la saturación de los lípidos se puede determinar mediante varios procedimientos, como se describe en el presente documento. La proporción en peso de lípido:polímero de una composición como se usa en la presente invención puede estar entre 1:1 y 9:1 inclusive, entre 2:1 y 9:1 inclusive, entre 3:1 y 9:1 inclusive, entre 4:1 y 9:1 inclusive, entre 5:1 y 9:1 inclusive, entre 6:1 y 9:1 inclusive, entre 7:1 y 9:1 inclusive, entre 8:1 y 9:1 inclusive, o entre 1,5:1 y 9:1 inclusive.
- 30 La temperatura de fusión (T_m) de los lípidos en la composición de la matriz usada en la presente invención puede ser al menos 37 °C, al menos 40 °C, al menos 42 °C, al menos 44 °C, al menos 46 °C, al menos 48 °C o al menos 50 °C.
- 35 Implantes y otras composiciones farmacéuticas.
- La composición de la matriz usada en la presente invención puede estar en forma de un implante, después de la evaporación de los disolventes orgánicos. La evaporación de los disolventes se realiza típicamente a temperaturas que varían entre 20 °C y 80 °C. La evaporación de los disolventes se puede realizar a temperaturas que varían entre 20 °C y 60 °C.
- 40 El implante puede ser homogéneo. El implante se puede fabricar mediante un procedimiento que comprende la etapa de secar por congelación el material en un molde. También se divulga un implante que comprende una composición de la matriz que contiene antibiótico como se usa en la presente invención. También se divulga un implante que comprende una composición de la matriz que contiene un AINE usada en la presente invención, un implante que comprende una composición de la matriz que contiene un inhibidor de la resorción ósea, un implante que
- 45 comprende una composición de la matriz que contiene un antibiótico y un AINE, un implante que comprende una composición de la matriz que contiene un antibiótico y un inhibidor de la resorción ósea, un implante que comprende una composición de la matriz que contiene un inhibidor de la resorción ósea y un AINE, un implante que comprende una composición de la matriz que contiene un antibiótico, un AINE y un inhibidor de la resorción ósea.
- 50 El procedimiento de creación de un implante a partir de una composición de la presente invención puede comprender las etapas de (a) crear una composición de la matriz de acuerdo con un procedimiento de la presente invención en forma de un material a granel; (b) transferir el material a granel a un molde o receptáculo sólido de una conformación deseada; (c) congelar el material a granel; y (d) liofilizar el material a granel.
- También se divulga una composición farmacéutica que comprende una composición de la matriz como se divulga en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 55 La composición de la matriz puede estar en forma de microesferas, después de la evaporación de los disolventes

orgánicos. Las microesferas pueden ser homogéneas. Las microesferas se pueden fabricar mediante un procedimiento que comprende la etapa de secado por pulverización.

También se divulgan microesferas hechas de una composición de la matriz como se divulga en el presente documento. También se divulga una composición farmacéutica que comprende microesferas como se divulga en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede estar en forma inyectable por vía parenteral o en forma infundible. El excipiente puede ser compatible para inyección o infusión. El tamaño de partícula de las microesferas como se divulga en el presente documento es aproximadamente 500-2000 nm, aproximadamente 400-2500 nm, aproximadamente 600-1900 nm, aproximadamente 700-1800 nm, aproximadamente 500-1800 nm, aproximadamente 500-1600 nm, aproximadamente 600-2000 nm, o aproximadamente 700-2000 nm. De forma alternativa, las partículas pueden ser de cualquier otro tamaño adecuado para la administración farmacéutica.

Procedimientos para preparar composiciones de matriz.

Para obtener las composiciones de la invención, se puede emplear cualquier procedimiento adecuado que proporcione una dispersión homogénea del polímero y los lípidos en una matriz resistente al agua. De forma ventajosa, los procedimientos empleados evitan el uso de agua en cualquier etapa del procedimiento de fabricación.

El polímero se puede mezclar por separado con disolventes orgánicos volátiles seleccionados apropiados por un lado y los fosfolípidos conjuntamente con el agente farmacéutico activo se mezclan con sus disolventes o disolventes seleccionados apropiados antes de mezclarlos conjuntamente con el polímero.

Un procedimiento de producción de una composición de la matriz puede comprender las etapas de:

- (a) mezclar en un primer disolvente orgánico volátil: (i) un polímero no biodegradable y (ii) esterol; y
- (b) mezclar por separado en un segundo disolvente orgánico volátil: (i) un agente activo; (ii) una fosfatidilcolina y opcionalmente (iii) una fosfatidiletanolamina; y
- (c) mezclar y homogeneizar los productos resultantes de las etapas (a) y (b).

Se puede incluir fosfatidiletanolamina en el disolvente orgánico volátil de la etapa (a) en lugar de o además de una fosfatidiletanolamina añadida al disolvente orgánico volátil de la etapa (b). El polímero biocompatible se puede seleccionar del grupo que consiste en un polímero no biodegradable, un polímero biodegradable distinto de poliéster y cualquier combinación de los mismos. El primer disolvente orgánico volátil puede ser un disolvente no polar. El segundo disolvente orgánico volátil puede ser un disolvente miscible en agua. En los casos en los que el agente activo es una proteína o un péptido, es importante seleccionar disolventes que no desnaturalicen ni deterioren la actividad de la proteína. El agente activo se puede seleccionar del grupo que consiste en un AINE, un antibiótico, un agente antifúngico, un esteroide, un agente antineoplásico, un factor osteogénico y un inhibidor de la resorción ósea y mezclas de los mismos.

La mezcla de la etapa (a) que contiene un disolvente orgánico volátil se puede homogeneizar antes de mezclarla con la solución de la etapa (b). El disolvente orgánico volátil o la mezcla de disolventes orgánicos volátiles usados en la etapa (a) puede ser igual o diferente al disolvente orgánico volátil o la mezcla de disolventes orgánicos usados en la etapa (b). La mezcla de la etapa (b) se puede homogeneizar antes de mezclarla con la mezcla de la etapa (a). El polímero en la mezcla de la etapa (a) puede estar saturado de lípidos. La composición de la matriz puede estar saturada de lípidos. Preferentemente, el polímero y la fosfatidilcolina se incorporan en la composición de la matriz. El agente activo también se puede incorporar en la composición de la matriz. La composición de la matriz puede estar en forma de una matriz saturada de lípidos cuya conformación y límites están determinados por el polímero.

La fosfatidiletanolamina como se usa en la presente invención puede tener restos de ácidos grasos saturados. Los restos de ácidos grasos pueden tener al menos 14 átomos de carbono o 14-20 átomos de carbono.

La fosfatidilcolina como se usa en la presente invención puede tener restos de ácidos grasos saturados. Los restos de ácidos grasos pueden tener al menos 14 átomos de carbono, al menos 16 átomos de carbono, 14-18 átomos de carbono o 16-20 átomos de carbono.

La proporción en peso de lípidos totales con respecto a polímero en el primer disolvente orgánico volátil puede ser de modo que el polímero en esta mezcla esté saturado de lípidos. Para propósitos de ilustración, en el caso en el que el polímero es predominantemente PEG de 8 kDa, la proporción molar de lípidos totales con respecto a PEG de 8 kDa puede estar típicamente en el intervalo de 10-50 inclusive, entre 10-100 inclusive, entre 20-200 inclusive, entre 20-300 inclusive o entre 30-400 inclusive.

Esto es importante ya que la eliminación del fragmento de polímero no biodegradable por el riñón se limita a fragmentos pequeños. En el caso de PEG, se limita a cadenas de 5000 dalton, y preferentemente se usan hasta 2000 dalton. El uso de grandes cadenas poliméricas puede elevar la resistencia interna de la matriz, ya que la resistencia del conector específico puede influir en la tasa de degradación, reflejándose en la tasa de liberación del

fármaco.

Cada uno de los componentes del procedimiento anterior y otros procedimientos de la presente invención se define de la misma manera que el componente correspondiente de las composiciones de la matriz de la presente invención.

5 La etapa (a) del procedimiento de producción puede comprender además añadir una fosfatidiletanolamina al disolvente orgánico volátil. La fosfatidiletanolamina puede ser la misma fosfatidiletanolamina incluida en la etapa (b), una fosfatidiletanolamina diferente que puede ser cualquier otra fosfatidiletanolamina conocida en la técnica, o seleccionada del grupo que consiste en la fosfatidiletanolamina de la etapa (b) y una fosfatidiletanolamina diferente. La etapa (a) del procedimiento de producción puede comprender además añadir un tocoferol al disolvente orgánico volátil.

10 La etapa (b) del procedimiento de producción puede comprender además la adición a las sales tamponantes fisiológicamente aceptables de disolventes orgánicos volátiles. Ejemplos no limitantes de sales tamponantes fisiológicamente aceptables son los tampones de fosfato. Un ejemplo típico de un tampón de fosfato es 40 partes de NaCl, 1 parte de KCl, 7 partes de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1 parte de KH_2PO_4 . La sal tamponante puede ser cualquier otra sal tamponante fisiológicamente aceptable conocida en la técnica. La etapa (b) del procedimiento de producción
15 puede comprender además añadir al disolvente orgánico volátil un fosfolípido seleccionado del grupo que consiste en una fosfatidilserina, un fosfatidilglicerol, una esfingomielina y un fosfatidilinositol.

La etapa (b) del procedimiento de producción puede comprender además añadir un esfingolípido a un disolvente orgánico volátil. El esfingolípido puede ser ceramida, una esfingomielina o cualquier otro esfingolípido conocido en la técnica. La etapa (b) del procedimiento de producción puede comprender además añadir al disolvente orgánico volátil
20 miscible con agua un ácido graso libre omega-6 u omega-9. El ácido graso libre puede tener 16 o más átomos de carbono.

Cada etapa del procedimiento de producción puede estar sustancialmente libre de solución acuosa, o sustancialmente libre de la presencia de agua o cualquier solución acuosa. Como se proporciona en el presente documento, producir
25 composiciones de la matriz de la presente invención en un procedimiento sin agua permite la saturación de lípidos. Cada etapa del procedimiento de producción puede implicar la presencia de agua en una cantidad no mayor de un 20 % del volumen total de líquido (agua y disolventes orgánicos). La solución acuosa o el agua se eliminarán por evaporación conjuntamente con los disolventes orgánicos como se describe a continuación.

Al mezclar, se forma una mezcla homogénea, ya que el polímero está saturado de lípidos en la mezcla de la etapa (a). La mezcla homogénea puede adoptar la forma de un líquido homogéneo. Al secar por congelación o secar por
30 pulverización la mezcla, se pueden formar vesículas. El procedimiento de producción puede comprender además la etapa de evaporar el disolvente presente en el producto de la etapa (c). La evaporación puede utilizar la atomización de la mezcla. La mezcla se puede atomizar en aire seco y calentado. Típicamente, la atomización en aire calentado evapora toda el agua inmediatamente, obviando la necesidad de una etapa de secado posterior. La mezcla también se puede atomizar en un disolvente libre de agua. La evaporación se puede realizar mediante secado por pulverización,
35 secado por congelación, usando nitrógeno líquido o usando nitrógeno líquido que se ha mezclado previamente con etanol. La evaporación se puede realizar usando otra técnica adecuada conocida en la técnica.

Un procedimiento puede comprender además la etapa de secado al vacío de la composición. La etapa de secado al vacío se puede realizar después de la etapa de evaporación.

40 El procedimiento puede comprender además la etapa de evaporar el disolvente orgánico volátil calentando el producto de la etapa (c). El calentamiento continúa hasta que se elimina el disolvente y en una temperatura típica entre la temperatura ambiente y 80 °C. Se puede realizar una etapa de secado al vacío después de la etapa de evaporación del disolvente.

Saturación de lípidos y técnicas para la determinación de la misma

45 "Lípido saturado", como se usa en el presente documento, se refiere a la saturación del polímero de la composición de la matriz con fosfolípidos en combinación con cualquier fármaco hidrófobo y un resto de direccionamiento presente en la matriz, y cualquier otro lípido que pueda estar presente. Como se describe en el presente documento, las composiciones de la matriz pueden comprender fosfolípidos distintos de fosfatidilcolina. De forma alternativa, las composiciones de la matriz pueden comprender lípidos distintos de fosfolípidos. La composición de la matriz se puede saturada por cualquier lípido presente. "Saturación" se refiere a un estado en el que la matriz contiene la cantidad
50 máxima de lípidos del tipo utilizado que se puede incorporar a la matriz. En el presente documento se describen procedimientos para determinar la proporción polímero:lípido para alcanzar la saturación de lípidos y los procedimientos para determinar el grado de saturación de lípidos de una matriz. La composición de la matriz como se usa en la presente invención está sustancialmente libre de agua. "Sustancialmente libre de agua" se puede referir a una composición que contiene menos de un 1 % de agua en peso, menos de un 0,8 % de agua en peso, menos de un 0,6 % de agua en peso, menos de un 0,4 % de agua en peso o menos de un 0,2 % de agua en peso. El término también se puede referir a la ausencia de cantidades de agua que afectan a las propiedades de resistencia al agua de la composición. El término también se puede referir a una composición fabricada sin el uso de ningún disolvente acuoso. La producción de la composición usando un procedimiento sustancialmente libre de agua, como se describe
55

en el presente documento, puede permitir la saturación de lípidos. La saturación de lípidos confiere a la composición de la matriz la capacidad de resistir la degradación en masa *in vivo*; por tanto, la composición de la matriz presenta la capacidad de mediar la liberación prolongada en una escala de varias semanas o meses. La composición de la matriz está esencialmente libre de agua. "Esencialmente libre" se refiere a una composición que comprende menos de un 0,1 % de agua en peso, menos de un 0,08 % de agua en peso, menos de un 0,06 % de agua en peso, menos de un 0,04 % de agua en peso, menos de un 0,02 % de agua en peso, o incluso menos de un 0,01 % de agua en peso. La composición de la matriz puede estar libre de agua. El término se puede referir a una composición que no contiene cantidades detectables de agua.

La composición de la matriz puede ser seca. "Seco" se refiere, en otro modo de realización, a la ausencia de cantidades detectables de agua o disolvente orgánico.

Se puede haber minimizado la permeabilidad al agua de la composición de la matriz. "Minimizar" la permeabilidad al agua se refiere a un procedimiento de producción de la composición de la matriz en disolventes orgánicos, como se describe en el presente documento, en presencia de una cantidad de lípido que se ha determinado para minimizar la permeabilidad a la penetración del agua añadida. La cantidad de lípido requerida se puede determinar hidratando las vesículas con una solución que contiene agua marcada con tritio, como se describe en el presente documento.

El término "saturación de lípidos" se puede referir al llenado de huecos internos (volumen libre) dentro de la matriz de lípidos como se define por el borde externo de la cadena principal de polímero. Los huecos se rellenan con los fosfolípidos en combinación con otro tipo de lípidos, el fármaco hidrófobo y el resto de direccionamiento presente en la matriz, hasta el punto en que ya no se puedan incorporar restos lipídicos adicionales en la matriz en un grado apreciable.

Se puede usar el siguiente procedimiento para determinar el grado de saturación de lípidos:

Después de la fabricación, se hidratan vesículas y se aíslan por centrifugación o filtración. Los lípidos que no quedan atrapados en las vesículas forman micelas o liposomas libres y se localizan en el sobrenadante. Se cuantifican el contenido lipídico total del sobrenadante y las vesículas. De esta manera, se determina el contenido de lípidos atrapados frente a libres para diversas formulaciones que contienen diferentes proporciones de lípido:polímero al comienzo. Por tanto, se determina la proporción lípido/polímero real, experimental y máxima.

Se puede usar el siguiente procedimiento para determinar el grado de saturación de lípidos:

Después de la fabricación, se hidratan las vesículas con una solución que contiene agua marcada con tritio, se lavan con una solución libre de tritio y se aíslan por centrifugación o filtración, y se cuantifica la cantidad de agua atrapada por masa de polímero. Se repite esto con diferentes proporciones de lípido:polímero, para determinar la cantidad de lípidos requeridos para saturar el volumen libre en las vesículas poliméricas.

"Tasa de liberación de orden cero" o "cinética de liberación de orden cero" significa una tasa de liberación constante, lineal, continua, mantenida y controlada del agente farmacéutico activo de la matriz de polímero, es decir, la curva de las cantidades de agente farmacéutico activo liberadas en el tiempo es lineal

SECCIÓN DE DETALLES EXPERIMENTALES

EJEMPLO 1. PLATAFORMA TECNOLÓGICA PARA LA PRODUCCIÓN DE FÁRMACO

COMPOSICIONES DE VEHÍCULO:

Visión general

Para producir matrices de polímeros saturados de lípidos, se crean dos mezclas.

1. Se mezclan un polímero no biodegradable y un componente de esteroles y/o fosfolípido con un disolvente orgánico volátil, que se mezcla para proporcionar una solución o suspensión de matriz de polímero saturado de lípidos, según lo medido por su perfil calorimétrico diferencial de barrido (DSC).

2. Se mezclan el agente activo y un componente de fosfolípido con un segundo disolvente orgánico volátil para producir una segunda solución o suspensión.

3. Se combinan las dos soluciones o suspensiones y se mezclan hasta equilibrio; a continuación se evaporan los disolventes orgánicos, proporcionando una matriz de polímero saturado de lípidos que contiene un fármaco.

Protocolo ejemplar

I. Preparación de la primera solución

Soluciones madre:

Solución madre 1 (SS1): PEG 8000, 300 mg/ml en acetato de etilo.

Solución madre 2 (SS2): Colesterol (CH), 30 mg/ml en acetato de etilo.

Solución madre 3 (SS3): Hiclato de doxiciclina (Doxy-H), 50 mg/ml en metanol:acetato de etilo (1:1 v/v).

Solución A1: Se mezcló 0,2 volúmenes de SS1 con 1 volumen de SS2 (PLGA 50 mg/ml, CH 25 mg/ml).

Solución A2: Se mezcló 0,2 volúmenes de SS1 con 1 volumen de acetato de etilo (PLGA 50 mg/ml).

- 5 Se mezcla la mezcla. Todo el procedimiento se realiza a temperatura ambiente. Se obtiene por tanto una matriz de polímero graso.

II. Preparación de la segunda solución

Solución B1: Se mezcló 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC; concentración final 225 mg/ml) disuelta en 0,75 ml de SS3 con 0,25 ml de acetato de etilo (concentración final de Doxy-H 37,5 mg/ml).

- 10 **Solución B2:** Se mezcló 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC; concentración final 225 mg/ml) disuelta en 0,75 ml de SS3 con 0,25 ml de acetato de etilo (concentración final de Doxy-H 37,5 mg/ml).

Solución B3: Se mezcló 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC; concentración final 225 mg/ml) disuelta en 0,75 ml de SS3 con 0,25 ml de acetato de etilo (concentración final de Doxy-H 37,5 mg/ml).

Solución B4: 0,75 ml de SS3 con 0,25 ml de acetato de etilo (concentración final de Doxy-H 37,5 mg/ml).

- 15 Se mezcla la mezcla, se homogeneiza o se sonica. En algunos casos, antes de la mezcla, homogeneización o sonicación, se incluye con la mezcla un disolvente orgánico volátil no polar, por ejemplo, acetato de etilo, que se agita suavemente durante 30 minutos. Típicamente todo el procedimiento se lleva a cabo a temperatura ambiente, pero se usan temperaturas más altas de hasta 80 °C, típicamente cuando se usan lípidos altamente saturados.

No se requiere agua en la mezcla.

20 III - Mezclar el polímero con la mezcla fármaco/proteína.

Se añade la segunda suspensión (o solución) a la primera solución con agitación. Se continúa agitando durante hasta 5 h. Todo el procedimiento se realiza a temperatura ambiente y hasta 60 °C, todo de acuerdo con la formulación específica, la naturaleza de los lípidos en uso y el fármaco específico. De forma alternativa, se pueden mezclar vigorosamente la primera y segunda solución usando un agitador vorticial seguido de incubación a 45 °C durante 5 minutos. La mezcla resultante debe ser homogénea.

- 25

Solución AB: Se mezcló 1 volumen de solución B1, B2, B3 o B4 con 1,5 volúmenes de solución A1. De forma alternativa, se mezcló 1 volumen de solución B4 con 1,5 volúmenes de solución A2.

IV - Evaporación de los disolventes

En algunos experimentos, se atomiza la solución de la etapa III en aire seco y calentado.

- 30 En otros experimentos, se atomiza la solución de la etapa III en etanol cubierto por nitrógeno líquido o solo nitrógeno líquido sin etanol, después de lo cual se evaporan el nitrógeno y/o etanol (como anteriormente).

En otros experimentos, cuando se realiza recubrimiento de superficies; se mezcla la suspensión de la etapa III con las partículas (por ejemplo, fosfato tricálcico) o dispositivos que se van a recubrir seguido de la evaporación de los disolventes orgánicos volátiles. Todo el procedimiento se realiza a una temperatura de 40 °C-60 °C, preferentemente, se evaporan los disolventes por incubación a una temperatura de aproximadamente 45 °C durante aproximadamente una hora o hasta que no se visualiza ningún líquido seguido de vacío durante la noche.

- 35

V - Secado al vacío

Se secan al vacío las partículas recubiertas y los dispositivos recubiertos para su almacenamiento.

40 EJEMPLO 2: Preparación de hiclato de doxiciclina - formulación de relleno de partículas óseas para el tratamiento de infección ósea usando PEG y DPPC:

I. Preparación de la primera solución/suspensión

Se mezclan los siguientes materiales en cloroformo:

- i Polietilenglicol (PEG) 8000
- ii Colesterol: 50 % p/p frente a PEG.

- 45 Se mezcla la mezcla hasta obtener una solución límpida. Todo el procedimiento se realiza a temperatura ambiente. Se

obtiene por tanto una matriz de combinación de lípido-polímero.

II. Preparación de la segunda solución/suspensión

Se mezclan los siguientes materiales con un disolvente orgánico volátil (metanol y acetato de etilo):

- i Compuesto activo - un antibiótico hclato de doxiciclina (DOX)
- 5 ii Una fosfatidilcolina - DPPC (16:0) presente como 300 % p/p frente a PEG.

Se mezcla bien la mezcla. Todo el procedimiento se realiza a temperatura ambiente.

No se requiere agua en la mezcla.

III - Mezclar la primera y la segunda solución

- 10 Se añade la segunda solución a la primera solución mientras se agita. (Proporción de 3:2 v:v) Se continúa la agitación durante un minuto. Todo el procedimiento se realiza a temperatura ambiente.

IV - Evaporación después del recubrimiento de la superficie

Para recubrir partículas de relleno óseo, se añadieron las partículas a la mezcla de la etapa III, seguido de la evaporación de los disolventes orgánicos volátiles. Todo el procedimiento se realizó a una temperatura de 45 °C.

- 15 La proporción entre el volumen de la mezcla de la etapa III y la masa de las partículas óseas determinará el período de liberación del fármaco después de la hidratación de las partículas recubiertas.

V - Secado al vacío

Se secan al vacío las partículas óseas recubiertas para su almacenamiento

EJEMPLO 3. Validación de la integridad de los ingredientes de la composición de la matriz.

- 20 **[0100]** Se extrajeron los ingredientes de la composición de la matriz (PEG, colesterol, fosfolípidos y Doxy-H) añadiendo 0,2 ml de DCM a la composición de la matriz seca.

Se inyectaron 10 µl del extracto en una HPLC para verificar la integridad y la concentración de Doxy-H.

Se cargaron 5 µl del extracto en láminas de TLC y se separó utilizando diferentes fases móviles para determinar la estabilidad del colesterol y los fosfolípidos (la fase móvil para el colesterol fue: Hexano/éter/ácido acético, 70/30/1 (v/v/v); la fase móvil para los fosfolípidos fue: cloroformo/MeOH/agua 65/35/4 (v/v/v)).

- 25 Resultados:

El Doxy-H extraído del complejo dio un pico único a los 10,37 min idéntico al pico del patrón de Doxy-H. El pico principal tenía más de un 99 % de pureza. El colesterol y los fosfolípidos dieron un punto único cuando se separaron en la lámina de TLC, lo que indica que no se formaron derivados durante la preparación del complejo con un Rf de 0,26 para el colesterol y 0,58 para los fosfolípidos (figura 1A y B).

- 30 **EJEMPLO 4. Perfil de liberación de Doxy-H de la composición de la matriz de TCP**

Para determinar el perfil de liberación del fármaco (Doxy-H) de la composición de la matriz, se hidrató 100 mg de la composición de la matriz con 1 ml de FBS al 5 % en DDW.

Una hora después de la hidratación, se recogió la solución y se determinó la concentración de Doxy-H en la solución mediante HPLC. Se repitió diariamente este procedimiento durante 20 días.

- 35 Durante los primeros 6 días, se determinó la concentración de Doxy-H en la muestra antes y después de la centrifugación (6000 rpm durante 2 min) para evaluar la cantidad de Doxy-H encapsulado.

Resultados:

- 40 (i) Durante la primera hora, se liberó un 21, un 24 y un 30 % del Doxy-H atrapado desde la composición de la matriz de PEG+CH+Doxy+DSPC, la composición de la matriz de PEG+CH+Doxy +DMPC y composición de la matriz de PEG+CH+Doxy, respectivamente. Hay que hacer hincapié en que el fármaco detectado en la solución de hidratación contenía moléculas de fármaco libres, así como moléculas de fármaco fijadas a pequeñas partículas (tamaño micrométrico) de la matriz. Para determinar la cantidad de fármaco liberado de la matriz frente a las moléculas del fármaco que están unidas a las partículas de la matriz, se centrifugó la solución de hidratación recogida a 6000 rpm durante 2 min, y se determinó la concentración del fármaco en la solución. Se observó que para las composiciones de
- 45 la matriz que comprenden fosfolípidos solo se encontró aproximadamente un 50 % del fármaco en solución, mientras

que se encontró aproximadamente un 50 % en el sedimento formado durante la centrifugación (lo que indica que el fármaco está fijado a la matriz), mientras que en la composición de la matriz sin fosfolípidos (complejo PEG+CH+Doxy Polypid), se encontró menos de un 30 % del fármaco en la solución, mientras que se encontró más de un 70 % en el sedimento.

5 (ii) Durante los primeros 6 días, se observó que la cantidad de Doxy-H libre liberada de composiciones de la matriz que comprenden fosfolípidos (ya sea DMPC o DSPC) es la misma. Sin embargo, la cantidad total de fármaco liberado (fármaco libre y fármaco fijado a partículas micrométricas de la matriz) fue mayor en los complejos de DMPC. Esta diferencia está en correlación con el punto de fusión más bajo de DMPC; que potencia su disociación de la matriz.

10 (iii) La liberación de Doxy-H de formulaciones de la matriz que comprenden fosfolípidos mostró una cinética de orden cero que comenzaba a partir del día 3 (figura 2), mientras que la liberación de Doxy-H del complejo polimérico fue de naturaleza logarítmica (datos no mostrados).

EJEMPLO 5. Visualización de las partículas liberadas de la composición de la matriz

15 Para determinar la estructura de las partículas liberadas tras la hidratación de la composición de la matriz, los autores de la invención hidrató dos composiciones de la matriz (PEG+ CH+DPPC+Doxy-H y PEG+Doxy-H) durante 24 horas, después de lo cual se recogió el sobrenadante y se examinó usando un microscopio óptico conectado a una cámara digital Ueye. Se detectaron estructuras liposomales con un tamaño promedio de 50 μm , en su mayoría vesículas multilamelares (MLV) en el sobrenadante de la matriz que comprende PEG+ CH+DPPC+Doxy-H (figura 3B), mientras que las estructuras poliméricas que tienen un tamaño promedio de $\sim 5 \mu\text{m}$ se detectaron en el sobrenadante de la matriz que comprende PEG+Doxy-H (figura 3A).

EJEMPLO 6. La estabilidad de Doxy-H en la composición de la matriz

Se hidrató una composición de la matriz de PEG-CH-Doxy-H-DMPC durante 15 días. A continuación se retiró el sobrenadante y se extrajo Doxy-H del complejo con acetonitrilo:HCl 0,01 N. Se determinó por HPLC la estabilidad del Doxy-H extraído.

25 El Doxy-H extraído estaba intacto y no se formaron derivados. El pico principal de Doxy-H tenía una pureza de $\sim 98 \%$. La cantidad total de Doxy-H extraída fue de 70,44 μg . En los primeros 15 días, el complejo hidratado liberó 883,579 μg . La cantidad total de Doxy-H liberada fue de 954 μg . Esta cantidad es $\sim 90 \%$ de la cantidad total de Doxy-H encapsulado en la fórmula.

EJEMPLO 7. Perfiles DSC de la composición de la matriz de PEG/colesterol/Doxy-H/DPPC.

30 El principio básico que subyace a la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC) es que, cuando una muestra experimenta una transformación física tal como, por ejemplo, una interacción con otra muestra, más o menos calor deberá fluir hacia ella que hacia la referencia para mantener la temperatura de las muestras que interactúan igual que la temperatura de las muestras solas. Sin quedar vinculado a ninguna teoría o mecanismo de acción, esto puede implicar, por ejemplo, que el reactivo asociado o ensamblado con el polímero altere las características de transición de fase del polímero, lo que puede implicar además que el reactivo asociado con el polímero interfiera con el autoensamblaje de las cadenas poliméricas.

35 La naturaleza de la interacción entre los diferentes componentes de la composición de la matriz se analizó mediante DSC; se colocaron 75 μl de las soluciones madre de los componentes solos, así como las combinaciones de los mismos, en un portamuestras de DSC. Se evaporó el disolvente incubando el porta en un bloque seco fijado a 45 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, seguido de 30 min a vacío. A continuación se registraron las curvas de DSC a una tasa de barrido de 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Resultados:

45 i) Análisis de interacción de PEG:colesterol: La figura 4 muestra las curvas de DSC de PEG, colesterol (CH), PEG:CH en una proporción molar de 1:10 PEG:CH (50 mg/ml y 25 mg/ml, respectivamente) y PEG:CH en una proporción molar de 1 :40 (12,5 mg/ml y 25 mg/ml, respectivamente). Se observa una variación en el punto de fusión del colesterol (de 147 $^{\circ}\text{C}$ a 124 $^{\circ}\text{C}$, así como un cambio en la conformación del pico de CH). El punto de fusión de CH no cambió al incrementar la proporción entre PEG:CH a 1:40, pero se ha disminuido la capacidad de calor de PEG (de ~ 47 a 35 cal/g).

50 ii) Análisis de interacción PEG:fármaco: La figura 5A muestra curvas de DSC de PEG, Doxy-H, PEG:Doxy-H en una proporción molar de 1:7,7 (30 y 15 mg/ml respectivamente), PEG:CH:Doxy-H en una proporción molar de 1:10:7,7 (30, 15 y 15 mg/ml, respectivamente) y PEG:CH:Doxy-H:DPPC en una proporción molar de 1:10:7,7:36 (30, 15, 15 y 90 mg/ml, respectivamente). Se observa una variación en el punto de fusión de Doxy-H (de 215 $^{\circ}\text{C}$ a 210 $^{\circ}\text{C}$), así como un cambio en la conformación del pico de Doxy-H (figura 5B).

iii) Análisis de interacción de PEG: fosfolípido: La figura 6A-B muestra curvas de DSC de PEG, DPPC, PEG:DPPC en una proporción molar de 1:32 (30 y 90 mg/ml, respectivamente), y PEG:CH:DPPC 1:10:32 (30, 15 y

90 mg/ml, respectivamente). Se observan cambios en el contenido de calor de PEG y DPPC tras la interacción (de 47 a 99,03 cal/g para PEG, de 6,6 a 5,1 cal/g para DPPC). La adición de CH elimina totalmente los picos endotérmicos tanto de DPPC como de CH, pero su adición no afecta al contenido de calor de PEG.

EJEMPLO 8. Pruebas preclínicas de la composición de la matriz de la presente invención para la recuperación ósea.

5

Modelos de animales:

- A. Osteomielitis tibial en conejo
- B. Bacterias: *Staphylococcus aureus*

10

Todas las pruebas preclínicas se realizan de acuerdo con las directrices para la regulación de experimentos con animales en el estado de Israel y de acuerdo con el Comité de ética de la institución de investigación.

Prueba A): Determinar la carga bacteriana relevante para el modelo:

15

1. Causar un traumatismo en el hueso (según se determina en la prueba A): 10 animales.
2. Rellenar el vacío (hueso lesionado) con material de fosfato tricálcico (TCP) y cerrarlo con hueso-cera.
3. Cargar el sitio con una cantidad definida de bacterias inyectándolas en el sitio.
4. Duración - ~22 días. Se monitorizan los signos clínicos y el peso corporal (3 veces por semana).
5. Al final del tiempo de incubación: sangrar al animal para obtener sangre para hematología y bioquímica básicas (antes de la finalización de la prueba).
6. Radiografía de la tibia antes de la finalización de la prueba (día ~20)
7. terminar el experimento y cultivar la tibia para una prueba bacteriológica.
8. extraer las bacterias del hueso y determinar la concentración bacteriana (como se describe a continuación)

20

Determinación de la concentración bacteriana en la médula ósea: Se pasa un torunda con aplicadores de punta de algodón estériles por la médula ósea y el canal intramedular para análisis macroscópico del cultivo para garantía de calidad. Se vierte el aplicador inoculado en placas de sangre y a continuación se coloca en 5 ml de TSB estéril. Se incuban Las placas y los tubos a 37 °C durante 24 h y se registra el crecimiento.

25

Determinación de la concentración bacteriana por gramo de hueso: Se coloca el hueso en un tubo de centrifuga estéril de 50 ml y se pesa. A continuación se tritura el hueso y se pesa el producto final. Se añade solución salina isotónica estéril, 0,9 %, en una proporción de 3:1 (3 ml de solución salina/g de hueso) y se agitan en vórtex las suspensiones durante 2 minutos. Se preparan seis diluciones al 10 % de cada suspensión con solución salina isotónica estéril, 0,9 %. Se colocan, por triplicado, muestras (20 µl) de cada dilución, incluyendo la suspensión inicial, en placas de agar con sangre y se incuban a 37 °C durante 24 h; se recuentan las unidades formadoras de colonias a la mayor dilución para cada muestra de tibia. Se calcula la concentración de *S. aureus* en UFC/g de hueso.

30

Prueba A) Determinar la carga bacteriana relevante para el modelo:

Grupo		Traumatismo	Adición de bacterias	N.º de animales	de Tratamiento	Duración
A	Prueba	Positivo	Sí (L)	3	TCP (control)	22 días
B	Prueba	Positivo	Si (M)	3	TCP (control)	22 días
C	Prueba	Positivo	Si (H)	3	TCP (control)	22 días
D	Control	Negativo	No	1	TCP (control)	22 días

35

Prueba B) Determinar la actividad bactericida de la composición de la matriz de la invención:

1. Causar un traumatismo en el hueso (como se describe en la prueba A): 13 animales
2. Rellenar el vacío (hueso lesionado) con material de TCP y cerrarlo con hueso-cera.

3. Cargar el sitio con una cantidad definida de bacterias inyectándolas en el sitio (la carga se determinará después del resultado de la prueba A).
4. Duración - ~22 días. Se monitorizan los signos clínicos y el peso corporal (3 veces por semana).
5. Durante el tiempo de incubación: sangrar a los animales para el panel básico de sangre de hematología y bioquímica en los días 7 y 16 (antes de la finalización de la prueba).
6. Radiografía de la tibia en el día 1 (o 2) + en el día ~20 antes de la finalización de la prueba.
7. Terminar el experimento, y cultivar la tibia para pruebas bacteriológicas.
8. Extraer las bacterias del hueso y determinar la concentración bacteriana: como se describe anteriormente para la prueba A.
- 10 9. Se analiza la concentración local del fármaco.

Prueba B) Determinar la actividad bactericida de la composición de la matriz de la invención (BonyPid):

Grupo		Traumatismo	Adición de bacterias	N.º de animales	Tratamiento	Duración
A	Prueba	Positivo	Sí	6	BonyPid	22 días
B	Prueba	Positivo	Sí	6	TCP (control)	22 días
C	Control	Positivo	no	1	TCP (control)	22 días

Prueba C) Toxicología de la composición de la matriz de la invención:

- 15 1. Causar un traumatismo en el hueso (como se describe en la prueba A): 24 animales
2. Rellenar el vacío (hueso lesionado) con material de TCP y cerrarlo con hueso-cera.
3. Cargar el sitio con una cantidad definida de bacterias inyectándolas en el sitio (la carga se determinará después del resultado de la prueba A).
- 20 4. Duración - ~45 días. Se monitorizan los signos clínicos y el peso corporal (3 veces por semana). Se determina el tiempo de terminación de acuerdo con los resultados de rayos X obtenidos durante el tiempo de incubación.
5. Durante el tiempo de incubación: sangrar a los animales para el panel básico de sangre de hematología y bioquímica en los días 0,10, 30 y 45 (antes de la finalización de la prueba).
- 25 6. Se extraerá sangre de los animales para el análisis de la concentración de fármaco en la sangre en los días 1, 3, 10, 16 y 30.
7. Radiografía de la tibia en los días 2, 20, 30 y 43 antes de la finalización de la prueba.
8. Terminar el experimento y cultivar la tibia para pruebas de histología.
9. Pruebas de histología para el sitio lesionado en un 50 % de los animales (12 animales).
- 30 10. Extraer las bacterias del hueso y determinar la concentración bacteriana para un 50 % de los animales (12 animales) como se describe anteriormente.

Prueba C) Toxicología de la composición de la matriz de la invención (BonyPid):

Grupo		Traumatismo	Adición de bacterias	N.º de animales	Tratamiento	Duración
A	Prueba	Positivo	Sí	6	BonyPid	45 días
C	Prueba	Positivo	Sí	6	BonyPid	45 días

ES 2 732 149 T3

D	Control	Positivo	No	6	BonyPid	45 días
F	Control	Positivo	no	6	BonyPid	45 días

REIVINDICACIONES

1. Un sustrato al menos una parte de cuya superficie está recubierta por una composición de la matriz que comprende:
- 5 a. un polímero biocompatible no biodegradable asociado no covalentemente con un primer lípido que comprende al menos un esteroide;
- b. un segundo lípido que comprende al menos un fosfolípido que tiene restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos, en el que el polímero no biodegradable no está unido al segundo lípido; y
- c. al menos un agente farmacéuticamente activo;
- 10 en el que la composición de la matriz se produce mediante un procedimiento que está sustancialmente libre de soluciones acuosas y proporciona una liberación mantenida del agente farmacéuticamente activo en el que al menos un 40 % de dicho agente farmacéuticamente activo se libera de la composición en cinéticas de orden cero, y la proporción en peso de lípido:polímero está entre 1,5:1 y 9:1 inclusive.
2. El sustrato de la reivindicación 1.
- 15 en el que dicho al menos un fosfolípido es una fosfatidilcolina que tiene restos de ácidos grasos que tienen al menos 14 carbonos; o
- 20 en el que el polímero no biodegradable se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), acrilato de PEG, metacrilato de PEG, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de 2-etilhexilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de hidroxietilo), 2-metacrilato de hidroxietilfosforilcolina (MPC), poliestireno, poliestireno derivatizado, polilisina, poli(bromuro de *N*-etil-4-vinil-piridinio), polimetacrilato, silicona, polioximetileno, poliuretano, politetrafluoroetilenos, poliamidas, polipropileno, poliácridatos, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, acetato de polivinilo, polietileno-acetato de vinilo, poliolefinas clorosulfonadas, poli(vinilimidazol), poli(ácido metacrílico) y derivados de los mismos solos o como mezclas copoliméricas de los mismos; o
- 25 en el que el polímero no biodegradable es polietilenglicol; o
- en el que dicho fosfolípido se selecciona del grupo que consiste en 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina (DMPC), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina (DPPC), 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC) y 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfolina (DOPC); o
- 30 en el que dicha composición de la matriz es homogénea; o
- que comprende un esfingolípido; o
- que comprende un tocoferol; o
- 35 que comprende además un fosfolípido adicional seleccionado del grupo que consiste en una fosfatidilserina, un fosfatidilglicerol y un fosfatidilinositol; o
- que comprende además un ácido graso libre que tiene 14 o más átomos de carbono; o
- que comprende además un resto de direccionamiento que puede interactuar con una molécula diana seleccionada del grupo que consiste en una molécula de colágeno, una molécula de fibrina y una heparina; o que comprende además un lípido PEGilado; o
- 40 que comprende además un polímero biodegradable, preferentemente en el que el polímero no biodegradable y el polímero biodegradable forman un copolímero de bloque; o
- en el que el esteroide es un colesterol, preferentemente en el que dicho colesterol está presente en una cantidad de un 10-50 por ciento del peso total del contenido de lípidos de dicha composición de la matriz.
- 45 3. El sustrato, en el que el tiempo de liberación *in vivo* de un 90 % de dicho agente farmacéuticamente activo de dicha composición de la matriz está entre 1 semana y seis meses.
4. El sustrato de la reivindicación 1, en el que al menos un 50 % de dicho agente farmacéuticamente activo se libera de la composición de la matriz en una cinética de orden cero.
5. El sustrato de la reivindicación 1, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico, un antifúngico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un esteroide, un agente antineoplásico, un factor osteogénico, un Inhibidor de la reabsorción ósea y cualquier combinación de los mismos.
6. Un implante que comprende un sustrato de la reivindicación 1.

7. El sustrato de la reivindicación 5.
para su uso en la administración de un agente farmacéuticamente activo; o
para su uso en la estimulación del aumento óseo; o
para su uso en el tratamiento de la periodontitis.
- 5 8. Un dispositivo médico que comprende el sustrato recubierto de la reivindicación 1.
9. El dispositivo médico de la reivindicación 8,
en el que dicho recubrimiento incluye múltiples capas; o
en el que dicho sustrato incluye al menos un material seleccionado del grupo que consiste en hidroxiapatita, acero inoxidable, cromo cobalto, aleación de titanio, tantalio, cerámica y gelatina;
- 10 en el que dicho sustrato se selecciona de clavos ortopédicos, tornillos ortopédicos, grapas ortopédicas, alambres ortopédicos, pasadores ortopédicos, implantes metálicos o poliméricos, partículas de relleno óseo, membranas de colágeno y sin colágeno, materiales de sutura, cementos ortopédicos y esponjas, preferentemente en el que dicha partículas de relleno óseo se seleccionan de partículas óseas alogénicas, xenogénicas y artificiales.
- 15 10. El sustrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sustrato se selecciona de clavos ortopédicos, tornillos ortopédicos, grapas ortopédicas, alambres ortopédicos, pasadores ortopédicos, implantes metálicos o poliméricos, partículas de relleno óseo, membranas de colágeno y sin colágeno, materiales de sutura, cementos ortopédicos y esponjas.
11. Un procedimiento de producción de un sustrato recubierto con una composición de la matriz, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- 20 a. mezclar en un primer disolvente orgánico volátil: (I) un polímero no biodegradable biocompatible y (ii) un primer lípido que comprende al menos un esteroles;
b. mezclar en un segundo disolvente orgánico volátil: (i) al menos un agente farmacéuticamente activo; (ii) un segundo lípido seleccionado de fosfolípidos que tienen restos de ácidos grasos de al menos 14 carbonos; y
c. mezclar los productos resultantes de las etapas (a) y (b), para producir una mezcla homogénea;
- 25 d. poner en contacto la mezcla resultante de la etapa c con un sustrato, y
e. mientras está en contacto con el sustrato, evaporar los disolventes orgánicos volátiles;
en el que cada una de las etapas (a) - (e) está sustancialmente libre de una solución acuosa, produciendo de este modo una composición de la matriz saturada de lípidos homogénea.
12. El procedimiento de la reivindicación 11
- 30 en el que la etapa (a) comprende además mezclar en el primer disolvente orgánico volátil un polímero biodegradable; o en el que el polímero no biodegradable y el polímero biodegradable forman un copolímero de bloque; o en el que dicho fosfolípido es una fosfatidilcolina que tiene restos de ácidos grasos que tienen al menos 14 carbonos; o en el que dicho primer lípido comprende además una fosfatidiletanolamina que tiene restos de ácidos grasos que tienen al menos 14 carbonos; o
- 35 en el que dicho esteroles es un colesterol.
13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el polímero no biodegradable se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), acrilato de PEG, metacrilato de PEG, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de laurilo, metacrilato de hidroxietilo, 2-metacrilato de hidroxietilfosforilcolina (MPC), poliestireno, poliestireno derivatizado, polilisina, poli(bromuro de N-etil-4-vinil-piridinio), poli-metilacrilato, silicona, polioximetileno, poliuretano, poliamidas, polipropileno, cloruro de polivinilo, poli(ácido metacrílico) y derivados de los mismos solos o como mezclas copoliméricas de los mismos, preferentemente en el que el polímero no biodegradable es polietilenglicol (PEG).
- 40 14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la evaporación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 60 grados Celsius.
- 45 15. El sustrato recubierto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, siempre que se prepare mediante el procedimiento de las reivindicaciones 11 a 14.

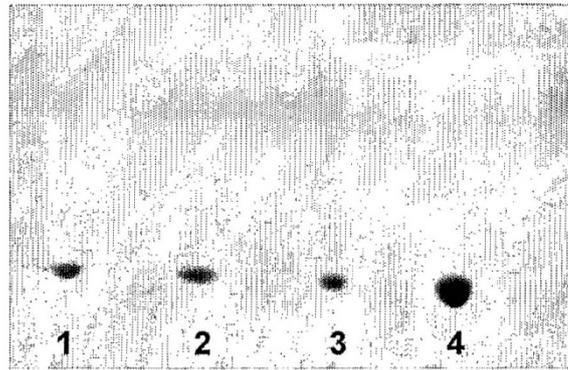


FIG. 1A

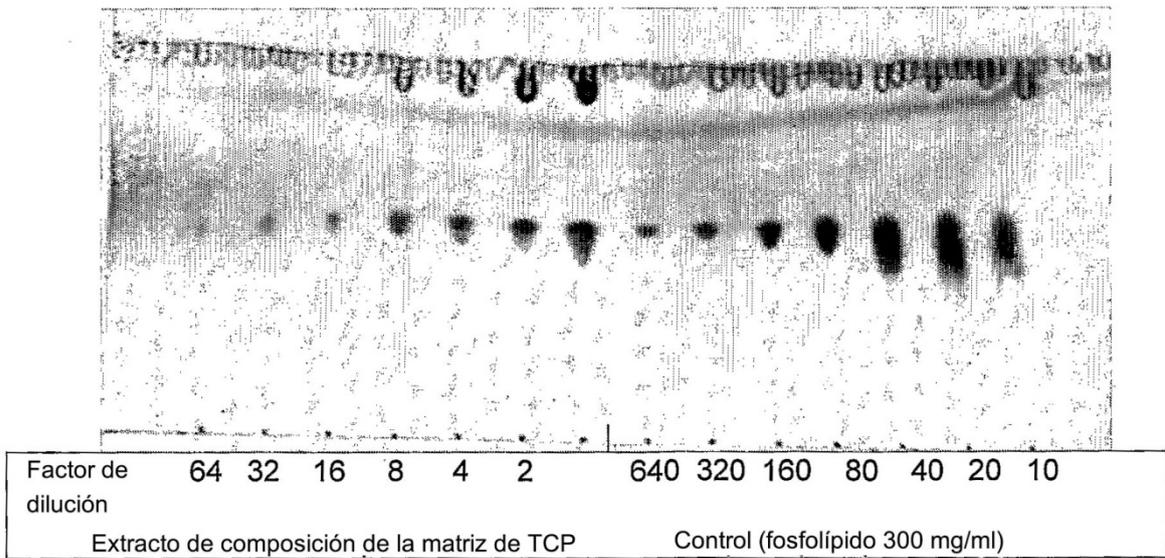


FIG. 1B

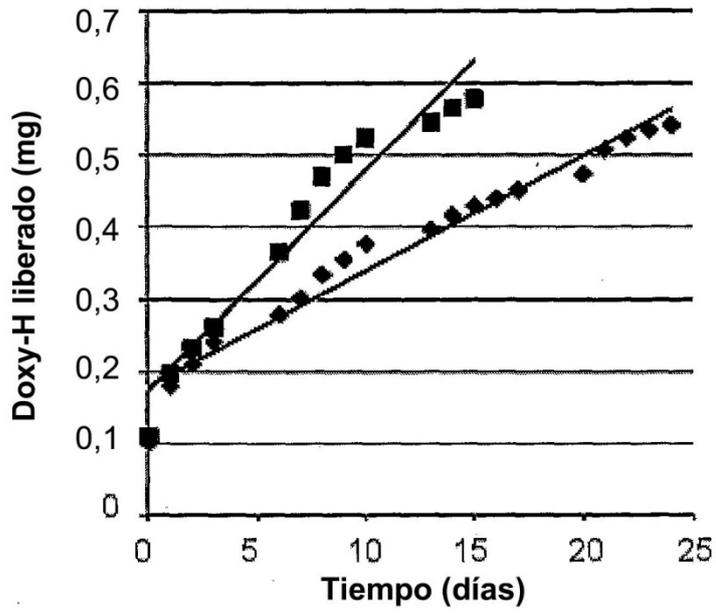


FIG. 2A

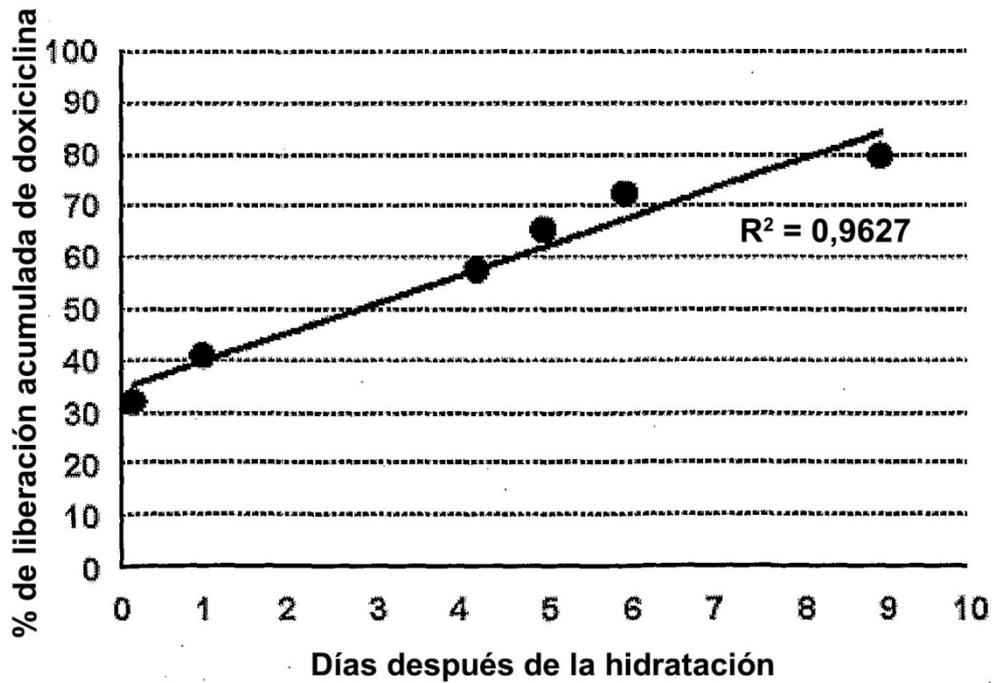


FIG. 2B

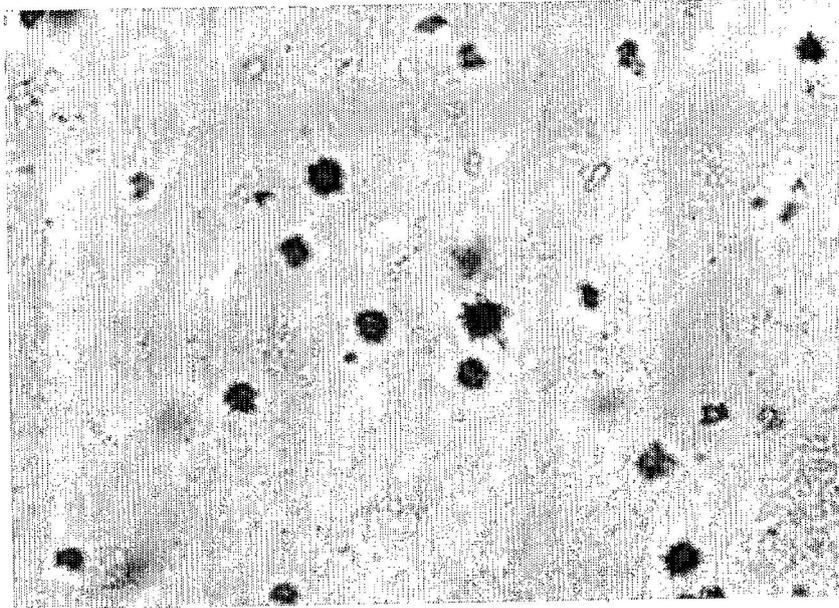


FIG. 3A

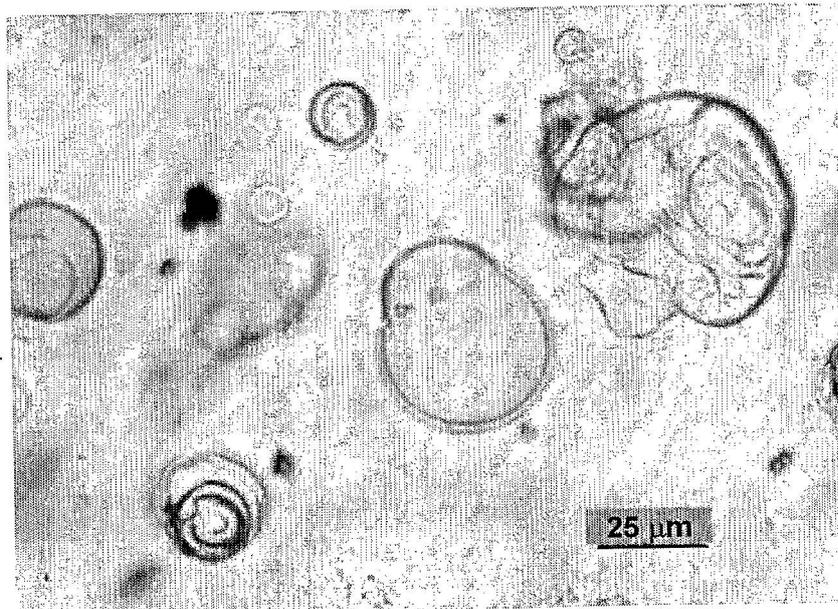


FIG. 3B

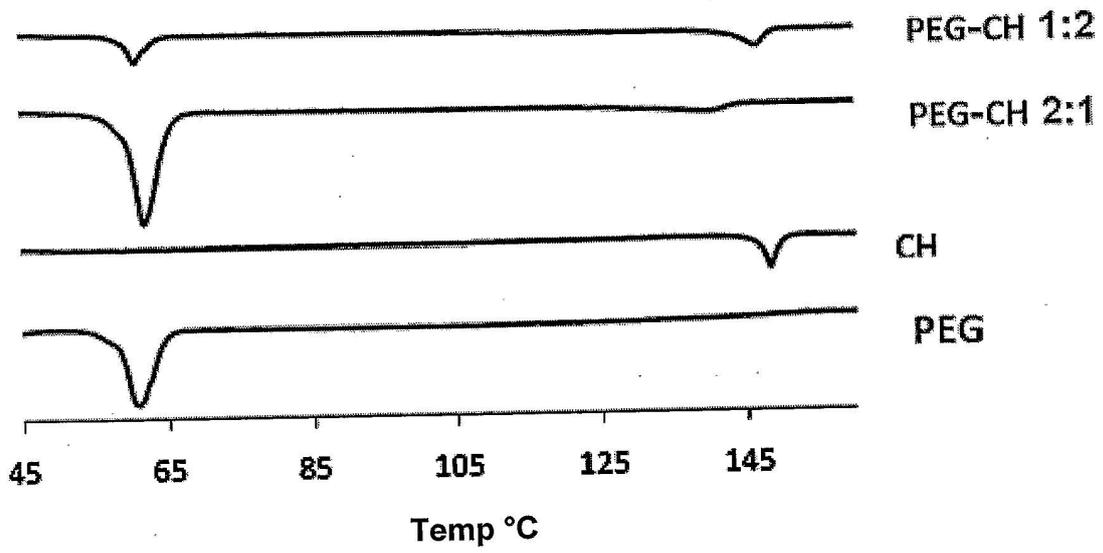


FIG. 4

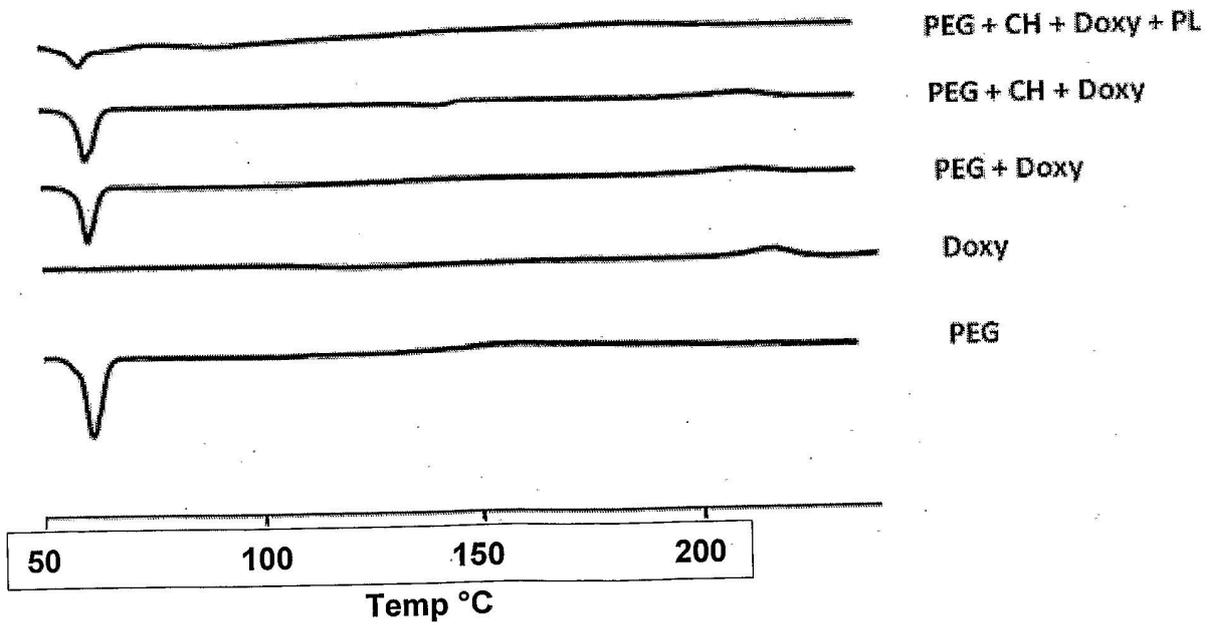


FIG. 5A

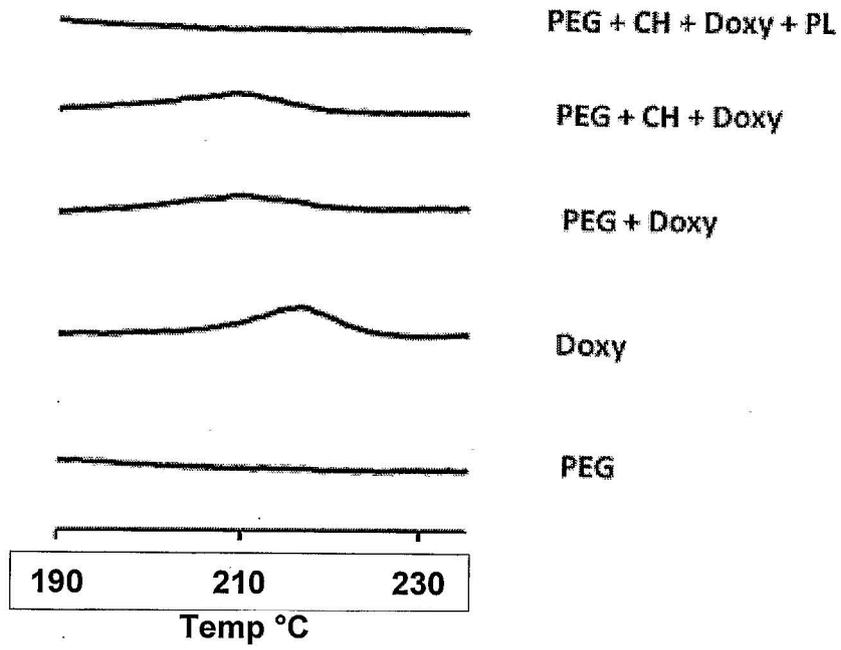


FIG. 5B

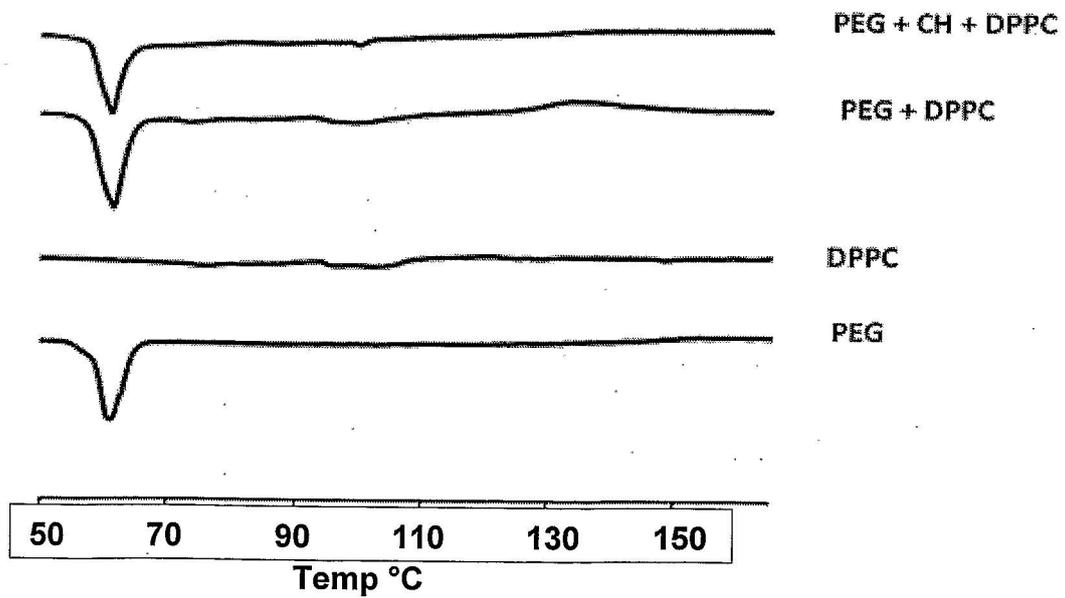


FIG. 6A

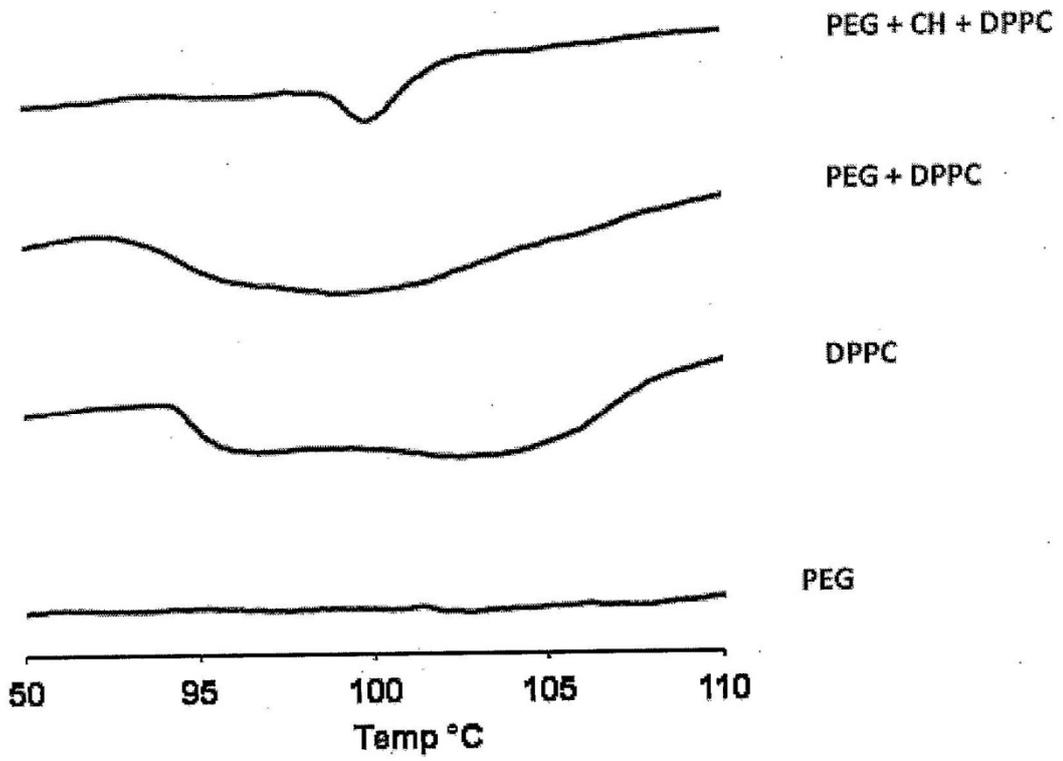


FIG. 6B