

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 659**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2018 PCT/IB2018/057790**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2019 WO19073363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2018 E 18796116 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3675818**

54 Título: **Método de procesamiento para biopolímeros usando combinaciones de solventes**

30 Prioridad:

**12.10.2017 DE 102017009801**

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

**16.08.2023**

73 Titular/es:

**SOLYPLUS GMBH (100.0%)  
Hauptstraße 8  
25855 Haselund, DE**

72 Inventor/es:

**ANDERSEN, RICHARD DOLPH;  
ASSOGBA-ZANDT, ANNETTE;  
MALTSEVA, ELENA y  
VOIGT, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones:**

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

ES 2 947 659 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**

Método de procesamiento para biopolímeros usando combinaciones de solventes

**5 Reivindicación de prioridad**

Esta solicitud de patente internacional PCT en el presente documento reivindica la prioridad respecto a la solicitud de patente de prioridad alemana con el número de serie 102017009801.8, presentada el 12 de octubre, 2017.

**10 Campo de la invención**

La invención se refiere principalmente a un método de procesamiento de biopolímeros por medio de solvente/mezclas de solventes mediante los cuales dichos polímeros se pueden cambiar en sus características mecánicas y cualitativas y procesar más fácilmente.

**15 Antecedentes**

Las formulaciones farmacéuticas o medicamentos típicamente consisten en una o más sustancias activas que se convierten a una forma galénica adecuada por medio de excipientes. Los principios activos pueden tener un efecto farmacológico, inmunológico o metabólico activo en un sujeto humano o animal y son útiles para la prevención, el tratamiento o la cura de una o más enfermedades. Los principios activos pueden tener un origen natural, se pueden producir sintéticamente o por métodos recombinantes biotecnológicos. El documento de patente GB2218429 divulga un proceso para producir ácido hialurónico o hialuronato de sodio finamente pulverizado.

25 Con el fin de hacer dichos ingredientes activos aplicables de una manera eficaz y plausible, son necesarias buenas galénicas, que dependen del tipo, cantidad y efecto pretendido de la sustancia activa. Los ejemplos de formulaciones de fármacos conocidas son sólidos (comprimidos, polvos, supositorios, cápsulas duras, cápsulas blandas, microagujas, etc.), semisólidos (cremas, pomadas, emulsiones, geles, suspensiones, etc.) y líquidos (soluciones, espumas, etc.) y se pueden aplicar de varias maneras (por ejemplo, por vía peroral, bucal, intravascular, intramuscular, 30 intraocular, subcutánea, tópica, vaginal, rectal, nasal, etc.). Debido a estas numerosas formas posológicas, el gran espectro de principios activos y la necesidad de aplicar un principio activo durante un periodo de tiempo suficiente con la dosis correcta y una buena biodisponibilidad, hay una alta demanda para nuevos desarrollos en el campo de la galénica y administración de fármacos. En especial para la aplicación de bioterapéuticos, se necesitan formulaciones novedosas que no destruyan el fármaco en su procesamiento.

35 Debido a las numerosas y diversas ventajas de (bio)-polímeros (incluyendo, pero no limitadas a, alta biocompatibilidad, buena biodegradabilidad, bajo impacto negativo en el medio ambiente, producción por extracción de recursos naturales, baja reactividad hacia principios activos y muchas más ventajas dependientes del tipo de polímero) hay una alta necesidad en el campo cosmético y farmacéutico para muchos productos diferentes. Sin embargo, dependiendo 40 del tipo, cantidad y uso pretendido de dichos biopolímeros, se deben resolver típicamente problemas de procesamiento y cuestiones de calidad. Estas cuestiones incluyen, por ejemplo, esterilidad, calidad reproducible en la producción, estabilidad, pureza y evitación de productos de degradación, etc.

45 En vista de lo anterior, hay una necesidad significativa, largo tiempo sentida y aun no cumplida para métodos de procesamiento mejorados para utilizar biopolímeros.

**Compendio de formas de realización representativas de la invención**

50 La invención se refiere a un método de procesar ácido hialurónico o hialuronato de Na, que comprende: proporcionar ácido hialurónico o hialuronato de Na en forma particulada seca; opcionalmente proporcionar al menos un ingrediente farmacéutico activo; proporcionar un sistema de solventes multicomponente monofásico, en donde el sistema de solventes comprende (a) agua y (b) etanol o isopropanol; combinar el ácido hialurónico o hialuronato de Na en forma particulada seca y el sistema de solventes multicomponente monofásico; homogenizar la mezcla combinada por 55 medios mecánicos; y comprimir la mezcla combinada homogeneizada en una cavidad o un molde, y secar y/o solidificar antes o después de retirar de la cavidad o molde.

Se debe entender que la presente invención contempla ciertos métodos y formulaciones representativos, tal como, por ejemplo, ciertos métodos y formulaciones descritos en el presente documento, en los que al menos está presente un ingrediente farmacéutico activo.

60 También se debe entender que la presente invención también contempla otros métodos, procesos y formulaciones representativos en los que ningún ingrediente farmacéutico activo está presente o se usa en ningún punto durante los métodos o procesos, y, por tanto, la presente invención también contempla formulaciones en las que no está presente ningún ingrediente farmacéutico activo en las formulaciones finales. Por tanto, cuando ciertos métodos, procesos y 65 formulaciones representativos se describen en el presente documento, también se debe entender que la presente invención también contempla que tales métodos, procesos y formulaciones se pueden adaptar o modificar de una

manera apropiada y adecuada, según se necesite o desee, de modo que ningún ingrediente farmacéutico activo esté presente o se use en ningún punto durante los métodos o procesos, de modo que ningún ingrediente farmacéutico activo está presente en las formulaciones finales.

5 Por tanto, se debe entender que los métodos y procesos de la presente invención, de los que se describen varios ejemplos en el presente documento, se pueden practicar e implementar de tal manera que incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo es opcional.

10 Según una forma de realización de la presente invención, un método de procesar un biopolímero comprende: proporcionar un biopolímero en forma particulada seca; opcionalmente proporcionar al menos un ingrediente farmacéutico activo; proporcionar un sistema de solventes multicomponente monofásico; y homogenizar la mezcla por medios mecánicos. Según otra forma de realización, el método comprende además eliminar el exceso de solvente. Según aún otra forma de realización, el biopolímero es ácido hialurónico.

15 Se divulga, pero no se reivindica, un método de procesar un biopolímero que comprende: proporcionar un biopolímero en forma particulada seca; opcionalmente proporcionar al menos un ingrediente farmacéutico activo; proporcionar un sistema de solventes multifásico; y homogenizar los ingredientes dados por aporte de energía mecánica hasta que se obtiene una mezcla homogénea. El método además comprende la eliminación del exceso de solvente. El biopolímero es ácido hialurónico.

20 Mientras ciertas formas de realización utilizan al menos un ingrediente farmacéutico activo en forma particulada seca, también se debe entender que la presente invención también contempla que los métodos, procesos y formulaciones de la presente invención pueden, en otras formas de realización, también utilizar uno o más ingredientes farmacéuticos activos que estén presentes en otro tipo de estado físico, así como ingredientes farmacéuticos activos disueltos en cualquier sistema de solventes adecuado y apropiado según se necesite o desee.

#### Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 representa un método representativo de procesar un biopolímero.

La figura 2 representa otro método representativo de procesar un biopolímero (no según las reivindicaciones).

#### Descripción de formas de realización preferidas de la invención

35 Ahora se hará referencia en detalle a varios aspectos de la invención y formas de realización. El siguiente vocabulario y las descripciones de ciertas formas de realización preferidas de la presente invención se proporcionan para fomentar un entendimiento de los principios de la presente invención. Sin embargo, se entenderá que no pretenden limitaciones de la presente invención, y que se incluyen alteraciones, modificaciones y aplicaciones adicionales de los principios de la presente invención también. Por ejemplo, la información (incluyendo, pero no limitada a, cantidad de ingredientes, parámetros de equipo, condiciones de reacción, etc.) descrita en el presente documento para los ejemplos de fabricación son solo para los fines de ilustrar el ámbito completo de la invención.

40 Términos tales como fabricación, manufactura, procesamiento o producción se pueden usar de forma intercambiable en el presente documento.

45 Según la presente invención, se pueden producir las materias primas basadas en polímero a partir de las cuales se puede derivar muchos posibles productos para procesamiento adicional, por ejemplo, para la aplicación de sustancias activas, para la administración eficaz de sustancias cosméticamente activas, para implantación en el cuerpo, para apósitos para heridas, etc.

50 Se debe entender que la presente invención contempla ciertos métodos y formulaciones representativos, tal como, por ejemplo, ciertos métodos y formulaciones descritos en el presente documento, en los que al menos un ingrediente farmacéutico activo está presente.

55 También se debe entender que la presente invención también contempla otros métodos, procesos y formulaciones representativos en los que ningún ingrediente farmacéutico activo está presente o se usa en ningún punto durante los métodos o procesos, y por tanto la presente invención también contempla formulaciones en las no están presentes ingredientes farmacéuticos activos en las formulaciones finales. Por tanto, cuando ciertos métodos, procesos y formulaciones representativos se describen en el presente documento, también se debe entender que la presente invención también contempla que tales métodos, procesos y formulaciones se puedan adaptar o modificar de una manera apropiada y adecuada, según se necesite o desee, de modo que ningún ingrediente farmacéutico activo esté presente o se use en ningún punto durante los métodos o procesos, de modo que ningún ingrediente farmacéutico activo esté presente en las formulaciones finales.

Por tanto, se debe entender que los métodos y procesos de la presente invención, de los que se describen varios ejemplos en el presente documento, se pueden practicar e implementar de tal manera que incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo es opcional.

5 Según una forma de realización de la presente invención, un método de procesar un biopolímero comprende: proporcionar un biopolímero en forma particulada seca; opcionalmente proporcionar al menos un ingrediente farmacéutico activo en forma particulada seca; proporcionar un sistema de solventes multicomponente monofásico; y homogenizar la mezcla por medios mecánicos. Según otra forma de realización, el método comprende además la eliminación del exceso de solvente. Según aún otra forma de realización, el biopolímero es ácido hialurónico.

10 Se divulga, pero no se reivindica, un método de procesar un biopolímero que comprende: proporcionar un biopolímero en forma particulada seca; opcionalmente proporcionar al menos un ingrediente farmacéutico activo en forma particulada seca; proporcionar un sistema de solventes multifásico; y homogenizar los ingredientes dados por aporte de energía mecánica hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Según otra forma de realización, el método además comprende la eliminación del exceso de solvente. Según aun otra forma de realización, el biopolímero es ácido hialurónico.

15 Mientras ciertas formas de realización utilizan al menos un ingrediente farmacéutico activo en forma particulada seca, también se debe entender que la presente invención también contempla que los métodos y procesos de la invención pueden, en otras formas de realización, también utilizar uno o más ingredientes farmacéuticos activos que estén presentes en cualquier otro tipo de estado físico, así como ingredientes farmacéuticos activos disueltos en cualquier sistema de solventes adecuado y apropiado según se necesite o desee.

20 Se debe entender que un polímero o biopolímero (o en plural, polímeros o biopolímeros) puede incluir, pero no está limitado a, una o más de las siguientes sustancias o clases de sustancias: proteínas, polisacáridos, hidratos de carbono, ácidos nucleicos, aptámeros, colágeno, colágeno-n-hidroxisuccinimida, fibrina, gelatina, albúmina, alginatos, proteínas de plasma sanguíneo, proteínas de la leche, caseína, polímeros basados en proteínas, ácido hialurónico, quitosano, pectinas, goma arábica y otras gomas, caseína, proteínas del suero, gluten, almidón, celulosa, polímeros sintéticos para aplicaciones farmacéuticas o cosméticas, como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, lisados celulares de plantas y microorganismos, copolímeros y/o derivados y/o mezclas y/o modificaciones químicas de dichos polímeros y cualquier combinación de los mismos, con diferentes parámetros de material tal como longitud de la cadena o peso molecular. Las reivindicaciones divulgan ácido hialurónico o hialuronato de Na.

25 Los polímeros se pueden utilizar, por ejemplo, como excipientes (por ejemplo, para la incorporación y el procesamiento de principios activos), como sustancias de formulación básicas (por ejemplo, para cosmética) o como principios activos separados.

30 Los principios activos representativos o clases de fármacos que se pueden usar o incorporar según la presente invención incluyen, pero no están limitados a, una o más inmunoglobulinas, fragmentos o fracciones de una inmunoglobulina, sustancias sintéticas que mimetizan las inmunoglobulinas, o tales fragmentos o fracciones sintéticas, semisintéticas o biosintéticas, anticuerpos quiméricos, humanizados o monoclonales humanos, fragmentos Fab, proteínas de fusión o antagonistas de receptores (por ejemplo: anti-TNF-alfa, interleuquina-1, interleuquina-6, etc.), sustancias activas antiangiogénicas (por ejemplo, anti-TNF-alfa, VEGF, anti-PDGF, etc.), inhibidores de señales intracelulares (por ejemplo, inhibidores de JAK1,3 e inhibidores de SYK), péptidos con un peso molecular de mayor que o igual a 3 kDa, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), plásmidos, ácidos peptidonucleicos (APN), esteroides, corticosteroides, adrenocorticostáticos, antibióticos, antidepresivos, antifúngicos, simpaticolíticos, andrógenos o antiandrógenos, antianémicos, esteroides anabólicos, anestésicos, analépticos, fármacos antialérgicos, antiarrítmicos, sustancias activas antiateroescleróticas, antifibrinolíticos, anticonvulsivos, sustancias antiinflamatorias, anticolinérgicos, antihistamínicos, sustancias antihipertensivas, sustancias antihipotensivas, anticoagulantes, antisépticos, sustancias antihemorrágicas, agentes antimisténicos, antiflogísticos, antipalúdicos, antipiréticos, antagonistas de beta-receptores, bloqueantes de canales de calcio, células, factores de diferenciación celular, quimioquinas, quimioterapéuticos, coenzimas, agentes citotóxicos, citostáticos, enzimas y sus análogos sintéticos y biosintéticos, glucocorticoides, factores de crecimiento, hemostatos, hormonas, sus análogos sintéticos y biosintéticos, inmunosupresores, inmunoestimulantes, mitógenos, inhibidores fisiológicos o farmacológicos de mitógenos, mineralocorticoides, relajantes musculares, narcóticos, neurotransmisores, precursores de neurotransmisores, oligonucleótidos, péptidos, (para-) simpaticomiméticos, (para) simpaticolíticos, proteínas, agentes sedantes, espamolíticos, vasoconstrictores, vasodilatadores, vacunas, vectores, virus, partículas de tipo virus, antivirales, aceleradores de la cicatrización y combinaciones de estas sustancias.

35 En el presente documento se describen sistemas de solventes representativos, mezclas de solventes, sistemas de solventes multifásicos o mezclas. Estos incluyen, pero no están limitados a uno o más sustancias líquidas inorgánicas u orgánicas o mezclas de las mismas con diferentes grupos funcionales y por tanto diferentes propiedades solventes (reológicas, fisicoquímicas, químicas, etc.).

40 La presente invención contempla el uso de uno o más sustancias (bio-)poliméricas junto con mezclas de solventes que tienen diferentes afinidades o propiedades de disolución con respecto a las sustancias poliméricas. Es de

significancia el uso de un solvente que es un buen sustrato/buen solvente para los polímeros usados junto con un solvente que tiene malas propiedades solventes para la sustancia usada. El polvo seco de la sustancia polimérica (que puede estar liofilizada) se mezcla con el sistema de solventes, produciendo el hinchamiento o disolución del polímero. El solvente contenido en el sistema con malas propiedades solventes con respecto al material de partida previene la disolución completa y produce la separación de fases y propiedades reológicas positivas de la mezcla total. Esta mezcla total se puede después mezclar u homogenizar por métodos mecánicos (incluyendo, pero no limitado a sistemas de agitación, extrusores, procesos giratorios de corte, procesos de impresión en 3-D, etc.) con poco esfuerzo. Los métodos posteriores permiten varios usos de la mezcla maestra para la fabricación de productos.

Los procesos de la presente invención producen resultados muy reproducibles y tienen varias ventajas sobre métodos de procesamiento de polímeros previamente utilizados. El uso de solventes con mala afinidad por el polímero permite la preparación de sistemas multifásicos muy concentrados con propiedades reológicas adecuadas y fácilmente controlables (por proporciones de mezclas/sistemas de solventes). Previenen la formación de geles, o estructuras poliméricas de alta viscosidad a menores concentraciones de polímero, que dificultan el procesamiento mecánico adicional y afectan de forma adversa el comportamiento de secado. Además, las propiedades fisicoquímicas de los solventes se pueden explotar para alcanzar ventajas adicionales en la fabricación. Por tanto, se pueden usar solventes tal como etanol o isopropanol para minimizar el número de unidades formadoras de colonias que se producen en la matriz de polímero (efecto desinfectante) incluso a concentraciones por debajo del 60% puesto que el solvente residual con mayor afinidad por la sustancia polimérica se absorbe y la concentración de etanol sube. Además, el uso de tales solventes permite un comportamiento de secado extremadamente acelerado debido a la presión de vapor aumentada y la capacidad de eliminar y reutilizar el exceso de solvente de baja afinidad para la matriz de polímero por medio de moldeo por comprensión.

Los métodos de la invención también se pueden llevar a cabo en condiciones farmacéuticamente aceptables y pueden producir productos estériles o productos de calidad y pureza adecuadas.

Además, la presente invención también contempla usos de las formulaciones, que se obtienen según la presente invención, para los mercados cosmético y farmacéutico (incluyendo, pero no limitados a, productos de cuidado, productos médicos, y preparaciones galénicas para la aplicación de principios activos a animales y seres humanos).

Como material polimérico, según la presente invención, es ácido hialurónico con diferentes pesos moleculares debido a su posición especial en la naturaleza y el perfil favorable de propiedades (alta biocompatibilidad, alta biodegradabilidad, propiedades bacteriostáticas, estabilización de agentes biológicos, efectos positivos en la coagulación de la sangre y cicatrización y mejora general del aspecto de la piel mediante la absorción de agua y propiedades nutritivas). Sin embargo, no se debe considerar como la sustancia de partida principal y se puede sustituir por otros polímeros/biopolímeros y mezclas y derivados de los mismos. Las reivindicaciones exigen la presencia de ácido hialurónico o hialuronato de Na.

Además, se pueden añadir una o más sustancias activas a la mezcla base de varias maneras con el fin de producir una matriz de polímero que contiene un ingrediente activo adecuada. Por ejemplo, los ingredientes activos se pueden disolver o dispersar en la mezcla de solventes o sistema de solventes multifásico y por tanto distribuirse homogéneamente en la matriz o añadir en el estado sólido al polvo de polímero seco y distribuir por homogenización mecánica adecuada. Por tanto, se pueden fabricar una gran variedad de formulaciones galénicas en el estado semisólido (suspensiones, emulsiones, sistemas de solventes multifásicos) y (después de procesos de secado y moldeo) en el seco (incluyendo sólido en todas las formas tal como supositorios, comprimidos, tornillos o microagujas).

Según formas de realización preferidas de la presente invención, los métodos de procesamiento mecánico después de la preparación de la mezcla básica son dependientes de los materiales previamente procesados y sus propiedades y están orientados al producto.

El secado se puede llevar a cabo a varias temperaturas y a presión mecánica o atmosférica normal o elevada, y, por ejemplo, en molde con formas adecuadas tal como cavidades de acero inoxidable o cavidades de silicona.

Según la presente invención, los sólidos obtenidos con los métodos de la presente invención, con o sin principios activos, se pueden después llevar a un aspecto, forma, tamaño y estructura deseados por la aplicación de métodos de procesamiento mecánico adicionales (incluyendo, pero no limitado a, métodos de molido, cortado, torneado, de corte giratorio para micropartículas, etc.).

#### 60 Ejemplos de métodos de procesamiento

Mientras ciertas formas de realización utilizan al menos un ingrediente farmacéutico activo en forma particulada seca, también se debe entender que la presente invención también contempla que los métodos, procesos y formulaciones de la presente invención puedan, en otras formas de realización, también utilizar uno o más ingredientes farmacéuticos activos que están presentes en cualquier otro tipo de estado físico, así como ingredientes farmacéuticos activos disueltos en cualquier sistema de solventes adecuado y apropiado según se necesite o desee.

Ejemplo de procesamiento representativo A:

Las siguientes sustancias se ponen en un recipiente adecuado y se procesan en consecuencia:

- 5 • Polímero en forma particulada seca
- (opcional: excipientes en forma particulada seca)
- (opcional; principios activos en forma particulada seca)
- Un sistema de solventes multicomponente monofásico
- 10 • Homogenización de la mezcla por medios mecánicos
- (opcional: eliminación del exceso de solvente con malas propiedades de solvente con respecto a la masa de polímero)

Ejemplo de procesamiento representativo B (no según las reivindicaciones):

15 Las siguientes sustancias se ponen en un recipiente adecuado y se procesan en consecuencia:

- Polímero en forma particulada seca
- (opcional: excipientes en forma particulada seca)
- 20 • (opcional; principios activos en forma particulada seca)
- Un sistema de solventes multifásico (solventes no miscibles)
- Homogenización de los ingredientes dados por aporte de energía mecánica hasta que se obtiene una mezcla homogénea
- 25 • (Opcional: eliminación del exceso de solvente con malas propiedades de solvente con respecto a la masa de polímero por presión, circulación de aire aumentada, etc.)

Ejemplo de procesamiento representativo C:

Las siguientes sustancias se ponen en un recipiente adecuado y se procesan en consecuencia:

- 30 • Polímero en forma particulada seca
- Un sistema de solventes multicomponente monofásico con sustancias activas o excipientes disueltos
- Mezcla de los ingredientes dados por aporte de energía mecánica hasta que se obtiene una mezcla homogénea
- 35 • (Opcional: eliminación del exceso de solvente con malas propiedades de solvente con respecto a la masa de polímero por presión, circulación de aire aumentada, etc.)

Ejemplo de procesamiento representativo D (no según las reivindicaciones):

Las siguientes sustancias se ponen en un recipiente adecuado y se procesan en consecuencia:

- 40 • Polímero en forma particulada seca
- Un sistema de solventes multifásico con sustancias activas o excipientes disueltos
- Mezcla de los ingredientes dados por aporte de energía mecánica hasta que se obtiene una mezcla homogénea
- 45 • (Opcional: eliminación del exceso de solvente con malas propiedades de solvente con respecto a la masa de polímero por presión, circulación de aire aumentada, etc.)

Ejemplo de procesamiento representativo E:

Las siguientes sustancias se ponen en un recipiente adecuado y se procesan en consecuencia:

- 50 • Polímero en forma particulada seca
- (opcional: excipientes en forma particulada seca)
- (opcional; principios activos en forma particulada seca)
- Un solvente con malas propiedades de solvente respecto a la mezcla polímero/sustancia
- 55 • Mezcla de los ingredientes dados por aporte de energía mecánica hasta que se obtiene una mezcla homogénea (preparación de una suspensión pretendida para almacenamiento)
- Adición de un solvente que disuelve o hincha los sólidos contenidos para activar el sistema antes del uso directo

Ejemplos representativos de procesamiento adicional de los ejemplos A-D:

60 Impresión en 3-D: Con la ayuda de diferentes mezclas de solventes, se pueden ajustar propiedades reológicas especiales de la mezcla básica, que después se puede poner en las formas deseadas por medio de impresión en 3-D controlada por ordenador (a través, por ejemplo, de boquillas de extrusión) y solidificar por secado.

5 Moldeo en cavidades: Las mezclas básicas mencionadas en los ejemplos A-E se pueden comprimir a presión a corto plazo o permanente en cavidades o moldes hechos de diferentes materiales (por ejemplo, silicona, acero inoxidable, resinas sólidas, materiales inorgánicos, etc.) y secar/solidificar antes o después de la liberación del molde. Cualquier residuo de los solventes se puede eliminar por estos medios.

10 Procesamiento adicional por reactivos/condiciones de reacción: Las mezclas básicas mencionadas en los ejemplos A-E se pueden mezclar con otros reactivos después de su preparación o se pueden exponer a condiciones de reacción específicas con el fin de combinar/unir covalente o iónicamente las moléculas de polímero. Esto podría ralentizar procesos de disolución posteriores o añadir/suplementar propiedades fisicoquímicas adicionales del material.

15 Procesamiento mecánico: Las mezclas básicas mencionadas en los ejemplos A-E se pueden procesar mecánicamente adicionalmente después de su secado y solidificación por medio de procesos de molido, cortado o punción para ser capaz de producir sólidos de cualquier forma deseada. Además, los cuerpos solidificados se pueden llevar a formas particuladas por medio de métodos de molido adecuados con un tamaño de partícula definido y superficie de partícula.

Ejemplos representativos del uso de las mezclas básicas mencionadas en los ejemplos A-E con y sin procesamiento adicional:

20 Microagujas: Al comprimir en un molde negativo/hembra se pueden hacer microagujas/colecciones de microagujas de todas las formas y geometrías concebibles, número de agujas y tamaños de parche, microagujas de polímero para aplicación transdérmica o intradérmica.

25 En este caso, son concebibles formulaciones puramente cosméticas (sin principios activos) y formulaciones para uso en el mercado farmacéutico (con uno o más de los principios activos descritos en el presente documento). Las microagujas se pueden usar, por ejemplo, para la aplicación tópica (por ejemplo, pero no limitada a, áreas de la piel que pican, irritadas o inflamadas, picaduras de insectos, infecciones o enfermedades, etc.) o para la liberación de fármacos por todo el cuerpo (por ejemplo, pero no exclusivamente, para aplicación de vacunas, aplicación de ingredientes farmacéuticos activos muy potentes biológicos (API) o BCS clase 3, etc.). Las microagujas de este tipo también se pueden proporcionar con una capa adhesiva o poseer una capa adhesiva natural que se va a unir al área de la piel durante un tiempo más largo o estar solo a corto plazo en el sitio en el cuerpo.

30 Películas de diferentes espesores: Los materiales base se pueden procesar a películas de diferentes espesores aplicándolas a una base de vendaje o escayola con el uso de presión. Tales películas pueden encontrar aplicación como apósitos para heridas (por ejemplo, pero no limitado a, heridas húmedas, quemaduras o áreas de piel seca y otras) o como un parche que contiene fármaco para la administración transdérmica de fármacos. La aplicación adicional de estas películas incluye la incorporación en cavidades corporales para hidratar o estimular los procesos de cicatrización.

35 Cuerpos sólidos: Mediante procesamiento adicional con los métodos ya mencionados en el presente documento, se pueden producir sólidos de polímeros de varios tamaños y formas. Estos pueden encontrar varias aplicaciones incluyendo: pinzas, tornillos, andamiajes, formas farmacéuticas sólidas, peines, ornamentos, oclusiones vasculares, uñas, botones y muchas más. Dependiendo del polímero usado, la introducción/implantación en el cuerpo humano es concebible para la estabilización mecánica o para la administración de una o más sustancias activas.

40 Suspensiones estables de biopolímeros: Como se ha mencionado en el ejemplo E, se pueden preparar suspensiones estables de polímeros por medio de las partículas de polímero previamente definidas en términos de tamaño de partícula y superficie de partícula. Tales suspensiones pueden, por ejemplo, consistir exclusivamente en aceite nutritivo y partículas de ácido hialurónico definidas para exfoliación/descamación de áreas de la piel. Posteriormente, se puede formar una casi emulsión por aplicación de agua, que produce propiedades hidratantes y nutritivas adicionales para piel. Además, se pueden incorporar sustancias activas en el aceite o partículas para la aplicación transdérmica.

Ejemplos para la preparación de la matriz y cuerpos sólidos

55 Preparación de una mezcla básica con hialuronato de Na (alto peso molecular):

60 Se mezclan 5,067 g de hialuronato de Na (alto peso molecular de 1,5 MDa) con 8,3 ml de solución de isopropanol acuosa al 70% por homogenización mediante el uso de un molino de tubo IKA a 25.000 rpm durante 15 segundos. Después de 5 minutos se alcanza un hinchamiento homogéneo de la matriz de polímero con el agua contenida en la solución.

65 La mezcla básica así obtenida se comprime en una cavidad de silicona mientras la cantidad en exceso de isopropanol surge de la masa durante el secado a presión.

Además, los cuerpos de polímero comprimidos se secan a 60°C durante 24 horas en un horno de secado.

Preparación de una mezcla básica con hialuronato de Na (bajo peso molecular):

## ES 2 947 659 T3

Se mezclan 5,007 g de hialuronato de Na (bajo peso molecular de 4500 Da) en un cuenco con 8,3 ml de solución de isopropanol acuosa al 70% por agitación. Después de un tiempo de hinchamiento de 5 minutos, la matriz se da forma por presión en un molde de silicona (con eliminación del exceso de isopropanol) y se seca a 60°C.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de procesar ácido hialurónico o hialuronato de Na, que comprende:
  - 5 proporcionar ácido hialurónico o hialuronato de Na en forma particulada seca;  
opcionalmente proporcionar al menos un ingrediente farmacéutico activo;  
proporcionar un sistema de solventes multicomponente monofásico, en donde el sistema de solventes  
comprende (a) agua y (b) etanol o isopropanol;
  - 10 combinar el ácido hialurónico o hialuronato de Na en forma particulada seca y el sistema de solventes  
multicomponente monofásico;  
homogenizar la mezcla combinada por medios mecánicos; y  
comprimir la mezcla combinada homogenizada en una cavidad o un molde, y secar y/o solidificar antes o  
después de la retirada de la cavidad o molde.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, que además comprende eliminar el solvente en exceso.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el etanol o isopropanol está presente en el sistema de solventes a  
una concentración de menos del 60%.
- 20 4. El método de la reivindicación 1, en donde la combinación con el sistema de solventes produce hinchamiento  
del ácido hialurónico o hialuronato de Na.

**Figura 1**

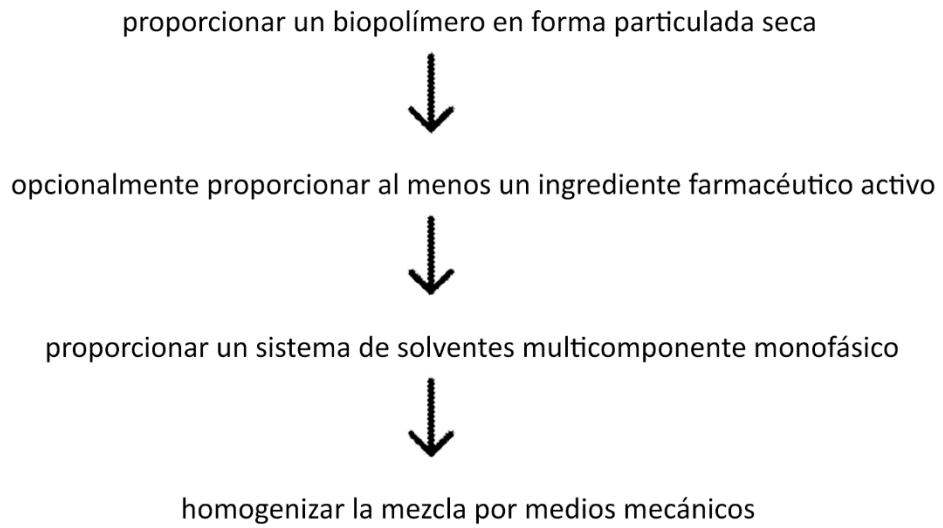


Figura 2 (no según las reivindicaciones)

