

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 025 959**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2020 PCT/EP2020/076148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2021 WO21053167**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2020 E 20780970 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2025 EP 4031108**

54 Título: **Forma de depósito extruida con liberación controlada de principios activos**

30 Prioridad:

19.09.2019 DE 102019125208

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2025

73 Titular/es:

**AMW GMBH (100.00%)
Birkerfeld 11
83627 Warngau, DE**

72 Inventor/es:

**RITTER, ELISABETH;
FEUERSINGER, ALEXANDRA;
OLIV, LUKAS;
RADDATZ, KLAUS y
BARTH, DIRK**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 3 025 959 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

Forma de depósito extruida con liberación controlada de principios activos

- 5 La presente invención se refiere a una forma de depósito extruida que comprende al menos un principio activo y al menos un primer compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables y al menos un segundo compuesto de la clase de los lípidos. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir la forma de depósito extruida, así como al uso de la forma de depósito extruida.
- 10 Las formas de administración por vía subcutánea generalmente comprenden formulaciones líquidas o sólidas que pueden administrarse mediante inyección o intervención quirúrgica en el tejido subcutáneo. Las formulaciones sólidas se administran principalmente como bastoncillos de polímero cilíndricos con el principio activo incorporado en ellos. Las formas de administración que liberan los principios activos durante un periodo de tiempo de varios días a, por ejemplo, 24 meses, también se denominan formas farmacéuticas de depósito.
- 15 Los principios activos liberados por las formas farmacéuticas de depósito no están sujetos al llamado efecto del primer paso, es decir, no pasan a través del tracto digestivo ni del hígado y, además, pueden garantizar la liberación continua del principio activo durante un periodo de tiempo sostenido. De esta manera se evitan las grandes fluctuaciones de la concentración del principio activo y los efectos secundarios asociados a las mismas que a menudo ocurren con las formas de administración por vía intravenosa. La liberación controlada y duradera de principios activos por las formas farmacéuticas de depósito (en adelante también denominadas "formas de depósito") puede prolongar además el intervalo de aplicación. Asimismo, las formas farmacéuticas de depósito que son biodegradables no tienen que retirarse una vez transcurrido el tiempo de aplicación previsto. Estas propiedades hacen que las formas de depósito subcutáneas sean medicamentos fáciles de usar.
- 20 El documento WO2018/172494 describe formas de depósito que pueden comprender polímeros orgánicos biodegradables y lípidos.
- 25 El documento EP0486959 describe formas de depósito extruidas que se proporcionan como micropartículas.
- 30 El documento US2008/145403 describe formas de depósito que pueden comprender polímeros orgánicos biodegradables y lípidos cíclicos.
- 35 La velocidad y la duración de la liberación del principio activo de las formas de depósito pueden verse influenciadas por los aditivos contenidos en la formulación, en donde para las formulaciones con mayor duración de aplicación existen estrictos requisitos en cuanto a la biocompatibilidad de los ingredientes con el fin de minimizar los efectos adversos para la salud de los pacientes.
- 40 Por tanto, se necesitan formulaciones que presenten una liberación continua y controlada durante un largo periodo de aplicación y alta biocompatibilidad, así como buenas propiedades de biodegradabilidad.
- Los sistemas de administración descritos en el estado de la técnica presentan tiempos de aplicación cortos y/o incluso no logran la dosis terapéutica del principio activo requerida en el usuario.
- 45 Por tanto, es objetivo de la presente invención proporcionar una forma de depósito biodegradable para la administración de principios activos por vía parenteral que permita una liberación sostenida y controlada del principio activo en una dosis adecuada para el tratamiento.
- 50 Este objetivo se consigue según la invención mediante una forma de depósito extruida que comprende al menos un principio activo y al menos un compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables y al menos un segundo compuesto de la clase de los lípidos según la reivindicación 1, así como mediante un procedimiento para producir la forma de depósito según la invención según la reivindicación 10.
- 55 Además, el objetivo se consigue mediante una composición según la invención para su uso según las reivindicaciones 13 y/o 14.
- Por tanto, la presente invención se refiere a una forma de depósito extruida para la liberación sostenida de principios activos que comprende
- 60 (a) al menos un principio activo,
- (b) al menos un primer compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables a base de ácido láctico y/o ácido glicólico, y
- 65 (c) al menos un segundo compuesto de la clase de los lípidos, y

(d) en donde b) y c) comprenden preferentemente al menos el 50 % en peso del peso seco de la forma de depósito, en donde la relación entre el al menos un compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables y el segundo compuesto de la clase de los lípidos es como máximo de aproximadamente 25:1 y/o al menos de aproximadamente 5:1, en donde el punto de fusión del al menos un compuesto de la clase de los lípidos es al menos de aproximadamente 60 °C y/o como máximo de aproximadamente 80 °C, y en donde la forma de depósito presenta una longitud al menos de 0,1 cm y/o como máximo de 5 cm.

En el presente caso, por la denominación "forma de depósito" se entiende una forma farmacéutica en la que el principio activo se libera retardadamente durante un período de tiempo más largo. Según la invención, la forma de depósito se administra por vía parenteral y forma un depósito preferentemente subcutáneo.

Por la denominación "biodegradable" se entiende que las sustancias contenidas en la formulación se descomponen o erosionan *in vivo* en unidades más pequeñas, por ejemplo, por procesos enzimáticos, químicos o físicos.

En su forma de realización más sencilla, las formas de depósito según la invención comprenden al menos un principio activo y al menos un primer compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables a base de ácido láctico y/o ácido glicólico y al menos un segundo compuesto de la clase de los lípidos.

Según la invención, la liberación controlada de al menos un principio activo de la forma de depósito extruida puede mejorarse significativamente mediante la combinación de un polímero orgánico biodegradable a base de ácido láctico y/o ácido glicólico y un lípido. De este modo, las formas de depósito extruidas según la invención presentan ventajosamente una liberación controlada del principio activo durante un periodo de tiempo de una semana a un año, alta biocompatibilidad y buena biodegradabilidad.

En ello, el peso seco del al menos un compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables a base de ácido láctico y/o ácido glicólico y del al menos un compuesto de la clase de los lípidos presenta una proporción de más de aproximadamente el 50 % en peso, preferentemente de más de aproximadamente el 55 % en peso, de manera particularmente preferente de más de aproximadamente el 60 % en peso, en particular preferentemente al menos de aproximadamente el 62 % en peso, con respecto al peso total de la forma de depósito.

Sin embargo, el peso seco del al menos un compuesto de la clase de los polímeros biodegradables y del al menos un compuesto de la clase de los lípidos presenta como máximo una proporción de aproximadamente el 99 % en peso, preferentemente como máximo de aproximadamente el 97,5 % en peso, de manera particularmente preferente como máximo de aproximadamente el 95 % en peso, en particular preferentemente de aproximadamente el 90 % en peso, con respecto al peso total de la forma de depósito.

La denominación "aproximadamente" significa que un valor de medida específico, como, por ejemplo, un contenido en la composición, puede tener una desviación del valor de medida indicado dentro de la tolerancia de medición de un método de medición apropiado.

En el presente caso, como peso seco de la forma de depósito se designa el peso de una formulación lista para administración que no contiene o presenta un contenido insignificante, en particular de menos de aproximadamente el 3 % en peso, de agua.

En ello, el contenido total del al menos un compuesto de la clase de los polímeros biodegradables comprende el contenido de todos los compuestos de la clase de los polímeros biodegradables y de la clase de los lípidos en la forma de depósito que contiene el principio activo.

En una forma de depósito según la invención, el al menos un segundo compuesto de la clase de lípidos presenta un punto de fusión que está por encima de la temperatura ambiente, es decir, de una temperatura de aproximadamente 25 °C. Preferentemente, el punto de fusión del al menos un lípido está por encima de aproximadamente 40 °C, de manera particularmente preferente por encima de aproximadamente 50 °C, en particular por encima de aproximadamente 60 °C, en particular preferentemente por encima de aproximadamente 70 °C. Sin embargo, el punto de fusión del lípido en forma de depósito según la invención no supera los 100 °C.

En su uso por vía subcutánea, la forma de depósito extruida según la invención libera el al menos un principio activo de la forma de depósito que contiene el principio activo al tejido circundante, en donde preferentemente una parte sustancial del principio activo se absorbe sistémicamente. Cuando la forma de depósito extruida se destina a un tratamiento local, una parte sustancial del principio activo puede liberarse de manera ventajosa al tejido que rodea el sitio de aplicación.

La cantidad absoluta de principio activo contenida en la forma de depósito generalmente determina el período de tiempo durante el cual se mantiene un suministro continuo del principio activo al organismo. Por tanto, es

deseable una carga lo mayor posible de la forma de depósito con al menos un principio activo cuando el tiempo de aplicación de la forma de depósito es largo, es decir, desde varias semanas hasta doce meses.

Una forma de depósito extruida según la invención se utiliza preferentemente para una duración de aplicación de al menos una semana a un máximo de 12 meses, preferentemente para una duración de aplicación de una semana a 6 meses, en particular para una duración de aplicación de 2 semanas a 3 meses.

Por tanto, la presente invención se refiere al uso médico, veterinario y/o cosmético de la forma de depósito según la invención para liberar principios activos en el torrente sanguíneo de un cuerpo humano o animal.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir una forma de depósito según la invención, en donde el procedimiento comprende las siguientes etapas:

(i) proporcionar una mezcla preferentemente homogénea que comprenda al menos un principio activo, al menos un primer compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables a base de ácido láctico y/o ácido glicólico y al menos un segundo compuesto de la clase de los lípidos según una de las reivindicaciones 1 a 9,

(ii) extruir el núcleo, en particular mediante extrusión de material fundido, a una temperatura por encima de la temperatura de fusión del al menos un lípido,

(iii) aplicar opcionalmente una mezcla o composición de recubrimiento sobre el extruido obtenido anteriormente, preferentemente de manera simultánea con la etapa (ii),

(iv) cortar el extruido en piezas del tamaño adecuado,

(v) opcionalmente redondear las piezas, en particular mediante esferonización,

(vi) opcionalmente realizar un proceso de esterilización y/o envasar la forma de depósito.

Por proporcionar se entiende tanto una producción *in situ* como el suministro de una mezcla homogénea. En este caso, puede producirse una mezcla homogénea mediante un proceso de mezclado adecuado, preferentemente sin la adición de disolventes. El proceso de mezclado también puede comprender más de una etapa, por ejemplo, preparando primero una mezcla del polímero biodegradable y el lípido y, por separado, una mezcla de uno o varios excipientes opcionales y el al menos un principio activo, que se mezclan con el polímero y el lípido en una segunda etapa.

La mezcla preferentemente homogénea así obtenida se calienta a continuación a una temperatura que está por encima del punto de fusión del lípido utilizado y posteriormente se extruye mediante extrusión, en particular mediante extrusión de material fundido.

Simultáneamente o después de la extrusión del núcleo (es decir, el extruido sin una mezcla de recubrimiento), se aplica en su caso una mezcla o composición de recubrimiento preferentemente homogénea, que consiste en al menos uno de los componentes mencionados anteriormente según la etapa (i) de la forma de depósito según la invención. Preferentemente, la aplicación de la mezcla de recubrimiento tiene lugar de manera simultánea con la extrusión del núcleo.

En ello, ventajosamente, los componentes según la etapa (i) comprenden al menos aproximadamente el 50 % en peso del peso seco de la forma de depósito según la invención, preferentemente al menos aproximadamente el 55 % en peso, de manera particularmente preferente al menos aproximadamente el 60 % en peso, en particular preferentemente al menos aproximadamente el 62 % en peso del peso total de la forma de depósito según la invención.

Cuando el principio activo es un principio activo termosensible, puede realizarse ventajosamente una extrusión a temperaturas a las que también es posible procesar principios activos termosensibles sin perjuicio. En este caso, la selección del al menos un lípido se realiza de tal manera que su punto de fusión esté ventajosamente por debajo de la temperatura a la que el principio activo se ve afectado térmicamente. Esto es particularmente de interés para principios activos proteicos y similares.

Si la producción no se ha realizado ya en condiciones asépticas, un procedimiento de producción ventajoso puede prever la esterilización de la forma de depósito extruida según la invención antes de una posible etapa de envasado. Sin embargo, también puede producirse una forma de depósito según la invención sin un proceso de esterilización o en condiciones que no sean asépticas.

Además, la forma de depósito extruida según la invención puede someterse a un proceso de envasado, en el cual la forma de depósito se envasa directamente en una unidad de envasado después de un posible proceso

de esterilización. Alternativamente, la forma de depósito extruida también puede introducirse primero en un aplicador destinado a la aplicación de la forma de depósito según la invención y envasarse junto con éste en una unidad de envasado.

- 5 Finalmente, la presente invención comprende una forma de depósito extruida que puede obtenerse mediante un procedimiento descrito anteriormente.

10 Otras configuraciones y desarrollos particularmente ventajosos de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, así como de la descripción siguiente, en donde las reivindicaciones de una categoría determinada también pueden desarrollarse según las reivindicaciones dependientes de otra categoría y las características de distintos ejemplos de realización pueden combinarse para dar lugar a nuevos ejemplos de realización.

15 Según una forma de realización preferida, el al menos un primer compuesto de la clase de los polímeros orgánicos a base de ácido láctico y/o ácido glicólico se selecciona de entre poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(glicolida), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(L-lactida-co-glicolida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(mesolactida), poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(L-lactida-co-mesolactida), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(D,L-lactida-co-mesolactida), poli(D,L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(mesolactida-co-glicolida), poli(mesolactida-co-carbonato de trimetileno), poli(mesolactida-co-ε-caprolactona), poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), poli(glicolida-co-ε-caprolactona) y/o poli(glicolida-co-caprolactona).

20 Como compuestos particularmente preferidos de la clase de los polímeros orgánicos a base de ácido láctico y/o ácido glicólico son adecuados poli(D,L-lactida) (PLA) y poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), que pueden obtenerse, por ejemplo, de Evonik Industries AG (Alemania) con las denominaciones R 202 H (poli(D,L-lactida)) o RG 502 H y RG 752 H (PLGA).

25 En el presente caso, por la denominación polilactida (sinónimo de poli(ácido láctico), PLA) se entienden polímeros del ácido láctico. Los polímeros, que son ópticamente activos debido al átomo de carbono asimétrico, se presentan en forma de D o L-lactidas.

30 En el presente caso, por la denominación "poliglicolida" (PGA) se entienden polímeros del ácido glicólico (sinónimo de ácido hidroxiacético).

35 Por la denominación poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) se entiende un copolímero de los monómeros lactida y glicolida, que pueden emplearse en diferentes proporciones. De este modo se crea un poliéster de ácido D,L-láctico y ácido glicólico, que es biodegradable.

40 El peso molecular del polímero orgánico a base de ácido láctico y/o ácido glicólico, en particular PLA o PLGA, puede variar en principio en un amplio intervalo. Preferentemente, sin embargo, el peso molecular es al menos de aproximadamente 5 kDa y/o como máximo de aproximadamente 100 kDa. De manera particularmente preferente, el peso molecular es al menos de aproximadamente 7 kDa y/o como máximo de aproximadamente 60 kDa, en particular al menos de aproximadamente 9 kDa y/o como máximo de aproximadamente 40 kDa, en particular preferentemente al menos de aproximadamente 10 kDa y/o como máximo de aproximadamente 30 kDa.

45 Según una forma de realización preferida, el lípido contenido en la forma de depósito extruida presenta un punto de fusión al menos de aproximadamente 60 °C y/o como máximo de aproximadamente 80 °C. De manera particularmente preferente, el punto de fusión del lípido es al menos de aproximadamente 62 °C, en particular al menos de aproximadamente 69 °C. Como máximo, el punto de fusión particularmente preferido es de aproximadamente 77 °C, en particular de aproximadamente 73 °C.

50 Según una forma de realización preferida adicional, el al menos un lípido se selecciona de entre mono, di y/o triglicéridos, por ejemplo, esterificaciones de glicerol con ácidos grasos saturados y/o insaturados con una longitud de al menos 5 y/o como máximo 26 átomos de carbono, ácido fosfatídico, lecitina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, difosfatidilglicerol, ceramidas, cerebrósidos, gangliósidos, esfingofosfolípidos, esfingomielinas, esfingosulfatidas, glucosfingósidos, acilaminoazúcares, glucanos de acilaminoazúcares, aciltrehalosas, glucanos de aciltrehalosas, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, escualeno, esteroides, policetidas, lípidos de esterol, lípidos de prenol, colesterol, grasas sólidas, ceras, y sales y derivados de los mismos.

60 Son ejemplos de lípidos preferidos las grasas sólidas, que consisten, por ejemplo, en una mezcla de mono, di y triglicéridos, y que pueden obtenerse por esterificación de ácidos grasos de origen natural con glicerol o por transesterificación de grasas de origen natural. Los lípidos particularmente preferidos comprenden ácidos grasos con un número de átomos de C de al menos 12 y/o como máximo 22, en particular de al menos 18 y/o como máximo 22. Un lípido muy particularmente preferido es triestearato de glicerilo. Tales grasas sólidas se describen en la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 8.^a edición, obra básica 2014) y pueden seleccionarse, por ejemplo, con la denominación de Dynasan 112, Dynasan 116 y/o Dynasan 118. Pueden obtenerse, por ejemplo, de la empresa IOI Oleo GmbH (Alemania). Si tienen que utilizarse principios activos termosensibles, son

preferentemente adecuados lípidos con un punto de fusión por debajo de 50 °C, como Witepsol E85, Witepsol H5, Witepsol H12, Witepsol H37 y/o Witepsol H15, que pueden obtenerse, por ejemplo, de la empresa IOI Oleo GmbH (Alemania).

- 5 Además, las formas de depósito extruidas también pueden comprender más de un compuesto de la clase de los lípidos. Preferentemente, sin embargo, la forma de depósito extruida comprende solo un compuesto de la clase de los lípidos.

- 10 Según una forma de realización preferida, la relación entre el al menos un primer compuesto de la clase de los polímeros y el al menos un segundo compuesto de la clase de los lípidos es como máximo de aproximadamente 25:1, preferentemente como máximo de aproximadamente 20:1, de manera particularmente preferente como máximo de aproximadamente 19:1. Sin embargo, la relación entre el al menos un primer compuesto de la clase de los polímeros y el al menos un segundo compuesto de la clase de los lípidos es al menos de aproximadamente 5:1, preferentemente al menos de aproximadamente 10:1, de manera particularmente preferente al menos de aproximadamente 12:1.

En la tabla 1 se resumen ejemplos de combinaciones de al menos un compuesto de la clase de los polímeros orgánicos a base de ácido láctico y/o ácido glicólico y al menos un compuesto de la clase de los lípidos.

20 Tabla 1: Ejemplos de composiciones de formas de depósito según la invención.

Polímero orgánico a base de ácido láctico y/o ácido glicólico	Lípido	Relación en peso
31,5 % en peso de polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) y 31,5 % en peso de poli(ácido láctico)	3,3 % en peso de triglicérido	19:1
30,0 % en peso de polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) y 30,0 % en peso de poli(ácido láctico)	3,5 % en peso de triglicérido	17:1
57,0 % en peso de polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico)	10,0 % peso de dibehenato de glicerol	6:1
28,5 % en peso de polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) y 28,5 % en peso de poli(ácido láctico)	3,0 % en peso de triglicérido	19:1
38,0 % en peso de polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) y 26,0 % en peso de poli(ácido láctico)	3,0 % en peso de triglicérido	21:1

- 25 Las formas de depósito según la invención contienen al menos un principio activo. Este al menos un principio activo puede seleccionarse, sin limitación, de las clases de los antibióticos, antimicrobianos, antimicóticos, antisépticos, quimioterápicos, citostáticos, inhibidores de metástasis, antialérgicos, anticoagulantes, hormonas sexuales, inhibidores de hormonas sexuales, hemostáticos, hormonas, hormonas peptídicas, proteínas de fusión, antidepresivos, vacunas, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, inhibidores de factores de crecimiento, miméticos de hormonas, agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple, antagonistas del receptor 1 de la muerte celular programada, neurolépticos, inhibidores del sistema del complemento, vitaminas,
- 30 antihistamínicos, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ácidos nucleicos, ADN, ADN plasmídico, complejos catiónicos de ADN y ARN, ARNpi, ARNm y antidiabéticos.

- 35 Los principios activos útiles incluyen, sin limitación, heparina, derivados de heparina, hirudina, ácido acetilsalicílico, enoxaparina, liraglutida, albiglutida, dulaglutida, lixisenatida, exenatida, insulina, análogos de insulina, acarbose, acetato de glatiramer, octreotida, pasireotida, lanreotida y/o valpreotida, desmopresina, oxitocina, zafirlukast, busrelina, somatostatina, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, gliquidona, pioglitazona, miglitol, nateglinida, mitiglinida, repaglinida, sitagliptina, vildagliptina, dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina, mesalazina, risperidona, paclitaxel, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilona, endostatina, angiostatina, D-Phe-Pro-Arg-clorometilcetona, aflibercept y anticuerpos
- 40 monoclonales como, por ejemplo, adalimumab, aducanumab, benralizumab, bevacizumab, certolizumab, denosumab, dupilumab, efalizumab, erenumab, infliximab, ipilimumab, mepolizumab, natalizumab, nemolizumab, ocrelizumab, omalizumab, pembrolizumab, pertuzumab, ranibizumab, reslizumab, rituximab, solanezumab, tocilizumab, tralokinumab, trastuzumab, ustekinumab y vedolizumab.

- 45 En ello, las formas de depósito extruidas preferidas que contienen al menos un principio activo pueden utilizarse para el tratamiento de la acromegalia; de síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (funcionalmente activos) como, por ejemplo, carcinoides con características del síndrome carcinoide; tumores neuroendocrinos avanzados; y adenomas hipofisarios secretores de las hormonas estimulantes del tiroides (TSH); enfermedades oncológicas como, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma
- 50 difuso de células B grandes, linfoma mieloide agudo, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, cáncer de

mama, de pulmón, de endometrio, de ovario, gástrico, de cuello uterino o de próstata, carcinoma pancreático, glioblastoma, carcinoma renal; carcinoma hepatocelular, carcinoma de colon, tumores neuroendocrinos, tumores de cabeza y cuello, sarcoma; síndromes tumorales resultantes directa o indirectamente de defectos genéticos en genes supresores de tumores como P53, PTEN o VHL, carcinoma endometrial, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis 1, enfermedad de von Hippel-Lindau; así como artritis reumatoide; espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew); artritis soriásica; soriasis; osteoartritis; gota; asma; bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedades inflamatorias intestinales crónicas como colon irritable, colitis mucosa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, corea de Huntington; gastritis; esofagitis; hepatitis; pancreatitis; nefritis; lupus eritematoso; aterosclerosis; reestenosis tras una angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto de miocardio; ictus; daños isquémicos en el corazón, pulmones, intestinos, riñones, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo agudo o crónico de trasplantes de órganos; degeneración macular; edema macular diabético; hiposomatotropismo; anemia; problemas de fertilidad; obesidad; pubertad precoz; endometriosis; mastodinia; síndrome de Tourette; depresiones; trastornos de la personalidad; trastornos obsesivo-compulsivos; TDAH en niños; irritabilidad en caso de síndrome de alcoholismo fetal y autismo; delirios; alucinaciones; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; hemoglobinuria paroxística nocturna; como sedante; en medidas de reasignación de género; esclerosis múltiple y diabetes.

Según una forma de realización preferida, una forma de depósito extruida ventajosa contiene al menos un principio activo de la clase de las hormonas peptídicas. De manera particularmente preferente, el al menos un principio activo se selecciona de entre octreotida, pasireotida, lanreotida y/o valpreotida. En particular, el al menos un principio activo seleccionado es octreotida.

Más preferentemente, el al menos un principio activo se selecciona de entre ácidos nucleicos, preferentemente de entre ADN, ADN plasmídico, complejos catiónicos de ADN y ARN, ARNpi y ARNm. De forma particularmente preferente, el al menos un principio activo se selecciona de entre ARN, ARNpi y ARNm, en particular de entre ARN autorreplicante o ARNm.

Un ARN autorreplicante tal se conoce en el estado de la técnica y puede obtenerse, por ejemplo, a partir de virus.

Un ARN (autorreplicante) o ARNm preferido puede utilizarse preferentemente como vacuna y/o para tratamiento del cáncer. En ello, el ARN o ARNm codifica un antígeno deseado, por ejemplo, de un patógeno. De este modo, por ejemplo, las vacunas también estimulan reacciones inmunitarias contra antígenos asociados a tumores y estimulan las células de defensa para combatir las células cancerosas.

Otro campo de aplicación es el uso de ARN y/o ARNm como principio activo en la forma de depósito ventajosa para la formación de proteínas y/o enzimas propias del organismo. De este modo, proteínas y enzimas endógenas no funcionales pueden sustituirse por medio de un ARN y/o ARNm que codifique una proteína o enzima funcional correspondiente con estas proteínas o enzimas funcionales codificadas por el ARN o ARNm.

Preferentemente, tiene relevancia la liberación de ARN o ARNm en un órgano o tejido específico. En particular, el ARN y/o el ARNm se liberan de la forma de depósito al ojo. De manera particularmente preferente, un uso tal tiene lugar para el tratamiento de la degeneración macular y/o el glaucoma, de enfermedades oculares relacionadas con la diabetes, así como de enfermedades oculares oncológicas.

Ventajosamente, las propiedades inmunoestimulantes o terapéuticas o el efecto del ARN o ARNm pueden aumentarse mediante la adición de un adyuvante. Tales adyuvantes son conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, se ha demostrado que la vacuna de ARN autorreplicante es más eficaz cuando se formula en una nanoemulsión catiónica de aceite en agua a base de escualeno y polisorbato (Tween 80), trioleato de sorbitán (Span 85), citrato de sodio y ácido cítrico como, por ejemplo, el adyuvante MF59 (Novartis). Por ejemplo, puede lograrse un aumento en la eficacia del ARNm combinando las moléculas con TriMix (los ARNm que codifican las tres proteínas activadoras del sistema inmunitario caTLR4, CD40L y CD70).

En particular, las formas de depósito preferidas se utilizan para el tratamiento de la acromegalia; de síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (funcionalmente activos) como, por ejemplo, carcinoides con características del síndrome carcinoide; tumores neuroendocrinos avanzados; y adenomas hipofisarios secretores de las hormonas estimulantes del tiroides (TSH).

El principio activo preferido en particular, octreotida, puede comprender preferentemente un polipéptido de aminoácidos con la siguiente secuencia: FCFWKTCT (Phe-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr)

Además, el al menos un principio activo puede estar contenido en diferentes formas en la forma de depósito, dependiendo de qué forma ofrezca las mejores propiedades de liberación del principio activo de la forma de depósito. Los principios activos a base de aminoácidos pueden presentarse generalmente como ciclopéptidos, oligopéptidos o polipéptidos u otros derivados farmacológicamente aceptables o como componentes de complejos moleculares. En ello, los aminoácidos pueden estar unidos entre sí a través de enlaces α -peptídicos

y también enlaces ω -peptídicos. El al menos un principio activo también puede estar presente como sal, por ejemplo, como acetato, o también en forma de la base o el ácido libre.

Además, al menos uno de los aminoácidos de los principios activos a base de aminoácidos mencionados anteriormente como principios activos preferidos puede presentar modificaciones postraduccionales. Aquí, ventajosamente, estas modificaciones postraduccionales no afectan a las propiedades del principio activo, en particular con respecto a su liberación y efecto.

En principio, el contenido del principio activo en la forma de depósito según la invención puede variar en un amplio intervalo. Una cantidad ventajosa de un principio activo, preferentemente de una hormona peptídica, de manera particularmente preferente de octreotida, pasireotida, lanreotida y/o valpreotida, en particular de octreotida, es de aproximadamente el 0,3 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 45 % en peso, de manera particularmente preferente de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso, en particular de aproximadamente el 7 % en peso a aproximadamente el 35 % en peso.

Para un tratamiento eficaz, es importante la concentración del principio activo que se alcanza en la sangre del usuario tras la administración de una forma de depósito. Ventajosamente, por tanto, una forma de depósito extruida preferida, que contiene preferentemente una hormona peptídica, en particular octreotida, presenta una liberación del principio activo *in vitro* después de 7 días de al menos aproximadamente el 20 % en peso y/o después de 28 días de al menos aproximadamente el 60 % en peso, con respecto a la cantidad total de principio activo contenido en el implante.

Las formas de depósito extruidas según la invención también son adecuadas para usos cosméticos. En particular, puede utilizarse una forma de depósito ventajosa para el alisado cosmético de arrugas. En ello, la composición según la invención se utiliza para el alisado local, en particular selectivo, de arrugas, en particular preferentemente para la prevención de arrugas, para el estiramiento de la piel y para la protección contra el envejecimiento cutáneo. Algunos ejemplos de principios activos para lo anterior pueden seleccionarse de entre ácido hialurónico, colágeno y/o bótox.

Además, las formas de depósito ventajosas pueden contener al menos un excipiente habitual para formas de aplicación subcutánea, que puede influir en la liberación del principio activo de la forma de depósito, la estabilidad del principio activo, la semivida plasmática y/o la biodisponibilidad del al menos un principio activo. Ventajosamente, un excipiente preferido favorece la liberación controlada de al menos un principio activo de la forma de depósito. En particular, un excipiente tal contribuye a una liberación duradera del principio activo, pero sin afectar negativamente a la biocompatibilidad. Alternativa o adicionalmente, la adición de un excipiente tal puede mejorar la estabilidad del principio activo contenido en la forma de depósito. Esto es de especial interés cuando la forma de depósito está prevista para una aplicación de larga duración, de varias semanas a un año.

Aquí deben mencionarse principalmente sustancias que se utilizan en la producción de implantes subcutáneos y son fisiológicamente inocuas. Preferentemente, los excipientes tienen un alto nivel de biocompatibilidad, de modo que los excipientes y todo producto de degradación de los excipientes no son tóxicos para el usuario y no provocan ningún efecto secundario indeseable.

Se ha demostrado que la adición de formadores de poros puede mejorar ventajosamente la liberación del al menos un principio activo de la forma de depósito subcutánea. Un formador de poros tal puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo de las sustancias hidrófilas como sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, azúcares como, por ejemplo, glucosa, lactosa, fructosa, manitol, trehalosa, dextrinas, maltodextrina, sacarosa, sorbitol, xilitol, almidón o sus derivados como, por ejemplo, hidroxietilalmidón, polivinilpirrolidona, polietilenglicol (PEG) como, por ejemplo, PEG 6000 o PEG 8000, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, ácidos hialurónicos, poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico) y sus derivados, poli(ácido metacrílico) y sus derivados, poli(metacrilato de metilo), poliestireno, copolímeros con monómeros de metacrilato de metilo y estireno y mezclas de los mismos.

Como formadores de poros especialmente preferidos son adecuados trehalosa y/o hidroxietilalmidón y/o polietilenglicol, que pueden obtenerse, por ejemplo, de las empresas Clariant o Sigma-Aldrich (Austria).

En ello, el peso molecular de un formador de poros, en particular de PEG, es preferentemente al menos de aproximadamente 1 kDa, de manera particularmente preferente al menos de aproximadamente 3 kDa, en particular al menos de aproximadamente 4 kDa. El peso molecular preferido de PEG es como máximo de aproximadamente 10 kDa, y de manera particularmente preferente como máximo de aproximadamente 8 kDa.

Según una forma de realización preferida adicional, una forma de depósito ventajosa puede comprender excipientes que inhiben la acilación de polipéptidos, preferentemente de octreotida, pasireotida, lanreotida y/o valpreotida, de manera particularmente preferente de octreotida. Para este propósito se adecúan preferentemente sales divalentes o sales de iones metálicos divalentes como, por ejemplo, cloruro de calcio.

Según una forma de realización preferida adicional, un excipiente comprende al menos una enzima. Una enzima tal puede influir favorablemente en la liberación del al menos un principio activo de la forma de depósito ventajosa sin por ello afectar negativamente a la estabilidad y/o la biodegradabilidad de la forma de depósito. Ventajosamente, una enzima tal mejora la biodegradabilidad de la forma de depósito. De manera particularmente preferente, una enzima tal se selecciona del grupo de las lipasas. Una lipasa tal puede obtenerse, por ejemplo, de la empresa Sigma-Aldrich.

Además, la velocidad de liberación del principio activo puede aumentarse mediante la adición de un polímero hinchable, que se selecciona preferentemente de entre colágeno, gelatina y sus derivados, almidón y sus derivados (preferentemente hidroxietilalmidón, hidroxipropilalmidón, carboximetilalmidón), derivados de celulosa, quitina, quitosano y sus derivados, poliamidas, polihidroxiácidos, polihidroxibutiratos, polihidroxi valeratos, policaprolactonas y polidioxanonas. Esto es particularmente relevante para principios activos que se requieren en una dosis mayor y/o para formas de depósito con principios activos con una menor duración de aplicación como, por ejemplo, una duración de aplicación de unas pocas semanas a unos pocos meses. En ello, un polímero hinchable particularmente preferido es hidroxietilalmidón (HES), que puede adquirirse de Sigma Aldrich (Austria).

Preferentemente, el peso molecular de un polímero hinchable, en particular HES, es al menos de aproximadamente 50 kDa, preferentemente al menos de aproximadamente 70 kDa, en particular al menos de aproximadamente 100 kDa, en particular preferentemente al menos de aproximadamente 120 kDa. El peso molecular de un polímero hinchable, en particular HES, es como máximo de aproximadamente 400 kDa, de manera particularmente preferente como máximo de aproximadamente 300 kDa, en particular como máximo de aproximadamente 200 kDa, en particular preferentemente como máximo de aproximadamente 150 kDa.

El grado de sustitución de HES, es decir, la relación entre el número de unidades de glucosa modificadas con grupos hidroxialquilo y el número total de unidades monoméricas, es al menos de aproximadamente 0,1, preferentemente al menos de aproximadamente 0,2, en particular al menos de aproximadamente 0,3. Como máximo, el grado de sustitución es de aproximadamente 1, preferentemente de aproximadamente 0,7, en particular de aproximadamente 0,5.

Además, las formas de depósito según la invención pueden contener otros excipientes habituales conocidos por el experto en la materia como, por ejemplo, tocoferoles, por ejemplo, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol y mezclas de los mismos (vitamina E), que se utilizan en particular como antioxidantes.

En una forma de realización ventajosa, un antioxidante tal inactiva las especies de oxígeno reactivas en la forma de depósito, con lo que se retrasa o impide por completo la oxidación del principio activo y de este modo se obtiene una mejor estabilidad del principio activo y, por consiguiente, una mayor vida útil de la forma de depósito según la invención tanto durante su almacenamiento como durante su uso.

Ventajosamente, el contenido de uno o más de los excipientes preferidos da lugar a una liberación controlada y sostenida del principio activo de la forma de depósito extruida preferida.

A continuación, se exponen composiciones ventajosas de una forma de depósito extruida:

(i) del 0,1 al 50 % en peso de principio activo, preferentemente del 1 al 50 % en peso de principio activo, en particular del 2,5 al 40 % en peso de principio activo,

(ii) del 1 al 95 % en peso de un polímero orgánico a base de ácido láctico y/o ácido glicólico, preferentemente del 10 al 89 % en peso de un polímero orgánico a base de ácido láctico y/o ácido glicólico,

(iii) del 1 al 89 % en peso de un lípido, preferentemente del 1 al 60 % en peso de un lípido,

(iv) en su caso del 1 al 25 % en peso de trehalosa, preferentemente del 5 al 20 % en peso de trehalosa,

(v) en su caso del 1 al 25 % en peso de PEG, preferentemente del 5 al 20 % en peso de PEG.

De manera particularmente preferente, una composición de una forma de depósito extruida comprende

(i) del 5 al 45 % en peso de principio activo, en particular del 10 al 40 % en peso de principio activo,

(ii) del 30 al 85 % en peso de un polímero orgánico a base de ácido láctico y/o ácido glicólico, preferentemente PLGA y/o PLA,

(iii) del 1 al 30 % en peso de un lípido,

(iv) en su caso del 2,5 al 18 % en peso de trehalosa, preferentemente del 3 al 16 % en peso de trehalosa, en

particular del 3,5 al 15 % en peso de trehalosa, y

(v) en su caso del 3 al 17,5 % en peso de PEG.

5 En particular preferentemente, los componentes de una forma de depósito extruida se seleccionan de entre

(i) del 15 al 35 % en peso de principio activo,

10 (ii) del 40 al 75 % en peso de un polímero orgánico a base de ácido láctico y/o ácido glicólico, preferentemente PLGA y/o PLA,

(iii) del 1 al 10 % en peso de un lípido,

15 (iv) en su caso del 5 al 10 % en peso de trehalosa, y

(v) en su caso del 5 al 15 % en peso de PEG.

Más preferentemente, los componentes de una forma de depósito extruida se seleccionan de entre

20 (i) del 0,1 al 50 % en peso de principio activo, en particular del 1 a 50 % en peso de principio activo, en particular del 2,5 a 40 % en peso de principio activo, en particular preferentemente del 5 al 20 % en peso de principio activo,

25 (ii) del 40 al 75 % en peso de un polímero orgánico a base de ácido láctico y/o ácido glicólico, preferentemente PLGA y/o PLA,

(iii) del 1 al 10 % en peso de un lípido,

30 (iv) del 0,1 al 2 % en peso de una lipasa, preferentemente del 0,2 al 1 % en peso,

(v) en su caso del 5 al 10 % en peso de trehalosa, y

(vi) en su caso del 5 al 15 % en peso de PEG.

35 En particular, un contenido de principio activo ventajoso es de aproximadamente el 30 al 33 % en peso, un contenido de un polímero orgánico biodegradable es de aproximadamente el 50 al 70 % en peso y un contenido de un lípido es de aproximadamente el 5 % en peso.

Según una forma de realización preferida adicional, la trehalosa puede sustituirse total o parcialmente por HES.

40 Como se ha mencionado al principio, las formas de depósito extruidas según la invención se producen mediante extrusión. Se ha demostrado que, en ello, las propiedades de la mezcla preparada para la extrusión a partir de los al menos dos compuestos de la clase de los polímeros orgánicos a base de ácido láctico y/o ácido glicólico y de la clase de los lípidos y el al menos un principio activo se mejoran si el principio activo se añade a los al menos dos compuestos como polvo seco, preferentemente como polvo seco por pulverización o criodesecado o liofilizado.

50 Cuando los principios activos se obtienen en estado disuelto, preferentemente se lleva a cabo una etapa de secado, en particular una etapa de liofilización, antes de mezclar las sustancias para producir la forma de depósito según la invención.

55 Para ello, en principio pueden añadirse numerosas sustancias al principio activo con el fin de garantizar de forma ventajosa el mantenimiento de la bioactividad del principio activo. Tales sustancias también se denominan crioprotectores o lioprotectores, en donde los lioprotectores en este contexto sirven para proteger las sustancias durante el secado y los crioprotectores tienen una función equivalente durante la congelación.

60 Además, se ha descubierto que puede influirse en la duración de la liberación del fármaco tras la aplicación subcutánea no enfriando los extruidos a temperatura ambiente directamente después de la extrusión, sino almacenándolos, por ejemplo, en una estufa de secado o incubadora durante un tiempo determinado a temperatura elevada. Para ello es preferente adecuada una duración en un intervalo de aproximadamente entre 0,5 a aproximadamente 5 horas. En ello, el almacenamiento opcional a temperatura elevada, también denominado etapa de atemperado, depende esencialmente del punto de fusión del al menos un lípido y corresponde, por ejemplo, al intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 °C, preferentemente de aproximadamente 55 a aproximadamente 75 °C, de manera particularmente preferente de aproximadamente 65 a 70 °C. Por supuesto, la temperatura de almacenamiento preferida siempre depende de la estabilidad a la temperatura del al menos un principio activo.

Asimismo, las formas de depósito preferidas pueden producirse mediante un proceso de redondeo, en particular mediante esferonización. En ello, el extruido cilíndrico se redondea ventajosamente para eliminar cualquier forma que pueda haberse originado durante la extrusión, como esquinas y bordes, que podrían afectar negativamente a las propiedades de aplicación. La esferonización también puede utilizarse para producir micropartículas que luego se administran por vía subcutánea y, por tanto, igualmente representan una forma de depósito biodegradable.

Ventajosamente, una forma de depósito presenta un recubrimiento homogéneo que consiste en al menos una capa aplicada sobre el núcleo y preferentemente limita la liberación inicial del principio activo de la forma de depósito y garantiza concentraciones terapéuticas del al menos un principio activo durante un período de tiempo sostenido. Un recubrimiento preferido presenta una mezcla de sustancias o una composición que se selecciona de entre al menos uno de los componentes a) a c) de la forma de depósito según la invención mencionados anteriormente y, por tanto, también puede configurarse, por ejemplo, sin ningún principio activo. Cuando el recubrimiento contiene un principio activo, su contenido puede ser el mismo o diferente del contenido de principio activo del núcleo. Sin embargo, en una forma de realización particularmente preferida, el recubrimiento está configurado sin ningún principio activo.

En principio, el peso adecuado de una forma de depósito extruida se encuentra dentro de un intervalo habitual para implantes subcutáneos. En ello, el peso de la forma de depósito extruida también depende del tiempo de aplicación deseado y/o del sitio de aplicación. Sin embargo, un peso preferido de una forma de depósito extruida está en el intervalo de 1 a 1000 mg, de manera particularmente preferentemente al menos es de aproximadamente 20 mg y/o como máximo de aproximadamente 180 mg, en particular al menos de aproximadamente 50 mg y/o como máximo de aproximadamente 150 mg, en particular preferentemente al menos de aproximadamente 80 mg y/o como máximo de aproximadamente 120 mg.

Una forma de depósito en el sentido de la invención puede configurarse como bastoncillo, esfera, cubo, elipsoide, cuboide, almohadilla, cilindro, comprimido, pella, plaqueta o briqueta.

Las formas de depósito según la invención tienen preferentemente un tamaño inyectable, pero si se desea, también pueden introducirse mediante una intervención quirúrgica en el sitio de administración. En ello, las formas de depósito preferidas tienen un diámetro al menos de 0,1 a 10 mm y una longitud al menos de 0,15 a 50 mm. En particular, las formas de depósito tienen un diámetro al menos de 0,15 a 7,5 mm y una longitud al menos de 0,2 a 45 mm, en particular preferentemente un diámetro al menos de 0,2 a 5 mm y una longitud al menos de 0,3 a 40 mm.

El término "diámetro" se refiere aquí a la mayor distancia ortogonal a un eje de rotación que conecta entre sí dos puntos en el borde del cuerpo en cuestión. Como eje de rotación se designa la línea recta alrededor de la cual puede girarse un cuerpo de revolución.

El término "longitud" se refiere a la parte del eje de rotación que se encuentra dentro del cuerpo de revolución.

La relación entre el diámetro y la longitud de las formas de depósito preferidas está ventajosamente en el intervalo de 1:30 a 10:1, preferentemente en el intervalo de 1:15 a 5:1, en particular preferentemente en el intervalo de 1:13 a 1:1.

Cuando las formas de depósito extruidas estén presentes como micropartículas, el diámetro de las partículas redondas o casi redondas puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μm , preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 μm , en particular preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 μm .

Como ya se ha explicado anteriormente, un procedimiento según la invención para producir la forma de depósito extruida comprende mezclar (a) el al menos un principio activo, (b) el al menos un compuesto de la clase de los polímeros orgánicos a base de ácido láctico y/o ácido glicólico y (c) el al menos un compuesto de la clase de los lípidos, con lo que se obtiene una mezcla en polvo homogénea.

Por mezcla en polvo en el sentido de la presente invención se entiende aquí una mezcla de varios componentes sólidos del tamaño adecuado, en donde los componentes pueden presentar partículas de un tamaño inferior a 1 nm. Además, una mezcla en polvo también puede contener partículas de un tamaño en el intervalo de 1 nm a 1 μm y/o partículas de un tamaño superior a 1 μm . Cuando al menos uno de los componentes por mezclar no está en forma sólida antes del mezclado, puede pasarse al estado sólido antes de preparar la mezcla en polvo, por ejemplo, mediante secado por pulverización o criodesecado.

En principio, para aplicar la forma de depósito extruida según la invención en el tejido subcutáneo pueden utilizarse todos los dispositivos de aplicación conocidos por el experto en la materia. Así, por ejemplo, las formas de depósito según la invención pueden administrarse mediante jeringas, cánulas, aplicadores e inyectores, en particular mediante aplicadores.

Finalmente, la presente invención se refiere también a un kit que comprende una forma de depósito extruida según la invención y un aplicador adecuado para la aplicación, con el que puede administrarse la forma de depósito por vía subcutánea. En ello, las formas de depósito extruidas según la invención no necesariamente tienen que esterilizarse antes de su incorporación en el aplicador, sino que también pueden someterse a un proceso de esterilización dentro del aplicador. Además, un aplicador tal es capaz de acomodar formas de depósito extruidas de diferentes longitudes. Por supuesto, aquí también pueden aplicarse formas de depósito que no sean cilíndricas, sino, por ejemplo, cuboides, redondas o similares.

En la práctica, un aplicador de este tipo presenta una aguja hueca para acomodar formas de depósito extruidas con las dimensiones expuestas anteriormente y una tapa protectora que debe retirarse antes de la aplicación y que puede volver a fijarse después del uso. De este modo se protege ventajosamente la forma de depósito extruida contra influencias externas que podrían afectar negativamente de alguna manera al uso preferido.

Otras características de la invención resultan de la siguiente descripción de ejemplos de formas de realización en combinación con las reivindicaciones y las figuras. Debe tenerse en cuenta que la invención no se limita a las formas de realización de los ejemplos de formas de realización descritos, sino que queda determinada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. En particular, las características individuales de formas de realización según la invención pueden implementarse en una combinación diferente a la de los ejemplos expuestos a continuación. En la siguiente explicación de algunos ejemplos de formas de realización de la invención se hace referencia a la figura adjunta. Esta muestra:

Figura 1: Perfiles de liberación de una forma de depósito que contiene octreotida según la invención (según el ejemplo 1, véase a continuación) en comparación con una forma de depósito que contiene octreotida no según la invención. Las formas de depósito tienen un diámetro de aproximadamente 2 mm. Línea continua (ejemplo según la invención): 33 % en peso de octreotida, 32 % en peso de polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico), 32 % en peso de poli(ácido láctico), 3 % en peso de triglicérido. Línea discontinua (ejemplo comparativo): 33 % en peso de octreotida; 33,5 % en peso de polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico), 33,5 % en peso de poli(ácido láctico).

Ejemplos

Ejemplo según la invención 1:

Para la producción de formas de depósito según la invención, se pesó una mezcla en polvo, que consistía en el 32 % en peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 32 % en peso de poli(ácido láctico) (Resomer® R202H, Evonik Industries, Alemania), el 3 % en peso de un triglicérido (Dynasan 118, IOI Oleo GmbH, Hamburgo, Alemania) y el 33 % en peso de liofilizado de octreotida (Bachem, Bubendorf, Suiza). Esta mezcla en polvo se mezcló homogéneamente mediante molienda criogénica (congelador/molino, C3 Prozess- und Analysentechnik GmbH, Haar cerca de Múnich, Alemania). La extrusión posterior se realizó mediante extrusión de material fundido con husillos contrarrotatorios (Mini CTW, Thermo Fisher Scientific GmbH, Karlsruhe, Alemania) a 85-92 °C y una velocidad de los husillos de 8 rpm (revoluciones por minuto). El diámetro del extruido se ajustó a 2,0 mm mediante una boquilla. La hebra extruida se cortó en extruidos de longitud adecuada (en el presente ejemplo, una longitud de 2 cm). Alternativamente, el extruido puede conformarse como micropartículas mediante esferonización.

Ejemplo según la invención 2:

La producción se llevó a cabo según el ejemplo 1, pero la composición de las formas de depósito según la invención se complementó con cloruro de calcio (Sigma Aldrich, Viena, Austria). La mezcla en polvo consistió en el 30 % en peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 30 % en peso de poli(ácido láctico) (Resomer® R202H, Evonik Industries, Alemania), el 3,5 % en peso de un triglicérido (Dynasan 118, IOI Oleo GmbH, Hamburgo, Alemania), el 3,5 % en peso de cloruro de calcio y el 33 % en peso de liofilizado de octreotida.

Ejemplo según la invención 3:

La producción se llevó a cabo según el ejemplo 1, pero la composición de las formas de depósito según la invención se complementó con trehalosa (Sigma Aldrich, Viena, Austria). La mezcla en polvo consistió en el 30 % en peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 30 % en peso de poli(ácido láctico) (Resomer® R202H, Evonik Industries, Alemania), el 3,5 % en peso de un triglicérido (Dynasan 118, IOI Oleo GmbH, Hamburgo, Alemania), el 3,5 % en peso de trehalosa y el 33 % en peso de liofilizado de octreotida.

Ejemplo según la invención 4:

Para la producción de formas de depósito según la invención, se preparó una mezcla en polvo del 57 % en

peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 10 % en peso de dibehenato de glicerol (Compritol 888 ATO, Gattefosse) y el 33 % en peso de liofilizado de octreotida. Los componentes de esta mezcla en polvo se mezclaron homogéneamente mediante molienda criogénica (congelador/molino, C3 Prozess- und Analysentechnik GmbH, Haar cerca de Múnich, Alemania). La extrusión posterior se llevó a cabo mediante extrusión de material fundido con husillos corrotatorios (Mini CTW, Thermo Fisher Scientific GmbH, Karlsruhe, Alemania) a 83-90 °C y una velocidad de los husillos de 8 rpm.

Ejemplo según la invención 5:

Para la producción de formas de depósito según la invención, se procesó una mezcla en polvo del 28,5 % en peso de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG502H, Evonik Industries, Alemania), el 28,5 % en peso de poli(ácido láctico) (Resomer® R203H, Evonik Industries, Alemania), el 3 % en peso de un triglicérido (Dynasan 118, IOI Oleo GmbH, Hamburgo, Alemania) y el 40 % en peso de lanreotida mediante molienda criogénica para obtener una mezcla homogénea. Para investigar la liberación de los principios activos, se pesaron primero individualmente ejemplos de formas de depósito según la invención de la forma y el tamaño apropiados (por ejemplo, cortadas en cilindros de 1,5 a 2 cm de longitud y un diámetro de 1,8 mm).

Ejemplo según la invención 6:

Para la producción de formas de depósito según la invención, se pesó una mezcla en polvo, que consistía en el 38 % en peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 26 % en peso de poli(ácido láctico) (Resomer® R202H, Evonik Industries, Alemania), el 3 % en peso de un triglicérido (Dynasan 118, IOI Oleo GmbH, Hamburgo, Alemania) y el 33 % en peso de liofilizado de octreotida (Bachem, Bubendorf, Suiza). Esta mezcla en polvo se mezcló homogéneamente mediante molienda criogénica (congelador/molino, C3 Prozess- und Analysentechnik GmbH, Haar cerca de Múnich, Alemania). La coextrusión posterior se realizó mediante una boquilla para dos materiales, en donde además de la mezcla en polvo propiamente dicha, se extruyó con una segunda extrusora de idéntica construcción (Mini CTW, Thermo Fisher Scientific GmbH, Karlsruhe, Alemania) un recubrimiento homogéneo de polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) al 100 % en peso (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania). El diámetro del núcleo extruido se ajustó a 2,0 mm y el espesor del recubrimiento se ajustó a 0,1 mm mediante la boquilla para dos materiales. A continuación, la hebra extruida se cortó en extruidos de longitud adecuada.

Ejemplo comparativo:

Para la producción de una forma de depósito, que sirviera como ejemplo comparativo, se preparó una mezcla en polvo que consistía en el 33,5 % en peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 33,5 % en peso de poli(ácido láctico) (Resomer® R202H, Evonik Industries, Alemania) y el 33 % de liofilizado de octreotida (Bachem, Bubendorf, Suiza). Esta mezcla en polvo se mezcló homogéneamente mediante molienda criogénica (congelador/molino, C3 Prozess- und Analysentechnik GmbH, Haar cerca de Múnich, Alemania).

La extrusión posterior se realizó mediante extrusión de material fundido con husillos contrarrotatorios (Mini CTW, Thermo Fisher Scientific GmbH, Karlsruhe, Alemania) a 85-92 °C y una velocidad de los husillos de 5-15 rpm (revoluciones por minuto). El diámetro del extruido se ajustó a 2,0 mm mediante una boquilla. La hebra extruida se cortó en extruidos de longitud adecuada (en el presente ejemplo, una longitud de 2,0 cm).

Determinación de la liberación del principio activo de las formas de depósito *in vitro* (ejemplos 1 a 6 y ejemplo comparativo):

Para investigar la liberación del principio activo de las formas de depósito *in vitro*, las formas de depósito (según los ejemplos 1-6) se colocaron en celdas de liberación y se mezclaron con 50 ml de medio de liberación (hidrogenofosfato de disodio, pH 7,4). A continuación, las formas de depósito se transfirieron a un agitador de incubación (IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Alemania) a 37 °C durante el tiempo de aplicación deseado.

En los puntos de muestreo respectivos, se tomó aproximadamente 1 ml de solución de muestra con una pipeta desechable y se puso directamente en un vial de HPLC. Después de cada punto de muestreo, el medio de liberación se reemplazó por completo.

Ejemplo según la invención 7:

Para la producción de formas de depósito según la invención, se pesó una mezcla en polvo, que consistía en el 42 % en peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 42 % en peso de poli(ácido láctico) (Resomer® R202H, Evonik Industries, Alemania), el 5,5 % en peso de un triglicérido (Dynasan 118, IOI Oleo GmbH, Hamburgo, Alemania), el 10 % en peso de ARNm (ARNm de EGFP CleanCap®, TriLink Biotechnologies, Inc. EE. UU.) y el 0,5 % en peso de lipasa de triacilglicerol de *Pseudomonas* sp., Merck KGaA, Darmstadt). La extrusión posterior se realizó mediante extrusión de

material fundido con husillos corrotatorios (miniextrusora ZE-5, Three-Tec GmbH, Birnen, Suiza) a 85-90 °C y una velocidad de los husillos de 10 rpm (revoluciones por minuto). El diámetro del extruido se ajustó a 0,5 mm mediante una boquilla. La hebra extruida se cortó en extruidos de longitud adecuada (en el presente ejemplo, una longitud de 0,5 cm).

El control de la expresión (detección de la actividad de GFP) se realizó con el sistema de ensayo de GFP (Arbor Assays LLC, EE. UU.). El procedimiento se lleva a cabo según el protocolo: la forma de depósito según la invención se añade a un cultivo de células humanas. La liberación de la forma de depósito y la actividad de la proteína codificada se detectaron mediante el ensayo de fluorescencia. Tras su excitación con luz de una longitud de onda de 395 nm, las células que habían absorbido el ARNm y expresado el gen GFP emitieron una luz medible con una longitud de onda de 509 nm. En los cultivos de células que habían recibido un control negativo (sin ARNm) no pudo medirse ninguna fluorescencia sustancial.

Ejemplo según la invención 8:

La producción se llevó a cabo según el ejemplo 1, pero la composición de las formas de depósito según la invención se complementó con dibehenato de glicerol. La mezcla en polvo consistió en el 40 % en peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 40 % en peso de poli(ácido láctico) (Resomer® R202H, Evonik Industries, Alemania), el 5 % en peso de un triglicérido (Dynasan 118, IOI Oleo GmbH, Hamburgo, Alemania), el 4,5 % en peso de dibehenato de glicerol (Compritol 888 ATO, Gattefosse), el 10 % en peso de ARNm (ARNm de EGFP CleanCap®, TriLink Biotechnologies, Inc. EE. UU.) y el 0,5 % en peso de lipasa (lipasa de triacilglicerol de *Pseudomonas* sp., Merck KGaA, Darmstadt). El control de la expresión se realizó de forma análoga al ejemplo 7.

Ejemplo según la invención 9:

Para la producción de formas de depósito según la invención, se pesó una mezcla en polvo, que consistía en el 74,5 % en peso de un polímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (Resomer® RG752H, Evonik Industries, Alemania), el 15 % en peso de un triglicérido (Dynasan 118, IOI Oleo GmbH, Hamburgo, Alemania), el 10 % en peso de ARNm (ARNm de FLuc CleanCap®, TriLink Biotechnologies, Inc. EE. UU.) y el 0,5 % en peso de lipasa (lipasa de triacilglicerol de *Pseudomonas* sp., Merck KGaA, Darmstadt). Esta mezcla en polvo se mezcló homogéneamente mediante molienda criogénica (congelador/molino, C3 Prozess- und Analysentechnik GmbH, Haar cerca de Múnich, Alemania). La extrusión posterior se realizó mediante extrusión de material fundido con husillos corrotatorios (miniextrusora ZE-5, Three-Tec GmbH, Birnen, Suiza) a 83-92 °C y una velocidad de los husillos de 10 rpm.

El control de la expresión (detección de la actividad de la luciferasa) se realizó con el sistema de ensayo de luciferasa E1500 (Promega Corporation, EE. UU.). El procedimiento se lleva a cabo según el protocolo: la forma de depósito según la invención se añadió a un cultivo de células humanas. La liberación de la forma de depósito y la actividad de la proteína codificada se detectaron mediante el ensayo de la luciferasa. Al añadir el sustrato (luciferina), las células que habían absorbido el ARNm y expresado la enzima luciferasa emitieron una luz medible. En los cultivos de células que habían recibido un control negativo (sin ARNm), no pudo medirse ninguna luminiscencia sustancial.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de depósito extruida, en particular para la liberación sostenida de principios activos, que comprende

(a) al menos un principio activo,

(b) al menos un compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables a base de ácido láctico y/o ácido glicólico, y

(c) al menos un segundo compuesto de la clase de los lípidos, y

(d) en donde b) y c) comprenden preferentemente al menos el 50 % en peso del peso seco de la forma de depósito,

en donde la relación entre el al menos un compuesto de la clase de los polímeros orgánicos biodegradables y el segundo compuesto de la clase de los lípidos es como máximo de aproximadamente 25:1 y/o al menos de aproximadamente 5:1,

en donde el punto de fusión del al menos un compuesto de la clase de los lípidos es al menos de aproximadamente 60 °C y/o como máximo de aproximadamente 80 °C

y

en donde la forma de depósito extruida presenta una longitud al menos de 0,1 cm y/o como máximo de 5 cm.

2. Forma de depósito extruida según la reivindicación 1, en donde el polímero biodegradable a base de ácido láctico y/o ácido glicólico se selecciona de entre poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(glicolida), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), poli(L-lactida-co-glicolida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(mesolactida), poli(D,L-lactida-co-carbonato de trimetileno), poli(L-lactida-co-mesolactida), poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(D,L-lactida-co-mesolactida), poli(D,L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(mesolactida-co-glicolida), poli(mesolactida-co-carbonato de trimetileno), poli(mesolactida-co-ε-caprolactona), poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), poli(glicolida-co-ε-caprolactona) y/o poli(glicolida-co-caprolactona).

3. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un compuesto de la clase de los lípidos, se selecciona preferentemente de entre las grasas sólidas, de manera particularmente preferente de entre mono, di y/o triglicéridos y sales y derivados de los mismos.

4. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un compuesto de la clase de los lípidos se selecciona de entre esterificaciones de glicerol con ácidos grasos saturados y/o insaturados con una longitud de 5 a 26 átomos de carbono.

5. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de depósito extruida comprende además uno o más excipientes que se seleccionan de la clase de las enzimas, preferentemente de entre lipasas; óxidos de polietileno como, por ejemplo, polietilenglicol; sales con iones metálicos divalentes, preferentemente cloruro de calcio; disacáridos, preferentemente trehalosa; oligosacáridos, preferentemente ciclodextrinas; polisacáridos, preferentemente celulosa.

6. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un principio activo se selecciona de la clase de las hormonas peptídicas, preferentemente de entre octreotida, pasireotida, lanreotida y/o valpreotida, en particular octreotida, de la clase de las hormonas del crecimiento, preferentemente somatotropina y/o eritropoyetina, de la clase de los inhibidores de VEGF, preferentemente bevacizumab y/o ranibizumab, de la clase de los antidiabéticos, preferentemente exenatida; de la clase de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (análogos de GnRH), preferentemente goserelina y/o leuporelina, de la clase de los antirreumáticos, preferentemente infliximab y/o etanercept, de la clase de los agentes terapéuticos contra el cáncer de mama, preferentemente trastuzumab, de la clase de los agentes terapéuticos contra la esclerosis múltiple (EM), preferentemente natalizumab, de la clase los antagonistas del receptor 1 de la muerte celular programada (PD-1), preferentemente de pembrolizumab, de la clase de los medicamentos proteicos contra la hemoglobulinuria paroxística nocturna, preferentemente eculizumab, de la clase de los neurolépticos, preferentemente risperidona.

7. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un principio activo se selecciona de entre ácidos nucleicos, preferentemente de la clase del ADN, ADN plasmídico, complejos catiónicos de ADN y/o ARN, ARNpi, ARNm, de manera particularmente preferente de entre ARN, ARNpi y/o ARNm, en particular de entre ARN autorreplicante y/o ARNm.

8. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de depósito

extruida presenta un recubrimiento homogéneo del núcleo que presenta una composición homogénea de los componentes según las reivindicaciones 1 a), b) y/o c).

- 5 9. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de depósito extruida presenta una relación entre diámetro y longitud al menos de aproximadamente 1:30 y/o como máximo de aproximadamente 10:1, preferentemente una relación entre diámetro y longitud al menos de aproximadamente 1:15 y/o como máximo de aproximadamente 5:1.
- 10 10. Procedimiento para la producción de una forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:
 - (i) proporcionar una mezcla preferentemente homogénea según una de las reivindicaciones 1 a 9,
 - 15 (ii) extruir el núcleo, en particular mediante extrusión de material fundido, a una temperatura por encima de la temperatura de fusión del al menos un lípido,
 - (iii) opcionalmente, aplicar una mezcla o composición de recubrimiento sobre el extruido obtenido anteriormente, preferentemente de manera simultánea con la etapa (ii),
 - 20 (iv) cortar el extruido en piezas del tamaño adecuado,
 - (v) opcionalmente, redondear las piezas, en particular mediante esferonización,
 - 25 (vi) opcionalmente, realizar un proceso de esterilización y/o envasado de la forma de depósito.
11. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la forma de depósito extruida puede obtenerse por un método según la reivindicación 10.
- 30 12. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la liberación *in vitro* de la hormona peptídica preferida, en particular octreotida, es al menos de aproximadamente el 20 % en peso después de 7 días y/o es al menos de aproximadamente el 60 % en peso después de 28 días.
13. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores 1 a 9 y 11 a 12, para uso médico, veterinario o cosmético.
- 35 14. Forma de depósito extruida según una de las reivindicaciones anteriores 1 a 9 y 11 a 13, para su uso en el tratamiento de la acromegalia; de síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (funcionalmente activos) como, por ejemplo, carcinoides con características del síndrome carcinoide; tumores neuroendocrinos avanzados; adenomas hipofisarios secretores de las hormonas estimulantes del tiroides (TSH); para la vacunación y/o el tratamiento del cáncer; para el tratamiento de la expresión no funcional de proteínas y/o enzimas; para el tratamiento de la degeneración macular y/o el glaucoma, para enfermedades oculares relacionadas con la diabetes, así como para enfermedades oculares relacionadas con el cáncer.
- 40

DIBUJOS

Figura 1

