

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 550**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08864457 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2240167**

54 Título: **Dispositivos extruidos con forma de varilla para la liberación controlada de sustancias biológicas a humanos y animales**

30 Prioridad:

21.12.2007 EP 07123958

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

05.02.2014

73 Titular/es:

**LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT (100.0%)
GESCHWISTER-SCHOLL-PLATZ 1
80539 MÜNCHEN, DE**

72 Inventor/es:

**WINTER, GERHARD y
SCHULZE, SANDRA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 441 550 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

Dispositivos extruidos con forma de varilla para la liberación controlada de sustancias biológicas a humanos y animales

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un dispositivo extruido con forma de varilla que comprende al menos una sustancia biológica y una composición lipídica que comprende un lípido o componente lipídico de elevado punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión. El dispositivo extruido con forma de varilla según la presente invención puede obtenerse mediante extrusión de una preparación que comprende la composición lipídica y la al menos una sustancia biológica, siendo extruida la preparación a una temperatura que es igual o superior al
10 punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, pero inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de elevado punto de fusión. Dicho dispositivo extruido con forma de varilla es capaz de liberar de forma continua y homogénea la sustancia biológica en el cuerpo de un animal o un humano, a la vez que mantiene la actividad biológica de la sustancia biológica y puede usarse, por ejemplo, como un implante.

Antecedentes de la invención

- 15 En comparación con los fármacos de bajo peso molecular, la mayor selectividad de sustancias biológicas tales como proteínas, polipéptidos, ácidos nucleicos o partículas de tipo vírico, o similares, a menudo permite un mejor tratamiento de enfermedades graves, crónicas y que amenazan la vida, tales como cáncer, artritis reumatoide, hepatitis y otras. Sin embargo, debido a su estructura macromolecular tridimensional frágil, las sustancias biológicas a menudo son susceptibles a una variedad de mecanismos de degradación química o física y generalmente
20 requieren ser administradas parenteralmente para una administración sistémica. Por tanto, el desarrollo de formulaciones adecuadas en las que se mantenga la estructura nativa y la actividad de las sustancias biológicas durante la preparación, la distribución, el transporte y el almacenamiento a largo plazo, se ha convertido en uno de los mayores retos.

- 25 Debido a la baja fecha de caducidad de las sustancias biológicas sensibles tras administración parenteral, la aplicación parenteral mediante inyección o infusión de, por ejemplo, fármacos proteínicos o peptídicos en disolución no es practicable en todos los casos ni es conveniente para la mayoría de los pacientes. Por tanto, existía una fuerte necesidad en el campo técnico por desarrollar rutas parenterales alternativas para la administración de sustancias biológicas.

- 30 Para solventar el problema de múltiples inyecciones repetidas, potencialmente aplicadas en intervalos bastante cortos, que se asocia a una mala aceptación por parte del paciente, efectos secundarios u hospitalización con costes asociados, nació la idea de depósitos parenterales. Dichos depósitos pueden administrarse en el cuerpo en diferentes sitios con el objetivo de liberar las sustancias biológicas a lo largo de un periodo de tiempo extendido. Se consideraron muchos puntos de aplicación para la administración y programas temporales de liberación, dependiendo de la indicación tratada, de la farmacocinética del fármaco, su dosis y muchos otros factores. Así, en la
35 técnica anterior se investigó y se describió una variedad de sistemas de depósito parenteral y se describen.

- Se han sugerido varios sistemas, como microesferas, liposomas, así como implantes sólidos y de formación *in situ*, como tecnologías de administración para sustancias biológicas [Gombotz, W. R. y Pettit, D. K., Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery, *Bioconjug Chem.* 6: 332-351 (1995); Schwendeman, S. P., Recent Advances in the stabilization of proteins encapsulated in injectable PLGA delivery systems, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems.* 19: 73-98 (2002); van de, Weert M., Hennink, W. E., y Jiskoot, W., Protein instability in poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles, *Pharmaceutical research.* 17: 1159-1167 (2000)]. Entre la pléyade de polímeros sintéticos y naturales investigados, los poli(α -hidroxi ésteres) biodegradables y en particular el poli(ácido láctico), PLA, y poli(ácido láctico-co-glicólico), PLGA, encontraron el uso más extendido. Dichos sistemas poliméricos fueron desarrollados debido al hecho de que la variedad de polímeros imaginables permite teóricamente
40 infinitas variaciones en solubilidad e hidrofobicidad, propiedades mecánicas, difusividad y otros factores. Sin embargo, el único producto PLGA-proteína fue retirado del mercado pocos años después de su lanzamiento, debido a una aparente falta de éxito, es decir, aceptación por parte de los pacientes, doctores y debido a elevados costes de fabricación [nota de prensa de Genentech, 1 de junio de 2004. Web. 4-6-0004. Tipo de referencia: Cita Electrónica].

- 50 Los parámetros que definen la aceptación y la seguridad de sistemas de depósito parenteral son una excelente aplicabilidad y tolerabilidad (ausencia de dolor durante la aplicación y después de la misma), ausencia de toxicidad, biodegradabilidad, estabilidad del fármaco y del producto, retardo suficientemente largo o, en otras palabras, una cinética de liberación que se ajuste bien al esquema de dosis deseado, y liberación de sustancia biológica pura no degradada. Aparentemente, los sistemas de depósito parenteral desarrollados hasta el momento no han alcanzado
55 los criterios establecidos por los organismos reguladores y/o los requisitos del mercado. Un conjunto adicional de criterios que es importante para el fabricante de dichos sistemas son los costes de fabricación, la escalabilidad de los procesos de producción hasta tamaño comercial y la versatilidad de la plataforma tecnológica para ser aplicable para una amplia variedad de usos.

Según se fueron haciendo obvias las restricciones de los sistemas de depósito parenteral basados en polímeros, se investigó otro grupo de sistemas de depósito basado en materiales lipídicos. Los lípidos son excelentemente biocompatibles, lo que ha sido demostrado en estudios con animales. Debido a su origen natural, no son tóxicos y son degradables en ácidos grasos, glicerol, alcoholes, etc. y finalmente son metabolizados en los ciclos metabólicos fisiológicos de los mamíferos. Además, los lípidos son por definición bastante hidrofóbicos y normalmente la difusión de agua en sistemas lipídicos es baja. Al contrario que los sistemas poliméricos (como el PLGA) los sistemas lipídicos muestran por tanto un comportamiento diferente respecto al hinchamiento, la degradación y la liberación, lo que es ventajoso para fármacos proteicos y su liberación. En general, los sistemas lipídicos no son hinchables o sólo lo son en pequeña medida debido a su lipofilia inherente. Además, los lípidos se encuentran disponibles en un rango bastante amplio de propiedades fisicoquímicas y por ello permiten el ajuste de las propiedades de la formulación, una vez que se ha establecido una plataforma de sistema. Los lípidos pueden fundirse y formarse en condiciones de temperatura moderada, lo que puede permitir la producción de sistemas cargados con proteínas sin muchos efectos negativos debidos a la temperatura sobre dichos fármacos. En una instalación específica de dichos procesos de producción los lípidos pueden ser procesados sin disolventes orgánicos cuando se producen formas de vehículo farmacéutico, lo cual tiene importancia al considerar la sensibilidad de determinadas sustancias biológicas frente a disolventes orgánicos.

Aunque los sistemas lipídicos parecen beneficios sobre otras alternativas, el uso de dichos sistemas según el estado del arte todavía deja importantes desventajas y problemas abiertos sin resolver. El concepto sigue estando principalmente en la fase de investigación y no ha alcanzado estudios de mercado o estudios clínicos próximos al mercado para el tratamiento de enfermedades humanas. A menudo la cinética de liberación sigue sin convencer, algunos procesos de fabricación son complicados y por tanto no son eficientes económicamente ni escalables, algunos otros procesos también siguen usando disolventes. La estabilidad de determinadas sustancias biológicas, tales como las proteínas, en determinadas formulaciones es insuficiente y en muchos casos no se dispone de datos de estabilidad.

Los sistemas de depósito parenteral para sustancias biológicas que se basan en lípidos pueden dividirse en formas de vehículo sólido tales como macropartículas, implantes sólidos, sistemas oleaginosos y sistemas basados en bicapas lipídicas tales como liposomas y geles de fase cúbica.

Las micropartículas proporcionan la oportunidad de aplicar sistemas de depósito basados en lípidos a través de una suspensión acuosa que puede ser reconstituida inmediatamente antes de la aplicación suspendiendo las partículas lipídicas secas preformadas en un fluido de reconstitución acuoso. Dichas suspensiones pueden tener la ventaja virtual de que proporcionan comodidad para la aplicación a través de una aguja Gauge fina y larga. Esto implica la necesidad de controlar y limitar el tamaño y la distribución de tamaños de las micropartículas de la suspensión muy estrechamente en el rango de los micrómetros. Además, las micropartículas, básicamente por razones geométricas, proporcionan un modelo de liberación global menos sostenido en comparación con respecto a las formas de vehículo sólido debido al hecho de que la relación de superficie a volumen y la ruta de difusión son, por supuesto, mucho más desfavorables en micropartículas que en formas de vehículo sólidas con un tamaño en el rango de los mm en lugar de en el rango de los micrómetros. Además, la versatilidad de formas y tamaños de las formas de vehículo sólidas permite el ajuste de las tasas de liberación de fármaco y adquieren, cuando son implantados, la posibilidad de una extracción quirúrgica, si eventos adversos obligan a una interrupción de la terapia.

Por lo tanto, a partir de muchos sistemas de depósito basados en lípidos potencialmente aplicables, la forma de vehículo sólido, típicamente descritos como implantes sólidos, tiene muchas ventajas sobre otros sistemas basados en lípidos. Las formas de vehículo sólidas pueden imaginarse en cualquier tamaño y forma y presentar la ventaja de generalmente una elevada estabilidad durante el almacenamiento, especialmente en comparación con formas de vehículo líquidas, es decir suspensiones de sustancias biológicas en lípidos.

Se han publicado varias formulaciones y procesos que describen sistemas de depósito basados en lípidos. Los sistemas de implantes lipídicos sólidos se preparan principalmente mediante compresión de mezclas de lípidos. La alta compresibilidad de los lípidos permite la formación de matrices sólidas mediante una compresión tradicional en condiciones moderadas. Por tanto, varios autores usaron esta técnica para demostrar la adecuabilidad de los lípidos como vehículos para sustancias farmacéuticas. Sin embargo, todos estos métodos se basaron en un método de fabricación a escala de laboratorio con la ayuda de equipamiento de fabricación doméstica. De momento, no se han realizado intentos de preparar sistemas de administración basados en lípidos para sustancias biológicas con técnicas escalables, tales como la extrusión.

A continuación, se nombrarán y comentarán algunas referencias importantes en el campo de la técnica. Sin embargo, todos los sistemas propuestos no cumplen las expectativas de formas de vehículo estables y sólidas basadas en lípidos aplicables parenteralmente con buenas propiedades de liberación sostenida para sustancias biológicas y un proceso de producción barato, fácil de usar y escalable.

La solicitud de patente WO 03/049719 A2 describe sistemas de vehículo para estabilizar y liberar controladamente sustancias activas, siendo producido el sistema de vehículo mediante fusión completa de lípidos, dispersión de sustancias activas en dichas fusiones y extrusión de la composición. Sin embargo, las temperaturas requeridas necesarias para la producción de dichos sistemas de vehículo son altamente indeseables en relación tanto a la

estabilidad de las sustancias biológicas como a la re-cristalización de la matriz lipídica tras enfriarse. Lo último puede suceder de un modo no controlado, conduciendo a modificaciones no deseadas de los lípidos y con ello a una liberación insuficientemente controlada.

5 La solicitud de patente EP 0 523 330 A1 se refiere a un dispositivo implantable para administración parenteral de una cantidad esencialmente uniforme y continua de proteína, péptido o polipéptido biológicamente activos a lo largo de un periodo de tiempo extendido. Sin embargo, solo se describe un implante laminado formado específicamente, en el que la indentación actúa como un pasaje para la liberación del fármaco. Dicha forma geométrica especial es difícil y cara de producir y desviaciones pequeñas respecto a la forma deseada conducen a grandes desviaciones en la cinética de liberación necesaria. Además, se sugiere producir los implantes mediante secado por pulverización, lo que requeriría cargar un polímero orgánico con la sustancia biológica.

10 La patente de EE.UU. n° 5.750.100 se refiere a preparaciones farmacéuticas parenterales para proteínas que comprenden un diéster de poliglicerol de un ácido graso saturado que tiene aproximadamente de 16 a 30 átomos de carbono. Sin embargo, dichos derivados lipídicos no son deseables para su lipofilicidad comprometida, es decir, un mayor grado de hinchamiento y captación de agua durante la liberación dentro de sistemas acuosos. Además, se sugiere disolver el polipéptido fisiológicamente activo en el diéster fundido durante el procedimiento de fabricación que es altamente indeseable en relación tanto a la estabilidad de las sustancias biológicas como a la re-cristalización de la matriz lipídica tras enfriar.

15 La solicitud de patente WO 2005/123138 A1 se refiere a una composición farmacéutica en forma de un pellet que comprende sustancias farmacéuticamente activas, uno o más lípidos, uno o más excipientes hidrofílicos y uno o más agentes aglomerantes insolubles en agua, preparándose el pellet sin fundir los lípidos. Sin embargo, con dichas composiciones solo se alcanza un uso oral y una liberación casi lineal a lo largo de menos de 8 horas. La aplicación parenteral no es considerada.

20 La solicitud de patente WO 00/01416 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas para administración oral que comprenden al menos un ingrediente activo y una cera de bajo punto de fusión. Sin embargo, solo se considera el uso oral de dichas composiciones en forma de cápsulas, ya que se alcanza una absorción del fármaco mejorada con ese medio, es decir la intención de esta referencia no es retardar sino lo contrario, una liberación rápida favorable dirigida a una elevada biodisponibilidad oral. La aplicación parenteral no se considera.

25 La solicitud de patente WO 93/10758 A1 describe una composición para la liberación sostenida de un agente terapéutico biológicamente activo en el que la matriz de la composición de liberación sostenida está compuesta por una matriz vítrea de carbohidrato amorfo que comprende un carbohidrato adecuado y un agente que retarda la cristalización del carbohidrato, y un agente terapéutico biológicamente activo, tal como polipéptidos biológicamente activos, antibióticos y vitaminas, y una cera sólida insoluble en agua dispersa por toda la matriz. Sin embargo, las temperaturas requeridas son altamente indeseables en relación a la estabilidad de la sustancia tras enfriamiento. Además, se describe una composición de matriz diferente que ya no está dominada por las propiedades de los lípidos usados.

30 La patente de EE.UU. n° 5.380.535 se refiere a una composición masticable no acuosa para administración oral de fármacos difíciles de tragar, conteniendo la composición el fármaco íntimamente dispersado o disuelto en un lípido que es sólido a temperatura ambiente. Sin embargo, la aplicación parenteral no se considera.

35 La patente de EE.UU. n° 4.483.847 se ocupa de un proceso para la producción de composiciones farmacéuticas con una liberación retardada de material activo. Durante el proceso, se prepara una mezcla en polvo del material activo, de los componentes lipídicos, así como de materiales de relleno convencionales y materiales desintegrantes o agentes de hinchamiento como componentes que controlan la liberación. Tras comprimir la mezcla en polvo, la masa resultante se granula y los granulados se pueden comprimir para producir comprimidos. Los dispositivos extruidos con forma de varilla para la administración sostenida de sustancias biológicas no se considera.

40 La solicitud de patente WO 2005/102284 describe un implante para administración sostenida, que se puede obtener recubriendo un fármaco proteínico con un polímero hidrofílico, mezclando la proteína sólida recubierta con un lípido y comprimiendo o extruyendo la mezcla. El lípido es sólido a temperatura ambiente y se selecciona entre ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, ésteres de ácido graso de sorbitán, fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol, ceras. También hay un estabilizante de proteína lipídico seleccionado entre azúcares, polioles, tensioactivos.

45 La solicitud de patente WO 2004/011054 se refiere a una composición de depósito que comprende una matriz polimérica que comprende una pluralidad de polímeros lipídicos y un agente beneficioso tal como una proteína. La pluralidad de polímeros comprende un primer polímero de bajo peso molecular (LMW), un segundo polímero de alto peso molecular (HMW) y un tercer polímero de peso molecular medio (MMW).

50 La solicitud de patente WO 02/00137 describe un vehículo o sistema de administración biodegradable que comprende un polímero lipídico biodegradable, un plastificante lipídico tal como estearato de di- y tri-glicerilo, palmitoestearato de glicerilo y una sustancia biológicamente activa tal como una proteína.

5 Considerando las limitaciones de los vehículos convencionales de fármacos tales como liposomas, emulsiones lipídicas, Nanopartículas y microsferas como se han esbozado anteriormente, existe una demanda obvia de un sistema vehículo alternativo para la administración controlada de sustancias biológicas, para evitar las desventajas de los sistemas tradicionales particularmente en relación a la preparación, estabilidad, toxicidad y modificación de la biodistribución.

Sumario de la invención

10 La presente invención introduce un nuevo tipo de sistema vehículo que se caracteriza por dispositivos extruidos con forma de varilla que comprenden al menos un 50% en peso de una composición lipídica y al menos una sustancia biológica, comprendiendo la composición lipídica un lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, que son extruidos a una temperatura que es igual o superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, pero superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión en una extrusora de tipo tornillo. Dichos vehículos proporcionan la posibilidad de administración controlada de sustancias biológicas tales como fármacos proteínicos u otros materiales biológicos principalmente mediante una ruta de administración parenteral.

15 La invención aquí presentada cumple los siguientes requisitos de un modo excelente, mientras que otros sistemas de vehículos conocidos en bibliografía no cumplen al menos uno, y generalmente más de uno de los parámetros:

- Excelente biocompatibilidad de los dispositivos extruidos y los materiales del dispositivo.
- Poca o ninguna agregación y desintegración de sustancias biológicas que se produzcan durante la incorporación y almacenamiento en una matriz lipídica.
- 20 • Poca o ninguna agregación y desintegración de sustancias biológicas durante la liberación desde los dispositivos extruidos con forma de varilla según la invención.
- Cinética de liberación sostenida y continua, preferiblemente cercana a orden cero, con una descarga inicial baja aceptable.
- Duración de la liberación en el rango de más de una semana, preferiblemente de más de dos semanas.
- 25 • Proceso de fabricación fácil, barato y reproducible, que puede ser escalado a dimensiones comerciales.
- Buenas propiedades mecánicas, tales como elevada resistencia a rotura, de los dispositivos de la invención, lo que permite una manipulación e implantación conveniente.
- Buena estabilidad durante el almacenamiento.
- Distribución de sustancia biológica muy homogénea por todo el dispositivo extruido con forma de varilla.

30 Además, la preparación de dispositivos extruidos con forma de varilla según la invención puede evitar el empleo de cualesquier aditivos toxicológicamente activos tales como disolventes orgánicos o monómeros tóxicos, y puede realizarse mediante técnicas de manejo fácil, tal como la extrusión.

Los dispositivos extruidos con forma de varilla según la invención se pueden usar en los siguientes campos de aplicación:

- a) como un sistema de administración parenteral con una biodistribución sostenida para sustancias biológicas;
- b) como un sistema de administración para administración nasal, pulmonar, rectal, vaginal, dérmico y/o bucal en humanos y animales;
- c) como un sistema de administración para la administración subcutánea en humanos y animales;
- 40 d) como un sistema de administración para uso en aplicaciones agrícolas u otras situaciones de liberación *in vitro* en las que las sustancias biológicas deban ser liberadas de forma sostenida en el tiempo;
- e) como un sistema de administración que permite la liberación modulada dependientemente de la temperatura de la sustancia biológica en el sitio de acción (las variaciones de temperatura se pueden ajustar mediante un tratamiento térmico separado o en combinación con determinadas enfermedades (tales como reacciones inflamatorias) o tratamientos (tal como terapia con láser)).

45 Básicamente, los requisitos se alcanzan a través del siguiente proceso y dispositivos:

La presente invención se refiere a un dispositivo extruido con forma de varilla para la liberación sostenida de sustancias biológicas, que se obtiene mediante un proceso que comprende

- 5 (a) proporcionar una preparación que comprende al menos un 50% en peso de una composición lipídica y al menos una sustancia biológica, comprendiendo la composición lipídica un lípido o componente lipídico de elevado punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, en donde el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión es inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión;
- (b) extruir la preparación de (a) a una temperatura, que es igual o superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión pero inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión, en un extrusor de tipo tornillo; y
- (c) obtener el dispositivo extruido con forma de varilla a partir del extrudato de (b).
- 10 En una realización preferida de la invención, la composición lipídica se selecciona de tal modo que sea sólida a temperatura ambiente. Preferiblemente, la relación másica entre el lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y el lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión en la composición lipídica está entre 10:1 y 1:10, más preferiblemente entre 10:1 y 1:1, incluso más preferiblemente entre 8:1 y 2:1, y lo más preferiblemente entre 5:1 y 2:1.
- 15 En una realización preferida de la invención, los lípidos o componentes lipídicos se seleccionan de tal modo que el punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión es al menos 20°C, preferiblemente al menos 25°C, más preferiblemente al menos 30°C y lo más preferiblemente al menos 35°C superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión. Preferiblemente, el punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión está por encima de 50°C, más preferiblemente por encima de 60°C, incluso más preferiblemente por encima de 65°C e incluso más preferiblemente por encima de 70°C. Preferiblemente, el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión está por debajo de 50°C, más preferiblemente por debajo de 45°C, incluso más preferiblemente por debajo de 40°C y lo más preferiblemente por debajo de 37°C. También se prefiere que el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión esté por encima de 20°C.
- 20 Tanto el lípido o componente lipídico de alto punto de fusión como el lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión pueden seleccionarse, p. ej., entre la clase de mono-, di- y/o tri-glicéridos de ácidos grasos, y las sales y derivados de los mismos.
- 25 La al menos una sustancia biológica se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en proteínas, polipéptidos, péptidos y ácidos nucleicos, y las sales y derivados de los mismos. La al menos una sustancia biológica también puede ser una partícula de tipo vírico, un virus, un agregado proteínico u otra clase de multímero.
- 30 Preferiblemente, el dispositivo según la invención comprende al menos un excipiente que modifica la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa del dispositivo implantable y/o modifica la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos del dispositivo implantable y/o estabiliza la sustancia biológica durante la fabricación, el almacenamiento y la liberación. Además, el excipiente podría modificar la solubilidad de la sustancia biológica o puede presentar él mismo un comportamiento de disolución lenta. Por ejemplo, el excipiente puede ser un polímero hidrofílico, un azúcar, un poliol, un tensioactivo y/o una sal soluble en agua o cualquier otro excipiente conocido en la técnica que presente las funciones mencionadas. En algunas realizaciones de la invención, el excipiente que modifica la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa desde el dispositivo implantable y/o que modifica la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos del dispositivo implantable se puede seleccionar del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, gelatina y almidón.
- 35 Preferiblemente, el polímero hidrofílico se selecciona del grupo que consiste en polietilén glicol, polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, dextrano, sulfato de dextrano, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de heparán, sulfato de keratán, ácido hialurónico, quitosán, albúmina, fibrina, ciclodextrina y mezclas de los mismos. En dicha realización de la invención, el excipiente puede modificar la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa desde el dispositivo extruido con forma de varilla por lixiviación al exterior del dispositivo implantable, facilitando con ello la formación de poros. Alternativa o adicionalmente, el excipiente puede presentar una actividad de lipasa, modificando con ello la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos comprendidos en el dispositivo implantable. Alternativa o adicionalmente, se puede añadir un excipiente lípido que facilite la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos comprendidos por el dispositivo implantable (i) mediante la
- 40 formación de una fase lípida mixta, (ii) mediante la formación de una fase eutéctica, (iii) por su carácter anfifílico, o por (iv) su elevada susceptibilidad frente a ruptura de lipasa. Dicho excipiente puede seleccionarse del grupo que consiste en triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos mixtos y monoácidos, ácidos grasos y fosfolípidos.
- 45 En una realización preferida, el dispositivo según la invención comprende un lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, que tienen ambos una modificación de lípidos estable tras la extrusión, más preferiblemente siendo la modificación de lípidos estable una modificación beta.
- 50 Preferiblemente, el dispositivo según la invención tiene un tamaño de diámetro de al menos 0,1 mm y/o una longitud de al menos 5 mm. También preferiblemente, el dispositivo según la invención tiene un tamaño de diámetro de al

menos 0,1 mm y una relación de longitud a diámetro de al menos más de 1 a 1,5. Dicho dispositivo puede tener una buena estabilidad mecánica, lo que permite la manipulación, el transporte así como la administración, p. ej. la administración a través de una jeringa.

- 5 Se prefiere que la al menos una sustancia biológica se administre a lo largo de un periodo de al menos una semana. Más preferiblemente, la al menos una sustancia biológica se administra a lo largo de un periodo de al menos dos semanas, e incluso más preferiblemente a lo largo de un periodo de al menos tres semanas.

La presente invención se refiere además a un método de producción de un dispositivo con forma de varilla para la administración sostenida de una sustancia biológica, que comprende

- 10 (a) proporcionar una preparación que comprende al menos un 50% en peso de una composición lipídica y al menos una sustancia biológica, comprendiendo la composición lipídica un lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, donde el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión es inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión;
- 15 (b) extruir la composición de (a) a una temperatura que es igual o superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión pero inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión, en un extrusor de tipo tornillo; y
- (c) obtener el dispositivo extruido con forma de varilla a partir del extrudato de (b).

20 Preferiblemente, dicha preparación comprende además al menos un excipiente que modifica la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa a partir del dispositivo implantable y/o modifica la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos del dispositivo implantable y/o estabiliza la sustancia biológica durante la fabricación, el almacenamiento y la liberación. Además, el excipiente podría modificar la solubilidad de la sustancia biológica o puede presentar por sí mismo un comportamiento de disolución lenta.

25 Preferiblemente, el excipiente se selecciona del grupo que consiste en un polímero hidrofílico, un azúcar, un poliol, un tensioactivo y/o una sal soluble en agua. También preferiblemente el polímero hidrofílico se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, polietilenimina, dextrano, sulfato de dextrano, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de heparán, sulfato de keratán, ácido hialurónico, quitosán, albúmina, colágeno, fibrina, ciclodextrina y mezclas de los mismos. En una realización de la invención, el excipiente modifica la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa a partir del dispositivo extruido con forma de varilla por lixiviación del dispositivo implantable, facilitando con ello la formación de poros. Alternativa o

30 adicionalmente, el excipiente puede tener una actividad de lipasa, modificando con ello la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos comprendidos en el dispositivo implantable. Alternativa o adicionalmente, se puede añadir un excipiente lipídico que facilite la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos comprendidos en el dispositivo implantable (i) mediante la formación de una fase lipídica mixta, (ii) mediante la formación de una fase eutéctica, (iii) por su carácter anfifílico, o (iv) por su elevada susceptibilidad frente a ruptura de lipasa. Dicho

35 excipiente puede seleccionarse del grupo que consiste en triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos mixtos y monoácido, ácidos grasos y fosfolípidos.

40 En una realización preferida de la invención, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura que es igual ó entre 1°C y 25°C superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, preferiblemente entre 1°C y 20°C por encima del punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, y más preferiblemente entre 1°C y 10°C por encima del punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión. De forma particularmente preferida, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura que está entre 40°C y 60°C. Lo más preferiblemente, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura lo más baja posible.

45 La extrusión se puede llevar a cabo de un modo continuo. Preferiblemente, el extrusor según la invención está equipado con al menos un par de elementos extrusores de intermallado, co-rotatorios. Dicho extrusor puede ser un extrusor de tornillos gemelos.

El dispositivo extruido se puede obtener a continuación a partir del extrudato cortando o rompiendo el extrudato en pequeñas secciones.

Preferiblemente, el proceso de producción del dispositivo extruido con forma de varilla es un proceso de una sola etapa.

50 La presente invención se refiere además a un dispositivo extruido con forma de varilla según la invención, o que se produce mediante un método según la invención, para uso como sistema de administración parenteral con una administración sostenida de sustancias biológicas. Preferiblemente, dicho dispositivo es para administración subcutánea, nasal, pulmonar, rectal, dérmica, bucal y/o vaginal. El dispositivo extruido con forma de varilla preferiblemente tiene un tamaño inyectable y puede insertarse por inyección o por inyección sin aguja, pero, si se desea, se puede colocar en el sitio de administración, o dentro de él, o puede insertarse en un sitio de

55 administración mediante operación quirúrgica o por cualquier otro medio.

Otros objetivos, ventajas y características de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente especificación.

Breve descripción de las figuras

5 **Figura 1:** análisis WAXS de extrudatos H12/Dynasan directamente después de extrusión con tornillo gemelo. Todas las formulaciones de extrudato revelaron los cortos espaciados típicas de la modificación beta estable a 0,46, 0,39 y 0,37 nm.

10 **Figura 2:** SDS-PAGE de IFN α -2a extraído de extrudatos lipídicos. Tras la extrusión la proteína fue extraída y sometida a SDS-PAGE con posterior tinción de plata. Banda 1: patrón de peso molecular, banda 2: patrón de IFN α -2a, banda 3: IFN α -2a tras liofilización (marcador), bandas 4-7: IFN α -2a extraído de implantes lipídicos. Las formulaciones de extrudato fueron 80% de H12/Dynasan 118, 10% de IFN α -2a liofilizado y 10% de PEG (los extrudatos de las bandas 4 y 5 recibieron al principio y al final del procedimiento de extrusión, respectivamente) y 70% de H12/Dynasan 118, 10% de IFN α -2a liofilizado y 20% de PEG (los extrudatos de las bandas 6 y 7 recibieron al principio y al final del procedimiento de extrusión, respectivamente). Todas las muestras revelaron solo el monómero y una fracción de dímeros marginal. En comparación con el patrón de proteína y la materia prima liofilizada el proceso de extrusión no induce una agregación adicional o una fragmentación adicional.

15 **Figura 3:** Espectros de transmisión de pellet en KBr de segunda derivada de IFN α -2a antes de la extrusión y después de la extrusión con una mezcla lipídica basada en H12 y Dynasan 118. La banda a 1653 cm^{-1} no se vio afectada por el procedimiento de extrusión. Por lo tanto, la extrusión de IFN α -2a embebido en una mezcla de H12/Dynasan 118 que comprende un 10% o un 20% de PEG no induce cambios importantes en la estructura secundaria de la proteína.

20 **Figura 4:** efecto del contenido de PEG y del diámetro de implante sobre el comportamiento de liberación *in vitro* de IFN α -2a desde extrudatos lipídicos. Para la extrusión se mezcló un 10% de liofilisato de IFN α -2a/HP- β -CD con un 10% ó un 20% de PEG y un 80% ó un 70% de H12/Dynasan 118. La extrusión se llevó a cabo con un extrusor de tornillo gemelo a 40°C. El diámetro de las varillas preparadas fue de 0,5 mm (A), 1,0 mm (B) ó 1,9 mm (C) (promedio +/- SD; n = 3). Cambiando el diámetro del extrudato se pudo controlar la cinética de liberación de proteína.

25 **Figura 5:** integridad de IFN- α durante la liberación *in vitro*. Los símbolos indican la cantidad total de proteína administrada desde los extrudatos que comprenden un 10% (símbolos abiertos) y un 20% (símbolos cerrados) de PEG. Las barras ilustran el contenido de monómero del IFN- α administrado (barras más claras: extrudatos cargados con un 10% de PEG, barras más oscuras: extrudatos cargados con un 20% de PEG). Se investigaron extrudatos con un diámetro de 0,5 mm (A), 1,0 mm (B) y 1,9 mm (C) (promedio +/- SD; n = 3).

30 **Figura 6:** SDS-PAGE de lisozima extraída desde extrudatos lipídicos. Tras la extrusión la proteína fue extraída y sometida a SDS-PAGE con posterior tinción de azul de Coomassie. Bandas A y B: lisozima extraída desde implantes lipídicos, banda C: patrón de lisozima, banda D: patrón de peso molecular. Las formulaciones de extrudato fueron del 70% de H12/Dynasan 118, 20% de PEG, 2,5% de lisozima y 7,5% de HP- β -CD (los extrudatos de las bandas A y B recibieron al principio y al final del procedimiento de extrusión, respectivamente).

35 **Figura 7:** efecto del diámetro del implante sobre la liberación de lisozima. El diámetro de los extrudatos fue de 0,5 mm (●), 1,0 mm (▲), 1,4 mm (■) ó 1,9 mm (◆), respectivamente (promedio +/- SD; n = 3).

40 **Figura 8:** integridad de lisozima durante la liberación *in vitro*. Los símbolos indican la cantidad total de lisozima administrada desde extrudatos con diferentes diámetros. Las barras ilustran el contenido de monómero de la lisozima administrada (promedio +/- SD; n = 3).

Figura 9: cinética de liberación *in vitro* de IFN- α desde extrudatos preparados mediante extrusión de pistón.

45 **Figura 10:** influencia del método de fabricación del implante sobre la liberación *in vitro* de IFN- α . La cinética de liberación *in vitro* de IFN- α desde implantes sólidos que comprenden un 10% de liofilisato de IFN α -2a/HP- β -CD, un 20% de PEG 6000 y un 70% de una mezcla de polvo lipídico de H12 y triestearina (14% de h12 y 56% de triestearina) preparada mediante compresión (□), mediante extrusión de pistón (◇) o mediante extrusión con tornillo gemelo (extrudatos con un diámetro de 1,9 mm (●), 1,0 mm (◆) ó 0,5 mm (▲)). Todas las matrices se cargaron con un 10% de IFN- α co-liofilizado con HP- β -CD y con un 10% de PEG (promedio +/- SD; n = 3).

50 **Figura 11:** apariencia óptica de los diferentes implantes sólidos. La mezcla de polvo lipídico de 20% de H12 y 80% de triestearina se mezcló con un 1% de azul de metileno en mortero y (A) se comprimió a 19,8 kN durante 30 segundos, (B) se extruyó con un extrusor de pistón o (C) se extruyó con un extrusor de tornillo gemelo.

Figura 12: resistencia mecánica de implantes sólidos preparados mediante diversos métodos de fabricación. Los implantes sólidos basados en una mezcla de polvo lipídico de 20% de H12 y 80% de triestearina (promedio +/- SD; n = 5) se prepararon mediante compresión, extrusión de pistón o extrusión con tornillo gemelo. La resistencia mecánica se determinó mediante Análisis Textural.

Figura 13: liberación de lisozima desde implantes lipídicos extruidos. La temperatura de incubación fue de 20°C, tampón PBS de pH 7,4, 40 rpm (promedio +/- SD; n = 3).

Figura 14: liberación de lisozima desde implantes lipídicos extruidos con tornillo gemelo. La temperatura de incubación fue de 37°C, tampón PBS de pH 7,4, 40 rpm (promedio +/- SD; n = 3).

5 **Figura 15:** efectos de la concentración de PEG sobre la solubilidad aparente de IFN- α a 37°C en tampón fosfato a pH 7,4 (promedio +/- SD; n = 3).

10 **Figura 16:** A) Efecto de la concentración de NaCl sobre la solubilidad aparente de lisozima a 37°C en tampón fosfato a pH 7,4 (promedio +/- SD; n = 3). B) Efecto de diferentes calidades de carboximetilcelulosa (CMC) sobre la solubilidad aparente de lisozima a 37°C en tampón fosfato a pH 7,4 (promedio +/- SD; n = 3). El peso molecular y el grado de sustitución de las calidades de CMC usadas se indican en la leyenda.

Figura 17: Efectos de la concentración de PEG sobre la solubilidad aparente del modelo de IgG1 a 37°C en tampón fosfato a pH 7,4 (promedio +/- SD; n = 3).

15 **Figura 18:** Apariencia macroscópica de extrudatos que comprenden un 2% de carboximetilcelulosa (PM 700.000; D.S. 0,9) inmediatamente después de la adición de medio tamponante (A) y después de 1 día (B) ó 2 días (C) de incubación en tampón PBS a 37°C y 40 rpm.

Figura 19: liberación de lisozima desde implantes lipídicos extruidos que contienen cantidades diversas de carboximetilcelulosa CMC (PM 700.000, D.S. 0,9), respectivamente (promedio +/- SD; n = 3).

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere a un dispositivo extruido con forma de varilla para la administración sostenida de sustancias biológicas, que se obtiene mediante un proceso que comprende:

- 25
- (a) proporcionar una preparación que comprende al menos un 50% en peso de una composición lipídica y al menos una sustancia biológica, comprendiendo la composición lipídica un lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, donde el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión es inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión;
 - (b) extruir la composición de (a) a una temperatura que es igual o superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión pero inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión, en un extrusor de tipo tornillo; y
 - (c) obtener el dispositivo extruido con forma de varilla a partir del extrudato de (b).

30 El término "dispositivo extruido con forma de varilla", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un dispositivo que se usa como matriz para la administración de una sustancia biológica. El dispositivo extruido con forma de varilla preferiblemente tiene un tamaño inyectable, pero, si se desea, puede p. ej. ser insertado en un sitio de administración mediante operación quirúrgica. Preferiblemente, el dispositivo según la invención tiene un tamaño de diámetro de al menos 0,1 mm y/o una longitud de al menos 5 mm. Más preferiblemente, el dispositivo según la invención tiene un tamaño de diámetro de entre 0,2 mm y 2 mm, y lo más preferiblemente de entre 0,4 mm y 1,4 mm. Preferiblemente, el dispositivo según la invención tiene una relación de longitud a diámetro de al menos superior a 1, más preferiblemente de más de 1,5, e incluso más preferiblemente de más de 2. Preferiblemente, dicho dispositivo tiene una buena estabilidad mecánica y una resistencia a la rotura de al menos 10 N, más preferiblemente de al menos 15 N, incluso más preferiblemente de al menos 20 N y lo más preferiblemente de al menos 25 N (para un diámetro de 1,9 mm). Sin embargo, los dispositivos según la presente invención en ningún caso estarán limitados a un tamaño determinado, probablemente conveniente.

45 Con respecto a los objetivos de la presente invención, el dispositivo que contiene una sustancia biológica para una administración sostenida según la presente invención se encuentra en forma de varilla, o similar. Una "varilla" en el contexto de la invención es un cilindro sólido (macizo) tridimensional con una longitud definida y un diámetro definido. En este contexto, el término "cilindro" tiene una serie de significados relacionados. En su uso más general, la palabra "cilindro" se refiere a un sólido limitado por un cilindro generalizado cerrado y dos planos. Por ejemplo, un cilindro de este tipo que tiene dos planos poligonales es un prisma. Sin embargo, debe entenderse que los planos de dicho cilindro no están restringidos con respecto a su forma. Generalmente, el término "diámetro" de un subconjunto de espacios métricos significa el menor límite superior de las distancias entre pares de puntos del subconjunto. Por ejemplo, para una forma convexa del plano, el diámetro se define como la mayor distancia que se puede formar entre dos líneas paralelas opuestas tangentes a su límite.

50 En general, "con forma de varilla" en el contexto de la invención significa que la longitud es superior al diámetro, preferiblemente al menos dos veces superior, más preferiblemente al menos cuatro veces superior, incluso más preferiblemente al menos seis veces superior y lo más preferiblemente al menos ocho veces superior.

5 Para alcanzar buenas propiedades de extrusión, una distribución de la sustancia biológica muy homogénea, una excelente estabilidad mecánica (p. ej., una excelente resistencia a la rotura), una cinética de liberación sostenida con una baja explosión inicial y una modificación de lípidos básicamente estable, se debe aplicar la siguiente composición lipídica. La composición está compuesta por al menos dos lípidos, siendo uno de ellos un lípido o componente lipídico sólido de alto punto de fusión, y el otro un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión. La composición lipídica, por tanto, puede comprender lípidos de bajo punto de fusión en forma sólida, semisólida o líquida a temperatura ambiente. La composición lipídica se selecciona preferiblemente de tal modo que la mezcla global sea sólida a temperatura ambiente.

10 Los lípidos han sido denominados “grupo químicamente heterogéneo de sustancias, que tienen en común la propiedad de ser insolubles en agua, pero solubles en disolventes no polares”. Más precisamente, las principales categorías de lípidos son: ácidos grasos, sales de ácidos grasos, fosfolípidos, glicéridos, ceras, glicolípidos y esteroides [Swarbick, J. y Boylan J. C., *Lipids in pharmaceutical dosage forms*. En *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1992, pág. 395-441].

15 Por lo tanto, el “lípido” o “componente lipídico”, usado en los dispositivos según la presente invención, es una sustancia insoluble en agua que es absorbida por el cuerpo, que no tiene efectos secundarios y que preferiblemente es sólida a temperatura ambiente. Los ejemplos de lípidos incluyen ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol, ceras, y sales y derivados de los mismos.

20 Los ácidos grasos disponibles incluyen, p. ej., ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. Los monoglicéridos disponibles incluyen, p. ej., laurato de glicerilo, miristato de glicerilo, palmitato de glicerilo y estearato de glicerilo. Los ésteres de ácido graso de sorbitán disponibles incluyen, p. ej., miristato de sorbitán, palmitato de sorbitán y estearato de sorbitán. Los triglicéridos disponibles incluyen, p. ej., trilaurina, trimiristina, tripalmitina, tristearina y triaraquina. Los fosfolípidos disponibles incluyen, p. ej., fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, ácido fosfático, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y cardiolipina. Los esfingolípidos disponibles incluyen, p. ej., esfingosina, ceramida y esfinganina.

25 Lo más preferiblemente, tanto el lípido o componente lipídico de alto punto de fusión como el lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión se seleccionan de la clase de mono-, di- y/o tri-glicéridos de ácidos grasos, y las sales y derivados de los mismos. En el contexto de la presente invención, el “lípido o componente lipídico de alto punto de fusión” tiene un punto de fusión que es superior al punto de fusión del “lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión”. El término “punto de fusión” también se puede referir al promedio de una “zona de fusión” de un lípido o componente lipídico.

30 Preferiblemente, el punto de fusión (a partir de este punto abreviado p.f.) del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión está por encima de 50°C, más preferiblemente por encima de 60°C, incluso más preferiblemente por encima de 65°C y lo más preferiblemente por encima de 70°C. Los ejemplos de lípidos o componentes lipídicos de alto punto de fusión particularmente preferidos según la invención son:

- Dynasan D116 (tripalmitato de glicerilo, p.f. 61°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- Dynasan D118 (tristearato de glicerilo, p.f. 71°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- Dynasan D120 (triaracato de glicerilo, p.f. 67°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).

40 También preferiblemente, el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión está por debajo de 50°C, más preferiblemente por debajo de 45°C, incluso más preferiblemente por debajo de 40°C y lo más preferiblemente por debajo de 37°C. Sin embargo, también se prefiere que el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión esté por encima de 20°C. Los ejemplos de lípidos o componentes lipídicos de bajo punto de fusión particularmente preferidos según la invención son:

- 45 - H12 (triglicérido basado en un 71% de ácido láurico, un 27% de ácido mirístico y un 2% de ácido palmítico, p.f. 36°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- Dynasan D112 (trilaurato de glicerilo, p.f. 43°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- E85 (triglicérido basado en un 27% de ácido láurico, un 71% de ácido mirístico y un 2% de ácido palmítico, p.f. 41°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- 50 - Miglyol 812 (triglicéridos de los ácidos grasos caprílico (C₈) y cáprico (C₁₀), p.f. < 25°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).

La cantidad de lípido de bajo punto de fusión a mezclar con el lípido de alto punto de fusión puede seleccionarse en un amplio intervalo que permita el ajuste fino de propiedades como la liberación de las sustancias biológicas, la estabilidad mecánica, la fabricabilidad, etc.

5 En una realización preferida de la invención, los lípidos o componentes lipídicos se seleccionan de tal modo que la relación másica entre el lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y el lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión en la composición lipídica esté entre 10:1 y 1:10, más preferiblemente entre 10:1 y 1:1, incluso más preferiblemente entre 8:1 y 2:1, y lo más preferiblemente entre 5:1 y 2:1. En este contexto, el término "relación másica" se refiere a la relación de masas en una mezcla y está relacionada con la concentración. Los ejemplos de composiciones lipídicas se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1:

Dynasan D118	H12	Relación másica
60% (p/p)	40% (p/p)	1,5:1
70% (p/p)	30% (p/p)	2,3:1
80% (p/p)	20% (p/p)	4:1
90% (p/p)	10% (p/p)	9:1

Tabla 2:

Dynasan D118	Miglyol	Relación másica
75% (p/p)	25% (p/p)	3:1
80% (p/p)	20% (p/p)	4:1
83% (p/p)	17% (p/p)	4,9:1

10 En una realización preferida de la invención, los lípidos o componentes lipídicos se seleccionan de tal modo que el punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión sea al menos 20°C, preferiblemente al menos 25°C, más preferiblemente al menos 30°C, y lo más preferiblemente al menos 35°C superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión. Los ejemplos de dichas composiciones lipídicas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3:

Lípido de bajo punto de fusión	Lípido de alto punto de fusión	Δ p.f. (°C)
H12	Dynasan D116	26
Dynasan D112	Dynasan D118	28
E85	Dynasan D118	30
H12	Dynasan D120	31
H12	Dynasan D118	35
Miglyol 812	Dynasan D118	> 45°C

20 En una realización preferida, el dispositivo según la invención comprende un lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, teniendo ambos una modificación lipídica estable tras la extrusión, siendo la modificación lipídica estable más preferiblemente una modificación beta.

25 El término "modificación beta" según la invención se refiere a diferentes tipos cristalográficos de lípidos. Casi todas las grasas y ácidos grasos poseen la capacidad para formar diferentes polimorfos. Dependiendo de las estructuras de celdilla unidad los triglicéridos saturados monoácidos se clasifican en tres tipos cristalográficos principales. La modificación α menos estable se caracteriza por un empaquetamiento holgado de las cadenas hidrocarbonadas en una estructura de celdilla unidad hexagonal. La modificación β' intermedia revela una estructura de celdilla unidad ortorrómbica y el empaquetamiento más denso se alcanza con la forma estable β con un empaquetamiento triclinico [Garti, N., Sato, K., y editores, Surfactant Science Series, Vol. 31: Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids, 450 Marcel Dekker, Nueva York (1988)].

30 Se podría producir una transformación polimórfica durante la preparación de dispositivos según la invención. Especialmente, cuando el proceso de fabricación comprende una etapa de fusión o disolución, el polimorfismo necesita ser considerado ya que la cristalización de lípidos sigue la denominada regla de etapa de Ostwald. Por consiguiente, la forma α menos estable nuclea en primer lugar, seguida de una transición a la modificación β' intermedia y, finalmente, el empaquetamiento óptimo se alcanza con una reorganización hacia la forma β [Sato, K., Crystallization behaviour of fats and lipids – a review, *Chemical Engineering Science* 56: 2255-2265 (2001)].

Sorprendentemente, la selección de los lípidos o componentes lipídicos con diferentes puntos de fusión permite la extrusión de matrices que son cristalinas tras el procesado y que poseen una cantidad despreciable de modificación alfa desfavorable e inestable. Esto conduce a matrices de almacenamiento estable sin riesgo de que se produzca una recristalización, lo que cambiaría las propiedades físicas del dispositivo extruido con el tiempo. Los procesos

5 que comprenden solo un lípido o componente lipídico que se fundiera durante la extrusión o la selección de una mezcla lipídica que se fundiera completamente en las condiciones de extrusión, no conduciría a un dispositivo según la invención ni a un producto con las características deseadas.

La preparación según la invención comprende al menos un 50% en peso de una composición lipídica y al menos una sustancia biológica. El término "sustancia biológica" tal como se usa en la presente memoria denota todas las sustancias biológicas macromoleculares. La expresión "sustancia biológica macromolecular" en el contexto de la invención denota por tanto una sustancia biológica que tiene un peso molecular preferiblemente de más de 1.000 daltons, más preferiblemente de más de 2.000 daltons. Dichas sustancias biológicas incluyen vacunas, sueros, fármacos biológicos, adyuvantes para potenciar o modular una respuesta inmune resultante, antagonistas de vitamina, medicaciones y todas las sustancias derivadas de y/o relacionadas con las anteriores sustancias. Preferiblemente, el término "sustancias biológicas" denota una sustancia biológica macromolecular que comprende una proteína, un polipéptido, un péptido o molécula de ácido nucleico, o una sal o derivado de los mismos.

10 15

El término "derivado" de un compuesto tal como se usa en la presente memoria significa un compuesto modificado químicamente donde la modificación química tiene lugar en uno o más grupos funcionales del compuesto. Sin embargo, es de esperar que el derivado retenga la actividad farmacológica del compuesto del cual deriva.

20 Además, cuando se usa en la presente memoria el término genérico "sustancia biológica" también pretende significar especies que emplean cualquiera o más de las sustancias biológicas individuales tal como se definen y/o son aludidas en la presente memoria. Por tanto, el término "sustancias biológicas" también incluye entre otros partículas de tipo vírico y virus, microorganismos y sus esporas, y cualquier otro tipo de multímeros.

Sin embargo, el término "sustancia biológica" no se refiere a un compuesto químico de bajo peso molecular. El término "compuesto químico de bajo peso molecular", tal como se usa en la presente memoria, denota una molécula, preferiblemente una molécula orgánica, que comprende al menos dos átomos de carbono, pero preferiblemente no más de siete enlaces de carbono, y que preferiblemente tiene un peso molecular en el intervalo entre 100 y 2.000 daltons, más preferiblemente entre 100 y 1.000 daltons, y que incluye opcionalmente uno o más átomos metálicos. Los ejemplos de dichas moléculas incluyen entre otras imidazoles, indoles, isoxazoles, oxazoles, piridinas, pirimidinas y tiazoles.

25 30

El término "sustancia biológica" según la presente invención también comprende sustancias biológicas como las descritas anteriormente que han sido incorporadas en nanopartículas o micropartículas. Una "nanopartícula" (o nanopolvo o nanogrupo o nanocristal) es una partícula pequeña con al menos una dimensión inferior a 100 nm. En el extremo pequeño del rango de tamaños, las nanopartículas a menudo se denominan agrupaciones. Nanoesferas, nanovarillas y nanocopas son solo algunas de las formas que se han conseguido. Dichas partículas a nanoescala se usan en aplicaciones biomédicas como vehículos de fármacos o agentes para obtención de imágenes y son conocidas de forma general en la técnica. Una nanopartícula prototipo de naturaleza semi-sólida incluye, p. ej., los liposomas. Actualmente se usan varios tipos de nanopartículas de liposomas clínicamente como sistemas de administración para fármacos anticancerígenos y vacunas. Las micropartículas son aquellas partículas con un tamaño entre 0,1 y 100 µm.

35 40

Tal como se usa en la presente memoria, el término "aminoácido" se refiere a una lista de abreviaturas, letras, caracteres o palabras que representan residuos de aminoácido. Los aminoácidos pueden referirse en la presente memoria por sus símbolos de tres letras comúnmente conocidos o mediante los símbolos de una letra recomendados por la IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission. Asimismo, los nucleótidos pueden ser referidos por sus códigos de una sola letra aceptados comúnmente. Los términos "polipéptido", "péptido", "oligopéptido", "polipéptido", "producto génico", "producto de expresión" y "proteína" se usan de forma intercambiable en la presente memoria para referirse a un polímero u oligómero de residuos de aminoácido consecutivos.

45

El término "ácido nucleico" se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros o híbridos de los mismos en forma de cadena sencilla o doble, sentido o antisentido. A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico particular también abarca implícitamente de forma conservativa sus variantes modificadas (p. ej., sustituciones degeneradas de codón) y secuencias complementarias, así como la secuencia indicada explícitamente. El término "ácido nucleico" se usa en la presente memoria de forma intercambiable con "gen", "ADNc", "ARNm", "oligonucleótido" y "polinucleótido".

50

Con respecto a los objetivos de la presente invención, una proteína "capaz" de ser contenida en el dispositivo extruido con forma de varilla de la presente invención incluye una proteína o péptido biológicamente activos, o derivados y mutantes de los mismos, y pueden ser naturales, manipulados recombinantemente o sintetizados. Asimismo, la proteína puede poseer una variedad de modificaciones, tales como una adición, sustitución o eliminación de un aminoácido o dominio, o glicosilación, y no está limitado específicamente. Por tanto, tal como se

55

usa en la presente memoria, el término “proteínas” también comprende lipoproteínas y glicoproteínas. El término “proteínas” también incluirá, p. ej., agregados de proteínas.

Los ejemplos de “proteínas” incluyen hormona de crecimiento humano, hormona que libera hormona de crecimiento, péptido que libera hormona de crecimiento, interferones, factores estimulantes de colonia, interleucinas, factor activante de macrófagos, péptido de macrófagos, factor de célula B, factor de célula T, proteína A, inhibidor de alergia, glicoproteínas de necrosis celular, inmunotoxina, linfoxina, factor de necrosis tumoral, supresores tumorales, factor de crecimiento de metástasis, antitripsina alfa-1, albúmina y polipéptidos fragmento de la misma, apolipoproteína-E, eritropoietina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor activante de plasminógeno, uroquinasa, estreptoquinasa, proteína C, proteína reactiva C, inhibidor de renina, inhibidor de colagenasa, superóxido dismutasa, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento osteogénico, proteína estimulante ósea, calcitonina, insulina, atriopeptina, factor inductor de cartílago, factor activante de tejido conectivo, hormona estimulante de folículos, hormona luteinizante, hormona que libera hormona luteinizante, factores de crecimiento de nervios, hormona paratiroidea, relaxina, secretina, somatomedina, factor de crecimiento de tipo insulina, hormona adrenocortical, glucagón, colecistoquinina, polipéptido pancreático, péptido de liberación de gastrina, factor de liberación de corticotropina, hormona estimulante de tiroides, anticuerpos monoclonales o policlonales contra varios virus, bacterias, toxinas, etc., y antígenos de vacuna derivada de virus. Los preferidos son la albúmina de suero humano, la hormona de crecimiento humana, el interferón alfa, la eritropoietina, los factores estimulantes de colonia, etc.

Preferiblemente, el dispositivo extruido según la invención también comprende al menos un excipiente que modifica la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa desde el dispositivo implantable y/o que modifica la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos del dispositivo implantable y/o que estabiliza la sustancia biológica durante la fabricación, el almacenamiento y la liberación. Además, el excipiente podría modificar la solubilidad de la sustancia biológica y/o puede presentar él mismo un comportamiento de disolución lenta, es decir, el excipiente puede él mismo, p. ej., disolverse de forma sostenida. Por ejemplo, el excipiente puede ser un polímero hidrofílico, un azúcar, un poliol, un tensioactivo y/o una sal soluble en agua, o cualquier excipiente conocido que alcance los propósitos mencionados antes.

El “polímero hidrofílico” usado en el dispositivo de la presente invención es una sustancia polimérica que se mezcla con los componentes lipídicos. El polímero hidrofílico se presenta de manera estable entre moléculas lipídicas hidrofóbicas. Este polímero hidrofílico puede, entre otros, proteger y estabilizar sustancias biológicas, prevenir la desnaturalización de proteínas y/o ácidos nucleicos, e inducir la liberación estable de sustancias biológicas. Las sustancias biológicas son liberadas cuando el lípido es expuesto a fluidos corporales, se disuelve y se degrada o absorbe. En este contexto, el excipiente modifica la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa desde el dispositivo extruido con forma de varilla por lixiviación fuera del dispositivo implantable, facilitando con ello la formación de poros. El polímero hidrofílico puede prevenir que una proteína y/o un ácido nucleico se desnaturalice durante la preparación del dispositivo, así como durante la liberación después de que el dispositivo haya sido administrado al cuerpo. Asimismo, el polímero hidrofílico puede proteger a una sustancia biológica frente a la degradación y agregación, así como frente a la desnaturalización, puede potenciar la actividad *in vivo* de la sustancia biológica, y/o puede mantener la liberación sostenida de la sustancia biológica.

En un aspecto preferido, la presente invención emplea, como polímero hidrofílico, una sustancia que preferiblemente tiene un peso molecular de más de aproximadamente 1.000 daltons, más preferiblemente de más de 2.000 daltons, que se selecciona del grupo que consiste en polietilén glicol, polivinil pirrolidona, polivinil alcohol, dextrano, sulfato de dextrano, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de heparán, sulfato de keratán, ácido hialurónico, quitosán, albúmina, fibrina, ciclodextrina y mezclas de los mismos. Los más preferidos son polietilén glicol o ciclodextrina.

En algunas realizaciones de la invención, el excipiente que modifica la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa desde el dispositivo implantable y/o que modifica la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos puede seleccionarse del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, gelatina y almidón.

En el contexto de la invención, polietilén glicol (PEG) y óxido de polietileno (PEO) son polímeros compuestos por subunidades que se repiten de estructura idéntica, denominados monómeros. Poli (etilen glicol) o poli (óxido de etileno) se refieren a un oligómero o polímero de óxido de etileno. Los dos nombres son químicamente sinónimos, pero históricamente PEG ha tendido a utilizarse con polímeros más cortos, y PEO con más largos. PEG y PEO con diferentes pesos moleculares tienen utilidad en diferentes aplicaciones y presentan diferentes propiedades físicas (p. ej., viscosidad) debido a efectos de longitud de cadena, sus propiedades químicas son prácticamente idénticas. Los derivados de PEG y PEO son de uso habitual, siendo el derivado más común el éter metílico (metoxipoli (etilen glicol)), abreviado mPEG. Los números que se incluyen a menudo en los nombres de PEGs y PEOs indican sus pesos moleculares promedios, p. ej., un PEG con $n = 80$ tendría un peso molecular promedio de aproximadamente 3500 daltons y se etiquetaría como PEG 3500. La mayoría de los PEGs y PEOs incluyen moléculas con una distribución de pesos moleculares, es decir, son polidispersos. La distribución de tamaños se puede caracterizar estadísticamente por su peso molecular promedio en peso (Mw) y por su peso molecular promedio en número (Mn), cuya relación se denomina índice de polidispersidad (Mw/Mn). El PEG es soluble en agua, metanol, benceno, diclorometano y es insoluble en dietil éter y hexano.

Las ciclodextrinas (a veces denominadas cicloamilosas) constituyen una familia de oligosacáridos cíclicos, compuestos por 5 o más unidades de α -D-glucopiranosido unidas 1->4, como en la amilosa (un fragmento del almidón). Las ciclodextrinas típicas contienen un número de monómeros de glucosa que oscila entre seis y ocho unidades en un anillo, creando una forma cónica, por tanto denotando: α -ciclodextrina (molécula de anillo de seis azúcares), β -ciclodextrina (molécula de anillo de siete azúcares) y γ -ciclodextrina (molécula de anillo de ocho azúcares). Las ciclodextrinas se producen a partir de almidón mediante conversión enzimática. Las ciclodextrinas típicas están constituidas por 6-8 unidades de glucopiranosido y pueden representarse topológicamente como toroides con las aberturas más grandes y más pequeñas del toroide que expone al disolvente grupos hidroxilo secundarios y primarios, respectivamente. Debido a esta disposición, el interior de los toroides no es hidrofóbico, pero es considerablemente menos hidrofílico que el entorno acuoso, y por lo tanto son capaces de albergar otras moléculas hidrofóbicas. Por el contrario, el exterior es suficientemente hidrofílico para conferir a las ciclodextrinas (o a sus complejos) solubilidad en agua.

Se puede añadir un determinado número de aditivos a los polímeros con el objetivo de optimizar sus propiedades químicas, físicas y mecánicas a fin de adaptarlos para el uso pretendido. Dichos aditivos incluyen, entre otros, benzoato sódico, ésteres o sales de ácidos grasos, fosfato trisódico, parafina líquida, óxido de zinc, estearato de calcio, estearato de cinc.

Alternativa o adicionalmente, el excipiente puede presentar una actividad de lipasa, modificando con ello la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos comprendidos en el dispositivo implantable. Una lipasa es una enzima soluble en agua que cataliza la hidrólisis de enlaces tipo éster en sustratos lipídicos insolubles en agua. Por tanto, las lipasas constituyen una subclase de las esterasas. El término "lipasa" incluye, entre otras, lipasa pancreática, lipasa lisosomal, lipasa hepática, lipasa de lipoproteína, lipasa sensible a hormona, lipasa gástrica, lipasa endotelial, proteína 2 relacionada con lipasa pancreática, proteína 1 relacionada con lipasa pancreática y lipasa lingual. El término "lipasa" también comprende fosfolipasas, es decir, una enzima que convierte fosfolípidos en ácidos grasos y otras sustancias lipofílicas.

Alternativa o adicionalmente, se puede añadir un excipiente lipídico que facilite la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos comprendidos en el dispositivo implantable (i) mediante la formación de una fase lipídica mixta, (ii) mediante la formación de una fase eutéctica, (iii) por su carácter anfifílico, o (iv) por su alta susceptibilidad frente a ruptura de lipasa. Dicho excipiente puede seleccionarse del grupo que consiste en triglicéridos, diglicéridos y monoglicéridos mixtos y monoácidos, ácidos grasos y fosfolípidos.

Una "sal" en el contexto de la invención generalmente se define como el producto formado a partir de la reacción de neutralización de ácidos y bases. Las sales son compuestos iónicos compuestos por cationes (iones cargados positivamente) y aniones (iones negativos) de tal modo que el producto es neutro eléctricamente (sin carga neta). Dichos componentes iónicos pueden ser inorgánicos, tal como cloruro, y orgánicos tal como acetato, e iones monoatómicos, tal como fluoruro, y poliatómicos, tal como sulfato. Existen varias variedades de sales. Las sales que producen iones hidróxido cuando se disuelven en agua son sales básicas y las sales que producen iones hidronio en agua son sales ácidas. Las sales neutras son aquellas que no son ni ácidas ni básicas. Los zwitteriones contienen un centro aniónico y un centro catiónico en la misma molécula, pero no se consideran sales. Los cationes formadores de sales habituales incluyen amonio, calcio, hierro, magnesio, potasio, piridinio, amonio cuaternario y sodio. Los aniones formadores de sales habituales (y el nombre de los ácidos de partida en paréntesis) incluyen: acetato (ácido acético), carbonato (ácido carbónico), cloruro (ácido clorhídrico), citrato (ácido cítrico), hidróxido (agua), nitrato (ácido nítrico), óxido (agua), fosfato (ácido fosfórico), succinato (ácido succínico), maleato (ácido maleínico), trishidroximetilaminometano (tris) y sulfato (ácido sulfúrico).

El término "azúcar" tal como se usa en la presente memoria significa un carbohidrato. Los carbohidratos incluyen compuestos tales como monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, glicoproteínas, glicolípidos y otros similares. Los carbohidratos de la presente invención también incluyen moléculas híbridas carbohidrato-nucleósido, tales como moléculas híbridas carbohidrato-oligonucleótido. Tal como se usa en la presente memoria, el término "monosacárido" incluye un compuesto que es la unidad básica de un carbohidrato, que consiste en un azúcar individual. Los monosacáridos incluyen glucosa, gliceraldehídos, ribosa, manosa, galactosa y otros similares. Tal como se usa en la presente memoria, el término "oligosacárido" se refiere sin limitación a varias unidades de monosacárido unidas covalentemente (p. ej., de dos a diez). Los oligosacáridos incluyen disacáridos (es decir, dos unidades de monosacárido) tales como sacarosa, lactosa, maltosa, isomaltosa, celobiosa y otros similares. Los oligosacáridos a menudo están asociados a proteínas (es decir, glicoproteínas) y lípidos (es decir, glicolípidos). Los oligosacáridos forman dos tipos de uniones a proteínas: N-glicosídicas y O-glicosídicas. Tal como se usa en la presente memoria, el término "polisacárido" se refiere sin limitación a muchas unidades de monosacáridos unidas covalentemente (p. ej., once o más). Los polisacáridos pueden tener masas moleculares que alcanzan los millones de daltons. Los polisacáridos incluyen celulosa, quitina, almidón, glicógeno, glicosaminoglicanos (p. ej., ácido hialurónico, condroitin-4-sulfato, condroitin-6-sulfato, sulfato de dermatán, sulfato de queratina, heparina y otros similares) y otros similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "poliol" pretende incluir cualquier compuesto lineal, cíclico o aromático que contenga al menos cuatro grupos hidroxilo esterificables libres. Por ejemplo, los polioles adecuados pueden seleccionarse entre las siguientes clases: alifáticos saturados e insaturados lineales de cadena lineal y

ramificada; alifáticos cíclicos saturados e insaturados, que incluyen alifáticos heterocíclicos; o aromáticos mononucleares o polinucleares, que incluyen aromáticos heterocíclicos. Los carbohidratos y glicoles no tóxicos son polioles preferidos. Los monosacáridos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, por ejemplo, manosa, galactosa, arabinosa, xilosa, ribosa, apiosa, ramnosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagitosa, ribulosa, xilulosa y eritrolulosa. Los oligosacáridos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, por ejemplo, maltosa, kojibiosa, nigerosa, celobiosa, lactosa, melibiosa, gentiobiosa, turanosa, rutinosa, trehalosa, sacarosa y rafinosa. Los polisacáridos adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, por ejemplo, amilosa, glicógeno, celulosa, quitina, insulina, agarosa, zilanos, manano y galactanos. Aunque los alcoholes de azúcares no son carbohidratos en un sentido estricto, los alcoholes de azúcares naturales están relacionados tan estrechamente con los carbohidratos que también son preferidos para su uso en la presente memoria. Los alcoholes de azúcares distribuidos más ampliamente en la naturaleza y adecuados para su uso en la presente memoria son el sorbitol, el manitol y el galactitol.

Los carbohidratos y alcoholes de azúcares preferidos incluyen trehalosa, sacarosa y manitol.

Los "tensioactivos", también conocidos como tensides, son agentes humectantes que reducen la tensión superficial de un líquido, permitiendo una extensión más fácil, y que reducen la tensión interfacial entre dos líquidos. Los tensioactivos habitualmente son compuestos orgánicos que son anfipáticos, lo que significa que contienen tanto grupos hidrofóbicos (sus "colas") como grupos hidrofílicos (sus "cabezas"). Por lo tanto, son solubles tanto en disolventes orgánicos como en agua. Un tensioactivo se puede clasificar por la presencia de grupos cargados formalmente en su cabeza. Un tensioactivo no iónico no tiene grupos cargados en su cabeza. La cabeza de un tensioactivo iónico porta una carga neta. Si la carga es negativa, el tensioactivo se denomina más específicamente aniónico; si la carga es positiva, se denomina catiónico. Si un tensioactivo contiene una cabeza con dos grupos cargados de forma opuesta, se denomina zwitteriónico.

Los tensioactivos iónicos incluyen tensioactivos aniónicos (basados en aniones sulfato, sulfonato o carboxilato), tales como dodecil sulfato sódico (SDS), lauril sulfato de amonio, y otras sales de alquil sulfato, lauret sulfato sódico (también conocido como lauril éter sulfato sódico (SLES)), alquil benceno sulfonato, jabones y sales de ácido graso; tensioactivos catiónicos (basados en cationes de amonio cuaternario), tales como bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) y otras sales de alquil trimetil amonio, cloruro de cetil piridinio (CPC), amina de sebo polietoxilado (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio (BZT); y surfactantes zwitteriónicos (anfotéricos), tales como dodecil betaína, óxido de dodecil dimetilamina, cocamidopropil betaína, coco anfoglicinato. Los tensioactivos no iónicos incluyen alquil poli (óxido de etilo), copolímeros de poli (óxido de etilo) y poli (óxido de propileno) (comercialmente denominados Poloxameros o Poloxaminas), alquil poliglucósidos, alcoholes grasos, cocamida MEA, cocamida DEA y cocamida TEA.

Los tensioactivos preferidos incluyen polisorbatos (tales como Tween) y Poloxameros (tales como Pluronic).

Mediante el proceso de la invención se alcanza sorprendentemente la estabilidad mecánica (p. ej., la resistencia a la rotura) del dispositivo. Por tanto, la presente invención se refiere además a un método para producir un dispositivo con forma de varilla para la administración sostenida de una sustancia biológica, proceso que comprende:

- (a) proporcionar una preparación que comprende al menos un 50% en peso de una composición lipídica y al menos una sustancia biológica, comprendiendo la composición lipídica un lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, donde el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión es inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión;
- (b) extruir la composición de (a) a una temperatura que es igual o superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión pero inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión, en un extrusor de tipo tornillo; y
- (c) obtener el dispositivo extruido con forma de varilla a partir del extrudato de (b).

La preparación según la invención comprende la composición lipídica y la al menos una sustancia biológica y, en una realización preferida, comprende además al menos un excipiente. Es posible proporcionar los excipientes y las sustancias biológicas en una mezcla y añadir la pre-mezcla a la composición lipídica o proporcionar los componentes de forma separada y mezclarlos todos juntos. Los excipientes tal como se han definido antes pueden proporcionar diferentes propiedades de estabilización, control de la liberación, redisolución y otras, al dispositivo según la invención.

A continuación la preparación se conforma en un extrudato mediante extrusión a una temperatura, donde el lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión es al menos ablandado de tal modo que el extrusor puede mezclar la preparación completa de forma homogénea, y se produzca la extrusión a través de una boquilla. La presencia de compuestos lipídicos no fundidos durante el proceso es típica para el proceso según la invención. Sorprendentemente, los dispositivos con forma de varilla obtenidos a partir de dichos extrudatos presentan una excelentes propiedades mecánicas y una baja tasa de explosión inicial de liberación y una liberación de fármaco

sostenida durante largos periodos de tiempo. También de forma sorprendente, dichos dispositivos extruidos con forma de varilla tienen una liberación incluso más larga y tasas de explosión inicial más bajas que dispositivos producidos a partir de dichas mezclas por compresión en implantes con forma de disco (comprimidos) geoméricamente más grandes.

- 5 El proceso de extrusión puede llevarse a cabo a una temperatura por debajo del punto de fusión del lípido de alto punto de fusión, evitando demasiado estrés térmico a las sustancias biológicas. Sorprendentemente, debido a la elevada eficacia de mezclamiento del proceso de extrusión, se puede evitar una completa pre-mezcla de los excipientes, las sustancias biológicas y los lípidos por procesos como un proceso de co-liofilización bastante complicado, etc. En una realización preferida de la invención, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura que es igual o entre 1°C y 25°C superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, preferiblemente entre 1°C y 20°C superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, y más preferiblemente entre 1°C y 10°C superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión. De forma particularmente preferible, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura que está entre 40°C y 60°C.
- 10 La “extrusión” es un proceso de fabricación usado para crear objetos alargados de un perfil de sección transversal fijo, denominados extrudatos. Se hace pasar un material, a menudo con forma de alojamiento a través de un troquel con la forma de perfil deseada. Para ese propósito son necesarios al menos dos componentes principales: (1) un sistema de transporte que pueda conferir una función de mezcla y (2) un sistema de troquel, que forma el material. La presión requerida para la extrusión depende del diseño del troquel, de la velocidad de extrusión y en particular de las características reológicas de la preparación. La extrusión puede ser continua (produciendo un material indefinidamente largo) o semi-continua (produciendo muchas piezas cortas). Con respecto al método usado para adaptar la viscosidad, la extrusión se puede clasificar en sistemas fundidos (extrusión en caliente-fundido) y sistemas semisólidos. Los sistemas semisólidos se generan dispersando una porción elevada de material sólido en una fase líquida [Swarbick, J. y Boylan J.C. Extrusion and Extruder. En *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1992, pág. 395-441]. Esta técnica es ampliamente usada para preparar gránulos o pellets, mientras que para la preparación de dispositivos de liberación controlada parenteral se aplica la técnica de la extrusión en caliente-fundido [Kissel, T., Li, Y. y Unger, F., ABA-triblock copolymers from biodegradable polyester A-blocks and hydrophilic poly(ethylene oxide) B-blocks as a candidate for in situ forming hydrogel delivery systems for proteins, *Advanced Drug Delivery Reviews* 54: 99-134 (2002)].
- 15 Se pueden distinguir varios tipos de extrusor. Un “extrusor de pistón” consiste en un barril que es pre-llenado con la mezcla en polvo. Por medio de un pistón se hace pasar el material a través del troquel del fondo del barril. En comparación con la extrusión de tornillo, la extrusión de pistón es un procedimiento no continuo. Puesto que solo son necesarias pequeñas cantidades de sustancia, la extrusión de pistón es la más ampliamente usada a escala de laboratorio.
- 20 El “extrusor de tipo tornillo” consiste en al menos un tornillo giratorio dentro de un barril cilíndrico estacionario. Al final del barril hay conectado un troquel para dar forma al dispositivo. El canal de extrusión se puede dividir en tres secciones distintas. En la primera zona, la zona de alimentación, se carga el extrusor. Después de la zona de alimentación viene la zona de transición. Dentro de esta zona la presión aumenta debido a la reducción del paso de rosca a la vez que se mantiene una profundidad de vuelo constante o debido a una reducción de la profundidad de vuelo a la vez que se mantiene el paso de rosca. Por tanto, se produce una compresión del material. Finalmente, el material llega a la zona de medida como una masa fundida plástica homogénea adecuada para la extrusión. En esta última sección se reduce el flujo pulsado y se alcanza una velocidad de salida uniforme a través del troquel. Los extrusores de tornillo típicos son extrusores de un solo tornillo o de tornillo gemelo. En una realización preferida de la invención, el extrusor está equipado con al menos un par de elementos extrusores co-rotatorios completamente entremallados. Dichos extrusores incluyen, entre otros, los extrusores de tornillo gemelo.

25 A continuación el dispositivo extruido puede obtenerse a partir del extrudato cortando o rompiendo el extrudato en secciones pequeñas. Para dicho fin puede usarse cualquier aparato que sea capaz de cortar o romper el extrudato en secciones de tamaño y forma sustancialmente idénticos. Por ejemplo, la industria tiene experiencia en el uso de cuchillas de corte que rebanan el extrudato según emerge de la placa de troquel del extrusor. Un método alternativo para cortar extrudatos comprende extender el material hacia un disco que gira rápidamente. El movimiento rotatorio del disco, cuando es golpeado por el extrudato, provoca la ruptura del extrudato en el punto en el que emerge del troquel.

30 La presente invención se refiere además a un dispositivo extruido con forma de varilla según la invención, o que es producido por un método según la invención, para uso como sistema de administración parenteral con administración sostenida de sustancias biológicas. La presente invención también se refiere al uso del dispositivo extruido con forma de varilla según la invención, o que es producido por un método según la invención, como un sistema de administración parenteral para la administración sostenida de sustancias biológicas. Preferiblemente, dichos sistemas de administración parenteral son para administración subcutánea, nasal, pulmonar, rectal, vaginal, dérmica, bucal. El dispositivo extruido con forma de varilla preferiblemente tiene un tamaño inyectable y puede insertarse por inyección, pero, si se desea, puede insertarse en un sitio de administración mediante operación quirúrgica o por otros medios. Particularmente preferida es la administración subcutánea, donde el dispositivo

extruido se inserta en una aguja de jeringa, y se inserta subcutáneamente usando una jeringa que tiene un pistón acoplado a la aguja.

Por lo tanto, el término “administración” generalmente se refiere a un método para ubicar o introducir el sistema de administración en el sitio deseado. La colocación de un dispositivo extruido puede realizarse mediante cualquier medio aceptado farmacéuticamente, tal como colocarlo dentro de la cavidad bucal, insertarlo, implantarlo, adosarlo, etc. En la técnica se conocen éstos y otros métodos de administración. Por tanto, el término “administración” deberá incluir inyección, inserción, colocación, unión, cirugía, inyección sin aguja y cualquier otro medio aceptado farmacéuticamente.

Se prefiere que la al menos una sustancia biológica se administre a lo largo de un periodo de al menos una semana. Más preferiblemente, la al menos una sustancia biológica se administra a lo largo de un periodo de al menos dos semanas, e incluso más preferiblemente a lo largo de un periodo de al menos tres semanas. En una realización específica de la invención los implantes puede proporcionar tasas de liberación superiores a 60 días. En el contexto de la invención, el término “administración” significará el comportamiento de liberación *in vitro* y/o *in vivo* del dispositivo extruido con forma de varilla. El comportamiento de liberación *in vitro* se puede medir como se muestra en los ejemplos más adelante.

Los dispositivos extruidos con forma de varilla según la invención se pueden usar como un sistema de administración parenteral con una biodistribución sostenida para sustancias biológicas; como un sistema de administración para administración nasal, pulmonar, rectal, vaginal, dérmica y/o bucal en humanos y animales; como un sistema de administración para administración subcutánea en humanos y animales; y/o como un sistema de administración para uso en aplicaciones agrícolas u otras situaciones de liberación *in vitro* donde las sustancias biológicas deben ser liberadas de forma sostenida en el tiempo.

Alternativa o adicionalmente, los dispositivos extruidos con forma de varilla de la invención pueden usarse como un sistema de administración que permite la liberación modulada dependiente de la temperatura de la sustancia biológica en el sitio de acción (las variaciones de temperatura se pueden ajustar mediante un tratamiento térmico separado o en combinación con determinadas enfermedades (tal como reacciones inflamatorias) o tratamientos (tal como terapia con láser)). Por ejemplo, la liberación de la sustancia biológica podría activarse aumentando la temperatura del dispositivo con forma de varilla implantado. Esto podría lograrse, p. ej., colocando o aplicando un elemento calefactor en estrecha proximidad con respecto al dispositivo de la invención implantado (p. ej., calentar la sección de piel de un paciente en la que se ha implantado el dispositivo). Los elementos de calefacción adecuados son conocidos por el especialista y pueden, entre otros, incluir una lámpara de infrarrojos, un láser o una botella de agua caliente.

Además, la fiebre es un signo médico frecuente que describe un aumento de la temperatura interna del cuerpo hasta niveles por encima de lo normal. La fiebre se caracteriza con mayor precisión como una elevación temporal del punto de consigna termorregulador del cuerpo, normalmente en aproximadamente 1-2 °C. Por tanto, los dispositivos extruidos con forma de varilla de la invención pueden usarse adicionalmente como un sistema de administración que permita la liberación modulada dependiente de la temperatura de la sustancia biológica dependiendo de la temperatura corporal, es decir el dispositivo puede fabricarse de tal modo que la liberación se active o aumente si se produce una elevación temporal del punto de consigna termorregulador del cuerpo, y que se desactive o disminuya si la temperatura interna del cuerpo disminuye hasta niveles normales. Por lo tanto, los dispositivos extruidos con forma de varilla según la invención presentan la ventaja de que la velocidad de liberación se puede controlar modulando la temperatura del dispositivo o de su entorno.

Las formas de dosis farmacéuticas adecuadas, así como los métodos para su preparación, son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, A.R. (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA; Niazi, S.K. (2004) *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, CRC Press, Boca Raton, FL).

El proceso según la invención puede escalarse fácilmente hasta dimensiones prácticamente ilimitadas ya que los extrudatos del tipo usado son bien comparables con maquinaria de escala grande y muy grande.

El término “aproximadamente” se usa en la presente memoria para indicar alrededor de, sobre, prácticamente, o en la región de. Cuando se usa el término “aproximadamente” en conjunción con un rango numérico, modifica dicho rango extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos fijados. En general, el término “aproximadamente” se usa en la presente memoria para modificar un valor numérico por encima o por debajo del valor fijado con una varianza del 20 por ciento, preferiblemente del 10 por ciento, más preferiblemente del 5 por ciento por encima y por debajo (superior o inferior). Tal como se usa en la presente memoria, la palabra “ó” significa cualquier miembro individual de una lista particular y también incluye cualquier combinación de los miembros de dicha lista.

Debe entenderse que esta invención no está limitada a la metodología, protocolos y reactivos particulares descritos como tales. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que estará

limitado solo por las reivindicaciones anexas. Cabe destacar que tal como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “uno/a”, “y” y “el/la” incluyen la referencia al plural, a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un lípido” es una referencia a uno o más lípidos e incluye equivalentes del mismo conocidos por los especialistas en la técnica, etcétera.

- 5 La invención se describe adicionalmente mediante las figuras y los siguientes ejemplos, que se incluyen únicamente con propósitos ilustrativos de realizaciones específicas de esta invención, y no deben considerarse en modo alguno como limitativas del alcance de la invención.

10 La presente invención descrita en la presente memoria de modo ilustrativo puede llevarse a la práctica de modo adecuado en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no descritos específicamente en la presente memoria. Por tanto, por ejemplo, los términos “que comprende”, “que incluye”, “que contiene”, etc., deben leerse expansivamente y sin limitación. Adicionalmente, los términos y expresiones empleados en la presente memoria han sido usados como términos de descripción y no de limitación, y no hay ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que se pueden hacer varias modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada.

15 En la presente memoria la invención ha sido descrita de forma amplia y genérica. Cada una de las especies más estrechas y de los grupos sub-genéricos que caigan dentro de la descripción genérica también forma parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con la condición, o la limitación negativa, que elimina cualquier materia objeto del género, independientemente de si el material escindido es citado específicamente en la presente memoria o no.

Otras realizaciones se encuentran dentro de las siguientes reivindicaciones. Adicionalmente, cuando las características o aspectos de la invención se describan en términos de grupos de Markush, los especialistas en la técnica reconocerán que la invención también se describe con ello en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

Los dispositivos extruidos con forma de varilla mostrados en los ejemplos han sido fabricados como se indica a continuación:

A.)

- 30
- 16% de H 12 (triglicérido basado en 71% de ácido láurico, 27% de ácido mirístico y 2% de ácido palmítico, p.f. 36°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 64% de Dynasan 118 (tristearato de glicerilo, p.f. 71°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 10% PEG 6000
 - 10% de IFN α -2a liofilizado con HP- β -CD en una relación de 1 a 3.

B.)

- 35
- 14% de H 12 (triglicérido basado en 71% de ácido láurico, 27% de ácido mirístico y 2% de ácido palmítico, p.f. 36°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 56% de Dynasan 118 (tristearato de glicerilo, p.f. 71°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 20% PEG 6000
- 40
- 20% de IFN α -2a liofilizado con HP- β -CD en una relación de 1 a 3.

45 El polvo de lípido que comprende el lípido de bajo punto de fusión y el de alto punto de fusión se preparó moliendo en un mortero. Posteriormente, la mezcla obtenida se mezcló con un 10% de liofilisato de IFN- α /HP- β -CD y PEG, opcionalmente un 10% ó un 20%. La extrusión se llevó a cabo usando un extrusor de tornillo gemelo (MiniLab Micro Rheology Compounder, Thermo Haake GmbH Karlsruhe, Alemania). El extrusor se calentó a 40°C antes de ser llenado. La velocidad de rotación de los tornillos se fijó a 40 rpm. Luego el extrusor se rellenó manualmente con la mezcla de lípidos. La extrusión se llevó a cabo con una canal de bypass cerrado para permitir una extrusión directa sin recirculación. A fin de preparar extrudatos de diferentes tamaños, se fijaron troqueles con un diámetro de 0,5 mm ó 1 mm en la parte frontal de la salida estándar del extrusor (diámetro de 2,0 mm). Las tiras extruidas fueron cortadas en trozos con una longitud de aproximadamente 2,3 cm.

C.)

- 16% de H 12 (triglicérido basado en 71% de ácido láurico, 27% de ácido mirístico y 2% de ácido palmítico, p.f. 36°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 64% de Dynasan D120 (triaracato de glicerilo, p.f. 67°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- 5
- 10% PEG 6000
 - 10% de IFN α -2a liofilizado con HP- β -CD en una relación de 1 a 3.

La extrusión se llevó a cabo como se ha descrito antes.

D.)

- 10
- 14% de H 12 (triglicérido basado en 71% de ácido láurico, 27% de ácido mirístico y 2% de ácido palmítico, p.f. 36°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 56% de Dynasan D120 (triaracato de glicerilo, p.f. 67°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 20% PEG 6000
 - 10% de IFN α -2a liofilizado con HP- β -CD en una relación de 1 a 3.

La extrusión se llevó a cabo como se ha indicado antes.

15 **E.)**

- 16% de D112 (trilaurato de glicerilo, p.f. 43°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- 64% de Dynasan 118 (triestearato de glicerilo, p.f. 71°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- 10% PEG 6000
- 10% de IFN α -2a liofilizado con HP- β -CD en una relación de 1 a 3.

20 La fabricación de extrudatos se llevó a cabo como se ha descrito antes, pero el extrusor se calentó a 47°C.

F.)

- 14% de D112 (trilaurato de glicerilo, p.f. 43°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 56% de Dynasan 118 (triestearato de glicerilo, p.f. 71°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 20% PEG 6000
- 25
- 10% de IFN α -2a liofilizado con HP- β -CD en una relación de 1 a 3.

La fabricación de extrudatos se llevó a cabo como se ha descrito antes, pero el extrusor se calentó a 47°C.

G.)

- 16% de E85 (triglicérido basado en 27% de ácido láurico, 71% de ácido mirístico y 2% de ácido palmítico, p.f. 41°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
- 30
- 64% de Dynasan 118 (triestearato de glicerilo, p.f. 71°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 10% PEG 6000
 - 10% de IFN α -2a liofilizado con HP- β -CD en una relación de 1 a 3.

La fabricación de extrudatos se llevó a cabo como se ha descrito antes, pero el extrusor se calentó a 45°C.

H.)

- 35
- 14% de E85 (triglicérido basado en 27% de ácido láurico, 71% de ácido mirístico y 2% de ácido palmítico, p.f. 41°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 56% de Dynasan 118 (triestearato de glicerilo, p.f. 71°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).

- 20% PEG 6000
- 10% de IFN α -2a liofilizado con HP- β -CD en una relación de 1 a 3.

La fabricación de extrudatos se llevó a cabo como se ha descrito antes, pero el extrusor se calentó a 45°C.

I.)

- 5
- 14% de H 12 (triglicérido basado en 71% de ácido láurico, 27% de ácido mirístico y 2% de ácido palmítico, p.f. 36°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 56% de Dynasan D118 (triestearato de glicerilo, p.f. 71°C, Sasol GmbH, Witten, Alemania).
 - 20% PEG 6000
 - 2,5% de Lisozima
- 10
- 10% de HP- β -CD.

La fabricación de extrudatos lipídicos se llevó a cabo como se ha descrito antes para IFN- α , pero se mezcló un 2,5% de polvo de lisozima directamente con los excipientes hidrofílicos y los lípidos.

Ejemplo 2

15 Se llevó a cabo un análisis de Dispersión de Rayos-X de Ángulo Amplio (WAXS, del inglés "Wide-Angle X-Ray Scattering") con el objetivo de investigar la modificación lipídica de los dispositivos extruidos con forma de varilla producidos (según el ejemplo 1A y 1B). Se molieron los sistemas de liberación controlada de lípidos, los lípidos puros y la mezcla lipídica antes de la fabricación. Se llevó a cabo el análisis de dispersión de rayos-X de ángulo amplio (WAXS) con un Difractómetro de Rayos X XRD 3000 TT (Seifert, Ahrensberg, Alemania), equipado con un ánodo de cobre (40 kV, 30 mA, longitud de onda 0,154178 nm). Los experimentos se llevaron a cabo a 0,05° (20 theta) en un intervalo de 5° a 40°.

Tal como se muestra en la Figura 1, los extrudatos recién preparados revelaron los espaciados cortos típicos de la modificación β estable a 0,46, 0,38 y 0,37 nm [Garti, N., Sato, K., y editores, Surfactant Science Series, Vol. 31: Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids, 450 Marcel Dekker, Nueva York (1988)]. Por lo tanto, con los experimentos WAXS se confirmó la ausencia de modificación α después de la extrusión.

25 Ejemplo 3

El experimento estaba relacionado con un punto crítico del procedimiento de fabricación: los efectos de la extrusión sobre la estabilidad de la proteína. Se prepararon extrudatos cargados con IFN- α en base a las formulaciones presentadas antes (Ejemplo 1A y 1B).

30 Después de la extrusión, la proteína fue extraída con un método de extracción acuosa [Mohl, S., The Development of a Sustained and Controlled Release Device for Pharmaceutical Proteins based on Lipid Implants, No (2003)]. Resumidamente, la matriz cargada con proteína se molió en un mortero de ágata. Posteriormente, se suspendieron 50 mg de la muestra en 1 mL de tampón de fosfato sodio 0,01 M isotónico de pH 7,4 que contenía azida de sodio al 0,05% (p/v) y polisorbato 20 (PBST) al 1% (p/v). Tras una agitación moderada durante 2 horas las muestras fueron centrifugadas a 5000 rpm durante 5 minutos (centrífuga de laboratorio 4K15; Sigma, Osterode, Alemania). Las muestras fueron analizadas mediante SDS-PAGE con posterior tinción de plata.

35 Se llevó a cabo un análisis SDS-PAGE en condiciones no reductoras usando un sistema celular XCell II Mini (Novex, San Diego, CA). Se diluyeron las disoluciones de proteínas en un tampón tris de pH 6,8, que contenía un 2% de SDS y un 2% de glicerina. Las muestras fueron desnaturalizadas a 90°C durante 30 minutos y posteriormente se cargaron 20 μ L en los pocillos de gel (NUPAGE Novex 1' Bis Pre-Cast Gel de 1,0 mm; Invitrogen, Groningen, Holanda). Se llevó a cabo una electroforesis en modo de corriente constante de 30 mA en un tampón de elución de tris-glicina/SDS (tampón de elución MES; Invitrogen, Groningen, Holanda). Se llevó a cabo una tinción de gel y un secado con un kit de tinción de plata (SilverXpress) y un sistema de secado (DryEase), ambos proporcionados por Invitrogen, Groningen, Holanda.

45 La presencia de una cantidad menor de especímenes de dímeros era evidente en todas las muestras de IFN- α (Figura 2). La fracción de dímeros detectada en todas las muestras extruidas ya estaba presente en el material bruto de IFN- α y en los liofilisatos usados para la extrusión. En comparación con el patrón de proteína y la materia prima liofilizada, el proceso de extrusión no induce una agregación o una fragmentación adicionales.

Ejemplo 4

50 Se ha sugerido la espectroscopía de FTIR para analizar la estructura secundaria de proteínas embebidas dentro de dispositivos de liberación controlada [Fu, K., Griebenow, K., Hsieh, L., Klivanov, A. M., y Langer, R., FTIR

- characterization of the secondary structure of proteins encapsulated within PLGA microspheres, *Journal of Controlled Release*. 58: 357-366 (1999), van de Weert, M., van't Hof, R., van der Weerd, J., Heeren, R. M. A., Posthuma, G., Hennink, W. E., y Crommelin, D. J. A., Lysozyme distribution and conformation in a biodegradable polymer matrix as determined by FTIR techniques, *Journal of Controlled Release*. 68: 31-40 (2000)]. Este método hereda el beneficio de que no es necesaria la extracción de la proteína ya que la estructura de la proteína se estudia directamente dentro del sistema de administración. Como muchas proteínas revelaron cambios espectrales durante la liofilización [Carpenter, J. F., Prestrelski, S. J., y Dong, A., Application of infrared spectroscopy to development of stable lyophilized protein formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 45: 231-238 (1998)] se registraron primero los espectros de transmisión en KBr de IFN- α liofilizado.
- 5
- 10 Para las mediciones de transmisión, se mezclaron 2 mg de mezcla de IFN- α liofilizado, lípido/proteína/PEG antes o después de la extrusión con 150 mg de KBr, respectivamente. Tras compresión (78,4 kN durante 2 minutos) el pellet de KBr se colocó en el portamuestras (tensor 27, Bruker Optik, Ettlingen, Alemania) y se registraron espectros con un total de 256 escaneos a una resolución de 2 cm⁻¹. Los espectros de absorbancia obtenidos fueron corregidos en línea base de forma automática (OPUS, Bruker Optik, Ettlingen, Alemania). La corrección de ruido de fondo se realizó manualmente. Los espectros obtenidos fueron normalizados vectorialmente y analizados mediante una segunda derivada en la región de banda I amid (OPUS, Bruker Optik, Ettlingen, Alemania).
- 15

Los espectros de transmisión de segunda derivada de IFN- α liofilizado con HP- β -CD y el de la proteína en disolución se muestran en la Figura 3. La banda a 1653 cm⁻¹ no se vio afectada por el procedimiento de extrusión. Por tanto, la extrusión de IFN α -2a embebido en una mezcla de H12/Dynasan 118 que comprende un 10% ó un 20% de PEG no induce cambios importantes en la estructura secundaria de la proteína.

20

Ejemplo 5

Se investigó el comportamiento de liberación in vitro de IFN- α desde extrudatos lipídicos (ejemplo 1A y ejemplo 1B). Con el fin de facilitar la creación de una red de poros interconectados que permita una liberación completa de la proteína, los extrudatos fueron cargados con un 10% ó un 20% de PEG, respectivamente. Adicionalmente, se estudió la influencia de diferentes diámetros de extrudato sobre la liberación de proteína.

25

Los implantes cargados de proteína se colocaron en viales TopPac (viales de copolímero de cicloolefina; Schott GmbH, Mainz, Alemania). Dependiendo de la masa de los implantes estudiados los viales fueron rellenados con tampón fosfato isotónico 0,01 M de pH 7,4 que contenía un 0,05% (p/v), azida de sodio (PBS). Para extrudatos con un diámetro de 0,5 ó 1 mm, se añadió un 1,0 mL de tampón, para extrudatos con un diámetro de 1,9 mm el volumen de tampón se incrementó a 2,0 mL. Los viales se colocaron en un agitador horizontal (40 rpm, 37°C, Certomat@IS; B. Braun Biotech International, Göttingen, Alemania). A los tiempos predeterminados se intercambiaron completamente y la cantidad liberada de IFN- α se determinó como se indica a continuación. El cambio de tampón frecuente, así como la ausencia de degradación ácida/básica o la liberación de productos aseguraron un pH constante en el medio de liberación en todos los experimentos.

30

La concentración de proteína se midió mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SE-HPLC) usando un TSKgel (columna G3000SWXL, de 7,8 mm x 30,0 mm; Tosoh Biosep, Stuttgart, Alemania). La fase móvil consistió en hidrogenofosfato disódico dihidratado 120 mM, dihidrogenofosfato sódico 20 mM y 4 g/L de cloruro sódico (ajustado a pH 5,0 con ácido clorhídrico), el caudal fue de 0,5 mL/min, y se detectó IFN- α espectrofotométricamente (λ = 215 nm, UV 1000; Thermo Electron Cooperation, Dreieich, Alemania).

35

El cambio del diámetro de extrudato dio como resultado cambios en la cinética de administración de proteína (Figura 4). Por ejemplo, los extrudatos que comprendían un 10% de PEG liberaron IFN- α de un modo sostenido a lo largo de 13 días, cuando el diámetro del implante era de 0,5 mm. En comparación, el uso de extrudatos con un diámetro de 1,0 ó 1,9 mm extendió el periodo de liberación hasta 30 ó hasta 60 días, respectivamente. Simultáneamente a dicha prolongación del periodo de liberación, la cantidad total de IFN- α liberado difirió dependiendo del diámetro del implante. Se observó una influencia similar del diámetro del extrudato en los implantes cargados con un 20% de PEG. Se observó una recuperación casi completa de proteína con los extrudatos de un diámetro de 0,5 y 1 mm durante el periodo de observación. Adicionalmente, los extrudatos con un diámetro de 1,9 mm revelaron una liberación sostenida de IFN- α durante 2 meses. La disminución progresiva del IFN- α liberado totalmente al aumentar el diámetro del implante indica que la recuperación de proteína incompleta de los extrudatos de mayor tamaño puede atribuirse a la geometría del implante más que a la agregación de proteína dentro de los extrudatos.

40

45

50

Además de la posibilidad de adaptar la cinética de liberación usando extrudatos con diferentes diámetros, la adición de diversas cantidades de PEG también es una herramienta efectiva para modificar la liberación de IFN- α (Figura 4). El aumento de la cantidad de PEG incorporado de 10 a 20% dio como resultado una liberación de IFN- α más acelerada. Por ejemplo, los extrudatos con un diámetro de 1,0 mm que comprende un 10% de PEG liberó IFN- α de un modo sostenido a lo largo de 37 días, mientras que la liberación solo se retardó durante 19 días cuando se usó un 20% de PEG como formador de poros.

55

En la Figura 5 se muestra el contenido de monómero de IFN- α liberado frente al tiempo de incubación. Durante todo el tiempo de liberación el contenido de monómero de IFN- α permaneció en un nivel muy alto (>95%). Además de

IFN- α monomérico solo se detectaron especímenes diméricos mediante SE-HPLC (tal como se ha descrito antes). Mayoritariamente, la proteína liberación incluía únicamente entre un 0,5% y un 2% de dímero.

Ejemplo 6

5 Con el objetivo de excluir los efectos negativos del procedimiento de fabricación sobre la estabilidad de lisozima, la lisozima fue extraída desde los extrudatos lipídicos y se analizó mediante SDS-PAGE (Figura 6). Tal como se muestra en la Figura 6, no se detectaron productos de degradación proteínicos mediante tinción con azul de Coomassie, lo que indica que el procedimiento de extrusión desarrollado no comprometía la estabilidad de la lisozima.

Ejemplo 7

10 La liberación de lisozima desde implantes preparados mediante extrusión de tornillo gemelo fue estudiada de acuerdo al Ejemplo 5. Con el objetivo de determinar la estabilidad y la concentración de la lisozima, se llevó a cabo un análisis de SE-HPLC. Se usó una columna TSKgel G3000SWXL, de 7,8 mm x 30,0 mm (Tosoh Biosep, Stuttgart, Alemania) con una fase móvil que consistía en hidrogenofosfato disódico dihidratado 200 mM (ajustado a pH 6,8 con ácido clorhídrico), el caudal fue de 0,4 mL/min, y la lisozima se detectó espectrométricamente ($\lambda = 215$ nm, UV 1000; Thermo Electron Cooperation, Dreieich, Alemania). Se generaron curvas de calibrado con disoluciones de lisozima en un rango de concentraciones de 20,3 a 324,8 mg/mL.

15 En la Figura 7 se muestra la cinética de liberación *in vitro* de lisozima desde extrudatos que contienen un 20% de PEG. Según la administración de IFN- α , la reducción del diámetro del implante dio como resultado una liberación de lisozima menos retardado. Por ejemplo, la cantidad de lisozima administrada en las primeras 24 horas aumentó desde 23,76% (SD = 5,33 %, n=3) a 69,51% (SD = 3,85%, n=3) cuando el diámetro del implante se redujo desde 1,9 mm a 0,5 mm.

20 Tal como se muestra en la Figura 8, la lisozima fue administrada casi completamente en su forma monomérica (>98%) desde extrudatos preparados mediante extrusión de tornillo gemelo. Los cromatogramas de exclusión de tamaño de lisozima revelaron un pico de proteína principal a un tiempo de retención de 24,5 minutos.

Ejemplo 8

25 Se extruyó una mezcla de lípido/proteína que comprende un 10% de liofilisato de IFN- α /HP- β -CD, de 0 a 15% de PEG y triestearina como material matriz por medio de un extrusor de pistón. Para ese propósito se mezcló polvo de lípidos con IFN- α liofilizado y opcionalmente PEG en un mortero de ágata. Dicha mezcla se rellenó en el barril de un dispositivo extrusor preparado a propósito (Figura 9). Tras insertar el pistón extrusor se aplicaron 3,92 kN durante 30 s con una prensa hidráulica (Maassen, Eningen, Alemania). A continuación el extrusor se levantó en un raíl y la formulación lipídica se extruyó con la prensa hidráulica. Como el troquel del extrusor era de 1,2 mm, los extrudatos resultaron con un diámetro de 1,2 mm. La longitud media de los extrudatos fue de 15 mm.

30 La adición de PEG a la formulación lipídica afecta significativamente a la cinética de liberación *in vitro* de IFN- α . Independientemente de la carga de PEG inicial, la liberación continua de proteína duró aproximadamente 16 días.

Ejemplo 9

35 Se investigó la influencia de las diferentes estrategias de fabricación – extrusión de pistón, extrusión de tornillo gemelo y compresión – sobre la liberación de IFN- α . La mezcla lípido/proteína que comprendía un 10% de liofilisato de IFN- α /HP- β -CD, un 20% de PEG y una mezcla de polvo lipídico de H12 y triestearina con una relación másica de 1 a 4 fue comprimida a 19,6 kN durante 30 s, se extruyó por medio del extrusor de pistón o por medio de extrusión de tornillo gemelo como se ha descrito antes.

40 Tal como se muestra en la Figura 10, en comparación con el proceso de la invención la liberación de proteína se produjo de un modo significativamente acelerado cuando la fabricación de los dispositivos se llevó a cabo mediante extrusión de pistón o por compresión. Es sorprendente que el menor diámetro de las varillas extruidas con tornillo gemelo dio como resultado una administración de proteína sostenida. Esto sugiere que la extrusión de tornillo doble según el proceso de la invención provoca *per se* una liberación de proteína más retardada.

Ejemplo 10

45 Con el fin de investigar la distribución del fármaco dentro de la matriz de lípido se llevaron a cabo estudios de homogeneidad mezclando azul de metileno con la formulación.

50 Para ello, el polvo lipídico que comprendía H12 y triestearina en una relación de ¼ se mezcló con azul de metileno al 1% en un mortero. La mezcla de polvo obtenida fue (A) comprimida a 19,8 kN durante 30 segundos, (B) extruida con un extrusor de pistón, o (C) extruida con un extrusor de tornillo gemelo como se ha descrito anteriormente. Tal como se muestra en la Figura 11, las varillas extruidas preparadas mediante extrusión de tornillo gemelo reveló una tinción uniforme. Por el contrario, los implantes de la misma formulación procesados por compresión o extrusión de pistón

revelaron zonas más oscuras y más claras, lo que indica que el fármaco biológico se distribuye más finamente con la matriz lipídica cuando la fabricación se lleva a cabo mediante extrusión de tornillo gemelo.

Ejemplo 11

- 5 Las propiedades mecánicas de los implantes preparados por compresión, por extrusión de pistón o por extrusión de tornillo gemelo fueron estimadas con el Texture Analyser TA XT2i (Stable Micro Systems, R.U.). Se usó una sonda cilíndrica de 25 mm, y los implantes se colocaron centrados bajo la sonda. Se aplicó el programa de ensayo normalizado "Failure behaviour of tablets due to diametrical compression using a cylinder probe" (parámetros: velocidad pre-ensayo 2 mm/s, velocidad de ensayo 0,03 mm/s y velocidad post-ensayo 10 mm/s). A partir del gráfico de fuerza frente a tiempo obtenido se usó el valor de fuerza máxima como resistencia tensil longitudinal.
- 10 La fabricación mediante extrusión de tornillo gemelo mejoró significativamente las estabildades mecánicas de los implantes (Figura 12). Esta estructura de matriz más compacta podría ser beneficiosa con respecto a la administración, transporte y manejo del dispositivo extruido según la invención.

Ejemplo 12

Ajuste de la cinética de liberación *in vitro* por tratamiento de temperatura

- 15 Un polvo lipídico que comprende:

H12	24%
D118	56%
PEG 6000	17,5%
Lisozima	2,5%

- 20 se preparó moliendo en un mortero. La extrusión se llevó a cabo usando un extrusor de tornillo gemelo (MiniLab Micro Rheology Compounder, Thermo Haake GmbH Karlsruhe, Alemania). El extrusor se calentó a 40°C antes de ser llenado. La velocidad de rotación de los tornillos se fijó en 40 rpm. Luego se rellenó el extrusor manualmente con la mezcla de lípidos. La extrusión se llevó a cabo con el canal de bypass cerrado para permitir una extrusión directa sin recirculación.
- 25 Los estudios de liberación *in vitro* se llevaron a cabo en tampón salino de fosfato de pH 7,4 (PBS, 1,44 g/L Na₂HPO₄ * 2H₂O, 0,2 g/L de KH₂PO₄, 8,0 g/L de NaCl, 0,2 g/L de KCl, 0,5 g/L de NaN₃) a 40 rpm a 20 y 37°C, respectivamente. La cantidad liberada de lisozima se determinó mediante SE-HPLC usando una columna Superose 12 (GE Healthcare) con una fase móvil que consistía en hidrogenofosfato disódico dihidratado 200 mM (ajustado a pH 6,8 con ácido clorhídrico), el caudal fue de 0,62 mL/min, y la lisozima se detectó espectrofotométricamente.
- 30 Después de la extrusión, análisis de calorimetría de barrido diferencia (DSC, del inglés "differential scanning calorimetry") revelaron una depresión en los puntos de fusión. El componente lipídico de bajo punto de fusión comienza a fundirse a 29,82°C (n=3, SD=0,23) tras la extrusión, mientras que el material H12 se funde a 35,6°C (n=3, SD=0,7). Esto significa que una fracción de los extrudatos se funde durante la incubación *in vitro* a 37°C. Sin embargo, independientemente de la fusión, los sistemas de implantes tenían una apariencia macroscópicamente estable.
- 35

- En comparación con la incubación a 20°C (Figura 13), la fusión a 37°C (Figura 14) dio como resultado una liberación acelerada de la proteína. Esto demuestra que los dispositivos extruidos con forma de varilla de la invención se pueden usar como sistema de administración que permite la liberación modulada dependiente de la temperatura de la sustancia biológica en el sitio de acción (las variaciones de temperatura se pueden ajustar mediante un tratamiento térmico separado o en combinación con determinadas enfermedades (tal como reacción inflamatorias) o tratamientos (tal como terapia con láser)). Sin pretender establecer ninguna teoría, se cree que estas observaciones se explican en términos de cambios de la estructura y conformación de los lípidos que se producen en el implante.
- 40

Ejemplo 13

Efecto de diferentes excipientes sobre la solubilidad y/o degradación

- 45 1. Excipientes usados como agente de precipitación

- Se pueden usar las siguientes combinaciones de excipiente proteína en el sistema de implantes desarrollado para reducir la solubilidad de la proteína dentro de los poros del implante. Debido a la precipitación *in situ* de proteína durante la liberación, la concentración de proteína dentro del volumen de poros de tamaño pequeño se reduce, lo que a su vez produce una reducción de los efectos de explosión inicial y una administración de proteína más sostenida (S. Herrmann, S. Mohl, F. Siepmann, J. Siepmann, G. Winter, New insight into the role of polyethylene glycol acting as protein release modifier in lipidic implants, Pharm. Res., 24 (2007) 1527-1537).
- 50

1.1. Interferón

5 Se prepararon disolución de poli (etilen glicol) 6000 con una concentración de 2-40 % (p/v) en PBS de 7,4. Dichas disoluciones fueron mezcladas en una proporción de 1:1 con disoluciones en bruto de IFN- α (concentración inicial de 4,9 mg/mL, 7,4). Después de eso, las muestras fueron equilibradas durante 2 h a 37°C, 40 rpm (5°C, 5 min, centrífuga de laboratorio 4K15; Sigma, Osterode, Alemania) y se determinó la concentración de IFN- α residual en el sobrenadante. Por tanto, la solubilidad se refiere a la concentración de soluto del sobrenadante en equilibrio con la fase precipitada. La concentración de proteína se determinó mediante cromatografía de fase inversa (véase la Figura 15).

1.2. Lisozima

10 Se prepararon diferentes concentraciones de NaCl (0-40% p/v) o carboximetilcelulosa (0-1,2% p/v) en PBS de 7,4. Dichas disoluciones fueron mezcladas en una proporción de 1:1 con disoluciones en bruto de lisozima (concentración inicial de 60 mg/mL, 7,4). Después de eso, las muestras fueron equilibradas durante 2 h a 37°C, 40 rpm (Certomat IS). Posteriormente, la proteína precipitada fue separada mediante centrifugación a 5000 rpm (5°C, 5 min, centrífuga de laboratorio 4K15; Sigma, Osterode, Alemania) y la concentración de lisozima residual en el sobrenadante se determinó mediante absorbancia UV a 280 nm (véanse las Figuras 16a y 16b).

1.3. Anticuerpo monoclonal (IgG1)

20 Se prepararon disoluciones de poli (etilen glicol) 6000 con una concentración de 2-50% (p/v) en PBS de 7,4. Dichas disoluciones fueron mezcladas en una proporción de 1:1 con disoluciones en bruto de IgG1 (concentración inicial de 5,0 mg/mL, 7,4). Después de eso, las muestras fueron equilibradas durante 2 h a 37°C, 40 rpm (Certomat IS). Posteriormente, la proteína precipitada fue separada mediante centrifugación a 5000 rpm (5°C, 5 min, centrífuga de laboratorio 4K15; Sigma, Osterode, Alemania) y la concentración de IgG en el sobrenadante se determinó mediante absorbancia UV a 280 nm (véase la Figura 17).

2. Excipientes para modificar el comportamiento de erosión del sistema de implante

25 Además de la adición de cualidades de lípidos que activen la erosión del sistema de implante, excipientes hinchables tales como la carboximetilcelulosa pueden acelerar la erosión del sistema de implante. Dicho efecto puede afectar o no a la cinética de liberación del extrudato.

30 Se prepararon extrudatos que contenían diversas cantidades del 2% de carboximetilcelulosa (PM 700.000, D.S. 0,9) mediante extrusión de tornillo gemelo (40°C, 40 rpm). Los extrudatos comprendían además: 24% de H12, 64% de D118 y 18% de PEG. Tal como se muestra en las imágenes A a C de la Figura 18, estos extrudatos colapsaron a las 24 horas.

35 Se investigó la liberación *in vitro* de lisozima a 37°C desde extrudatos que contenían 0%, 0,1%, 0,5% y 1% de carboximetilcelulosa. Como se puede observar en la Figura 19, la adición de carboximetilcelulosa a la formulación del implante dio como resultado una liberación de proteína acelerada. Incluso aunque los implantes permanecieron estables, es altamente probable que la degradación potenciada observada en la Figura 18 para una mayor concentración de carboximetilcelulosa sea la causa de esta observación. Ambos efectos, hinchamiento del implante y aumento de la penetración en agua, que facilitan la degradación, darían como resultado aumentos de la velocidad de liberación cuando se añade carboximetilcelulosa.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo extruido con forma de varilla para la administración sostenida de sustancias biológicas, que se obtiene mediante un proceso que comprende
- 5 (a) proporcionar una preparación que comprende al menos un 50% en peso de una composición lipídica y al menos una sustancia biológica, comprendiendo la composición lipídica un lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, donde el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión es inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión;
- 10 (b) extruir la composición de (a) a una temperatura que es igual o superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión pero inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión, en un extrusor de tipo tornillo; y
- (c) obtener el dispositivo extruido con forma de varilla a partir del extrudato de (b).
2. El dispositivo según la reivindicación 1, donde el punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión es al menos 10°C superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión.
- 15 3. El dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, donde el punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión está por encima de 50°C y/o el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión está por debajo de 50°C.
4. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde tanto el lípido o componente lipídico de alto punto de fusión como el lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión se seleccionan de la clase de mono-, di- y/o tri-glicéridos de ácidos grasos, y las sales y derivados de los mismos.
- 20 5. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la al menos una sustancia biológica se selecciona del grupo que consiste en proteínas, polipéptidos, péptidos y ácidos nucleicos, y las sales y derivados de los mismos, o es una partícula de tipo vírico.
- 25 6. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde tanto el lípido o componente lipídico de alto punto de fusión como el lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión tienen una modificación lipídica estable tras la extrusión.
7. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la al menos una sustancia biológica se administra a lo largo de un periodo de al menos una semana.
- 30 8. Un método de producción de un dispositivo con forma de varilla para la administración sostenida de una sustancia biológica, que comprende
- (a) proporcionar una preparación que comprende al menos un 50% en peso de una composición lipídica y al menos una sustancia biológica, comprendiendo la composición lipídica un lípido o componente lipídico de alto punto de fusión y un lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, donde el punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión es inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión;
- 35 (b) extruir la composición de (a) a una temperatura que es igual o superior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión pero inferior al punto de fusión del lípido o componente lipídico de alto punto de fusión, en un extrusor de tipo tornillo; y
- 40 (c) obtener el dispositivo extruido con forma de varilla a partir del extrudato de (b).
9. El método según la reivindicación 8, donde la preparación comprende además al menos un excipiente que (i) modifica la liberación de la al menos una sustancia biológicamente activa desde el dispositivo implantable y/o (ii) modifica la biodegradación de los lípidos o componentes lipídicos del dispositivo implantable y/o (iii) estabiliza la sustancia biológica y/o (iv) modifica la solubilidad de la sustancia biológica y/o (v) presenta un comportamiento de disolución lenta, donde el al menos un excipiente se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en un polímero hidrofílico, un azúcar, un polirol, un tensioactivo y una sal soluble en agua.
- 45 10. El método según la reivindicación 9, donde el polímero hidrofílico se selecciona del grupo que consiste en polietileno glicol, polivinil pirrolidona, polivinil alcohol, dextrano, sulfato de dextrano, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de heparán, sulfato de keratán, ácido hialurónico, quitosán, albúmina, fibrina, ciclodextrina y mezclas de los mismos.
- 50

- 5 **11.** El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde la extrusión se lleva a cabo a una temperatura que está entre 1°C y 25°C por encima del punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, preferiblemente entre 1°C y 20°C por encima del punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión, y más preferiblemente entre 1°C y 10°C por encima del punto de fusión del lípido o componente lipídico de bajo punto de fusión.
- 12.** El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde la extrusión se lleva a cabo a una temperatura que está entre 40°C y 60°C.
- 10 **13.** El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde el extrusor está equipado con al menos un par de elementos extrusores co-rotativos intermallados completamente, y preferiblemente es un extrusor de tornillo gemelo.
- 14.** El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, donde el proceso de producción del dispositivo extruido con forma de varilla es un proceso de una única etapa.
- 15 **15.** El uso del dispositivo extruido con forma de varilla según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o producido por el método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, como un sistema de administración parenteral para la administración sostenida de sustancias biológicas.

Figura 1

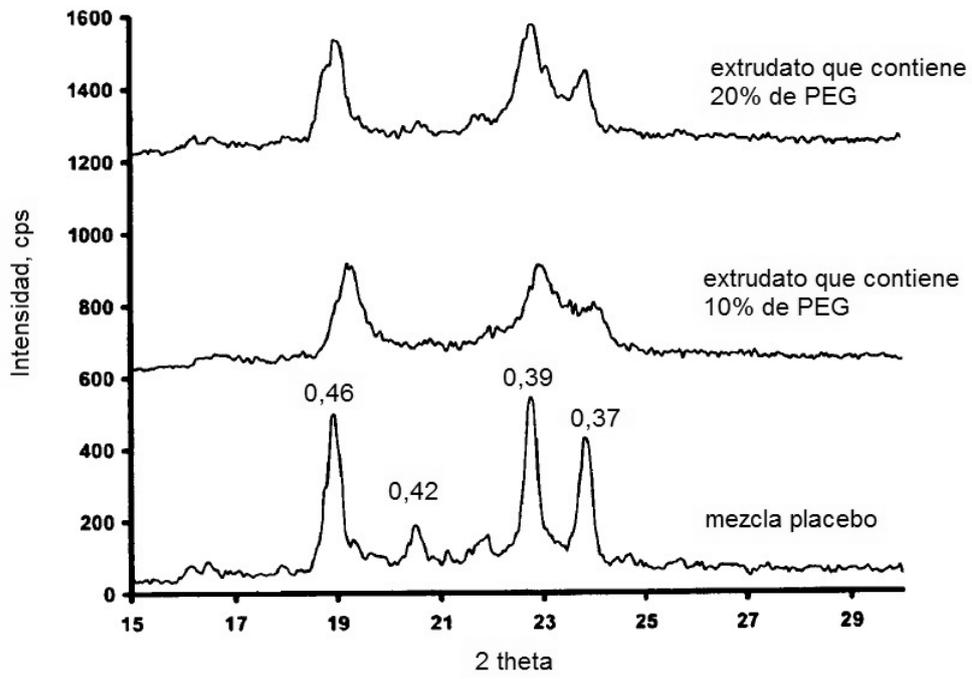


Figura 2

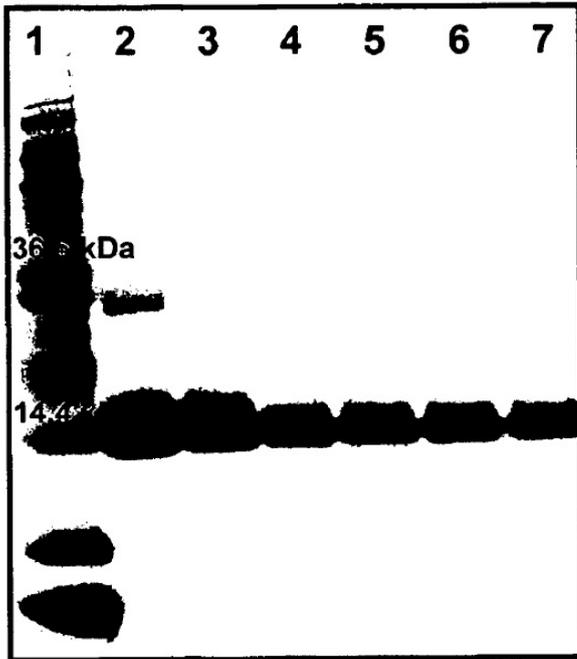


Figura 3

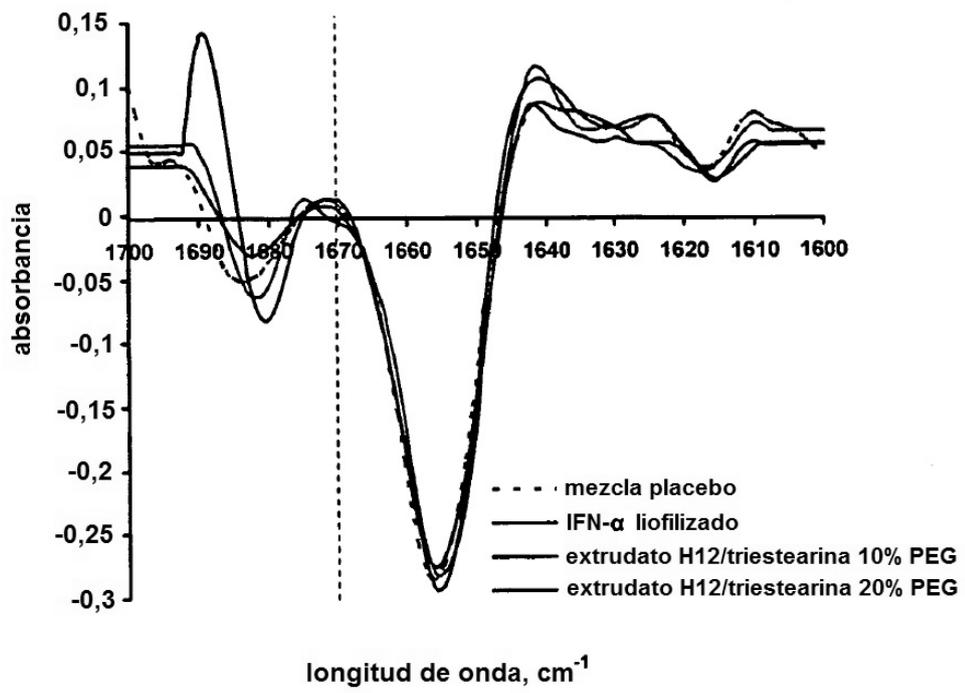
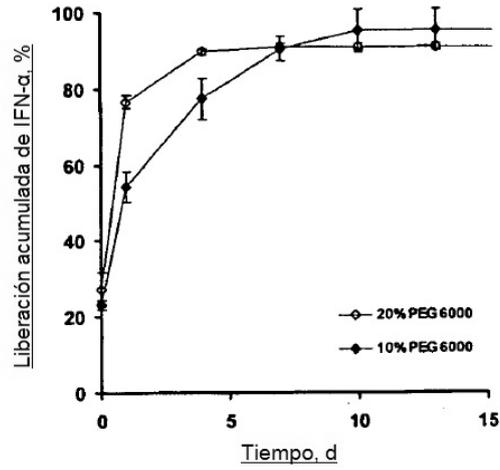
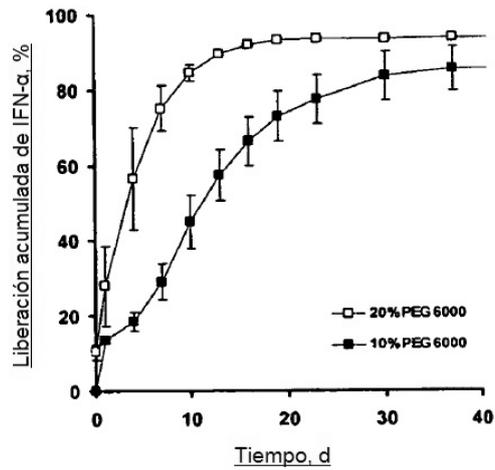


Figura 4

Diámetro de extrudato 0,5 mm:



Diámetro de extrudato 1,0 mm:



Diámetro de extrudato 1,9 mm:

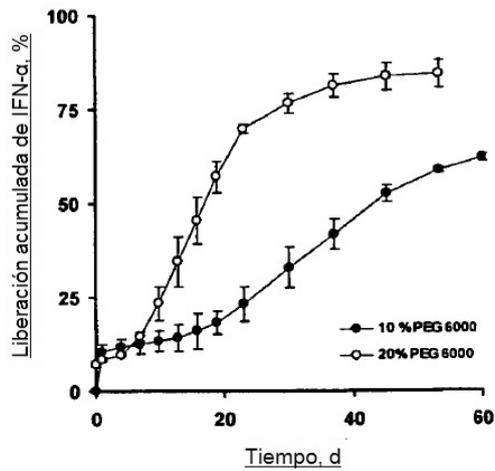


Figura 5

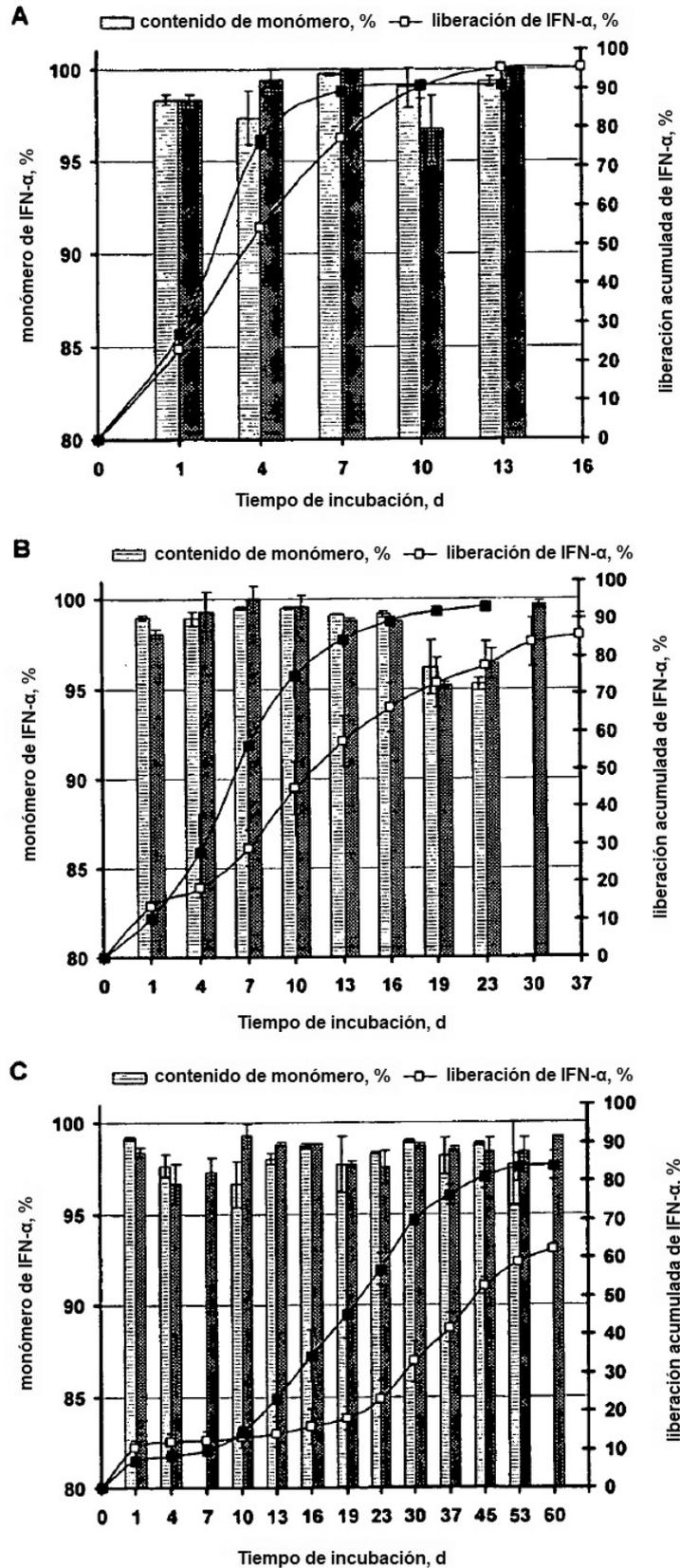


Figura 6

A B C D



Figura 7

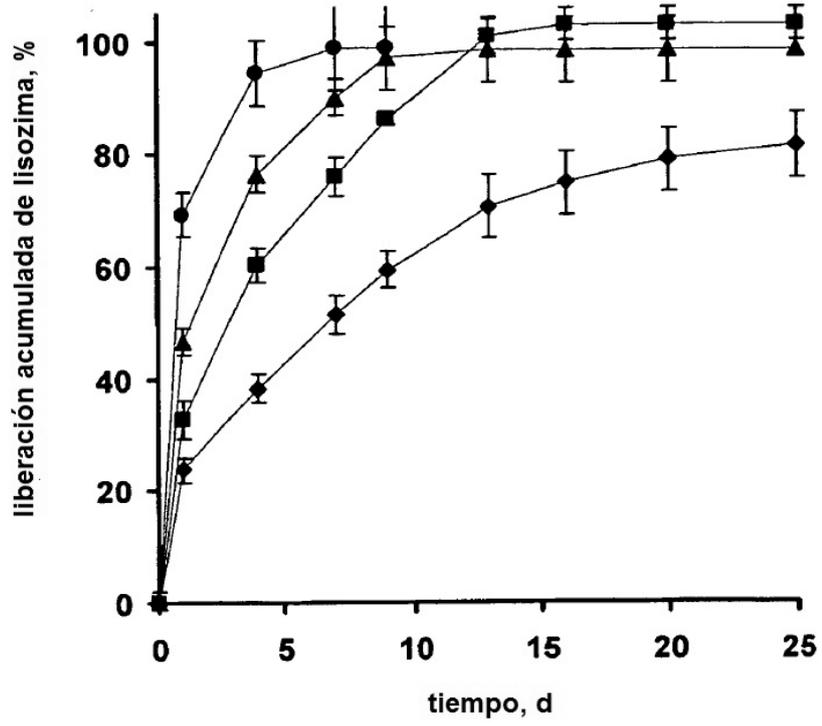


Figura 8

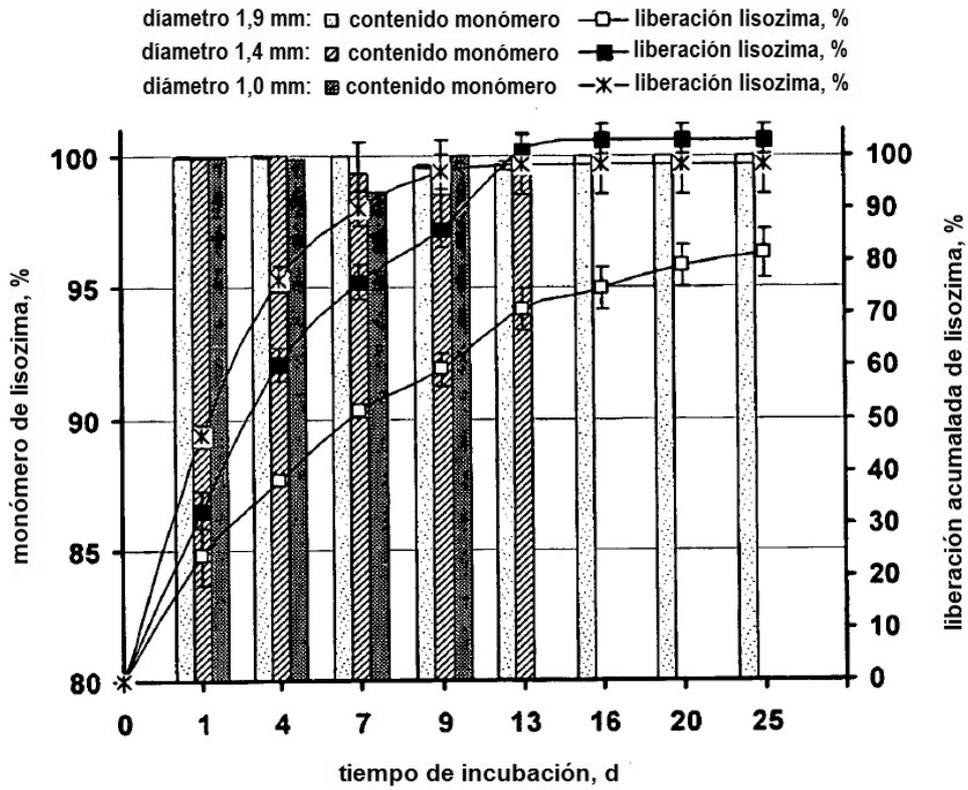


Figura 9

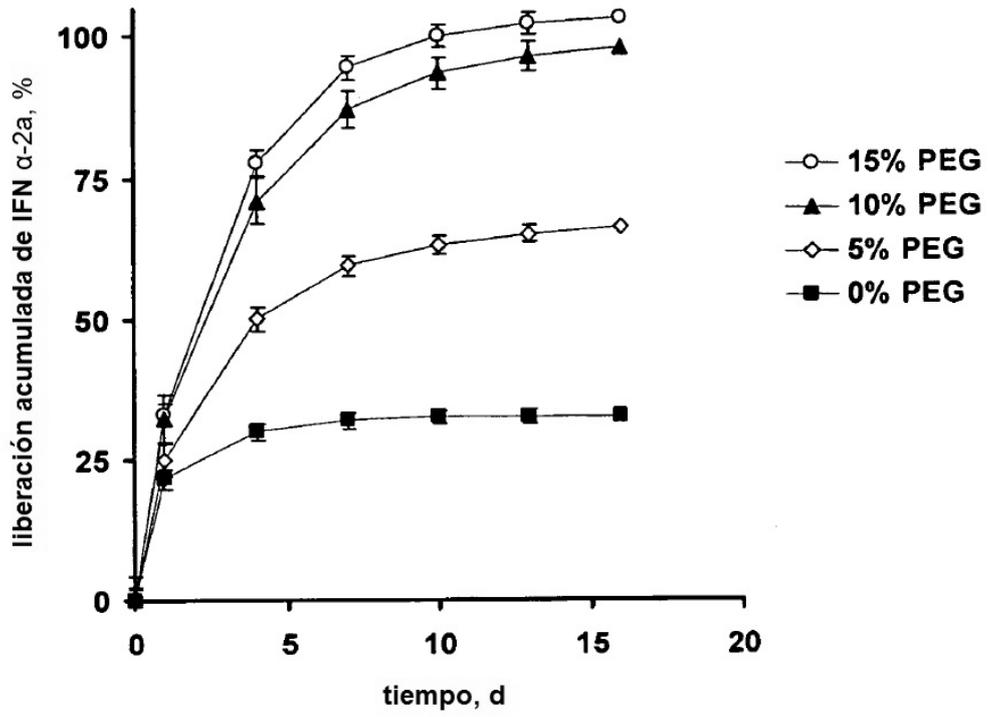


Figura 10

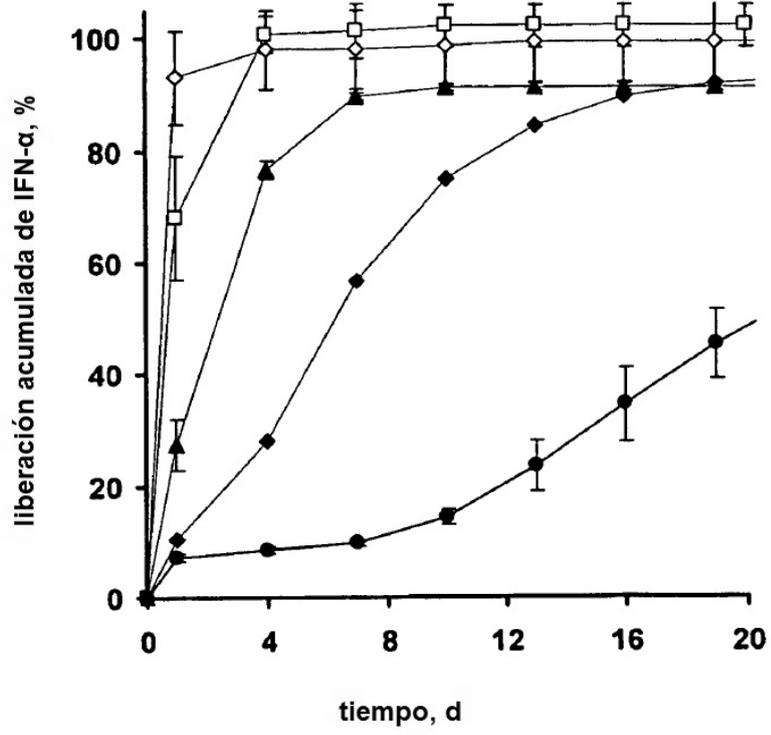


Figura 11



Figura 12

método de fabricación	módulo de tensión, N
compresión	15,2 +/- 2,3
extrusión de pistón	10,7 +/- 1,5
extrusión de tornillo gemelo	37,1 +/- 2,6

Figura 13

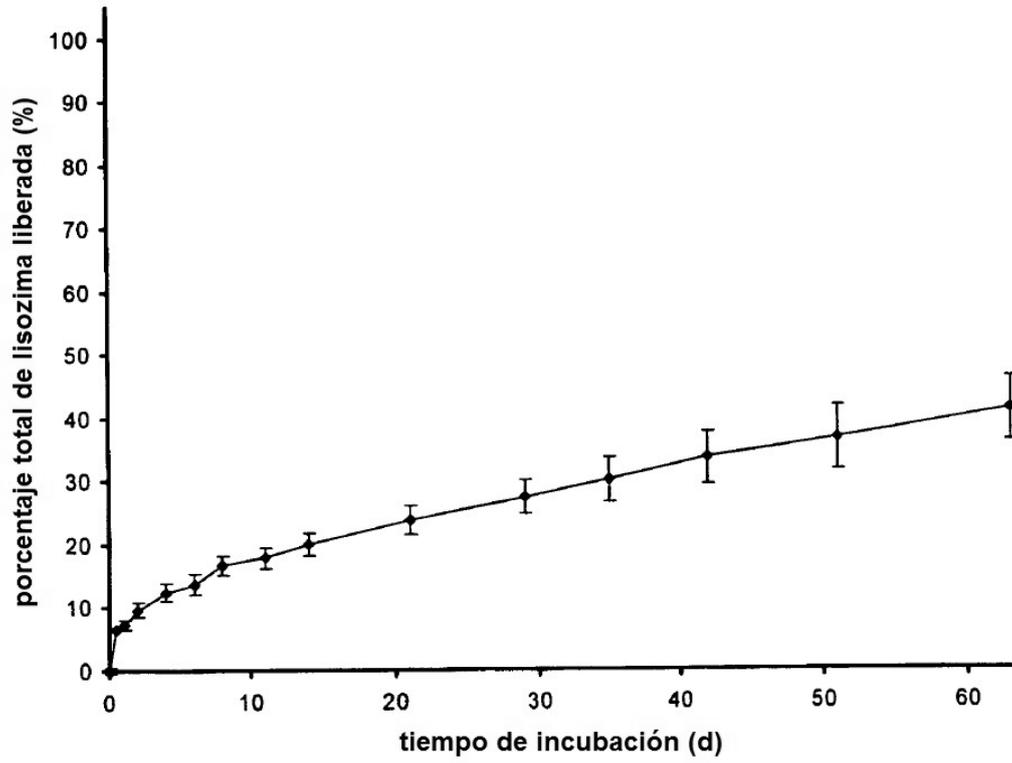


Figura 14

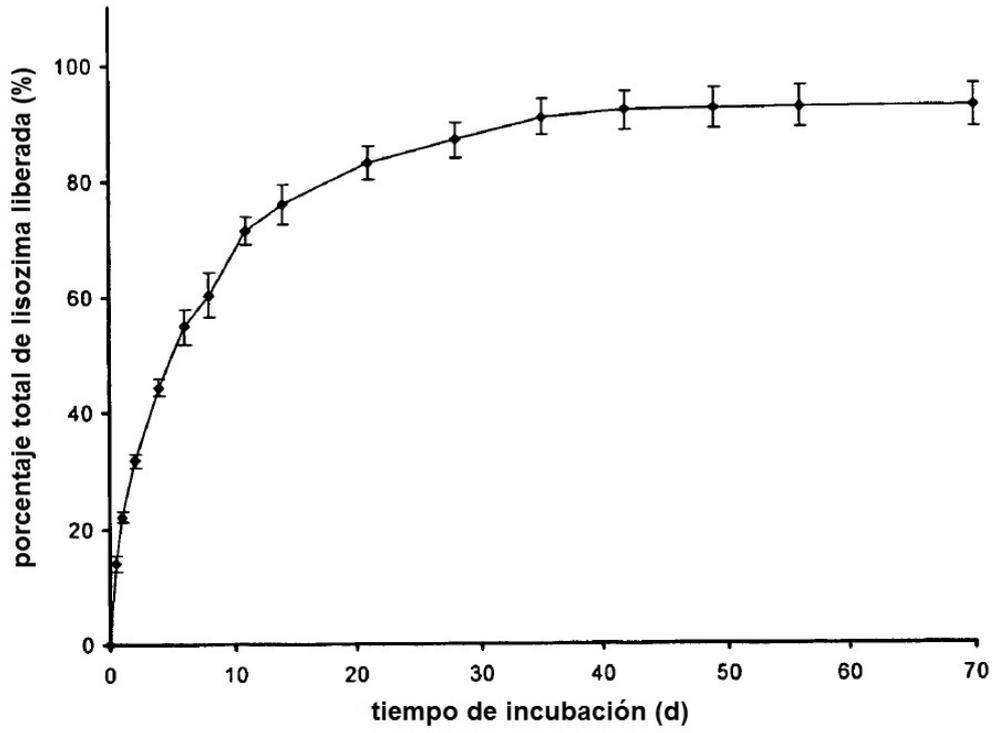


Figura 15

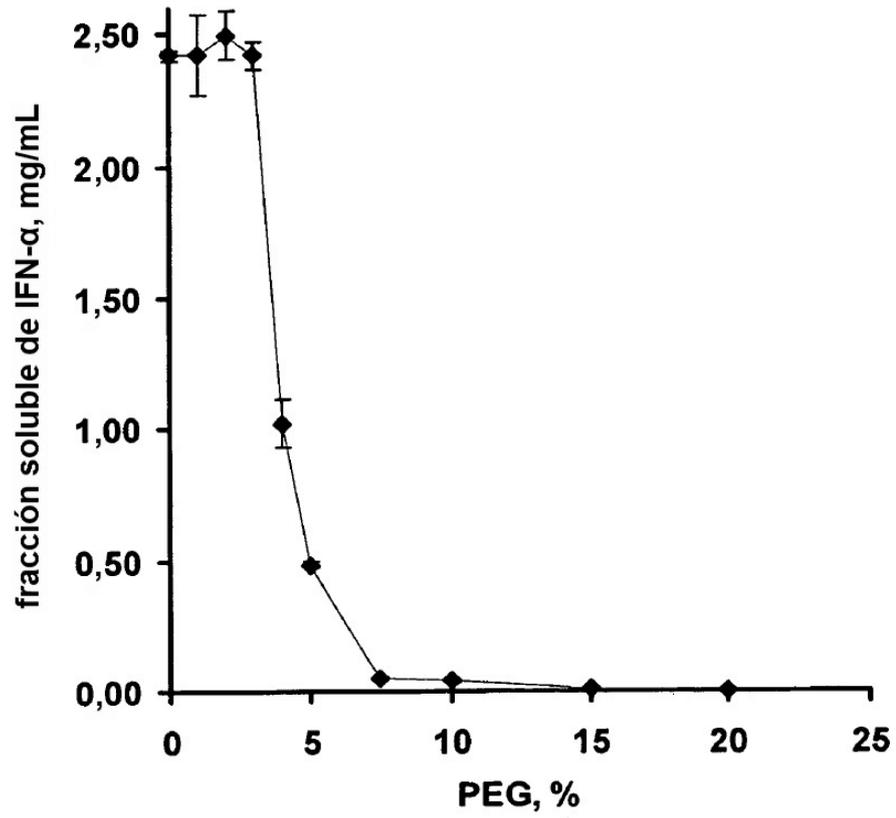
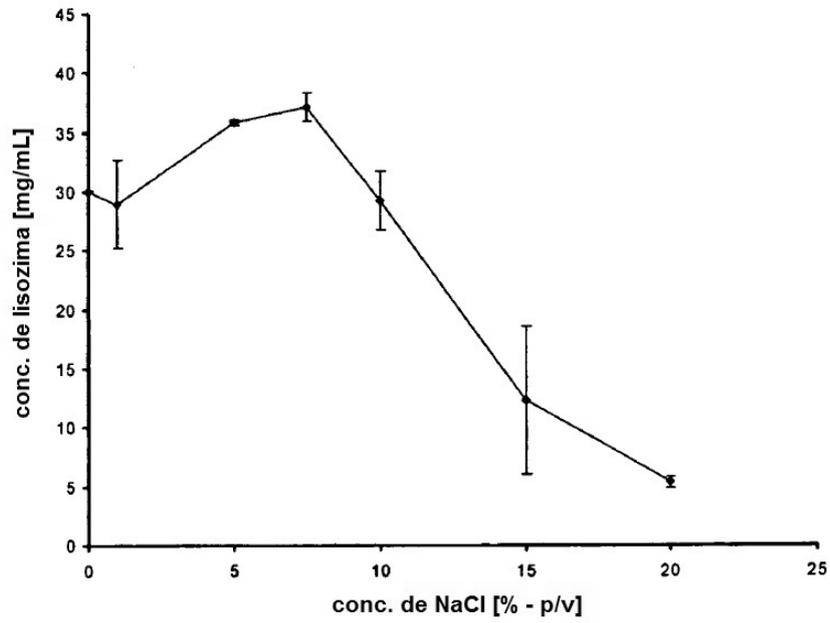


Figura 16

A



B

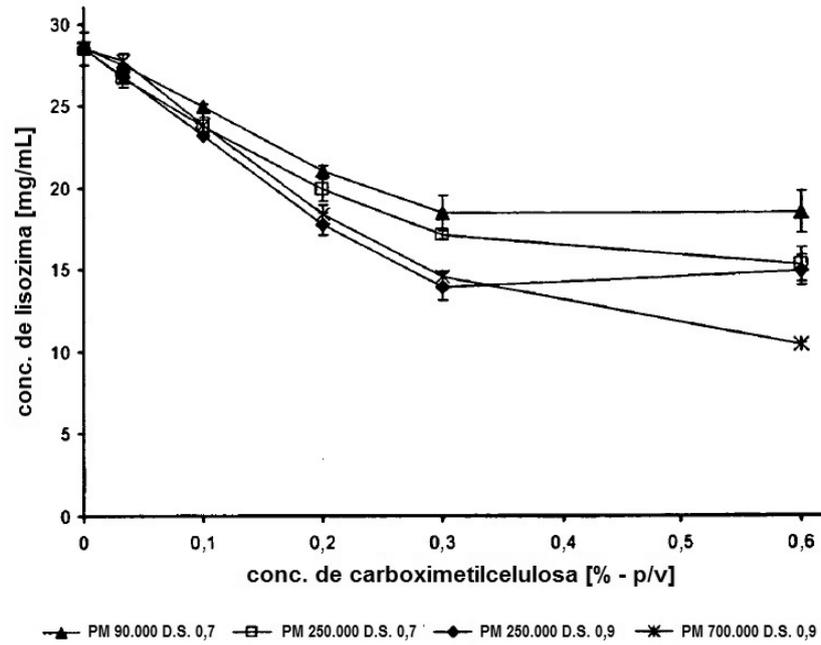


Figura 17

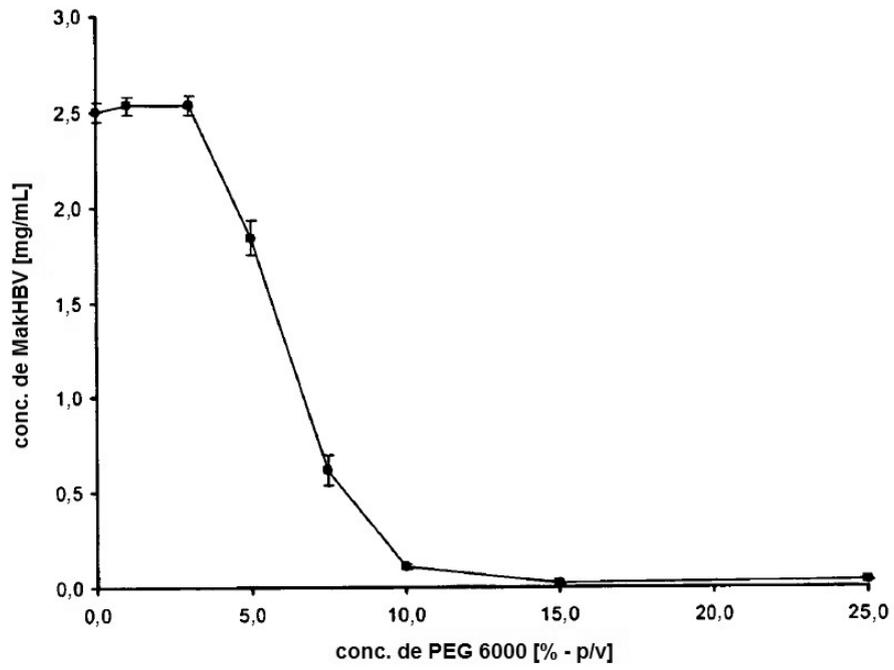


Figura 18

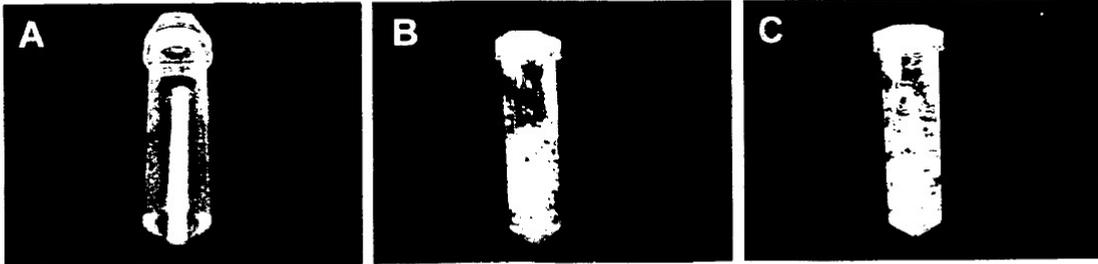


Figura 19

