(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 389 981**

(51) Int. CI.:
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07788130 .8**
(96) Fecha de presentación: **01.08.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2054028**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

(54) Título: **Implantes subcutáneos de liberación de un principio activo a lo largo de un periodo de tiempo prolongado**

(30) Prioridad:
02.08.2006 IT MI20061539

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

(73) Titular/es:
MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via S.G. Cottolengo, 15
20143 Milano, IT

(72) Inventor/es:
MAURIAC, PATRICE y
MARION, PIERRE

(74) Agente/Representante:
RUO, Alessandro

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

Implantes subcutáneos de liberación de un principio activo a lo largo de un periodo de tiempo prolongado

Campo de la Invención

[0001] La presente invención se refiere a implantes subcutáneos obtenidos por extrusión que contienen un ingrediente activo, y un excipiente hidrófilo dispersado en una matriz de PLGA.

Antecedentes de la Invención

[0002] Muchos ingredientes activos se metabolizan y se eliminan rápidamente por el organismo humano o mamífero, requiriendo por lo tanto una administración frecuente del fármaco con el fin de mantener una concentración terapéutica adecuada.

[0003] Un ejemplo de implantes de liberación controlada está representado por los implantes subcutáneos.

[0004] Entre los numerosos implantes descritos previamente, los implantes subcutáneos descritos en el documento WO00/33809 representan una mejora neta con referencia a los implantes subcutáneos anteriores que contienen, como principio activo, un polipéptido dispersado en una matriz de ácido poliláctico-glicólico en que éstos son capaces de liberar el principio activo antes mencionado en 6 meses. Los implantes subcutáneos descritos en dicha patente anterior difieren también en que éstos presentan un perfil de liberación esencialmente de tres fases y no de dos fases según se aclara de la siguiente manera: liberación por difusión pura, difusión por liberación siguiendo al hinchamiento y liberación por degradación del polímero.

[0005] Esta progresión permite, por lo tanto, una prolongación de los tiempos de liberación. De hecho, cuando estos implantes se introducen en un medio acuoso, el agua se difunde a través de la matriz polimérica, alcanzando las partículas del péptido más cercanas a la superficie y posteriormente a las zonas internas.

[0006] El implante permanece sustancialmente sin modificar durante aproximadamente 6 semanas y en este período libera aproximadamente un 30 % del péptido.

[0007] La duración de esta etapa de difusión pura se determina esencialmente por el nivel de heterogeneidad de las dimensiones del péptido y el índice se determina esencialmente por el contenido de la partícula en la matriz de PLGA.

[0008] Debido a que el principio activo presenta unas dimensiones heterogéneas, una cantidad suficiente de péptido permanece después de la primera etapa de disolución y puede liberarse en las etapas sucesivas mencionadas, es decir, liberación por difusión e hinchamiento, o liberación por desintegración del polímero.

[0009] Los implantes subcutáneos, incluyendo los descritos anteriormente, adolecen de una desventaja causada esencialmente por el hecho de que el índice de liberación de ingrediente activo durante las tres fases sucesivas se gobierna parcialmente por la concentración del ingrediente activo dentro de la matriz polimérica (siendo los otros factores las propiedades de difusión y solubilidad intrínseca del ingrediente activo y las características del PLGA). Por un lado, la cantidad de ingredientes activos (dosis) que ha de incorporarse en el implante depende de la actividad del producto y del intervalo de dosificación esperado. Sin embargo, los implantes de grandes dimensiones crean un problema en la medida en que concierne a la adaptación en los pacientes, por otro lado los implantes subcutáneos de pequeñas dimensiones crean problemas con relación a aspectos de viabilidad industrial, debido a que un implante muy delgado o muy corto puede ser difícil de manejar o de empaquetar.

[0010] Por lo tanto, puede suceder que los implantes que contienen una cantidad pequeña de un ingrediente activo muy potente dentro de un tamaño “normal” (es decir, de aproximadamente 1 mm de diámetro y 1 cm de longitud) presenten una concentración muy baja de ingrediente activo dentro de la matriz polimérica, conduciendo de este modo a un perfil de liberación pobre, especialmente en las primeras dos semanas a partir de la administración, después una liberación marcada y abrupta que da como resultado un período acortado total si se compara con los implantes subcutáneos que contienen unas cantidades más altas de ingrediente activo.

[0011] Se han descrito unos implantes subcutáneos (Renu Bhardwaj y col. “In Vitro evaluation or poly(D,L-lactide-co-glycolide polymer-based implants containing the alpha-melanocyte stimulating hormone Melatonan-I”, Journal of controlled release, vol. 45, n.º 1, 1997, páginas 49-55) que contienen el principio activo Melaton-1 en el intervalo de un 2 a un 10 % en peso. Específicamente, dicho documento da a conocer la incorporación de cloruro de sodio o de metilcelulosa, con un aumento en el índice de liberación de péptido durante la fase secundaria del patrón de liberación. Sin embargo, tales implantes no garantizan una liberación de tres meses con una liberación más gradual total, también con una liberación aumentada en la primera fase.

Sumario de la invención

[0012] EL solicitante ha encontrado ahora, de forma inesperada, unas formulaciones de implantes basados en PLGA subcutáneo que superan las desventajas anteriores.

[0013] La presente invención se refiere, por lo tanto, a unos implantes subcutáneos compuestos de una matriz polimérica basada en PLGA que contiene dispersado en la misma un ingrediente activo y en un excipiente hidrófilo de tal modo que la relación en peso:

(Ingrediente Activo (IA) + Excipiente (E))/ PLGA es más alta que 0,05 y más baja que 1,

y en los que el principio activo se elige de la clase que consiste en un péptido, un ingrediente activo analgésico-narcótico, y tiene una distribución de tamaños de partícula de entre 1 y 63 µm y el excipiente hidrófilo se selecciona de manitol, sorbitol, trehalosa, polivinilpirrolidona con un peso molecular promedio de 6.000 a 10.000 Da dispersado en una matriz que consiste en PLGA, en los que cuando el excipiente hidrófilo es manitol, éste está presente en una relación en peso con respecto al ingrediente activo en un intervalo de 2:1 a 5:1.

[0014] De hecho, el subcutáneo con dicha relación en peso más baja que 0,05 se comporta como los implantes subcutáneos antes mencionados, que contienen una cantidad baja de ingrediente activo en ausencia del excipiente hidrófilo, es decir, éstos exhiben un perfil de liberación pobre especialmente en las primeras dos semanas a partir de la administración, después una liberación marcada y abrupta que da como resultado un período acortado total si se compara con los implantes subcutáneos que contienen unas cantidades más altas del ingrediente activo, mientras que los implantes subcutáneos que tienen la relación en peso antes mencionada igual a o más alta que 1, liberan el ingrediente activo demasiado rápidamente.

[0015] Por el contrario, resulta que los implantes de la invención liberan el ingrediente activo contenido en los mismos con el perfil de tres fases típico y la presencia de este excipiente dentro de la formulación modifica los índices de liberación durante las tres fases sucesivas y también modifica la duración de liberación total.

Descripción de las figuras

[0016]

La figura 1 muestra, en ordenadas, la liberación de ingrediente activo (% de la cantidad total liberada) frente a, en abscisas, el tiempo expresado en días después de la inmersión en el medio acuoso de los implantes que se describen del ejemplo 1.
La figura 2 muestra, en ordenadas, la liberación de ingrediente activo (% de la dosis) frente a, en abscisas, el tiempo expresado en días después de la inmersión de los implantes que se describen en el ejemplo 2.
La figura 3 muestra, en ordenadas, la liberación de ingrediente activo (mg de ingrediente activo) frente a, en abscisas, el tiempo expresado en días después de la inmersión de las formulaciones 2#1 y 2#2.
La figura 4 muestra, en ordenadas, la liberación de ingrediente activo (% de la cantidad total liberada) frente a, en abscisas, el tiempo expresado en días después de la inmersión de los implantes que se describen del ejemplo 3.

Descripción Detallada de la Invención

[0017] La relación en peso anterior está comprendida preferiblemente entre 0,3 y 0,9, más preferiblemente entre 0,4 y 0,8.

[0018] El excipiente hidrófilo se selecciona preferiblemente de manitol, sorbitol, trehalosa, polivinilpirrolidona con un peso molecular promedio en el intervalo de 6.000 a 10.000 Da, más preferiblemente de 8.000 Da.

[0019] Los implantes subcutáneos de la presente invención contienen preferiblemente un principio activo elegido de la clase que consiste en: un péptido, un principio activo analgésico-narcótico.

[0020] Más preferiblemente, el péptido se elige de: avorelina, triptorelina, goserelina y leuprorelina.

[0021] Como “fármacos con actividad analgésica narcótica” preferidos están la morfina y los morfinanos, es decir, compuestos que tienen una estructura química y una actividad similar a la de la morfina, es decir, agonistas de los receptores µ, pero también compuestos con actividad tipo morfínica, en otras palabras también agonistas de los receptores µ pero con una estructura química diferente, tal como los que pertenecen a la clase fenilpiperidina. ((Goodman & Gilman’s “The pharmacological basis of therapeutics” Novena Edición, Capítulo 23, páginas 521 -555). Como agonistas de los receptores µ de fenilpiperidina citamos como preferidos por lo menos un principio activo elegido de la clase que consiste en meperidina, fentanila y las sales farmacéuticamente aceptables relativas, congéneres de fentanila, por ejemplo sufentanila, alfentanila, lofentanila, carfentanila, remifentanila y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0022] Preferiblemente, cuando los implantes subcutáneos de acuerdo con la presente invención contienen un péptido como el ingrediente activo, éstos muestran una distribución de tamaño de partículas heterogénea, más preferiblemente con un intervalo de 1 a 63 µm o de 1 a 100 µm. Específicamente, cuando los implantes subcutáneos de la invención contienen los péptidos que tienen las dimensiones del tamaño de partículas heterogéneas anteriores, también el excipiente hidrófilo tiene la distribución de tamaño de partículas heterogénea preferiblemente en el intervalo de 10 a 250 µm.

[0023] Cuando el excipiente hidrófilo es manitol, éste está presente en los implantes subcutáneos, preferiblemente, en una relación en peso con respecto al ingrediente activo en unas cantidades con un intervalo de 2:1 a 5:1 y más preferiblemente en una relación en peso de 4:1.

[0024] Cuando el excipiente hidrófilo es trehalosa o polivinilpirrolidona, éste está presente en una relación en peso con respecto al ingrediente activo, preferiblemente, en unas cantidades con un intervalo de 1:6 a 1:1, más preferiblemente de 1:5 a 1:2.

[0025] El PLGA contenido en los implantes subcutáneos de acuerdo con la presente invención tiene, preferiblemente, un peso molecular promedio en peso de entre 50.000 y 150.000 Da y uno de ácido láctico/ ácido glicólico con un intervalo de 50/50 a 95/5.

[0026] Como con la matriz polimérica de PLGA, los implantes subcutáneos de acuerdo con la presente invención pueden contener un solo PLGA o el obtenido triturando un producto extruido de una mezcla de:

- por lo menos dos PLGA que tienen diferentes relaciones molares de ácido láctico/ ácido glicólico y diferentes pesos moleculares promedio en peso,
- un PLGA y PLA que tienen diferentes pesos moleculares promedio en peso que constituye la materia objeto de la solicitud pendiente junto con la presente, presentada el mismo día que la presente Solicitud de Patente.

[0027] La presente invención se refiere además a

□ el proceso de preparación de los implantes subcutáneos que contienen un solo PLGA que comprende las siguientes etapas:

a) mezclar en seco el ingrediente activo y el excipiente hidrófilo,

b) mezclar en seco o granular en húmedo la mezcla obtenida en la etapa (a) con PLGA en un disolvente conveniente

c) secar la mezcla granulada húmeda que proviene de la etapa (b) hasta un contenido de disolvente máximo de un 0,5 a un 3 %

d) extruir la mezcla granulada seca que proviene de la etapa (c) o la mezcla seca que proviene de la etapa (b).

□ el proceso de preparación de los implantes subcutáneos de acuerdo con la presente invención que contiene un PLGA obtenido triturando un producto extruido de una mezcla de:

- - por lo menos dos PLGA que tienen diferentes relaciones molares de ácido láctico/ ácido glicólico y diferentes pesos moleculares promedio en peso,
- - un PLGA y PLA que tienen diferentes pesos moleculares promedio en peso, que comprende las siguientes etapas:

A) mezclar por lo menos dos PLGA que tienen diferente peso molecular promedio en peso y diferente relación de ácido láctico/ ácido glicólico, o PLGA con PLA que tienen diferentes pesos moleculares promedio en peso,
B) extruir la mezcla de polvo que proviene de la etapa (A) y a continuación triturar la mezcla de PLGA extruido, de tal modo que se obtienen unos gránulos de PLGA extruidos mezclados
C) mezclar en seco el ingrediente activo y el excipiente hidrófilo,
D) mezclar en seco o (D') granular en húmedo en un disolvente conveniente la mezcla obtenida en la etapa (B) con PLGA que proviene de la etapa (C)
E) secar la mezcla granulada húmeda que proviene de la etapa (D') hasta un contenido de disolvente máximo de un 0,5 a un 3 %
F) extruir la mezcla granulada seca que proviene de la etapa (E) o la mezcla seca que proviene de la etapa (D).

[0028] Junto con la presente se describe, con fines de ilustración pero no limitativos, un ejemplo de la preparación de implantes subcutáneos de acuerdo con la presente invención.

EJEMPLO 1 - preparación de implantes subcutáneos que contienen Avorelina (formulaciones con n.º Med 011, Med 012 y Med 013)

[0029] Los implantes subcutáneos que contienen ingredientes según se describe en la tabla a continuación se preparan según se describe en el documento WO00/33809

Form. n.º	Avorelina (con una distribución de tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 63 µm)	PLGA (relación molar de L/G 54/46 - peso molecular de 51 kg/mol)	Avorelina (excipiente)	Relación de excipiente frente a ingrediente activo (E/IA)	Relación de ingrediente activo + excipiente frente a PLGA (IA + E/ PLGA)
1#1	25 % en p/p	75 % en p/p	0 % en p/p	NA	1/3
1#2	5 % en p/p	75 % en p/p	20 % en p/p	4/1	1/3
1#3	5 % en p/p	95 % en p/p	0 % en p/p	NA	1/19

[0030] La figura 1 muestra, en ordenadas, la liberación de ingrediente activo (% de la cantidad total liberada) frente a, en abscisas, el tiempo expresado en días después de la inmersión de los implantes descritos del ejemplo 1.

[0031] Se observa que se obtienen el patrón de liberación de tres fases típico y una duración de liberación de 3 meses con un 25,0 % en p/p de carga del agente activo (Form. 1#1). Por el contrario, ni se mantiene el perfil ni la duración cuando se carga la matriz a un 5,0 % en p/p (Form. 1#3). Finalmente el perfil de tres fases y la duración de 3 meses se recuperan cuando se añade un 20,0 % en p/p de manitol al 5,0 % en p/p de agente activo (1#2).

[0032] En el caso de carga baja del ingrediente activo (relación de (IA + E)/ PLGA = 1/19), existe un número muy limitado de canales dentro de la matriz polimérica. Por lo tanto, se acelera la degradación de la matriz polimérica a través de autocatalización (conduciendo esto a una duración de liberación total más corta). Cuando se añade un 20 % de una molécula hidrófila muy pequeña (manitol), muchos canales se abren de tal modo que la circulación del tampón de disolución dentro de la matriz es suficiente para limitar el proceso de autocatalización y, como consecuencia, la liberación de ingrediente activo es más alta en las primeras semanas que con los implantes subcutáneos que contienen la misma cantidad de ingrediente activo en el PLGA solo y a la vez la matriz resiste por más tiempo la hidrólisis.

Ejemplo 2 - preparación de implantes subcutáneos que contienen Avorelina

[0033] Los implantes subcutáneos que contienen ingredientes según se describe en la tabla a continuación, se preparan según se describe en el documento WO00/33809

Form. n.º	Avorelina (con una distribución de tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 63 µm)	PLGA (relación molar de L/G 50/50 - peso molecular de 100 kg/mol)	Trehalosa (excipiente)	Relación de excipiente frente a ingrediente activo (E/IA)	Relación de ingrediente activo + excipiente frente a PLGA (IA + E/ PLGA)
2#1	29 % en p/p	71 % en p/p	0 % en p/p	NA	≈ 2/5
2#2	20 % en p/p	71 % en p/p	9 % en p/p	≈ 1/2	≈ 2/5
2#3	20 % en p/p	49 % en p/p	31 % en p/p	3/2	≈ 1/1

[0034] Un implante de 40 mg de acuerdo con la formulación 2#1 contiene 11,6 mg de ingrediente activo cuando, de acuerdo con las formulaciones 2#2 y 2#3, el mismo implante contiene 8 mg de ingrediente activo.

[0035] La figura 2 muestra, en ordenadas, la liberación de ingrediente activo (% de la dosis) frente a, en abscisas, el tiempo expresado en días después de la inmersión de los implantes descritos del ejemplo 2.

[0036] Se observa que ambas formulaciones 2#1 y 2#2 presentan el patrón de liberación de tres fases típico y una duración de liberación larga de 3 meses. Con una relación similar (≈ 2/5) de IA + E/ PLGA, estas dos formulaciones funcionan correctamente incluso si también se observa en este caso que la presencia de una molécula hidrófila pequeña (trehalosa) tiende a aumentar el índice de disolución durante el primer mes y a retrasar la segunda dosis única (accionada por la degradación de PLGA).

[0037] El perfil de disolución a partir de la formulación 2#3 también es muy informativo. En este caso, la relación de IA + E/ PLGA está cerca de 1/1. Esto significa que la mitad de la matriz está ocupada por moléculas muy hidrófilas. Una vez que caen en el medio de disolución, un implante de este tipo presenta un número enorme de canales, que permiten que el ingrediente activo salga de la matriz (a través de un proceso de filtración).

[0038] La figura 3 muestra, en ordenadas, la liberación de ingrediente activo (mg de ingrediente activo) frente a, en abscisas, el tiempo expresado en días después de la inmersión de las formulaciones 2#1 y 2#2.

[0039] Es interesante observar que la liberación de la formulación 2#1 que contiene 11,6 mg de ingrediente activo por depósito) y de la formulación 2#2 (que contiene 8,0 mg de ingrediente activo por depósito) libera casi la misma cantidad de ingrediente activo a lo largo de la totalidad del primer mes después de la inmersión.

[0040] El uso de un excipiente es, claramente, una poderosa herramienta de formulación. Es útil permitir que un implante específico funcione correctamente incluso con una carga de ingrediente activo baja, pero también es útil modular un perfil de liberación subóptimo hasta alcanzar exactamente el objetivo.

EJEMPLO 3 - preparación de implantes subcutáneos que contienen citrato de fentanila

[0041] Los implantes subcutáneos que contienen ingredientes según se describe en la tabla a continuación se preparan según se describe en el documento WO00/33809

Form. n.º	Citrato de fentanila (con una distribución de tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 63 µm)	PLGA (relación molar de L/G 75/25 - peso molecular de 120 kg/mol)	Excipiente	Relación de excipiente frente a ingrediente activo (E/IA)	Relación de ingrediente activo + excipiente frente a PLGA (IA + E/ PLGA)
3#1	36 % en p/p	64 % en p/p	0 % en p/p	NA	≈ 3/5
3#2	36 % en p/p	57 % en p/p	7 % en p/p de PVP 8 KDa	≈ 1/5	≈ ¾
3#3	36 % en p/p	57 % en p/p	7 % en p/p de manitol	≈ 1/5	≈ ¾

[0042] La figura 4 muestra, en ordenadas, la liberación de ingrediente activo (% de la cantidad total liberada) frente a, en abscisas, el tiempo expresado en días después de la inmersión de los implantes descritos en el ejemplo 3.

[0043] La figura 4 muestra que, también con una molécula activa hidrófila pequeña, la adición de una sustancia inactiva hidrófila da como resultado un aumento de la liberación inicial y un retraso del proceso de degradación de PLGA.

[0044] También se observa que, en este caso, la polivinilpirrolidona (PVP) parece mostrar una mejor hidrofilicidad si se compara con el manitol añadido en el mismo peso que la PVP.

REIVINDICACIONES

1. Implantes subcutáneos obtenidos por extrusión que contienen un ingrediente activo, elegido de la clase que consiste en: un péptido, un ingrediente activo analgésico-narcótico y tiene una distribución de tamaños de partícula de entre 1 y 63 µm, y un excipiente hidrófilo seleccionado de manitol y sorbitol, trehalosa, polivinilpirrolidona con un peso molecular promedio de 6.000 a 10.000 Da dispersado en una matriz que consiste en PLGA, de tal modo que la relación en peso (Ingrediente Activo (IA) + Excipiente (E)/ PLGA es más alta que 0,05 y más baja que 1 y en los que cuando el excipiente hidrófilo es manitol, éste está presente en una relación en peso con respecto al ingrediente activo en un intervalo de 2:1 a 5:1.

2. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dicha relación en peso está comprendida entre 0,3 y 0,9.

3. Los implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dicha relación en peso está comprendida entre 0,4 y 0,8.

4. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el peso molecular promedio en peso de la polivinilpirrolidona es 8.000 Da.

5. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en: avorelina, triptorelina, goserelina y leuprorelina.

6. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el ingrediente activo con actividad narcótica-analgésica son morfina y morfinanos, agonistas de los receptores µ, y compuestos con actividad tipo morfínica de la clase fenilpiperidina.

7. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 6, en los que los agonistas de los receptores µ de fenilpiperidina se eligen de la clase que consiste en meperidina, fentanila, congéneres de fentanila y sales farmacéuticamente aceptables relativas de las mismas.

8. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que también el excipiente hidrófilo tiene una distribución de tamaño de partículas heterogénea con un intervalo de 10 a 250 µm

9. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dicha relación en peso es de 4:1

10. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que cuando el excipiente hidrófilo se selecciona de trehalosa o polivinilpirrolidona está presente en una relación en peso con respecto al ingrediente activo en unas cantidades con un intervalo de 1:6 a 1:1.

11. Implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 10, en los que dicha relación en peso está comprendida entre 1:5 y 1:2.

12. Implantes subcutáneos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que el PLGA contenido en los implantes subcutáneos de acuerdo con la presente invención tiene un peso molecular promedio en peso de entre 50.000 y 150.000 Da y uno de ácido láctico/ ácido glicólico en el intervalo de 50/50 a 95/5.

13. Implantes subcutáneos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que contienen un PLGA solo o el obtenido triturando un producto extruido de una mezcla de:

- por lo menos dos PLGA que tienen diferentes relaciones molares de ácido láctico/ ácido glicólico y diferentes pesos moleculares promedio en peso,
- un PLGA y PLA que tienen diferentes pesos moleculares promedio en peso

14. Un proceso para preparar los implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 13, que contienen un PLGA solo que comprende las siguientes etapas:

a) mezclar en seco el ingrediente activo y el excipiente hidrófilo,
b) mezclar en seco o (b') granular en húmedo la mezcla obtenida en la etapa (a) con PLGA en un disolvente conveniente
c) secar la mezcla granulada húmeda que proviene de la etapa (b) hasta un contenido de disolvente máximo de un 0,5 a un 3 %
d) extruir la mezcla granulada seca que proviene de la etapa (c) o la mezcla seca que proviene de la etapa (b).

15. Un proceso para preparar los implantes subcutáneos de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende las siguientes etapas:

A) mezclar por lo menos dos PLGA que tienen diferente peso molecular promedio en peso y diferente relación de ácido láctico/ ácido glicólico o PLGA con PLA que tienen diferente peso molecular promedio en peso

B) extruir la mezcla de polvo que proviene de la etapa (A) y a continuación triturar la mezcla de PLGA extruida, de tal modo que se obtienen unos gránulos de PLGA extruidos mezclados

C) mezclar en seco el ingrediente activo y el excipiente hidrófilo,

D) mezclar en seco o (D') granular en húmedo en un disolvente conveniente la mezcla obtenida en la etapa (B) con PLGA que proviene de la etapa (C)

E) secar la mezcla granulada húmeda que proviene de la etapa (D) hasta un contenido de disolvente máximo de un 0,5 a un 3 %

F) extruir la mezcla granulada seca que proviene de la etapa (E) o la mezcla seca que proviene de la etapa (D).

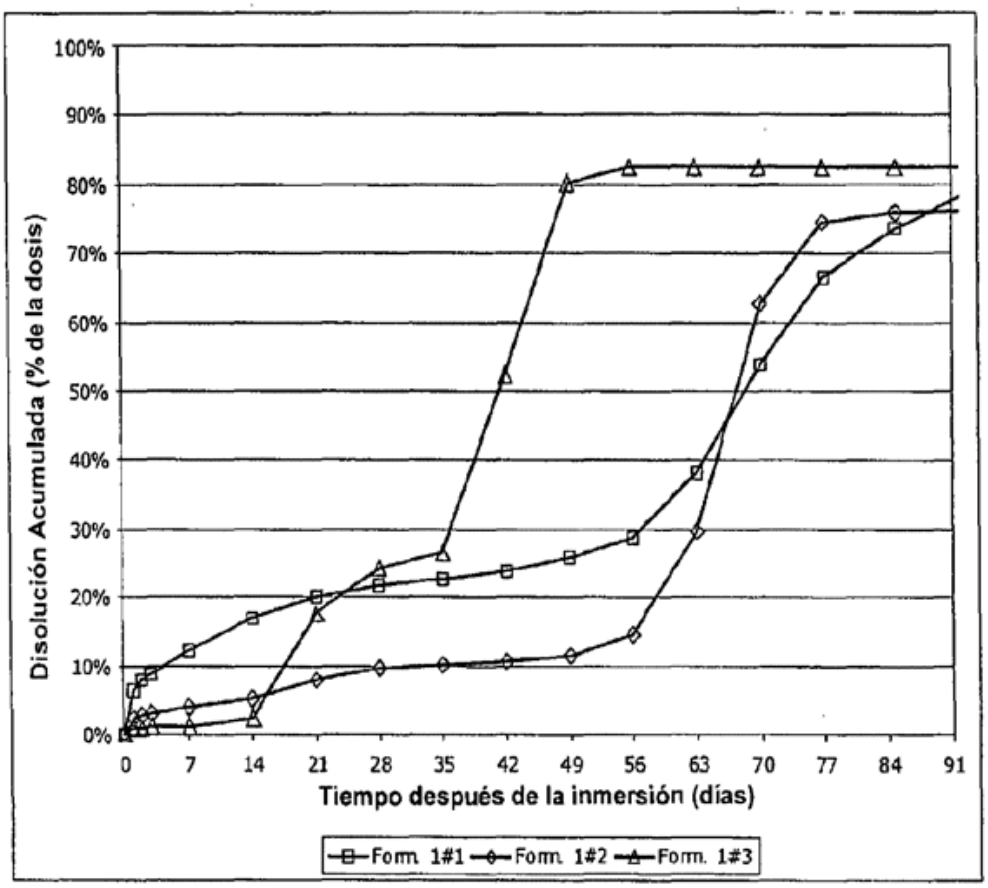
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Disolución Acumulada (% de la dosis)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
Tiempo después de la inmersión (días)
Form. 1#1
Form. 1#2
Form. 1#3

Figura 1

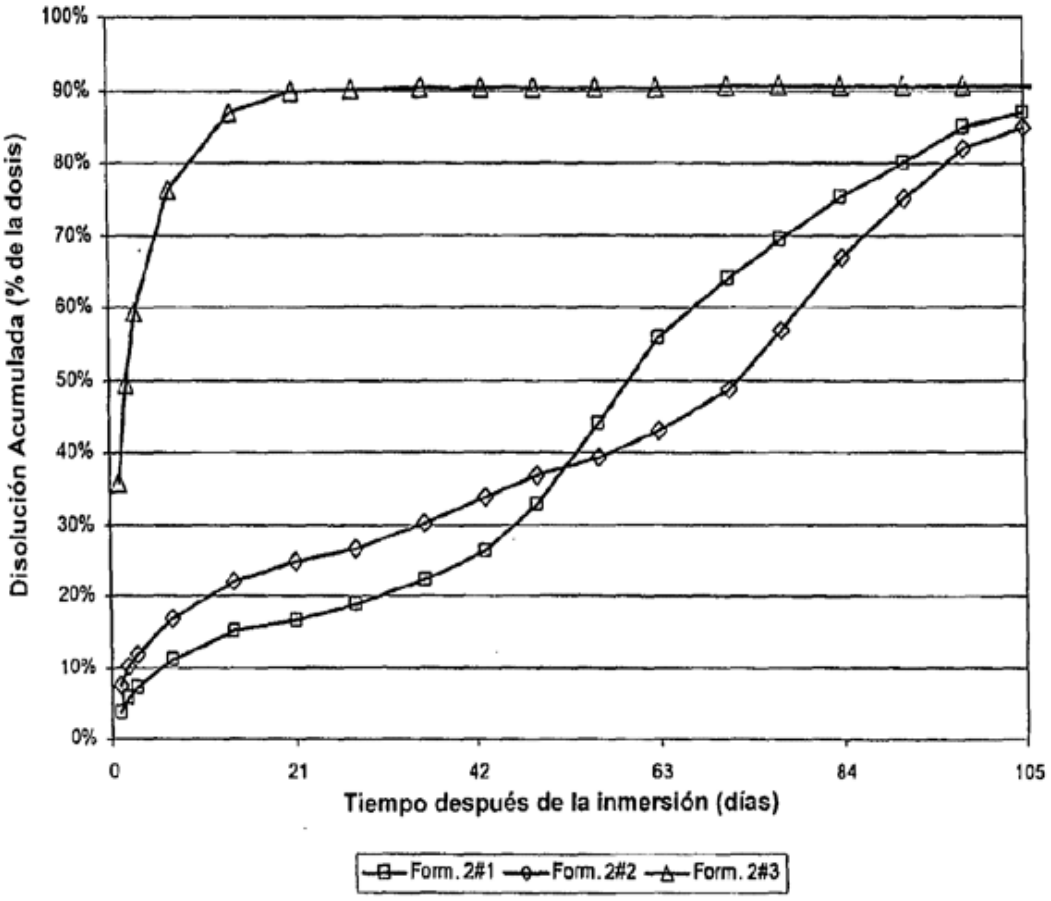
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Disolución Acumulada (% de la dosis)
0
21
42
63
84
105
Tiempo después de la inmersión (días)
Form. 2#1
Form. 2#2
Form. 2#3

Figura 2

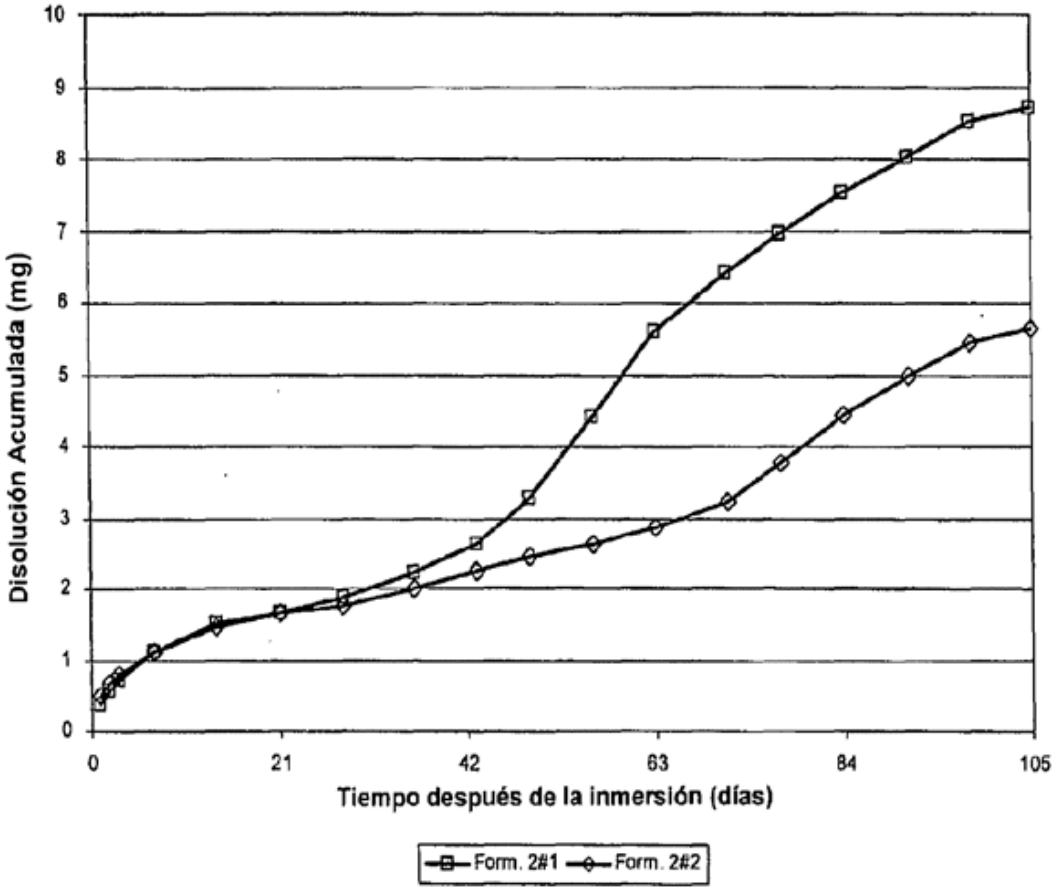
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Disolución Acumulada (mg)
0
21
42
63
84
105
Tiempo después de la inmersión (días)
Form. 2#1
Form. 2#2

Figura 3

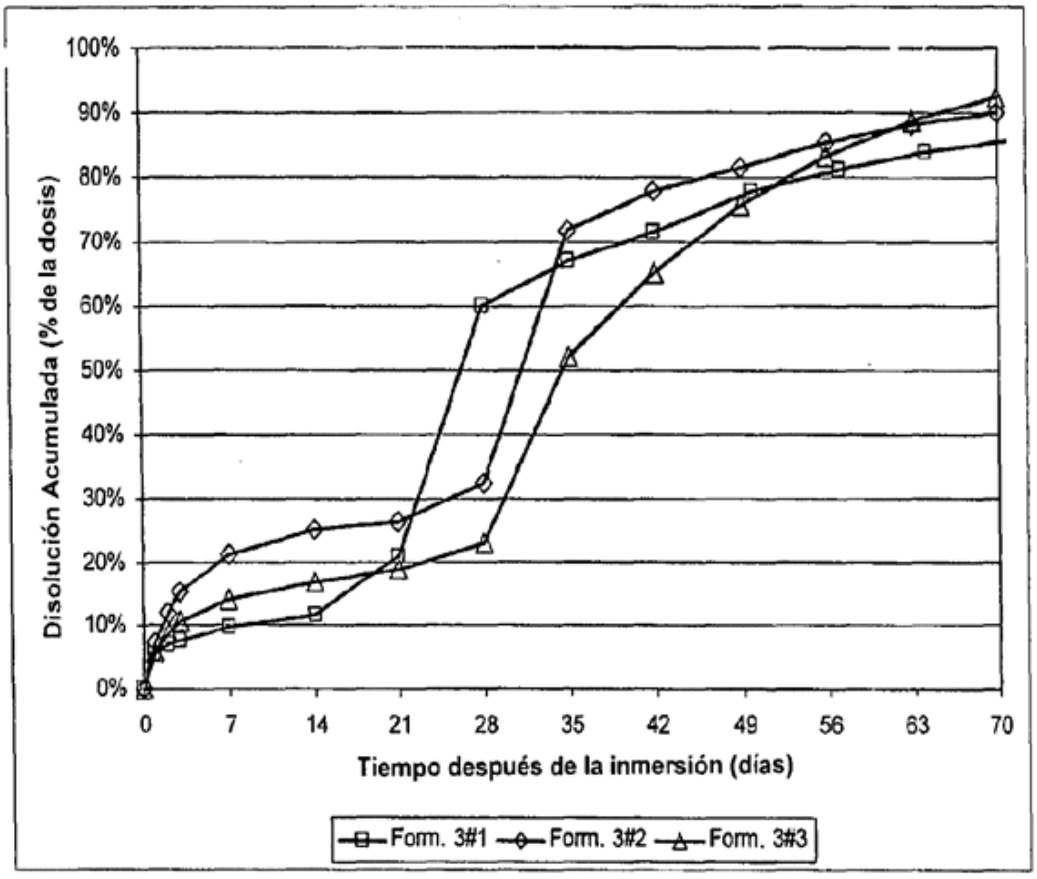
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Disolución Acumulada (% de la dosis)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
Tiempo después de la inmersión (días)
Form. 3#1
Form. 3#2
Form. 3#3

Figura 4