

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 523**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2010 PCT/EP2010/064804**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11042420**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2010 E 10762664 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2485717**

54 Título: **Sistema de administración para la liberación sostenida de un agente bloqueante del canal de calcio**

30 Prioridad:

06.10.2009 EP 09172370

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

04.12.2018

73 Titular/es:

**BIT PHARMA GMBH (100.0%)
Leonhardstraße 109
8010 Graz , AT**

72 Inventor/es:

**BREITENBACH, JÖRG;
LIEPOLD, BERND;
LEFEBVRE, DIDIER;
BOSSMANN, STEFFEN;
STEITZ, BENEDIKT y
HÖLIG, PETER**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 692 523 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

Sistema de administración para la liberación sostenida de un agente bloqueante del canal de calcio

Campo de la invención.

5 La presente invención se refiere a un sistema de administración para la liberación sostenida del agente bloqueante del canal de calcio nicardipina, que está adaptada para la introducción en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto, el sistema de administración para usar en el tratamiento o prevención del vasoespasmio cerebral, como el vasoespasmio cerebral asociado con lesión cerebral traumática o hemorragia subaracnoidea, y con un método para la preparación de dicho sistema de administración.

Técnica previa.

10 La lesión cerebral traumática y el accidente cerebrovascular son afecciones potencialmente mortales, que requieren una terapia farmacológica inmediata para prevenir o mejorar los efectos inmediatos e indirectos de estas enfermedades. La lesión cerebral traumática está causada principalmente por golpes fuertes y traumáticos en la cabeza, que no necesariamente tienen que ser golpes penetrantes. El trauma inicial causado por el mismo puede dar lugar a la expansión de hematomas, hemorragia subaracnoidea (HSA), edema cerebral, hipoxia cerebral y presión intracraneal elevada, que además pueden dañar el cerebro al reducir el flujo de sangre cerebral. El vasoespasmio de las arterias cerebrales es una posible consecuencia tardía de la HSA, y puede ocurrir días o incluso semanas después del evento que lleva a la HSA en primer lugar. La vasoconstricción que se produce durante el vasoespasmio de las arterias cerebrales provoca una reducción del suministro de sangre al cerebro y puede conducir a accidentes cerebrovasculares isquémicos (temporales), lo que además empeora el estado del paciente.

20 Nicardipina es un fármaco que se administra con frecuencia en estos casos para prevenir los vasoespasmos y concurre una mayor reducción del flujo sanguíneo en cerebros traumáticos. El medicamento se puede administrar a los pacientes administrando composiciones farmacéuticas que contienen nicardipina (como se describe en la solicitud de patente de EEUU 2008/0305147A) o insertando implantes que contienen nicardipina (por ejemplo, se describe en Krschek et al. *Neurol. Med. Chir (Tokio)* 47: 389-396, 2007; Kasuya et al., *Neurosurgery* 56: 895-902, 2005; Kasuya et al., *Stroke* 33: 1011-1015, 2002; y Pluta et al., *Neurol. Res.* 31: 151-158, 2009). Los implantes utilizados actualmente se basan en copolímeros de ácido láctico y glicólico, que se cargan con nicardipina después de disolver ambos componentes en solventes orgánicos, seguido de la evaporación del disolvente y compresión por calor del resto de copolímero/nicardipina (cf. Kazuya et al., 2002). Sin embargo, los disolventes que posiblemente permanecen en el implante pueden presentar riesgos adicionales para la salud de los pacientes y, por lo tanto, requieren procedimientos de eliminación completos. Además, durante las pruebas de disolución in vitro se observó que los implantes conocidos no se disolvieron completamente. Por lo tanto, estos implantes pueden no ser completamente metabolizados en el cuerpo del paciente y dejar residuos de obstrucción no deseados. Además, los polímeros utilizados en los implantes de Kazuya et al. se dice que tienen un peso molecular promedio de 4.000, lo que corresponde a un peso molecular promedio de aproximadamente 1.500. Este bajo peso molecular resulta en una marcada adherencia de los implantes, que por lo tanto son difíciles de manejar y, por ejemplo, se pueden adherir a los guantes del cirujano o los instrumentos utilizados por él durante el procedimiento quirúrgico.

La patente WO 2004/011054 A2 se refiere a composiciones de depósito inyectables en las que un agente beneficioso (fármaco) se disuelve o dispersa en un gel que comprende un disolvente.

40 Se ha descrito un método para preparar implantes que contienen péptidos disolviendo copolímeros de diferente peso molecular junto con un péptido farmacéuticamente activo, eliminando el disolvente y comprimiendo el resto. Sin embargo, este método todavía se basa en disolventes orgánicos (EP 0 058 481).

Existe la necesidad de implantes capaces de producirse mediante un proceso sin disolventes y que tengan características iguales o superiores a los implantes conocidos.

La necesidad se satisface mediante el sistema de administración y el método de fabricación según la invención.

45 Compendio de la invención.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un sistema de administración para liberación de un agente bloqueante del canal de calcio, que está adaptado para la introducción en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto y comprende un producto sólido en dispersión de un agente bloqueante del canal de calcio en una mezcla de un (i) primer poli (láctico-co-glicólico) que tiene una distribución de peso molecular centrada alrededor de un primer peso molecular promedio Mn1 y un (ii) segundo poli (láctico-co-glicólico) que tiene una distribución de peso molecular centrada alrededor de un segundo peso molecular promedio Mn2, en donde Mn1 está en el intervalo de 2.000 a 3.000 g/mol y la relación de Mn1/Mn2 es de 1,8 a 3,5, en donde el agente bloqueante del canal de calcio es nicardipina, una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el primer poli (láctico-co-glicólico) y el segundo poli (láctico-co-glicólico) son homogéneamente miscibles entre sí, dando como resultado una mezcla monofásica.

Según una realización, la relación en peso del primer poli (láctico-co glicólico) y el segundo poli (láctico-co-glicólico) es de 10:1 a 1:1,5, en particular de 4:1 a 1:1.

Según una realización, la relación molar de lactato:glicolato en el primer poli (láctico-co-glicólico) es de 45:55 a 55:45.

5 Según una realización, la relación molar de lactato:glicolato en el segundo poli (láctico-co-glicólico) es de 45:55 a 55:45. En particular, tanto la relación molar de lactato:glicolato en el primer poli (láctico-co-glicólico) como la relación molar de lactato:glicolato en el segundo poli (láctico-co-glicólico) pueden ser de 45:55 a 55:45.

Según una realización adicional, el agente bloqueante del canal de calcio constituye del 1% en peso al 25% en peso del peso total del producto de dispersión sólida. El agente bloqueante del canal de calcio puede, en particular, dispersarse molecularmente en la mezcla.

10 El agente bloqueante del canal de calcio es nicardipina, una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. En realizaciones adicionales, el sistema de administración mostrará un perfil de liberación in vitro caracterizado porque

de 4,5% a 8,5% de la cantidad total de nicardipina se libera después de 1 día,

de 10% a 20% de la cantidad total de nicardipina se libera después de 3 días, y

15 de 25% al 36%, de la cantidad total de nicardipina se libera después de 7 días;

cuando un sistema de administración que contiene el equivalente de 4 mg de nicardipina se coloca en un medio de disolución de disolución salina tamponada con fosfato, pH 7,4 y 0,1% en volumen de polisorbato 80, a 37°C con agitación a 60 golpes por minuto.

20 Un aspecto adicional de la invención se refiere al sistema de administración según la invención para uso en el tratamiento o prevención del vasoespasmio cerebral, tal como vasoespasmio cerebral asociado con lesión cerebral traumática o hemorragia subaracnoidea.

25 En la presente memoria se describe adicionalmente un método de tratamiento o prevención del vasoespasmio cerebral, tal como el vasoespasmio cerebral asociado con lesión cerebral traumática o hemorragia subaracnoidea, en un sujeto depositando un sistema de administración según la invención en el líquido cefalorraquídeo del sujeto. El sistema de administración se puede depositar en la vecindad o adyacente a un vaso sanguíneo que muestre vasoespasmio o se sospeche que presenta vasoespasmio.

30 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para la preparación de un sistema de administración según la invención, que comprende preparar una masa fundida del primer poli (láctico-co-glicólico), el segundo poli (láctico-co-glicólico) y el agente bloqueante del canal de calcio y permitir que la masa fundida se solidifique y donde el agente bloqueante del canal de calcio es nicardipina. Según una realización el método comprende las etapas de:

a) proporcionar una mezcla del primer poli (láctico-co-glicólico), el segundo poli (láctico-co-glicólico) y el agente bloqueante del canal de calcio,

35 b) aumentar la temperatura de la mezcla a una primera temperatura T1 y mantener la mezcla a la temperatura T1 para fundir el primer y el segundo poli (láctico-co-glicólico) y para dispersar el agente bloqueante del canal de calcio en la misma,

c) disminuir la temperatura a una segunda temperatura T2 y mantener la mezcla a la temperatura T2 para ajustar la viscosidad de la mezcla a un viscosidad adecuada para extrusión, y

d) forzar la mezcla a través de un troquel.

40 Los componentes de la mezcla están presentes preferiblemente como partículas discretas, por ejemplo, en forma de gránulos o polvos, o combinaciones de los mismos, para facilitar la mezcla homogénea de los componentes.

Descripción detallada de la invención.

La invención se describirá ahora con más detalle, en donde se hace referencia a las figuras acompañantes.

La figura 1 muestra el perfil de tiempo y temperatura de tres productos de dispersión sólida diferentes extruidos por fusión.

45 La figura 2 muestra una curva de tendencia que demuestra la relación de T_G y el porcentaje de Resomer Mn 800 en un producto de dispersión sólida según la invención (que contiene 10% de nicardipina).

La figura 3 muestra la liberación in vitro de nicardipina a partir de implantes de diferentes composiciones.

Definiciones.

A menos que se defina lo contrario o sea obvio a partir del contexto, el peso molecular del polímero debe entenderse como el número de peso molecular promedio M_n (o M_n).

5 En general, tanto el primer poli (láctico-co-glicólico) como el segundo poli (láctico co-glicólico) son copolímeros monodispersos. Una distribución de peso molecular centrada alrededor de un valor promedio tiene la intención de definir la distribución de peso molecular esencialmente monomodal asociada con el valor promedio numérico. En general, los poli (láctico-co-glicólicos) tienen un índice de polidispersidad (que es el cociente entre el peso molecular promedio en peso y el peso promedio en número) de no más de 3,2. Los pesos moleculares de los polímeros se midieron por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). Se usaron el equipo de HPLC de Waters (Waters 515) 10 equipado con 4 columnas Waters Styragel acopladas como fase estacionaria, tetrahidrofurano a una velocidad de flujo de 1 ml/min como la fase móvil, y un refractómetro Waters 410 como detector. Los pesos moleculares se expresaron como pesos moleculares promedio en número (M_n) y peso molecular promedio en peso (M_w) con índice de polidispersidad ($PDI = M_w/M_n$). El peso molecular se calculó mediante el software de calibración del sistema utilizando estándares de poliestireno de pesos moleculares conocidos.

15 Una "mezcla monofásica" de polímeros significa una mezcla de polímeros en la que los polímeros son miscibles entre sí en un nivel de cadena molecular y son capaces de formar una mezcla que es química y físicamente uniforme en todo, es decir, que forma "una fase".

20 El vasoespasmo cerebral se relaciona con una constricción temporal o permanente de vasos sanguíneos (en particular arterias) localizados en cualquier parte del cerebro. Con referencia a los humanos, el cerebro comprende el telencéfalo (en particular, la corteza cerebral), el diencefalo, el mesencéfalo, el metencéfalo (en particular, el cerebelo) y el mielencéfalo. En particular, el vasoespasmo cerebral se relaciona con una constricción temporal o permanente de los vasos sanguíneos del cerebelo y el cerebro (en particular de la corteza cerebral).

Liberación sostenida.

25 En el contexto de la presente invención, la liberación sostenida de un agente bloqueante del canal de calcio se refiere a una liberación esencialmente uniforme de dicho agente sobre un determinado, período de tiempo prolongado. Dicha liberación sostenida se opone a una liberación similar a una explosión durante el mismo período de tiempo prolongado, en donde la mayoría del ingrediente activo se libera durante una o varios períodos breves, que son precedidos y/o seguidos por períodos de liberación esencialmente inferior (generalmente un pico temprano, durante el cual se libera la mayoría del ingrediente activo y que se desvanece claramente hasta que todo el ingrediente activo se libera). Preferiblemente, los periodos de tiempo prolongados, durante los cuales se mantiene la liberación sostenida, abarcan un día, dos días, tres días, días de gira, cinco días, seis días, 7 días, 10 días, 12 días, 14 días, 18 días. 21 días o 28 días. En particular, la liberación sostenida se mantiene durante un día, 2 días, 3 días, cuatro días, cinco días, seis días o siete días. Englobado dentro del concepto de liberación sostenida es un perfil de liberación esencialmente uniforme dentro de un primer subperíodo de hasta 1 día, hasta 2 días, hasta 3 días, hasta 4 días y/o hasta 7 días, seguido de un segundo subperíodo con liberación aún esencialmente uniforme, aunque a nivel ligeramente inferior. La liberación 35 sostenida en el contexto de la presente invención por lo tanto asegura una liberación esencialmente uniforme de un ingrediente activo durante períodos de tiempo tales como uno o varios días, uno, dos, tres o cuatro semanas.

40 La curva de liberación de un sistema de administración se puede determinar in vitro colocándolo en un medio de disolución y agitando el medio. En una configuración de prueba adecuada, se agregó el sistema de administración a un matraz Erlenmeyer de 500 ml con 250 ml de medio de disolución (disolución salina tamponada con fosfato pH = 7,4 + 0,1% p/v polisorbato 80). Los matraces Erlenmeyer se colocaron en una incubadora de agitación GFL (modelo 3033) a 37°C con agitación suave con movimiento orbital (60 golpes/min). Usando tal ensayo in vitro, se midió un perfil de liberación de un sistema de administración que contiene 4 mg de agente bloqueante del canal de calcio nicardipina, conduce a una liberación de 4,5% a 8,5% de la cantidad total de nicardipina cuando se mide después de un día, 10% a 20% de la cantidad total de nicardipina cuando se mide después de 3 días, y de 25% al 36% de la cantidad total del agente bloqueante del canal de calcio cuando se mide después de 7 días. Preferiblemente, la liberación de nicardipina es continua (es decir, evitar ráfagas repentinas o periodos de ausencia de liberación) en los intervalos entre esos puntos de tiempo de medición.

Agente bloqueante del canal de calcio.

50 El agente bloqueante del canal de calcio es eficaz para tratar y/o prevenir vasoespasmo cerebral, tal como vasoespasmo cerebral asociado a lesión cerebral traumática o hemorragia subaracnoidea. Ejemplos de bloqueantes del canal de calcio comprenden nimodipina, nifedipina, verapamilo, nicardipina e isradipina. Según la invención, el ingrediente activo es nicardipina. Además de este agente bloqueante del canal de calcio, el sistema de administración de la invención puede comprender adicionalmente al menos un agente bloqueante del canal de calcio más, o uno o más ingredientes activos distintos de un agente bloqueante del canal de calcio. Los ingredientes activos se pueden seleccionar independientemente entre ellos de agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiinflamatorios esteroideos, antagonistas de NMDA, antagonistas de receptores de endotelina, antioxidantes, factores neurotróficos y bloqueantes del canal de calcio. Ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos comprenden aspirina, paracetamol, indometacina e ibuprofeno. Ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroideos lejanos comprenden cortisona, prednisona, prednisolona y dexametasona. Ejemplos de antagonistas de NMDA comprenden sulfato de 55

magnesio y dextrometorfano. Ejemplos de antagonistas del receptor de endotelina comprenden clazosentan y bosentan. Ejemplos de antioxidantes comprenden superóxido dismutasa, catalasa, óxido nítrico, manitol, alopurinol y dimetilsulfóxido. Ejemplos de factores neurotróficos comprenden endorfinas y citicolina.

- 5 Nicardipina puede constituir de 1% en peso a 25% en peso del peso total del producto sólido en dispersión, tal como de 5% en peso a 20% en peso, de 10% en peso a 15% en peso, o aproximadamente 10% en peso. En caso de que esté presente más de un agente bloqueante del canal de calcio, el peso total combinado de todos los agentes bloqueantes del canal de calcio puede constituir de 1% en peso al 25% en peso del peso total del producto de dispersión sólida como se describió anteriormente.

Poli (láctico-co-glicólico).

- 10 Poli (láctico-co-glicólico) denota un copolímero (o co-condensado) de ácido láctico y ácido glicólico. Los copolímeros de poli (láctico-co-glicólico) para uso en la presente invención son preferiblemente biodegradables, es decir, se degradan en un organismo con el tiempo por acción enzimática o hidrolítica o por mecanismos similares, produciendo así productos de degradación farmacéuticamente aceptables, y biocompatibles, es decir, que no causan efectos tóxicos o irritantes o rechazo inmunológico cuando entra en contacto con un fluido corporal. Las unidades de ácido
15 láctico pueden ser ácido L-láctico, ácido D-láctico o una mezcla de ambos. La proporción de unidades de ácido láctico y unidades de ácido glicólico dentro del copolímero puede estar en el intervalo de 25:75 a 75:25, preferiblemente en el intervalo de 40:60 a 60:40, en particular 45:55 a 55:45.

- El peso molecular promedio en número Mn1 del primer poli (láctico-co-glicólico) es mayor que el peso molecular promedio en número Mn2 del segundo poli (láctico-co-glicólico). Mn1 está en el intervalo de 2.000 a 3.000, en particular
20 de 2.000 a 2.500. Un primer poli (láctico co-glicólico) preferido es RESOMER® Condensate RG 50:50 M_n 2.300 (disponible comercialmente de Boehringer Ingelheim, Alemania) que tiene un Mn1 de 2.300. El peso molecular promedio en número Mn2 del segundo poli (láctico-co-glicólico) puede estar en el intervalo de 300 a 1.200, preferiblemente de 400 a 1.000, en particular de 600 a 1.000. Un segundo poli (láctico-co-glicólico) preferido es RESOMER® Condensate RG 50:50 Mn 800 (disponible comercialmente de Boehringer Ingelheim, Alemania), que
25 tiene un Mn2 de 800.

Agentes auxiliares.

- El sistema de administración reivindicado de la presente invención puede consistir únicamente en sus componentes esenciales, es decir, el agente bloqueante del canal de calcio, el primero y el segundo poli (láctico-co-glicólico), o
30 puede comprender opcionalmente uno o más agentes auxiliares. Los agentes auxiliares adecuados son conocidos en la técnica, y ejemplos de los mismos comprenden agentes antibacterianos y antifúngicos, estabilizantes, agentes isotónicos y agentes que controlan el pH. Los agentes auxiliares se pueden incorporar en el producto de dispersión y/o el producto de dispersión se puede recubrir con agentes auxiliares para prevenir o retrasar cambios químicos o físicos durante el almacenamiento (por ejemplo, mediante la penetración de humedad u oxígeno) o para evitar la forma del sistema de administración. Los agentes auxiliares son preferiblemente biodegradables y biocompatibles. Ejemplos
35 de agentes auxiliares adecuados comprenden polímeros derivados naturalmente, tales como albúmina, alginato, derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, polisacáridos y polímeros artificiales tales como poliésteres (de ácido poliláctico, ácido poliláctico-poliglicólico), polietilenglicol, poloxámeros, polihidruros y polioxámeros.

Producto de dispersión sólida.

- En el sistema de administración según la invención nicardipina está presente como una dispersión sólida, preferiblemente, como una disolución sólida. El término "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (a
40 diferencia de un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa uniformemente a lo largo del otro componente o componentes. Por ejemplo, el agente bloqueante del canal de calcio se dispersa en una matriz que comprende el primer y el segundo poli (láctico-co-glicólico). El término "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen pequeñas partículas, típicamente de menos de 1 µm de diámetro, de
45 una fase dispersa en otra fase. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme o homogéneo en su totalidad o consiste en una fase (como se define en termodinámica), tal dispersión sólida se llamará una "disolución sólida" o una "dispersión molecular". Las dispersiones moleculares son sistemas físicos preferidos. Estos sistemas no contienen cantidades significativas de ingredientes activos en su estado cristalino o microcristalino, como se demuestra por análisis térmico (DSC) o análisis de difracción de rayos X (WAXS).
- 50 Del mismo modo, otros ingredientes activos y agentes auxiliares se pueden dispersar de manera similar a como se describe para los agentes bloqueantes de los canales de calcio, a menos que se depositen en la superficie (por ejemplo, como recubrimientos).

- A fin de proporcionar un sistema de administración que sea seguro para su uso como un implante, el producto de dispersión sólida se puede esterilizar por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, la esterilización se efectúa por
55 radiación gamma.

Sistema de administración.

El sistema de administración reivindicado se debe ser interpretar ampliamente y abarca los sistemas conocidos comúnmente como dispositivos médicos y productos farmacéuticos. Preferiblemente, el sistema de administración es un implante de forma predeterminada que comprende el producto de dispersión sólida. En realizaciones adecuadas, el sistema de administración consiste en el producto de dispersión sólida. Los sistemas de administración pueden tener una variedad de formas, tales como esencialmente formas globulares, por ejemplo, bolas y elipsoides, o pueden tener una forma alargada, como varillas o tubos (con una sección transversal circular), tubos aplanados (con una sección ovalada), barras o tubos triangulares, rectangulares o poligonales (con sección esencialmente triangular, rectangular o poligonal), en donde las superficies pueden tener formas convexas o cóncavas. Los sistemas de administración pueden tener en particular formas que imitan la topología superficial del compartimento subaracnoideo, y pueden tener, por ejemplo, una forma triangular alargada con superficies convexas, facilitando así su deposición y/o fijación en o sobre los surcos formados por giros cerebrales, o en los vasos sanguíneos en esas regiones. Los sistemas de administración de la forma deseada se pueden formar mediante moldeo por inyección, moldeo por soplado, extrusión, o cualquier otro proceso de moldeo, conformación o fundición conocido en la técnica que sea adecuado para conformar componentes.

El sistema de administración se puede aplicar tópicamente a un sitio, donde se debe prevenir, tratar o mejorar una lesión cerebral traumática, hemorragia subaracnoidea y/o vasoespasmo cerebral. En particular, los sistemas de administración se pueden implantar en esos sitios mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de tales métodos comprenden aplicación por cirugía abierta, deposición por cirugía microinvasiva y administración por inyección a través de cánulas o catéteres. Los sistemas de administración se depositan en el líquido cefalorraquídeo del sujeto. Preferiblemente, se depositan en el líquido cefalorraquídeo craneal. En particular, los sistemas de administración se depositan cerca de un vaso sanguíneo que muestra vasoespasmo o se sospecha que desarrolla vasoespasmo (es decir, en una distancia visible macroscópicamente), o adyacentes a dicho vaso (es decir, en contacto inmediato o no separados por una distancia visible macroscópicamente). Preferiblemente, la distancia entre el sistema de administración y el vaso es mínima. Antes de su deposición, los sistemas de administración se pueden humedecer o enjuagar con disoluciones adecuadas. Se pueden administrar a sujetos que lo necesiten, en particular, sujetos en los que lesión cerebral traumática, hemorragia subaracnoidea y/o vasoespasmo cerebral, se ha producido, es inminente o se debe prevenir. Regiones sospechosas de desarrollar vasoespasmos son en particular regiones que muestran directamente lesión de cerebro traumática o hemorragia subaracnoidea, así como regiones cercanas, en particular aquellas regiones que pueden estar expuestas a productos o productos de degradación que se difunden a partir de una región de lesión cerebral traumática, hemorragia subaracnoidea. La determinación de sitios útiles para depositar sistemas de administración depende del físico experto, y se puede apoyar con métodos de imagen tales como tomografía computarizada o resonancia magnética. Las causas de lesión cerebral traumática y/o hemorragia subaracnoidea pueden ser, por ejemplo, fuerzas externas como golpes u objetos penetrantes, o causas internas, como la ruptura de aneurismas, obliteración trombótica u oclusión trombótica, accidente cerebrovascular y daño a los vasos sanguíneos por agentes infecciosos. Los sujetos que necesitan el medicamento pueden ser humanos y animales en general, tales como peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos, en particular vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, gatos, perros, ratones y cobayas. Los sujetos pueden ser en particular humanos.

Los sistemas de administración se pueden depositar una vez o repetidamente, por ejemplo, en intervalos de días, semanas o meses. Preferiblemente, una deposición ocurre de una vez.

Durante cada deposición, uno o más sistemas de administración se pueden depositar en el líquido cefalorraquídeo del sujeto. Un sistema de administración puede comprender una cantidad de agente bloqueante del canal de calcio de 0,001 mg a 1.000 mg, tal como de 0,01 mg a 500 mg, de 0,1 mg a 100 mg, en particular de 1 mg a 10 mg, tal como de 1 mg a 5 mg, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3, mg, 4 mg o 5 mg, calculado como el peso del compuesto activo y exclusivo de los componentes formadores de sal, o moléculas de agua o disolventes asociadas (por ejemplo, calculado como la base libre donde se usa una sal de adición de ácido). Al depositar varios sistemas de administración, los sistemas pueden tener contenidos idénticos o diferentes de los agentes bloqueantes del canal de calcio. Dado que el sistema de administración se basa en polímeros blandos que se pueden cortar, el tamaño y la forma de cada sistema de administración individual se puede recortar antes de la deposición, lo que permite un ajuste espacial óptimo y, concomitantemente el control de la cantidad total de agente bloqueante del canal de calcio a depositar. Depende del físico experto determinar la cantidad total a depositar, dependiendo de factores tales como la gravedad del trauma cerebral, la hemorragia subaracnoidea y/o el vasoespasmo cerebral, la eficacia del agente bloqueante del canal de calcio, presencia de ingredientes activos adicionales, o estado general del sujeto.

El sistema de administración de la invención se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de vasoespasmo cerebral, por ejemplo vasoespasmo cerebral causado por lesión cerebral traumática o hemorragia subaracnoidea, como se describió anteriormente.

Métodos de preparación del sistema de administración.

Los sistemas de administración reivindicados según la invención se pueden producir por una variedad de formas conocidas en la técnica. En un esquema general preferido, la fabricación del sistema de administración comprende formar un producto de dispersión sólido preparando una masa fundida del primer poli (láctico-co-glicólico), el segundo poli (láctico-co-glicólico) y el agente bloqueante del canal del calcio y permitiendo que la masa fundida se solidifique,

5 generalmente después de una etapa de formación. En particular, el producto de dispersión sólida se puede preparar mediante extrusión por fusión. Para la producción, se proporciona una mezcla de un primer poli (láctico-co-glicólico), un segundo poli (láctico-co-glicólico) y nicardipina (e ingredientes opcionales tales como agentes activos adicionales y agentes auxiliares). Los componentes mencionados anteriormente se proporcionan preferiblemente con tamaños de partícula pequeños para facilitar posteriormente la producción de una mezcla monofásica, y se pueden moler hasta tamaños apropiados antes de la mezcla. Alternativamente, antes de la mezcla se puede dar molido o reducción de tamaño. Del mismo modo, algunos componentes se pueden moler por separado y agregar a los otros componentes, opcionalmente seguido de etapas adicionales de molido o reducción de tamaño. En caso de que ciertos componentes sean pegajosos o elásticos a temperatura ambiente (tales como copolímeros de bajo peso molecular), se puede realizar molienda a bajas temperaturas (molienda criogénica) para aumentar su fragilidad y facilitar el proceso de reducción de tamaño. Se pueden proporcionar agentes bloqueantes del canal de calcio o ingredientes activos en forma amorfa o cristalina, preferentemente en forma cristalina, microcristalina o en polvo, y se pueden moler por separado o junto con los otros componentes. Opcionalmente, algunos componentes se pueden proporcionar como masa fundida, mientras que otros se pueden agregar como sólidos a la masa fundida.

15 Después de proporcionar una mezcla de un primer poli (láctico-co-glicólico) molido, un segundo poli (láctico-co-glicólico) molido y nicardipina (e ingredientes opcionales), la temperatura de la mezcla se incrementa a una primera temperatura T1 para obtener un fundido. La temperatura inicial suele ser temperatura ambiente o temperatura ambiental. Preferiblemente, el aumento de temperatura es rápido y depende de la masa total que se va a fundir (por ejemplo, el compartimiento de alimentación de un extrusor). Para las extrusoras de laboratorio o de pequeña escala, el aumento de la temperatura puede ocurrir, por ejemplo, de 0,5 a 15 minutos, tal como de 0,45 a 5 minutos, en particular de 1 a 3 minutos, tal como en aproximadamente 1 minuto. Para extrusoras de gran escala con masas concomitantemente más altas en los compartimientos de alimentación ese aumento de temperatura se puede dar durante períodos prolongados de tiempo, tal como de 1 a 60 min, de 2 a 45 min, de 5 a 30 min o de 10 a 20 min. La velocidad de adición de energía térmica debería ser suficiente para permitir una fusión eficiente sin el riesgo de sobrecalentamiento local y descomposición concomitante de copolímeros, ingredientes activos y/o agentes auxiliares, y se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica. La primera temperatura T1 depende de las temperaturas de transición vítrea de los copolímeros, ingredientes activos y/o agentes auxiliares presentes en la mezcla y preferiblemente no excede la temperatura de descomposición de ninguno de estos componentes. Intervalos preferidos para T1 son de 80°C a 150°C, en particular de 80°C a 160°C, de 90°C a 150°C, de 100°C a 140°C, de 110°C a 130°C, tal como por ejemplo aproximadamente 120°C, aproximadamente 125°C, aproximadamente 130°C, aproximadamente 135°C, y aproximadamente 145°C. El aumento de temperatura preferiblemente es lineal o esencialmente lineal. Durante el aumento de la temperatura hasta la temperatura final T1, se puede mezclar la mezcla no fundida, parcial o completamente fundida.

35 Después de alcanzar T1, esta temperatura se mantiene durante un período suficientemente largo para asegurar una fusión completa de todos los componentes y su completa mezcla para proporcionar una masa fundida homogénea sin gradiente de temperatura o esencialmente sin ella en toda la masa fundida. Dependiendo de la masa total de componentes, el período de tiempo puede estar en el intervalo de 2 min a 30 min, tal como de 3 min a 25 min, de 4 min a 20 o de 5 min a 15 min. Preferiblemente, el período de tiempo es lo más corto posible para evitar el daño térmico de cualquiera de los componentes. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente un período de tiempo adecuado.

45 Posteriormente, la temperatura se reduce de T1 a una segunda temperatura T2. La reducción se produce preferiblemente a una velocidad lineal o esencialmente lineal. La reducción de la temperatura debe ser lo suficientemente lenta para evitar el subenfriamiento local y el riesgo concomitante de cristalización o precipitación de uno o más componentes de la masa fundida. Dependiendo de la capacidad calorífica de los componentes fundidos y la masa total de los mismos, el período de tiempo para enfriar la masa fundida de T1 a T2 puede estar en el intervalo de 3 min a 60 min, en particular de 4 min a 30 min, de 5 min a 20 min, tal como de 5 min a 10 min. Para evitar la concentración o el gradiente de temperatura, la masa fundida preferiblemente se mezcla continuamente durante la reducción de la temperatura. T2 se elige para permitir la posterior extrusión suave proporcionando aún una masa fundida homogénea, suficiente viscosidad para pasar a través de una matriz de extrusión a una presión de la matriz escogida, estabilidad de la forma de la masa extruida y tiempos de solidificación adecuados de la misma. Dependiendo de los componentes de la masa fundida, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las temperaturas adecuadas T2, y pueden estar en el intervalo de 20°C a 80°C, tal como de 25°C a 70°C, en particular de 30°C a 50°C, tal como aproximadamente 30°C, aproximadamente 35°C, aproximadamente 40°C y aproximadamente 45°C.

55 Después de alcanzar T2, la temperatura se mantiene constante durante un período de tiempo suficientemente largo para garantizar la igualación de una temperatura T2 uniforme o esencialmente uniforme en toda la masa fundida. Dependiendo de la masa total de la masa fundida y de los componentes contenidos en ella, el período de tiempo puede estar en el intervalo de 2 minutos a 45 minutos, en particular de 3 minutos a 30 minutos, de 4 minutos a 20 minutos, tal como aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos o aproximadamente 15 min. Con el fin de acelerar la igualación de la temperatura y evitar una distribución no homogénea de los componentes de la masa fundida, la masa fundida se mezcla preferiblemente durante este período.

Después de alcanzar una temperatura homogénea o esencialmente homogénea T2 a lo largo de la masa fundida, la extrusión se produce al forzar la fusión a través de una matriz de extrusión. Los parámetros de extrusión, como el diámetro y la forma de la matriz, y la presión de extrusión dependerán de la forma y características deseadas del producto extruido, así como de las características de la masa fundida (dependiendo de los componentes que contiene), y se pueden optimizar por los expertos en la técnica. Preferiblemente, el producto extruido es una mezcla monofásica del primer copolímero, el segundo copolímero y el al menos una ingrediente activo, y opcionalmente de agentes auxiliares, que pueden estar presentes. En particular, el producto extruido es transparente, libre de burbujas o esencialmente libre de burbujas y esencialmente o completamente libre de manchas en la inspección visual.

Los sistemas de administración de prácticamente cualquier forma deseada se pueden formar forzando la masa fundida a través de una matriz de forma adecuada, opcionalmente seguida de una etapa adicional de moldeo o formación, que incluye moldeo por inyección, moldeo por soplado, extrusión o cualquier otro proceso de moldeo, conformado o fundición conocido en la técnica para ser adecuado para la conformación de componentes.

Durante la preparación del sistema de administración, se pueden tomar medidas comunes en la técnica para evitar la contaminación con organismos contaminantes o agentes infecciosos (como células eucariotas, bacterias o virus) o sustancias dañinas (como sustancias químicas o endotoxinas), seguidas de un envasado en contenedores sellados o similares asegurando evitar la contaminación posterior.

La invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como una limitación de la presente invención.

Ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de productos de dispersión sólida.

Las mezclas para preparar productos de dispersión sólida se prepararon como sigue. Se utilizaron los siguientes materiales:

Resomer® Condensate RG 50:50, Mn 2.300, obtenido de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Alemania (también denominado Resomer Mn 2300 en este documento) que es un copolímero de D, L-lactato y glicolato en una proporción molar de 45:55 a 55:45 y un peso molecular Mn de 2.000-2.500 g/mol;

Resomer® Condensate RG 50:50, Mn 800, obtenido de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (también denominado Resomer Mn 800 en este documento) que es un copolímero de D, L-lactato y glicolato en una proporción molar de 45:55 a 55:45 y un peso molecular Mn de 800 g/mol;

Nicardipina (base libre) se preparó mezclando nicardipina-HCl (Sigma-Aldrich, St. Louis, EEUU) con agua y acetato de etilo, después se agregó NaOH 2 M, se separó la fase de acetato de etilo y se evaporó el acetato de etilo, proporcionando una base amorfa de nicardipina como una sustancia amarilla resistente a la grasa. La base de nicardipina cristalina se preparó mezclando la base de nicardipina amorfa y isopropanol/éter diisopropílico, agregando cristales de semillas y enfriando en un baño de hielo durante la noche para permitir la cristalización. Los cristales formados se separaron por filtración, se lavaron y se secaron.

Con el fin de facilitar el manejo del Resomer Mn 800, que a temperatura ambiente es un material similar a la miel que se encera, los dos copolímeros se molieron criogénicamente con un Spex 6700 - congelador Mili (5 min, frecuencia de impacto máxima) y posterior mezclado a mano con un mortero y una mano de mortero en una cámara fría (5°C), adicionalmente se incluye nicardipina.

Se prepararon tres productos de dispersión sólida diferentes, cuya composición se indica en la tabla 1. Además, se produjo una composición comparativa que no contenía Resomer Mn 800.

Tabla 1:

	Nicardipina [% en peso]	Resomer Mn 2300 [% en peso]	Resomer Mn 800 [% en peso]
Composición 1	10	80	10
Composición 2	10	60	30
Composición 3	10	40	50
Composición comparativa	10	90	0

5 Las mezclas se convirtieron en productos de dispersión sólida utilizando un extrusor RAM. La configuración del extrusor RAM fue como se describe en Gurtler et al., J. Controlled Release 33: 231-236 (1994). Para fundir los polímeros y disolver la nicardipina cristalina, las mezclas se calentaron rápidamente a una primera temperatura T1 de 120°C y se mantuvieron a esa temperatura mientras se realizaba la mezcla. Posteriormente, la mezcla se enfrió a una segunda temperatura T2 entre 35°C y 45°C, dependiendo de los copolímeros, y se mantuvo estable en T2 durante 10 min. A T2, nicardipina permaneció soluble en la masa fundida. Con el fin de obtener extrudados con máxima transparencia, rectitud, homogeneidad en el diámetro y el contenido mínimo de burbujas de aire, el diámetro de la matriz de extrusión se seleccionó dependiendo de la composición de mezcla respectiva como se muestra en la tabla 2.

10 Tabla 2:

Composición	1	2	3	Composición comparativa.
Nicardipina [% en peso]	10	10	10	10
Resomer Mn 2300 [% en peso]	80	60	40	90
Resomer MN 800 [% en peso]	10	30	50	0
Diámetro extrusor [mm]	1,75	1,75	2,00	1,75
Presión extrusor [bar]	4	2	1	2
Temperatura extrusor T2 [°C]	45	40	35	45

Los perfiles de tiempo y temperatura de las extrusiones de la composición 1, la composición 2 y la composición 3 se muestran en la figura 1a, figura 1b y figura 1c, respectivamente.

15 Los extruidos tenían un diámetro de 2 mm. Con el fin de obtener implantes de longitud uniforme (10 mm) y peso (40 mg), los extruidos se cortaron con una cuchilla de afeitar (a temperatura ambiente, sin calentamiento previo). Las piezas similares a varillas sirvieron como sistemas de administración implantables según la invención y se usaron en experimentos adicionales (ver abajo).

Ejemplo 2: Determinación de temperaturas de transición vítrea.

20 Las temperaturas de transición vítrea de los polímeros en bruto y los productos de dispersión sólida producidos en el ejemplo 1 anterior se determinaron mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) utilizando un calorímetro SSC/5200 (Seiko, Japón). Los análisis se realizaron calentando de -20°C a 130°C (5°C/min) y, posteriormente, enfriando de 130°C a -20°C (10°C). El ciclo se repitió una vez, los valores obtenidos del ciclo repetido se muestran en la tabla 3.

Tabla 3:

Muestra	T _G (°C)
Resomer Condensate RG50:50 mN 2300	25,4
Resomer Condensate RG50:50 mN 800	2,0
Composición comparativa	34,2
Composición 1	30,6
Composición 2	21,1
Composición 3	15,5

25 Es obvio que la temperatura de transición vítrea T_G disminuye a medida que el contenido de copolímero de peso molecular más bajo Resomer Mn 800 aumenta. Una curva de tendencia interpolada basada en los valores de la tabla 2 se muestra en la figura 2 y demuestra la relación de T_G y el porcentaje de Resomer Mn 800.

Ejemplo 3: Determinación del contenido de nicardipina.

Para verificar experimentalmente el contenido de nicardipina de los implantes producidos en el ejemplo 1 anterior, los implantes se disolvieron en 50 ml de tetrahidrofurano (THF) para obtener una disolución transparente. La muestra de 5% en volumen se diluyó en el 95% en volumen de la fase móvil de una configuración de HPLC (columna: Nucleosil C18 100-3, 125 x 4 (diámetro interno) mm, más precolumna C18 Nucleosil 100-3, 8 x 4 (diámetro interno) mm; fase móvil: tampón de fosfato de sodio 10 mM (pH 5,1): CH₃CN = 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV a: 240 nm; volumen de inyección: 10 µL). Se utilizó un controlador de bomba "Waters 600E" equipado con un detector "Waters 996 PDA". Se obtuvo una curva de calibración a partir de disoluciones estándar que contenían diferentes concentraciones de nicardipina en 5% THF y 95% fase móvil. Los resultados se resumen en la tabla 4 (media ± desviación estándar, n = 3, CV: coeficiente de variación).

10 Tabla 4:

Muestra	Contenido de nicardipina [% en peso]	CV [%]
Composición 1	10,2 ± 0,1	0,8
Composición 2	10,2 ± 0,2	2,3
Composición 3	9,7 ± 0,3	2,9

Los contenidos de nicardipina determinados experimentalmente de las muestras de la composición 1, composición 2 y composición 3 están en buena concordancia con el valor nominal de 10% en peso.

Ejemplo 4: Liberación de nicardipina a partir de implantes.

15 La liberación de ingrediente activo de los implantes producidos en el ejemplo 3 se determinó sumergiendo 1 implante en vasos de precipitados que contenían 250 ml de medio de disolución (disolución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, 0,1% en peso/volumen de Tween® 80). Los vasos se agitaron a 37°C con una frecuencia de 60 golpes/min. Las muestras se tomaron a intervalos predeterminados y se analizaron para determinar el contenido de nicardipina mediante HPLC (columna: Luna C18, 150 x 4,6 [diámetro interior] mm + precolumna Luna C18 4 x 3,0 [diámetro interior] mm; fase móvil: tampón de fosfato de sodio 10 mM (pH 5,1): CH₃CN = 40:60; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV a: 240 nm; volumen de inyección: 10 µL). Se usó el controlador de bomba "Waters 600E" equipado con un detector "Waters 996 PDA" como se describe en el ejemplo 3, la curva de calibración se obtuvo de disoluciones estándar con diferentes concentraciones de nicardipina en fase 100% móvil.

25 Se utilizaron implantes de referencia usados clínicamente ("implantes de Kazuya") como control. Se cree que los implantes de Kazuya se fabricaron como se describe en Kazuya et al., 2002, *ibid.*).

30 Los resultados se muestran en la figura 3. El implante realizado a partir de la composición comparativa mostró un perfil de liberación sigmoidal. Un tiempo de retraso de 4 días es seguido por una liberación relativamente rápida de nicardipina. Tal patrón de liberación sigmoidal generalmente no es deseado en la prevención del vasoespasm cerebral porque la concentración disponible de nicardipina durante el tiempo de retraso inicial es insuficiente. Los implantes realizados a partir de las composiciones inventivas 1 a 3 mostraron un patrón de liberación más uniforme. El patrón de liberación de las composiciones 1 y 2 fue similar al del implante Kazuya; la composición 3 incluso alcanzó el implante Kazuya. La composición 3, debido a su baja temperatura de transición vítrea, sin embargo, mostró cierta adherencia que podría ser una desventaja en la práctica clínica.

35 De la figura 3 queda claro que los productos de dispersión sólida que contienen un primer copolímero y un segundo copolímero se pueden ajustar para lograr una liberación más lenta, idéntica o superior de un ingrediente activo (probado con nicardipina) variando la proporción relativa del primer y segundo copolímero. Aumentando la proporción del segundo copolímero (que tiene un peso molecular más bajo que el primer copolímero) disminuye la temperatura de transición vítrea y permite temperaturas de transición vítrea comparativamente más bajas. Concomitantemente, la velocidad de liberación aumenta proporcionalmente con contenidos más altos del segundo copolímero en la composición total, mientras que independientemente de la proporción de los dos copolímeros, el contenido de nicardipina es uniforme. Sistemas de administración según la invención, por lo tanto, permiten la provisión de velocidades de liberación a medida para los ingredientes activos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema de administración de liberación sostenida de un agente bloqueante del canal de calcio, adaptado para la introducción en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto, que comprende un producto de dispersión sólida de un agente bloqueante del canal de calcio en una mezcla de un (i) primer poli (láctico-co-glicólico) que tiene una distribución de peso molecular centrada alrededor de un primer peso molecular promedio en número Mn1 y un (ii) segundo poli (láctico-co-glicólico) que tiene una distribución de peso molecular centrada alrededor de un segundo peso molecular promedio en número Mn2, en donde Mn1 está en el intervalo de 2.000 a 3.000 g/mol y la proporción entre Mn1/Mn2 es de 1,8 a 3,5, en donde el agente bloqueante del canal de calcio es nicardipina, una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. Sistema de administración según la reivindicación 1, en el que la relación en peso del primer poli (láctico-co-glicólico) y el segundo poli (láctico-co-glicólico) es de 10:1 a 1:1.5.
- 15 3. Sistema de administración según la reivindicación 1, en el que la relación molar de lactato:glicolato en el primer poli (láctico-co-glicólico) es de 45:55 a 55:45.
- 20 4. Sistema de administración según la reivindicación 1, en el que la relación molar de lactato:glicolato en la segunda poli (láctico-co-glicólico) es de 45:55 a 55:45.
- 25 5. Sistema de administración según la reivindicación 1, en el que el agente de bloqueo del canal de calcio constituye de 1% en peso a 25% en peso del peso total del producto de dispersión sólida.
6. Sistema de administración según la reivindicación 1, en el que el agente bloqueante del canal de calcio se dispersa molecularmente en la mezcla monofásica.
- 30 7. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que muestra un perfil de liberación in vitro caracterizado por
de 4,5% a 8,5% de la cantidad total de nicardipina se libera después de 1 día,
de 10% a 20% de la cantidad total de nicardipina se libera después de 3 días, y
de 25% a 36% de la cantidad total de nicardipina se libera después de 7 días;
cuando se coloca un sistema de administración que contiene el equivalente de 4 mg de nicardipina en un medio de disolución de disolución salina tamponada con fosfato, pH 7,4 y 0,1% en volumen de polisorbato 80, a 37°C con agitación a 60 golpes por minuto.
- 35 8. Sistema de administración según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el tratamiento o prevención del vasoespasma cerebral.
- 40 9. Sistema de administración para usar según la reivindicación 8, en el que el sistema de administración se deposita en el líquido cefalorraquídeo del sujeto.
- 45 10. Sistema de administración para usar según la reivindicación 9, en el que el sistema de administración se deposita en la vecindad de un vaso sanguíneo o adyacente a éste, que muestra vasoespasma o se sospecha que desarrolla vasoespasma.
- 50 11. Método para la preparación de un sistema de administración según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende preparar una masa fundida del primer poli (láctico-co-glicólico), el segundo poli (láctico-co-glicólico) y el agente bloqueante del canal de calcio y permitir que la masa fundida se solidifique y en donde el agente bloqueante del canal de calcio es nicardipina.
- 55 12. Método según la reivindicación 11, que comprende las etapas de:
 - a) proporcionar una mezcla del primer poli (láctico-co-glicólico), el segundo poli (láctico-co-glicólico) y el agente bloqueante del canal de calcio,
 - b) aumentar la temperatura de la mezcla a una primera temperatura T1 y mantener la mezcla a la temperatura T1 para fundir el primer y segundo poli (láctico-co-glicólico) y dispersar el agente bloqueante del canal de calcio en la misma,
 - c) disminuir la temperatura a una segunda temperatura T2 y mantener la mezcla a la temperatura T2 para ajustar la viscosidad de la mezcla hasta una viscosidad adecuada para extrusión, y
 - d) forzar la mezcla a través de un troquel.

Fig. 1a

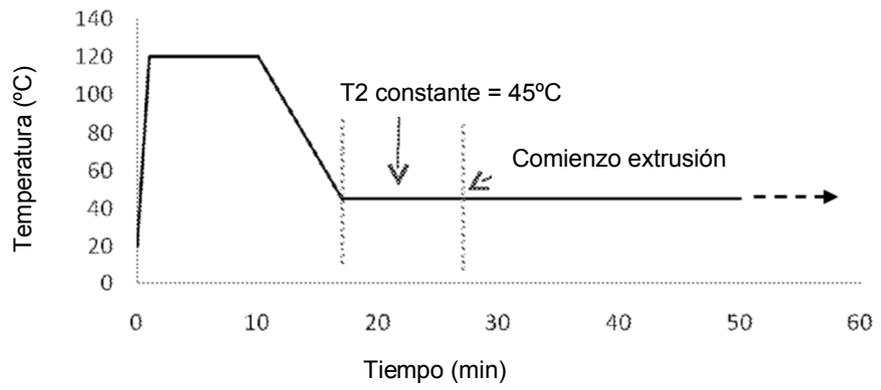


Fig. 1b

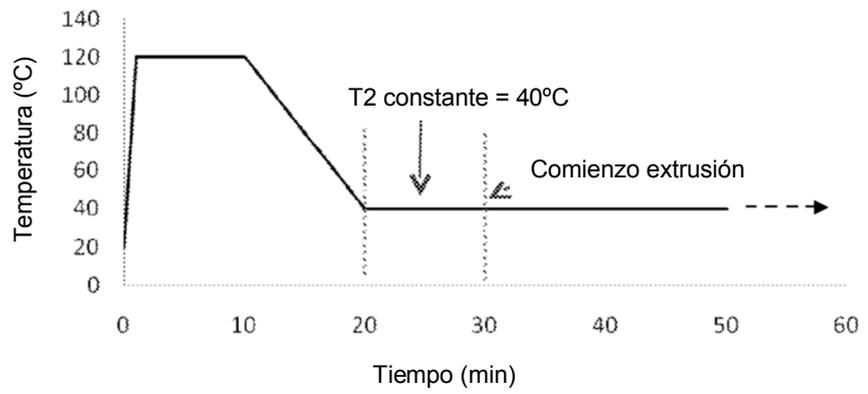


Fig. 1c

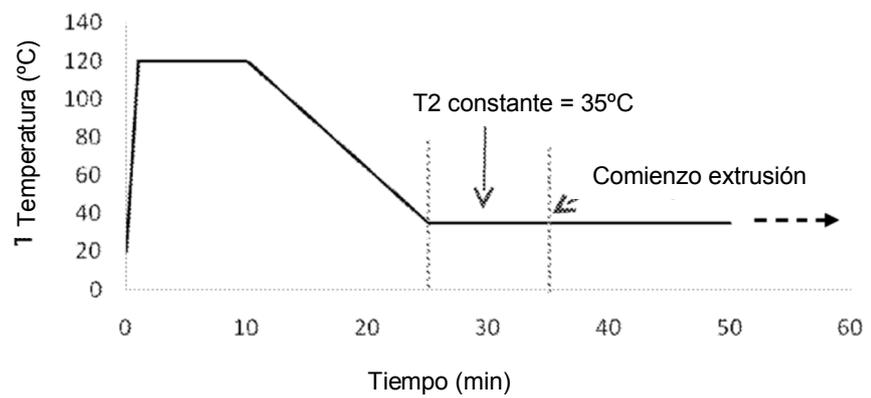


Fig. 2

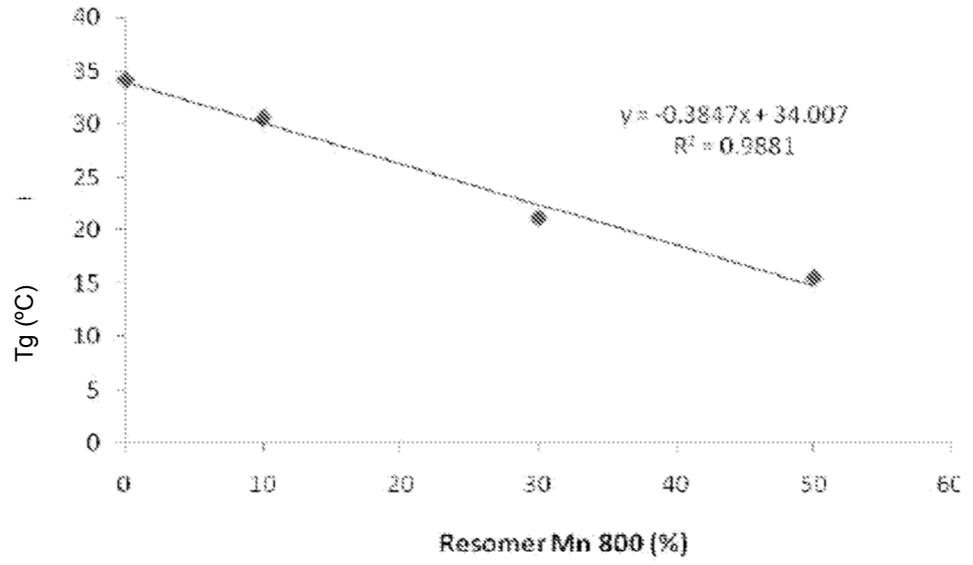


Fig. 3

