



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 716**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788135 .7**

96 Fecha de presentación : **01.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2054029**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Implantes subcutáneos que liberan un principio activo durante un periodo de tiempo prolongado.**

30 Prioridad: **02.08.2006 IT MI06A1538**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2010

73 Titular/es:
MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED
7th Floor, Hume House Ballsbridge
Dublin 4, IE

72 Inventor/es: **Mauriac, Patrice y**
Marion, Pierre

74 Agente: **Trullols Durán, María del Carmen**

ES 2 347 716 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).

DESCRIPCIÓNCAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un implante subcutáneo que libera un principio activo durante un período de tiempo prolongado, y que contiene un ingrediente activo dispersado a lo largo de una matriz polimérica de PLGA, obtenida al moler un producto extrudido de una mezcla de como mínimo dos PLGA que contienen proporciones molares diferentes de ácido láctico / ácido glicólico y pesos moleculares medios diferentes, o un PLGA y un PLA con pesos moleculares medios diferentes y el proceso correspondiente para preparar dichos implantes.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15 Gran cantidad de agentes terapéuticos son rápidamente metabolizados y eliminados por el organismo, tanto en humanos como en mamíferos y, por lo tanto, requieren una administración frecuente del fármaco con el objetivo de mantener una concentración terapéutica adecuada.

20 La ventaja de utilizar implantes que contienen fármacos de liberación controlada es de sobras conocida entre los expertos en la materia.

25 De entre los numerosos implantes subcutáneos conocidos en la técnica, aquellos descritos en la solicitud de patente W000/33809 representan una mejora neta con respecto a los anteriores implantes subcutáneos que contienen, como principio activo, un polipéptido dispersado a lo largo de una matriz de ácido poliláctico-glicólico, ya que tienen la capacidad de liberar el principio activo mencionado anteriormente en 6 meses. Los implantes subcutáneos descritos en dicha solicitud de patente anterior también difieren en que

30 presentan un perfil esencialmente trifásico y no bifásico, concretamente una liberación por difusión pura, difusión controlada tras una hinchazón y liberación debido a una degradación polimérica.

35 Por tanto, esta progresión permite una extensión de los tiempos de liberación. De hecho, cuando se introducen estos implantes en un medio acuoso, el agua se difunde a través de la matriz polimérica y alcanza las partículas peptídicas más próximas a la superficie y, posteriormente, las zonas interiores.

40 El implante se mantiene esencialmente sin cambios durante unas 6 semanas y, durante este período, libera aproximadamente un 30% del péptido.

La duración de esta etapa de difusión pura está fundamentalmente determinada por el nivel de heterogeneidad de las dimensiones del péptido, y la velocidad está fundamentalmente determinada por el contenido de partículas en la matriz de PLGA.

Debido a que el principio activo presenta partículas heterogéneas de dimensiones, tras la primera etapa de disolución queda una cantidad suficiente de péptido que puede ser liberado en las sucesivas etapas mencionadas, es decir, liberación por difusión e hinchazón y liberación por degradación del polímero.

5 Todos los implantes subcutáneos, incluso los mencionados anteriormente, adolecen de un inconveniente causado esencialmente por el hecho de que, una vez dichos implantes se administran en el organismo humano, mayoritariamente en los primeros días liberan una cantidad diaria total de principio activo considerablemente elevada (en algunos casos, decididamente mayor que la dosis diaria máxima permitida).

10 Esto es debido, esencialmente, a una disolución inmediata del principio activo, este fenómeno, que no se agota durante los días subsiguientes sino que a veces aumenta en una progresión escalar, se conoce como la "ráfaga" inicial. Por lo tanto, en estos casos, se puede verificar que la cantidad de fármaco liberado de tales sistemas, aunque es baja si se compara con la cantidad de principio activo total contenido en los implantes subcutáneos administrados, puede en algunos casos considerarse peligrosa si, con tal ráfaga inicial, se aproxima o excede la dosis diaria máxima permitida de este tipo de fármaco.

15 Los implantes subcutáneos con una liberación inicial limitada del principio activo, y como consecuencia, una liberación con variación lineal del mismo, están constituidos por:

- 25 - un núcleo (i) que comprende un principio activo dispersado a lo largo de una matriz polimérica de copolímero de ácido poliláctico-glicólico (PLGA),
- 30 - una capa en forma de película (ii), que esencialmente comprende un copolímero de ácido láctico-glicólico, y los procesos correspondientes para preparar dichos implantes, descritos en la solicitud de patente WO 2005/000278 A1.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 El Solicitante ha encontrado, inesperadamente, formulaciones de los implantes subcutáneos basados en PLGA que superan el inconveniente mencionado anteriormente, es decir, la falta de linealidad del perfil de liberación y la importante liberación inicial o liberación por "ráfaga", sin necesidad de recubrir dichos implantes tal como se impone en la solicitud de patente WO 2005/000278 A1 mencionada anteriormente.

40 Por lo tanto, la presente invención se refiere a implantes subcutáneos obtenidos mediante extrusión que contienen un ingrediente activo dispersado a lo largo de una matriz de PLGA, donde dicha matriz se obtiene al moler un producto extrudido de una mezcla de:

45

- 3 -

- como mínimo dos PLGA que contienen proporciones molares diferentes de ácido láctico / ácido glicólico y pesos moleculares medios diferentes, o

5 diferentes.
- un PLGA y un PLA con pesos moleculares medios

Tales implantes provocan una liberación del ingrediente activo de manera bastante lineal o, en términos generales, de una manera que podría encajar con un conjunto específico de criterios para un propósito de formulación concreto (por ejemplo, aumentar la duración de liberación total limitando la liberación por “ráfaga” inicial).

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 representa, en las ordenadas, el perfil de liberación total del ingrediente activo expresado en mg frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de los implantes subcutáneos preparados tal y como se describe en el ejemplo 1.

La figura 2 representa, en las ordenadas, la liberación total de ingrediente activo expresada en % frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso del único implante subcutáneo 1#3 preparado tal y como se describe en el ejemplo 1.

La figura 3 representa, en las ordenadas, el perfil de liberación total del ingrediente activo expresado en mg frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de los implantes subcutáneos preparados tal y como se describe en el ejemplo 2.

La figura 4 representa, en las ordenadas, la liberación total del ingrediente activo expresada en mg frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de los implantes subcutáneos preparados tal y como se describe en el ejemplo 3.

La figura 5 representa, en las ordenadas, la liberación total del ingrediente activo expresada en mg frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de los implantes subcutáneos preparados tal y como se describe en el ejemplo 4.

La figura 6 representa, en las ordenadas, la liberación total del ingrediente activo expresada en mg frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de los implantes subcutáneos preparados tal y como se describe en el ejemplo 5.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los implantes subcutáneos de la presente invención contienen principios activos escogidos del grupo que comprende: un

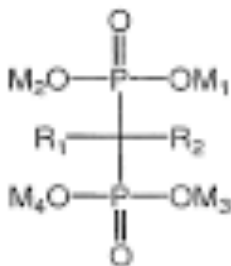
péptido, un principio activo capaz de incrementar la densidad ósea, un principio activo analgésico-narcótico, una hormona esteroide, para tratamientos hormonales durante la menopausia y como anticonceptivo.

5 Preferiblemente, dicho péptido se escoge de entre: avorelina, triptorelina, goserelina y leuprorelina.

10 El ingrediente activo con capacidad de incrementar la densidad ósea se escoge de entre: ácidos bisfosfónicos farmacéuticamente aceptables y sus sales, vitamina D y hormonas sexuales.

De estos ácidos bisfosfónicos y sus sales relacionadas farmacéuticamente aceptables, se mencionan por ejemplo los compuestos con la fórmula general (I):

15



20

25

en la que M_1 , M_2 , M_3 y M_4 son cationes monovalentes y/o H, donde dichos cationes monovalentes se escogen de entre metales alcalinos, o cationes de aminas alifáticas o cicloalifáticas, y de manera aún más preferible dichos cationes son Na^+ , se citan por ejemplo aquellos en los que R_1 y R_2 tienen los significados otorgados en la tabla 1 a continuación:

30

Tabla 1

	Bisfosfonato	R_1	R_2
	Etidronato	OH	CH_3
	Clodronato	Cl	Cl
35	Pamidronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
	Alendronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
	Risedronato	OH	CH_2 -3-piridina
	Tiludronato	H	CH_2 -S-fenil-4Cl
40	Ibandronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ pentil
	Zoledronato	OH	CH_2CH_2 -1-imidazol
	Minodronato	OH	CH_2CH_2 -2-imidazolpiridinil
	Incadronato	OH	N-(cicloheptil)
45	Olpadronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
	Neridronato	OH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
	EB1053	OH	CH_2 -1-pirrolidinil

Se prefieren especialmente el etidronato disódico, el alendronato disódico y el pamidronato disódico.

5 Preferiblemente, las hormonas sexuales son seleccionadas del grupo de estrógenos y progestinas y, de estas últimas, se usan preferiblemente las progestinas androgénicas.

10 Los estrógenos son de tipo esteroide, preferiblemente seleccionados de la clase que comprende el estradiol, el valerato de estradiol, el cipionato de estradiol, la estrona, el sulfato de estrona o los estrógenos de tipo no esteroide, como por ejemplo el dietilstilbestrol, el p-p'-DDt, el bisfenil-A.

De entre las progestinas masculinas, las preferidas se seleccionan de la clase que comprende la noretindrona, el noretinodrel, el norgestrel, el desogestrel, el norgestimato.

15 Los "fármacos con actividad narcótica analgésica" preferidos son la morfina y los morfinaños, es decir, compuestos con una estructura química y actividad similares a las de la morfina, es decir, agonistas del receptor μ , pero también compuestos con actividad de tipo morfínico, en otras palabras, también agonistas del receptor μ pero con una estructura química distinta, como por ejemplo los pertenecientes a la clase de las fenilpiperidinas. ("The pharmacological basis of therapeutics" ["La base farmacológica de la terapéutica"] de Goodman & Gilman, Novena edición, Capítulo 23 páginas 521-555).

20 Como agonistas fenilpiperidínicos del receptor μ se citan como preferidos como mínimo un principio activo escogido de la clase que comprende la meperidina, el fentanil y sales relacionadas farmacéuticamente aceptables, congéneres del fentanil, por ejemplo sufentanil, alfentanil, lofentanil, carfentanil, remifentanil y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 El principio activo presente en los implantes subcutáneos de la presente invención puede presentar dimensiones heterogéneas o puede tener una distribución de tamaños de partículas más homogénea.

35 Preferiblemente, cuando los implantes subcutáneos según la presente invención contienen un péptido como ingrediente activo, muestran una distribución de tamaños de partículas heterogénea, preferiblemente en un rango de entre 1 y 63 μm o de entre 1 y 100 μm .

40 De manera específica, cuando los implantes subcutáneos de la presente invención contienen los péptidos que presentan las dimensiones de partículas heterogéneas mencionadas anteriormente, el PLGA mezclado extrudido que contienen los implantes subcutáneos según la presente invención posee, preferiblemente, una proporción molar de ácido láctico / ácido glicólico comprendida entre 50/50 y 90:10, y un peso molecular medio
45 comprendido entre 50,000 y 150,000.

Los implantes subcutáneos según la presente invención están preparados mediante un proceso que comprende los siguientes pasos

5 a) Mezclar como mínimo dos PLGA que poseen pesos moleculares medios diferentes y proporciones molares de ácido láctico / ácido glicólico diferentes,

b) extrudir la mezcla en polvo procedente del paso (a) y luego moler la mezcla extrudida de PLGA, obteniendo de esta manera gránulos de PLGA mezclado extrudido,

10 c) mezclar en seco el ingrediente activo en forma de partículas con los gránulos de PLGA mezclado extrudido obtenido en el paso (b), o (c') granular en húmedo las partículas de dicho ingrediente activo y los gránulos de PLGA mezclado extrudido procedentes del paso (b) en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo
15 agua o alcohol diluido,

d) secar el producto granulado procedente de la granulación en húmedo del paso (c'), obteniendo de esta manera un residuo cuyo contenido máximo de líquido es de entre 0,1 y 3%.

20 e) extrudir la mezcla en seco obtenida en el paso (c) o el producto granulado secado del paso (d).

Se adjuntan, para fines ilustrativos pero no limitantes, los siguientes ejemplos de los implantes subcutáneos según la presente invención.

25 EJEMPLO 1- preparación de implantes subcutáneos que contienen Goserelina (formulaciones Núm. 1#1, 1#2 y 1#3)

Implantes subcutáneos que contienen un 23,5% p/p de Goserelina (con una distribución de tamaños de partículas de entre 1 y 63 μm) y PLGA con composiciones, proporciones molares de L/G y pesos moleculares tal y como se definen en la tabla siguiente,
30 preparados tal y como se describe en la solicitud de patente WO00/33809

	Composición de la mezcla de PLGA	PLGA "mezclado" resultante	
		Proporción molar L/G	Peso molecular
5	1#1	59/41 L/G	60 kg/mol
	1 único PLGA		
10	1#2		
	2 PLGA:		
	- 25% m/m de una L/G de 72/28 – 118 kg/mol de PLGA		
	- 75% m/m de una L/G de 54/46 – 51 kg/mol de PLGA		
15	1#3		
	3 PLGA:		
	- 37,5% m/m de una L/G de 72/28 – 118 kg/mol de PLGA		
	- 37,5% m/m de una L/G de 54/46 – 51 kg/mol de PLGA		
20	- 25% m/m de un L/G de 51/49 – 17 kg/mol		

25 La figura 1 representa, en las ordenadas, el perfil de liberación total del ingrediente activo expresado en mg frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de los implantes subcutáneos preparados tal y como se describe en el Ejemplo 1.

30 La figura 2 representa, en las ordenadas, el perfil de liberación total del ingrediente activo expresado en % del total frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de únicamente los implantes subcutáneos 1#3 preparados tal y como se describe en el Ejemplo 1.

35 En la figura 1 se observa que los perfiles de liberación más lentos se obtienen durante las primeras 3-4 semanas con los implantes subcutáneos 1#2 y 1#3 que contienen el PLGA mezclado extrudido, con un peso molecular medio resultante de 60,000 Da y una proporción de L/G de 59/41, en comparación con el obtenido con los implantes subcutáneos MedRH108 que contienen un único PLGA con los mismos valores de peso molecular medio y proporción de L/G que los PLGA mezclados resultantes utilizados en 1#2 y 1#3, mencionados anteriormente. En este caso, la formulación (1#3) incluso
40 lleva a un perfil de liberación bastante más lineal ($R^2 = 0,9820$ para el % de ingrediente activo liberado = $f(t)$ de la semana 1 a la 17 calculado mediante regresión lineal [véase la figura 2]).
45

EJEMPLO 2- preparación de implantes subcutáneos que contienen Leuprorelina (formulaciones Núm. 2#1 y 2#2)

Implantes subcutáneos que contienen un 23,5% p/p de Leuprorelina (con una distribución de tamaños de partículas comprendida entre 1 y 100 μm) y PLGA con composiciones, proporciones molares de L/G y pesos moleculares tal y como se definen en la tabla siguiente, preparados tal y como se describe en la solicitud de patente WO00/33809

	Composición de la mezcla de PLGA	PLGA "mezclado" resultante	
		proporción molar de L/G	Peso molecular
2#1	1 único PLGA	75/25 L/G	110 kg/mol
2#2	2 PLGA: <ul style="list-style-type: none"> - 75% m/m de una L/G de 75/25 – 110 kg/mol de PLGA - 25% m/m de una L/G de 51/49 – 18 kg/mol de PLGA 	70/30 L/G	~90 kg/mol

La figura 3 representa, en las ordenadas, el perfil de liberación total del ingrediente activo expresado en mg frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de los implantes subcutáneos preparados tal y como se describe en el Ejemplo 2 y, en el diagrama más pequeño, el perfil de liberación del ingrediente activo expresado en mg en los siete primeros días de liberación.

Se observa que la adición de una mayor proporción de Glicolato y un PLGA con peso molecular menor incluso lleva a una menor velocidad de liberación inicial y a un perfil de liberación más lineal, en comparación con el que se obtiene con un único PLGA de 75/25 y elevado peso molecular.

EJEMPLO 3- preparación de implantes subcutáneos que contienen Leuprorelina (formulaciones Núm. 3#1 y 3#2)

Implantes subcutáneos que contienen un 27% p/p de Leuprorelina (con una distribución de tamaños de partículas comprendida entre 1 y 100 μm) y PLGA con composiciones, proporciones molares de L/G y pesos moleculares tal y como se definen en la tabla siguiente, preparados tal y como se describe en la solicitud de patente WO00/33809

	Composición de la mezcla de PLGA	PLGA "mezclado" resultante	
		proporción molar de L/G	Peso molecular
5	3#1 2 PLGA: - 75% m/m de una L/G de 75/25 – 110 kg/mol de PLGA - 25% m/m de una L/G de 51/49 – 18 kg/mol de PLGA	70/30 L/G	87 kg/mol
10			
15	3#2 2 PLGA: - 75% m/m de una L/G de 75/25 – 110 kg/mol de PLGA - 25% m/m de una L/G de 100/0 – 15 kg/mol de PLGA	80/20 L/G	~90 kg/mol
20			

La figura 4 representa, en las ordenadas, el perfil de liberación total del ingrediente activo expresado en mg frente a, en las abscisas, el tiempo expresado en días tras la inmersión en el medio acuoso de los implantes subcutáneos preparados tal y como se describe en el Ejemplo 3. Se observa que la adición de un PLGA con peso molecular menor incluso lleva a una menor velocidad de liberación inicial y a una duración de liberación más larga, en comparación con la que se obtiene con la adición PLGA de bajo peso molecular medio y PLGA con una L/G de 51/49 al PLGA con una L/G de 75/25 y elevado peso molecular.

EJEMPLO 4- preparación de implantes subcutáneos que contienen citrato de Fentanil

Implantes subcutáneos que contienen un 40,0% m/m de Fentanil citrato (con una distribución de tamaños de partículas comprendida entre 1 y 63 μm) y PLGA con composiciones, proporciones molares de L/G y pesos moleculares tal y como se definen en la tabla siguiente, preparados tal y como se describe en la solicitud de patente WO00/33809

40

Núm. formulación	Composición de la mezcla de PLGA	PLGA "mezclado" resultante	
		proporción molar de L/G	Peso molecular
4#1	1 único PLGA	54/46	51 kg/mol
4#2	2 PLGA: - 75% m/m de una L/G de 54/46 – 51 kg/mol de PLGA - 25% m/m de una L/G de 50/50 – 17 kg/mol de PLGA	53/47	≈ 42 kg/mol

La figura 5 representa los perfiles de liberación de los ingredientes activos (% de la dosis liberada frente a tiempo tras la inmersión) de los diversos implantes del Ejemplo 4.

Este ejemplo demuestra que, si se compara con el perfil de liberación de un único PLGA (Form. 4#1), la formulación (Form. 4#2) permite conseguir un perfil de liberación más lineal también entre los días 7 y 25.

EJEMPLO 5- preparación de implantes subcutáneos que contienen Acetato de Medroxiprogesterona

Implantes subcutáneos que contienen un 55% m/m de Acetato de Medroxiprogesterona (con una distribución de tamaños de partículas comprendida entre 1 y 63 μm) y PLGA con composiciones, proporciones molares de L/G y pesos moleculares tal y como se definen en la tabla siguiente, preparados tal y como se describe en la solicitud de patente WO00/33809

Núm. formulación	Composición de la mezcla de PLGA	PLGA "mezclado" resultante	
		proporción molar de L/G	Peso molecular
5#1	1 único PLGA	75/25	120 kg/mol
5#2	2 PLGA: - 50% m/m de una L/G de 75/25 – 120 kg/mol de PLGA - 50% m/m de una L/G de 60/40 – 53 kg/mol de PLGA	67,5/32,5	≈ 85 kg/mol

La figura 6 representa los perfiles de liberación de los ingredientes activos (% de la dosis liberada frente a tiempo tras la inmersión) de los diversos implantes del Ejemplo 5.

- 5 Tal y como se puede observar al comparar los dos perfiles de liberación, la formulación 5#2, incluso tras el día 40 de la presente invención, permite conseguir un perfil de liberación más lineal con los implantes subcutáneos que contienen una mezcla de PLGA en relación con los implantes subcutáneos que contienen un único PLGA, teniendo ambos una proporción molar de L/G parecida y un peso
- 10 molecular medio aproximadamente similar.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Implantes subcutáneos obtenidos mediante extrusión que contienen un ingrediente activo dispersado en una matriz de PLGA, de los cuales dicha matriz se obtiene al moler un producto extrudido de una mezcla de:
- Como mínimo dos PLGA con proporciones molares diferentes de ácido láctico / ácido glicólico y pesos moleculares medios diferentes, o
 - 10 diferentes, - un PLGA y un PLA con pesos moleculares medios de los cuales dicho ingrediente activo se selecciona de entre el grupo que comprende:
- 15 Un péptido, un ingrediente activo capaz de aumentar la densidad ósea escogido de entre: ácidos bisfosfónicos farmacéuticamente aceptables y sus sales, vitamina D y hormonas sexuales, un principio activo analgésico-narcótico, una hormona esteroide para tratamientos hormonales durante la menopausia y para la anticoncepción.
- 20 2. Implantes subcutáneos según la reivindicación 1, de los cuales dicho péptido se selecciona de entre el grupo que comprende avorelina, triptorelina, goserelina y leuprorelina.
- 25 3. Implantes subcutáneos según la reivindicación 1, de los cuales dichas sales de ácido bisfosfónico se seleccionan de entre etidronato disódico, alendronato disódico y pamidronato disódico.
4. Implantes subcutáneos según la reivindicación 1, de los cuales dichas hormonas sexuales se seleccionan de entre el grupo que comprende: estrógenos y progestinas androgénicas.
- 30 5. Implantes subcutáneos según la reivindicación 4, de los cuales dichos estrógenos se escogen de entre la clase que comprende el estradiol, el valerato de estradiol, el cipionato de estradiol, la estrona, el sulfato de estrona o estrógenos de tipo no esteroide.
- 35 6. Implantes subcutáneos según la reivindicación 4, de los cuales dichas progestinas androgénicas se escogen de entre la clase que comprende la noretindrona, el noretinodrel, el norgestrel, el desogestrel, el norgestimato.
- 40 7. Implantes subcutáneos según la reivindicación 1, de los cuales dicho ingrediente activo con actividad narcótica y analgésica se selecciona de entre el grupo que comprende la morfina y los morfínicos, y los agonistas del receptor μ .
8. Implantes subcutáneos según la reivindicación 7, de los cuales dichos agonistas del receptor μ son fenilpiperidinas seleccionadas de entre el grupo que comprende: meperidina, fentanil y sales relacionadas farmacéuticamente aceptables, congéneres del

fentanil seleccionados de entre el sufentanil, el alfentanil, el lofentanil, el carfentanil, el remifentanil y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 9. Implantes subcutáneos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, de los cuales el ingrediente activo que contienen posee una distribución de tamaños de partículas homogénea o heterogénea.

10 10. Implantes subcutáneos según la reivindicación 9, de los cuales, cuando el ingrediente activo es un péptido, muestra una distribución de tamaños de partículas heterogénea, comprendida entre 1 y 63 μm o entre 1 y 100 μm .

15 11. Implantes subcutáneos según la reivindicación 10, de los cuales el PLGA extrudido mezclado resultante tiene una proporción molar de ácido láctico / ácido glicólico comprendida entre 50/50 y 90:10 y un peso molecular medio comprendido entre 50,000 y 150,000.

12. Un proceso para preparar dichos implantes subcutáneos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende los siguientes pasos

20 a) Mezclar como mínimo dos PLGA que poseen pesos moleculares medios diferentes y proporciones molares de ácido láctico / ácido glicólico diferentes,

b) extrudir la mezcla en polvo procedente del paso (a) y luego moler la mezcla extrudida de PLGA, obteniendo de esta manera gránulos de PLGA mezclado extrudido,

25 c) mezclar en seco el ingrediente activo en forma de partículas con los gránulos de PLGA mezclado extrudido obtenido en el paso (b), o (c') granular en húmedo las partículas de dicho ingrediente activo y los gránulos de PLGA mezclado extrudido procedentes del paso (b) en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo
30 agua o alcohol diluido,

d) secar el producto granulado procedente de la granulación en húmedo del paso (c'), obteniendo de esta manera un residuo cuyo contenido máximo de líquido es de entre 0,1 y 3%.

35 e) extrudir la mezcla en seco obtenida en el paso (c) o el producto granulado secado del paso (d).

Figura 1

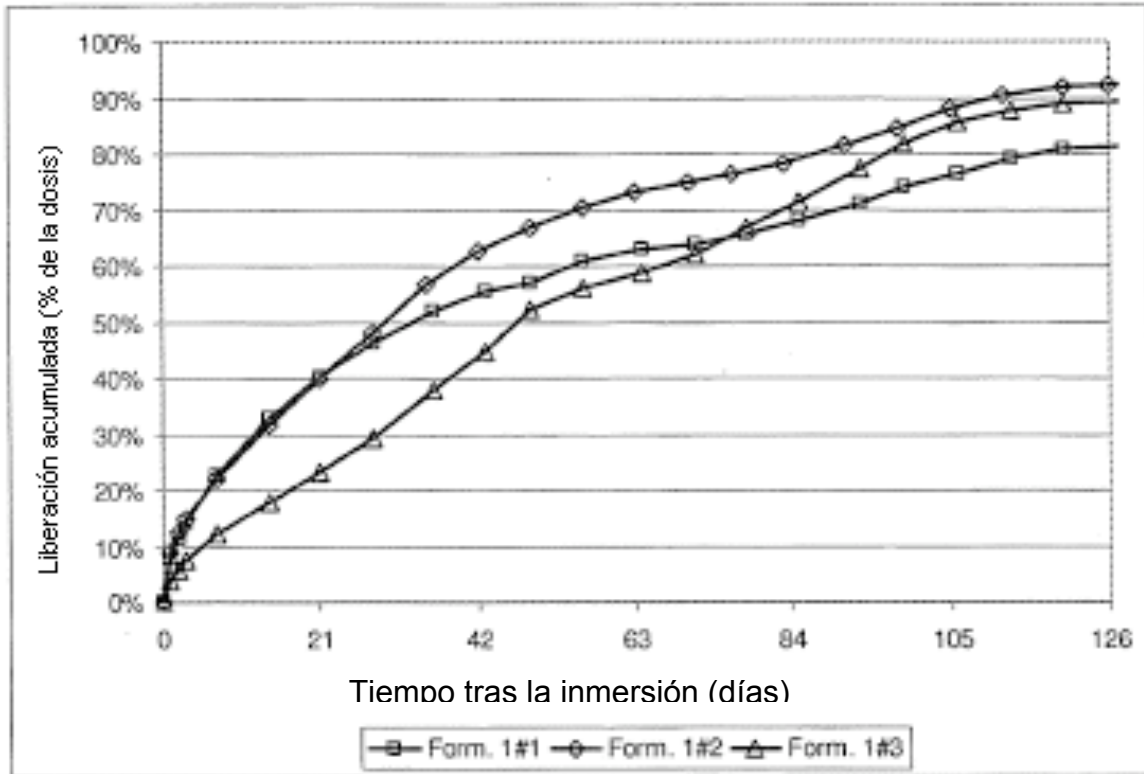


Figura 2

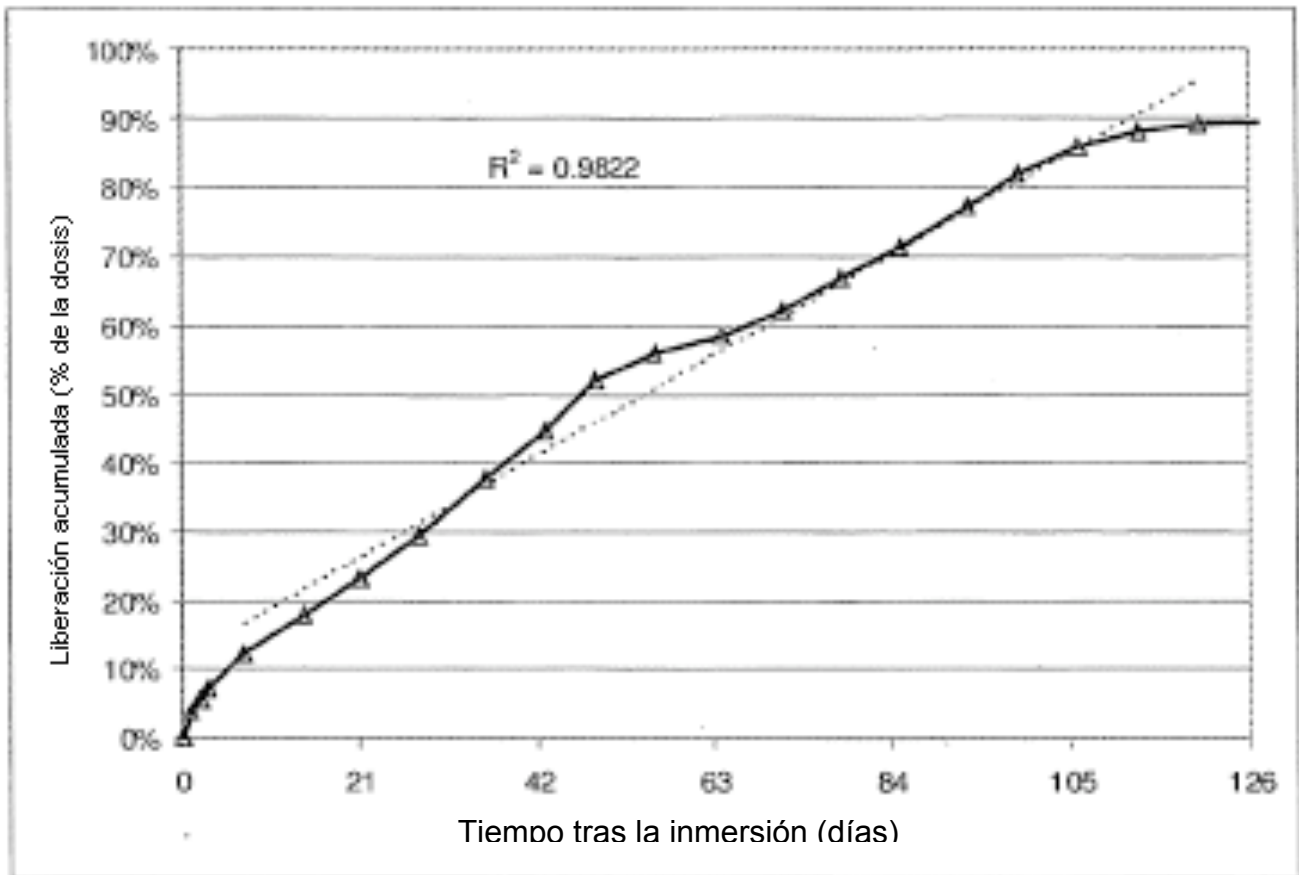


Figura 3

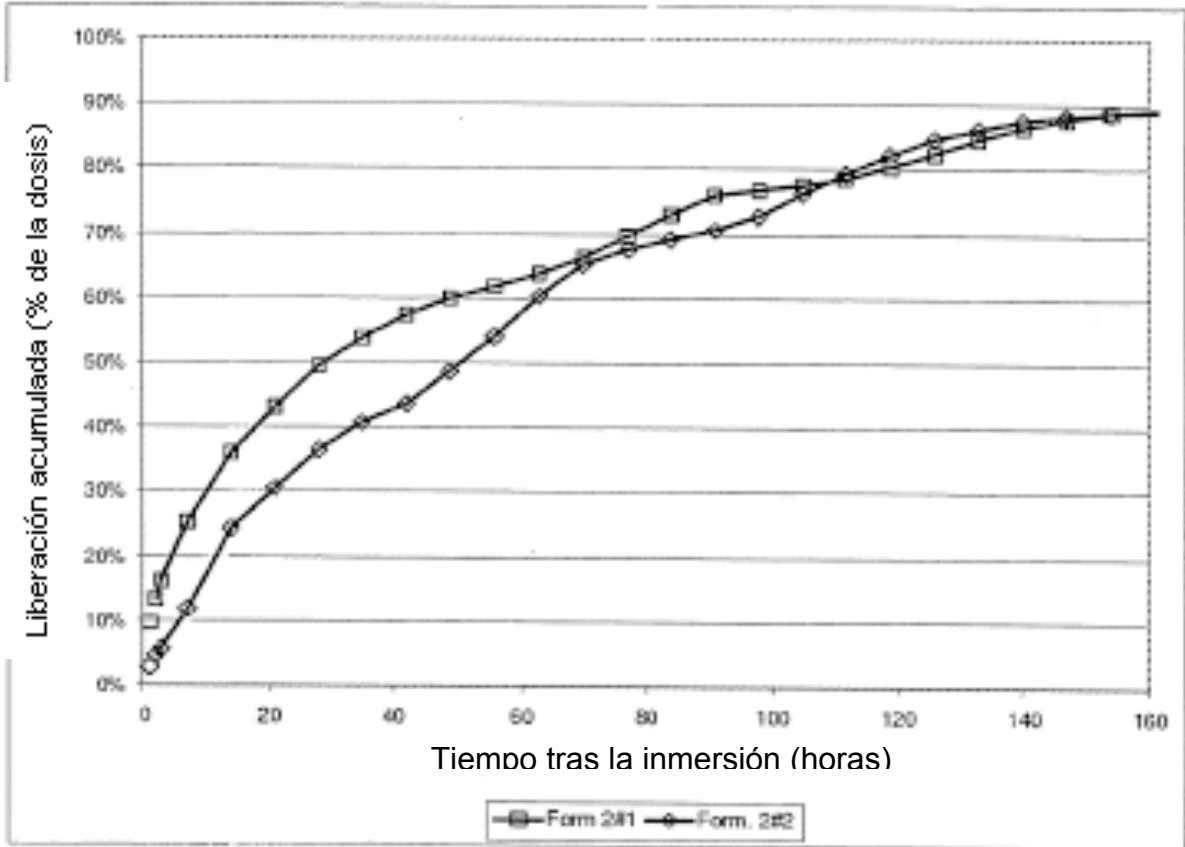


Figura 4

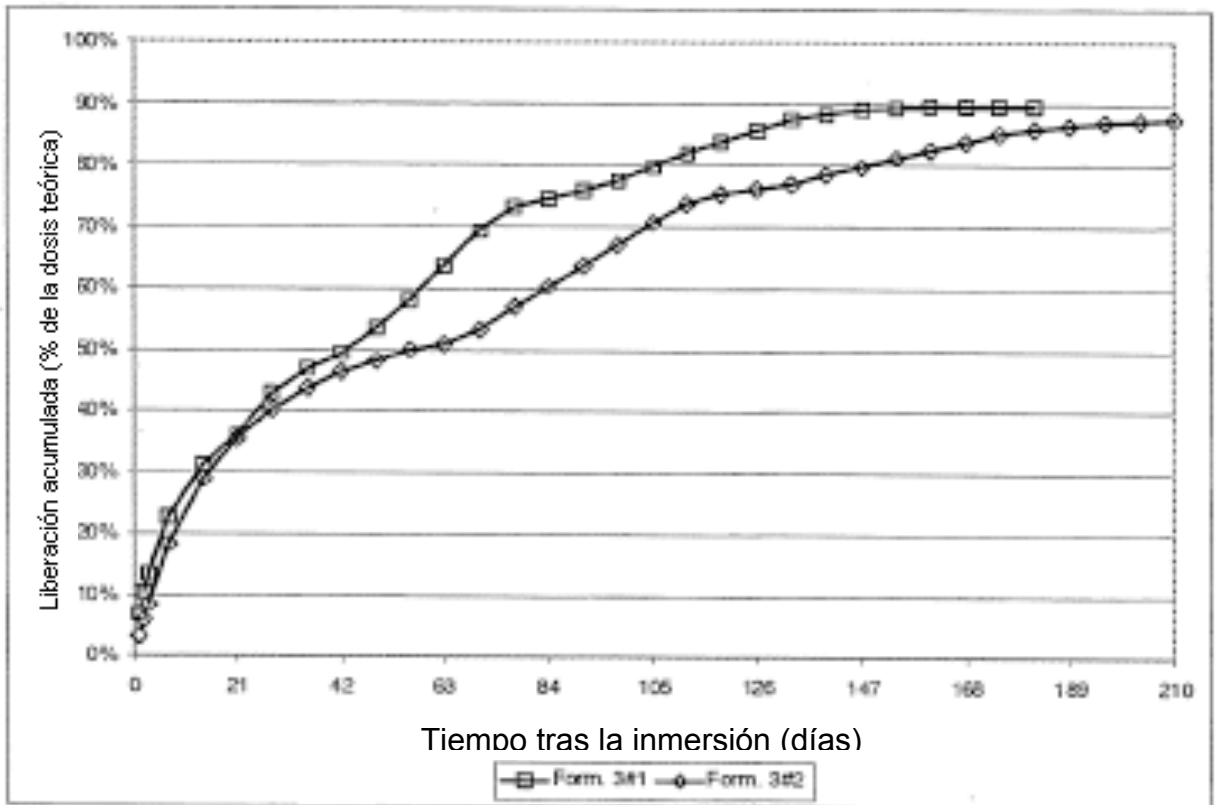


Figura 5

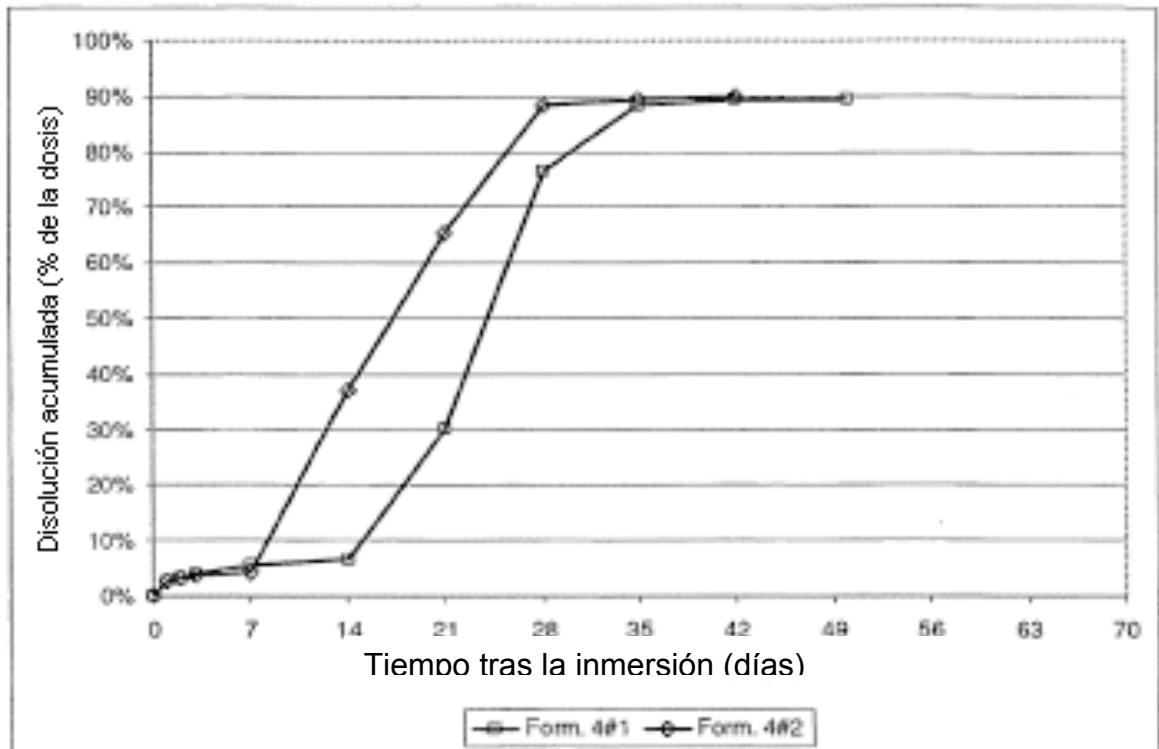


Figura 6

