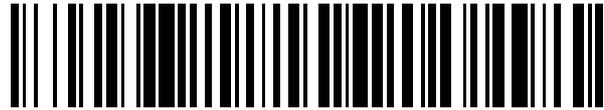


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 472**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 38/31** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2008 E 08855638 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2223684**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación sostenida de acetato de octreotide**

30 Prioridad:

**23.11.2007 ES 200703103**

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

**19.07.2013**

73 Titular/es:

**GP PHARM S.A. (100.0%)  
Poligono Industrial Els Vinyets-Els Fogars Ctra.  
Comarcal 244, km 22  
08777 Sant Quinti Mediona, Barcelona , ES**

72 Inventor/es:

**PARENTE DUEÑA, ANTONIO;  
SAVULSKY, CLAUDIO;  
GARCES GARCES, JOSEP y  
MIS VIZCAINO, RICARD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 414 472 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

Composición farmacéutica de liberación sostenida de acetato de octreotide

Campo de la invención

5 La presente invención se encuadra en general dentro del campo de la biomedicina y en particular, se refiere al uso de una composición farmacéutica de somatostatina, o un análogo suyo, de liberación sostenida durante una semana aproximadamente.

Antecedentes de la invención

10 Se sabe desde hace tiempo que la diarrea es uno de los efectos secundarios asociados a la quimioterapia y a la radioterapia abdominal y/o pélvica en el tratamiento del cáncer y que este efecto secundario conlleva en numerosos casos la hospitalización del paciente y la reducción de la dosis del tratamiento e incluso a la interrupción del tratamiento si supone un peligro para la vida del paciente debido a la deshidratación y pérdida de electrolitos (*Journal of Clinical Oncology*, **2004**, 22(14), 2918-26).

15 Más de la mitad de los enfermos tratados con 5-fluorouracilo, cisplatino, irinotecan, capecitabina, leucovorina, tegafur, ciclofosfamida o metotrexato, entre otros agentes quimioterapéuticos, o sometidos a radioterapia abdominal y/o pélvica padecen de diarrea (*Annals of Oncology*, **2001**, 12(2), 227-9), y en particular de diarrea severa en grado 3-4 (según *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) a partir de las 8 horas posteriores a la administración de los agentes quimioterapéuticos o de la aplicación de la radioterapia.

Una vez iniciado el tratamiento de la diarrea severa asociada a la quimioterapia o a la radioterapia abdominal y/o pélvica, su duración, en la mayoría de los casos, no se extiende más allá de una semana.

20 Se conoce en el estado de la técnica que la administración de derivados de somatostatina previa, simultánea o posterior a la administración de agentes quimioterapéuticos o radioterapia pélvica sirve para parar o reducir la intensidad de la diarrea asociada a estos agentes o a la radioterapia (*International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **2002**, 54(1), 195-202). Así por ejemplo los documentos US 6395708 B1 y US 6159935 B1 se refieren a un método de prevención de la diarrea causada por la administración de irinotecan que comprende la administración de octreotide. De acuerdo con la descripción, el acetato de octreotide se administra en la forma de la composición de liberación lenta de octreotide Sandostatin LAR<sup>®</sup> (liberación depot de 1 mes).

25 En particular, el documento US 6214792 B1 describe un método de tratamiento de la diarrea aguda y severa que comprende la administración de octreotide en una cantidad suficiente para aliviar la diarrea sin provocar bradicardia. Según la descripción el octreotide se administra parenteralmente cada 12 horas conjuntamente con un agente anticolinérgico.

30 El documento WO 02/074042 A2 describe una preparación que comprende una epotilona para el tratamiento de tumores sólidos y un agente antidiarreico para el tratamiento de la diarrea asociada a la administración de epotilonas. Entre los agentes antidiarreicos se menciona el octreotide, administrado bien como una composición de liberación inmediata o bien como la composición de liberación lenta de octreotide Sandostatin LAR<sup>®</sup> (liberación depot de 1 mes).

35 Además, los documentos WO 2005/117830 A1 y WO 2006/075124 A1 describen una preformulación de liberación lenta, no polimérica, que comprende octreotide, diacil glicerol, fosfatidilcolina y un disolvente orgánico. Esta formulación puede utilizarse para el tratamiento de la diarrea inducido por la quimioterapia y se administra cada 20-90 días. Si bien, excepcionalmente, la preformulación con octreotide se puede administrar cada 2-8 semanas en el tratamiento de tumores avanzados.

40 Asimismo, existen otros documentos que mencionan la administración de octreotide junto con otros principios activos para el tratamiento de la diarrea. Así por ejemplo, el documento WO 2005/105080 A1 se refiere a un método de tratamiento de la diarrea en un paciente con cáncer que comprende la administración de una amida del ácido 3-[4-bromo-2,6-difluorobenziloxi]-5-(3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico conjuntamente con octreotide, entre otros agentes antidiarreicos. Según ese documento, la administración de octreotide puede realizarse mediante una composición de liberación sostenida oral, cápsulas orales, polvos y soluciones orales, o bien mediante inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión.

45 Por otro lado, el documento EP 1040829 A2 describe una composición farmacéutica que comprende octreotide y un inhibidor de la fosfodiesterasa PDE-4 para tratar o prevenir la estasis resultado de la hipomotilidad en el estómago causada por un agente terapéutico que produce hipomotilidad gástrica o desórdenes gastrointestinales.

50

El documento WO 99/11277 A1 describe un método de aliviar un desorden gastrointestinal, entre los que se encuentran la diarrea y la diarrea aguda, y que comprende la supresión de la secreción gástrica y adicionalmente el tratamiento con un agente antidiarreico como es el octreotide, donde éste se administra en una formulación de liberación inmediata. Igualmente, el documento WO 2004/006902 A1 describe una composición para prevenir o tratar un desorden gastrointestinal que comprende un amino-éter y/o amino-éster y un inhibidor de la secreción gástrica, entre los que se menciona el octreotide, administrado bien como una composición de liberación inmediata o bien como la composición de liberación lenta de octreotide Sandostatin LAR<sup>®</sup> (liberación depot de 1 mes).

Finalmente, se conocen en el estado de la técnica el uso de octreotide para aliviar y/o eliminar la diarrea asociada a otras patologías y/o trastornos. Así por ejemplo los documentos US 5789411 A, US 5919760 A y WO 99/63935 A2 se refieren a la administración de octreotide para suprimir o aliviar la diarrea asociada a un método de desintoxicación de narcóticos, y donde la administración de octreotide se realiza cada 12 horas.

Por otro lado se sabe del uso de octreotide para aliviar y/o eliminar la diarrea en grado 3-4 como uno de los síntomas del SIDA (*AIDS*, **1991**, 5(6), 765-7; *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, **1994**, 26(1), 55-7), de la diarrea en grado 3-4 asociada a la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal aguda (*Journal of Pediatric Hematology / Oncology*, **2000**, 22(4), 344-50), o de la diarrea asociada a otros desórdenes gastrointestinales como colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis microscópica, colitis linfocítica, enfermedad de Crohn o diarreas de origen infeccioso vírico o bacteriano.

Las composiciones mencionadas anteriormente de octreotide de liberación inmediata y de liberación lenta son composiciones comerciales. Entre las composiciones de liberación inmediata destaca la comercializada bajo la marca Sandostatin<sup>®</sup>, que se obtiene como se describe en el documento GB 2208200 A, esto es, una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende un tampón de ácido láctico y un análogo de somatostatina como es el octreotide. Entre las composiciones de liberación lenta, destaca la composición comercializada bajo la marca Sandostatin LAR<sup>®</sup>, se obtiene y administra como se describe en el documento GB 2265311 A, esto es, una composición de liberación lenta de octreotide en un soporte polimérico biodegradable y biocompatible. Según se afirma en ese documento, la biodegradación del polímero alcanza desde varias semanas a uno o dos meses, lo que hace la composición adecuada para una formulación de liberación a lo largo de un mes. En todos los ejemplos de dicho documento se observa que se midieron niveles de octreotide en plasma de 0,5 ng/ml como mínimo durante 21 días, llegando incluso hasta 42 días según otros ejemplos.

Además, el documento WO 2007/071395 A1 describe composiciones de liberación sostenida de octreotide con dos o más polímeros poliláctico-co-glicólico (PLGA), donde la liberación de principio activo se extiende un período de más de 3 meses, preferiblemente entre 3 y 6 meses.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la diarrea severa en grado 3-4 asociada a la quimioterapia tiene una duración de aproximadamente una semana en la mayoría de los casos. Sin embargo, no se había planteado la necesidad de composiciones farmacéuticas de octreotide de liberación únicamente durante una semana aproximadamente. Es por esto que las composiciones farmacéuticas de octreotide conocidas en el estado de la técnica y que se utilizan para este tratamiento o bien son de liberación inmediata y se administran de forma continua por vía intravenosa o se administran 2 ó 3 veces al día por vía subcutánea, o bien son de liberación lenta y se administran en una sola aplicación intramuscular para un mes como mínimo. Las composiciones de liberación inmediata presentan el inconveniente de la necesaria hospitalización del paciente, en el caso de la administración continua intravenosa, o de la alta frecuencia de administración, en el caso de la administración por vía subcutánea.

Por otro lado, la cantidad de octreotide que en conjunto se libera con la formulación de liberación lenta durante un mes es muy superior a la cantidad de octreotide necesaria para el tratamiento de la diarrea severa durante una semana. En la formulación de liberación lenta la liberación de octreotide se extiende a lo largo de un mes, mucho más allá del tratamiento necesario de una semana aproximadamente, y cuando se recomienda que el tratamiento con octreotide debiera cesar en las 24 horas posteriores a la finalización de la diarrea o cuando después de 7 días no se haya observado respuesta al tratamiento con octreotide o cuando el paciente desarrolla un íleo o toxicidad en grado 4 debida a la administración de octreotide (*Journal of Clinical Oncology*, **1997**, 15 (11), 3350-4).

El documento WO 2004/112752 describe microesferas de liberación sostenida que comprenden octreotide y la producción de éstas mediante un proceso continuo en una etapa.

Existe pues todavía la necesidad de encontrar una formulación de octreotide para el tratamiento de la diarrea severa asociada al tratamiento del cáncer con agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia abdominal y/o pélvica, que libere octreotide en una cantidad suficiente durante todos los días de tratamiento, donde la liberación de octreotide se produzca sólo mientras dura la diarrea (una semana aproximadamente), la frecuencia de administración sea baja y que evite la reducción de la dosis de tratamiento o la interrupción del tratamiento con agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia abdominal y/o pélvica. Asimismo, se evitarían o reducirían los casos de hospitalización del paciente y la

administración de una cantidad de octreotide que no es necesaria, o puede que ineficaz, para el tratamiento de la diarrea y que además podría provocar un íleo o toxicidad en grado 4 en el paciente.

5 No se conocen tampoco en el estado de la técnica composiciones con las características de la composición objeto de la invención ni para la somatostatina ni para otros análogos de somatostatina como vapreotide, lanreotida, seglitide, cortistatina o pasireotida.

Así pues, es objeto de la presente invención una composición farmacéutica estable que libere una cantidad suficiente de somatostatina, o un análogo de somatostatina, todos los días y sólo durante una semana aproximadamente para el tratamiento de la diarrea.

10 Además de los documentos mencionados anteriormente que describen composiciones conteniendo octreotide, el documento EP 1151746 A1 describe una preparación farmacéutica de microcápsulas de copolímero láctico-co-glicólico (PLGA) encapsulando somatostatina, o un análogo de somatostatina, y que incorporan ésteres del ácido cítrico con el fin de modular la liberación del fármaco encapsulado sin tener que modificar la composición del polímero y que evitan la elevada liberación inicial de fármaco.

15 Sorprendentemente, el solicitante de la presente invención ha descubierto que una composición farmacéutica de microcápsulas de copolímero láctico-co-glicólico (PLGA) o microcápsulas de copolímeros láctico-co-glicólico y polietilenglicol (PLGA-PEG) incorporando ésteres del ácido cítrico y que encapsulan somatostatina, o un análogo de somatostatina, liberan una cantidad suficiente de somatostatina, o un análogo de somatostatina, durante una semana aproximadamente.

20 Así pues, la presente invención proporciona una solución a las necesidades existentes y comprende el uso de una composición de administración en una dosis única que libera octreotide en una cantidad suficiente durante una semana aproximadamente, capaz de tratar y/o prevenir la diarrea y que en particular evita la reducción de la dosis de tratamiento o la interrupción del tratamiento con agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia abdominal y/o pélvica.

#### Descripción de la invención

25 La presente invención se refiere una composición farmacéutica de acetato de octreotide de administración en dosis única, para uso en el tratamiento y/o prevención de la diarrea, y al uso de dicha composición farmacéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la diarrea.

Así pues, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición de microcápsulas según la reivindicación 1.

30 En una realización particular el tratamiento y/o prevención de la diarrea se refiere al tratamiento y/o prevención de la diarrea asociada a la quimioterapia o asociada a la radioterapia abdominal y/o pélvica en el tratamiento del cáncer, diarrea como uno de los síntomas del SIDA, diarrea asociada a la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal aguda, diarrea asociada a colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis microscópica, colitis linfocítica, enfermedad de Crohn y diarreas de origen infeccioso vírico o bacteriano, preferentemente la diarrea en grado 3-4 asociada a la quimioterapia o asociada a la radioterapia abdominal y/o pélvica en el tratamiento del cáncer, diarrea en grado 3-4 como uno de los síntomas del SIDA, diarrea en grado 3-4 asociada a la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal aguda.

40 En la presente invención con "cáncer" nos referimos a cáncer colorectal, pancreático, de esófago, de estómago, de tejido escamoso, de vejiga, de próstata, de testículo, de ovario, de cuello de útero, de riñón, de mama, de pulmón, de mesotelio, de garganta, sarcoma de Kaposi, sarcoma óseo, sarcoma de partes blandas, sarcoma de Ewing, leucemia, neuroblastoma, linfomas y tumores cerebrales.

45 En la presente invención con "tratamiento con agentes quimioterapéuticos" o "quimioterapia" nos referimos al tratamiento del cáncer realizado con al menos uno de los agentes seleccionados del grupo formado por 5-fluorouracilo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, irinotecan, capecitabina, leucovorina, tegafur, ciclofosfamida, metotrexato, eptilonas, topotecan entre otros, o las combinaciones terapéuticas de estos fármacos.

50 La dosis de acetato de octreotide que debe administrarse depende de varios factores que incluyen el estado y peso del paciente, la severidad de la diarrea y la duración exacta de la liberación de acetato de octreotide. La dosis equivalente a octreotide que se administra para el tratamiento y/o prevención de la diarrea varía entre 0,10 mg y 12 mg de octreotide, preferentemente entre 0,20 mg y 6 mg de octreotide y más preferentemente entre 0,30 mg y 3 mg de octreotide.

En otra realización particular, la liberación sostenida de acetato de octreotide dura preferentemente un período de entre 5 y 8 días, y más preferentemente 8 días desde su administración.

5 En otra realización particular, la composición de microcápsulas de PLGA comprendiendo acetato de octreotide incluye los soportes y/o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables necesarios para la administración de la composición en la forma deseada. Entre los soportes y/o agentes auxiliares se incluyen los excipientes, espesantes, diluyentes, disolventes, dispersantes, agentes mejoradores de la liofilización o adyuvantes apropiados para cada vía de administración y que son conocidos por un experto en la materia. Entre los espesantes se encuentran, pero no de forma limitativa, polímeros solubles en agua como los seleccionados del grupo formado por celulosas modificadas, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, dextranos, gelatinas, colágeno, ácido hialurónico, polietilenglicol o polivinil pirrolidona. Entre los diluyentes y disolventes se incluyen, pero no de forma limitativa, los seleccionados del grupo formado por etanol, polietilenglicol, glicofurol, N-metil-2-pirrolidona, glicerol, propanodiol, polipropilenglicol, alcohol bencílico o dimetilsulfóxido. Entre los dispersantes se encuentran, pero no de forma limitativa, los tensioactivos seleccionados del grupo formado por monoésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano (Tween<sup>®</sup>, Emalex, Nikkol<sup>®</sup>, Hodag, Dacol o Liposorb<sup>®</sup>), monoésteres de ácidos grasos de sorbitano (Span<sup>®</sup>), 15-hidroxiestearato de polietilenglicol (Solutol<sup>®</sup> HS15), polietilenglicol ésteres de ácidos grasos (Crodet, Cithrol, Kessco<sup>®</sup>, Nikkol<sup>®</sup>, Mapeg<sup>®</sup>, Myrj, Tagat<sup>®</sup>, Aldo<sup>®</sup>, Capmul<sup>®</sup>, Glycerox, Lactomul<sup>®</sup> o Emerest<sup>®</sup>), ésteres de polioxietilen glicoles (Emulphor<sup>®</sup>), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor<sup>®</sup>, Emalex, Eumulgin<sup>®</sup>, Nikkol<sup>®</sup> o Simusol<sup>®</sup>), poliglicerol ésteres de ácidos grasos (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol<sup>®</sup>), polietilenglicol éteres (Volpo o Brij<sup>®</sup>), poloxámeros (Lutrol<sup>®</sup> o Pluronic<sup>®</sup>), polioxietilen feniléteres (Triton<sup>®</sup> o Igepal<sup>®</sup>), o mezclas de ellos. Entre los agentes mejoradores de la liofilización se encuentran, pero no de forma limitativa, azúcares como los seleccionados del grupo formado por manitol, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, trehalosa, sucrosa, dextrosa, sorbitol, o glicina, gelatinas, polivinil pirrolidona o mezclas de ellos. Preferentemente, la composición para el tratamiento y/o prevención de la diarrea comprende adicionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables como humectantes, tampones de pH, conservantes, agentes bactericidas y fungicidas, retardantes, aceleradores de la absorción, o cualquier otro excipiente conocido por un experto en la materia.

30 En otra realización particular, la composición para el tratamiento y/o prevención de la diarrea comprende adicionalmente al menos un agente seleccionado del grupo formado por agentes anticolinérgicos para tratar y/o prevenir la bradicardia asociada a la administración de octreotide, agentes antidiarreicos para tratar y/o prevenir la diarrea y agentes antieméticos para tratar y/o prevenir otros síntomas como náuseas y/o vómitos. Entre los agentes anticolinérgicos para tratar y/o prevenir la bradicardia asociada a la administración de octreotide se encuentran, pero no de forma limitativa, los seleccionados del grupo formado por glicopirrolato, atropina, bengtropina, escopolamina, prometazina, difenhidramina, dicyclomina, flavoxato, ipratropio, oxibutinina, pirenzepina, tiotropio, trihexifenidil, tolterodina, tropicamida, solifenacina, darifenacina, trimetafano, atracurio, doxacurio, mivacurio, pancuronio, tubocuranina, vecuronio o suxametonio. Entre los agentes antieméticos para tratar y/o prevenir otros síntomas como náuseas y/o vómitos se encuentran, pero sin sentido limitativo, los seleccionados de los grupos formados por esteroides como dexametasona, antagonistas de la dopamina como domperidona, proclorperazina, haloperidol, droperidol o metoclopramida; antagonistas de la serotonina como ondansetron, granisetron, alosetron, dolasetron, tropisetron o palonosetron o antihistamínicos como meclizina o dimenhidrinato. Entre los agentes antidiarreicos para tratar y/o prevenir la diarrea se encuentran, pero sin sentido limitativo, los seleccionados del grupo formado por loperamida, difenoxilato, difenoxina, láudano, codeína, morfina, paregórico, hiosciamina, diclomina, furazolidona, tanato de albúmina, lidamidina, mebiquina, trimebutina, fedotozina, subsalicato de bismuto, caolín, pectina o attapulgita.

45 En otra realización particular, la composición de microcápsulas de PLGA comprendiendo acetato de octreotide se presenta en forma de dosis unitaria y se administra en forma de suspensión o disolución estéril por vía parenteral subcutánea, intramuscular o intravenosa. En una realización preferida, la composición de dosis unitaria se presenta en forma de polvo liofilizado que se reconstituye antes de su administración en forma de suspensión estéril. En otra realización preferida, la composición de dosis unitaria se presenta en forma de suspensión o disolución estéril que se inyecta como gel formando *in situ* un implante sólido biodegradable y biocompatible.

50 La preparación de la composición de la presente invención para el tratamiento y/o prevención de la diarrea puede realizarse por cualquiera de los métodos conocidos en el estado de la técnica. En particular, las microcápsulas de PLGA se preparan siguiendo cualquiera de los métodos descritos en la literatura, tal como por ejemplo los métodos descritos en los documentos US 3773919 A1, US 4728721 A1 o US 4849229 A1.

55 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición de microcápsulas de PLGA comprendiendo acetato de octreotide, en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la diarrea, caracterizado porque las microcápsulas de PLGA liberan sostenidamente una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de octreotide, durante un período de entre 3 y 10 días desde la administración del medicamento.

5 En una realización particular el tratamiento y/o prevención de la diarrea se refiere al tratamiento y/o prevención de la diarrea asociada a la quimioterapia o asociada a la radioterapia abdominal y/o pélvica en el tratamiento del cáncer, diarrea como uno de los síntomas del SIDA, diarrea asociada a la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal aguda, diarrea asociada a colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis microscópica, colitis linfocítica, enfermedad de Crohn y diarreas de origen infeccioso vírico o bacteriano, preferentemente la diarrea en grado 3-4 asociada a la quimioterapia o asociada a la radioterapia abdominal y/o pélvica en el tratamiento del cáncer, diarrea en grado 3-4 asociada a la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal aguda, y más preferentemente la diarrea en grado 3-4 asociada a la quimioterapia o asociada a la radioterapia abdominal y/o pélvica en el tratamiento del cáncer.

10 La dosis de acetato de octreotide que debe administrarse depende de varios factores que incluyen el estado y peso del paciente, la severidad de la diarrea y la duración exacta de la liberación de acetato de octreotide. La dosis equivalente a octreotide que se administra para el tratamiento y/o prevención de la diarrea varía entre 0,10 mg y 12 mg de octreotide, preferentemente entre 0,20 mg y 6 mg de octreotide y más preferentemente entre 0,30 mg y 3 mg de octreotide.

15 En otra realización particular, la liberación sostenida de acetato de octreotide dura preferentemente un período de entre 5 y 8 días, y más preferentemente 8 días desde su administración.

20 En otra realización particular, la composición de microcápsulas de PLGA comprendiendo acetato de octreotide incluye los soportes y/o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables necesarios para la administración de la composición en la forma deseada. Entre los soportes y/o agentes auxiliares se incluyen los excipientes, espesantes, diluyentes, disolventes, dispersantes, agentes mejoradores de la liofilización o adyuvantes apropiados para cada vía de administración y que son conocidos por un experto en la materia. Entre los espesantes se encuentran, pero no de forma limitativa, polímeros solubles en agua como los seleccionados del grupo formado por celulosas modificadas, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, dextranos, gelatinas, colágeno, ácido hialurónico, polietilenglicol o polivinil pirrolidona. Entre los diluyentes y disolventes se incluyen, pero no de forma limitativa, los seleccionados del grupo formado por etanol, polietilenglicol, glicofurol, N-metil-2-pirrolidona, glicerol, propanodiol, polipropilenglicol, alcohol bencílico o dimetilsulfóxido. Entre los dispersantes se encuentran, pero no de forma limitativa, los tensioactivos seleccionados del grupo formado por monoésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano (Tween<sup>®</sup>, Emalex, Nikkol<sup>®</sup>, Hodag, Dacol o Liposorb<sup>®</sup>), monoésteres de ácidos grasos de sorbitano (Span<sup>®</sup>), 15-hidroxiestearato de polietilenglicol (Solutol<sup>®</sup> HS15), polietilenglicol ésteres de ácidos grasos (Crodet, Cithrol, Kessco<sup>®</sup>, Nikkol<sup>®</sup>, Mapeg<sup>®</sup>, Myrj, Tagat<sup>®</sup>, Aldo<sup>®</sup>, Capmul<sup>®</sup>, Glycerox, Lactomul<sup>®</sup> o Emerest<sup>®</sup>), ésteres de polioxietileno glicoles (Emulphor<sup>®</sup>), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor<sup>®</sup>, Emalex, Eumulgin<sup>®</sup>, Nikkol<sup>®</sup> o Simusol<sup>®</sup>), poliglicerol ésteres de ácidos grasos (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol<sup>®</sup>), polietilenglicol éteres (Volpo o Brij<sup>®</sup>), poloxámeros (Lutrol<sup>®</sup> o Pluronic<sup>®</sup>), polioxietileno feniléteres (Triton<sup>®</sup> o Igepal<sup>®</sup>), o mezclas de ellos. Entre los agentes mejoradores de la liofilización se encuentran, pero no de forma limitativa, azúcares como los seleccionados del grupo formado por manitol, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, trehalosa, sucrosa, dextrosa, sorbitol, o glicina, gelatinas, polivinil pirrolidona o mezclas de ellos. Preferentemente, la composición para el tratamiento y/o prevención de la diarrea comprende adicionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables como humectantes, tampones de pH, conservantes, agentes bactericidas y fungicidas, retardantes, aceleradores de la absorción, o cualquier otro excipiente conocido por un experto en la materia.

45 En otra realización particular, la composición para el tratamiento y/o prevención de la diarrea comprende adicionalmente al menos un agente seleccionado del grupo formado por agentes anticolinérgicos para tratar y/o prevenir la bradicardia asociada a la administración de octreotide, agentes anti-diarreicos para tratar y/o prevenir la diarrea y agentes antieméticos para tratar y/o prevenir otros síntomas como náuseas y/o vómitos. Entre los agentes anticolinérgicos para tratar y/o prevenir la bradicardia asociada a la administración de octreotide se encuentran, pero no de forma limitativa, los seleccionados del grupo formado por glicopirrolato, atropina, bengtropina, escopolamina, prometazina, difenhidramina, dicyclomina, flavoxato, ipratropio, oxibutinina, pirenzepina, tiotropio, trihexifenidil, tolterodina, tropicamida, solifenacina, darifenacina, trimetafano, atracurio, doxacurio, mivacurio, pancuronio, tubocuranina, vecuronio o suxametonio. Entre los agentes antieméticos para tratar y/o prevenir otros síntomas como náuseas y/o vómitos se encuentran, pero sin sentido limitativo, los seleccionados de los grupos formados por esteroides como dexametasona, antagonistas de la dopamina como domperidona, proclorperazina, haloperidol, droperidol o metoclopramida; antagonistas de la serotonina como ondansetron, granisetron, alosetron, dolasetron, tropisetron o palonosetron o antihistamínicos como meclizina o dimenhidrinato. Entre los agentes anti-diarreicos para tratar y/o prevenir la diarrea se encuentran, pero sin sentido limitativo, los seleccionados del grupo formado por loperamida, difenoxilato, difenoxina, láudano, codeína, morfina, paregórico, hiosciamina, diclomina, furazolidona, tanato de albúmina, lidamidina, mebiquina, trimebutina, fedotozina, subsalicato de bismuto, caolín, pectina o attapulgita.

55 En otra realización particular, la composición de microcápsulas de PLGA comprendiendo acetato de octreotide se presenta en forma de dosis unitaria y se administra en forma de suspensión o disolución estéril por vía parenteral

subcutánea, intramuscular o intravenosa. En una realización preferida, la composición de dosis unitaria se presenta en forma de polvo liofilizado que se reconstituye antes de su administración en forma de suspensión estéril. En otra realización preferida, la composición de dosis unitaria se presenta en forma de suspensión o disolución estéril que se inyecta como gel formando *in situ* un implante sólido biodegradable y biocompatible.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de la diarrea, método que comprende la administración del medicamento para la prevención y/o tratamiento de la diarrea previa, simultánea o posteriormente a la administración de uno o varios agentes quimioterapéuticos y/o a la aplicación de radioterapia abdominal y/o pélvica. En una realización preferente, la administración del medicamento para la prevención y/o tratamiento de la diarrea se realiza previa o simultáneamente a la administración de uno o varios agentes quimioterapéuticos y/o a la aplicación de radioterapia abdominal y/o pélvica, y más preferentemente se realiza previamente, por ejemplo 1 ó 2 días antes de la administración de uno o varios agentes quimioterapéuticos y/o la aplicación de radioterapia abdominal y/o pélvica.

#### Descripción detallada de la invención

- 15 Sorprendentemente, hemos encontrado una composición de microcápsulas de PLGA comprendiendo acetato de octreotide, que es apropiada para uso en el tratamiento y/o prevención de la diarrea, donde las microcápsulas de PLGA liberan sostenidamente una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de octreotide durante un período de entre 3 y 10 días desde la administración del medicamento, y el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la diarrea.

#### **Ejemplos**

- 20 Los presentes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la invención y nunca limitativos.

#### **EJEMPLO 1**

##### *Preparación de microcápsulas de octreotide con un perfil de liberación de 8 días*

- 25 Se disolvieron 2 g de trietil citrato y 1,5 g de polímero láctico-co-glicólico (mw=35000 con una relación láctico:glicólico de 1:1) en 50 ml de diclorometano. Una vez disuelto el polímero, se añadieron 20 mg de acetato de octreotide que se suspendieron por sonicación y después se añadieron lentamente y con agitación intensa 70 g de silicona de 350 cts.

A continuación se añadió el contenido del reactor en 2,5 l de *n*-heptano y se agitó durante 1 hora. Finalmente las microcápsulas se separaron por filtración y se secaron a vacío durante 48 horas.

#### **EJEMPLO 2 (comparativo)**

- 30 *Preparación de microcápsulas de octreotide con un perfil de liberación de 6 días*

Se disolvieron 1,5 g de trietil citrato, 1,2 g de polímero láctico-co-glicólico (mw=35000 con una relación láctico:glicólico de 1:1) y 0,4 g de polietilenglicol 200 en 50 ml de diclorometano. Una vez disuelto los polímeros, se añadieron 15 mg de acetato de octreotide que se suspendieron por sonicación y después se añadieron lentamente y con agitación intensa 70 g de silicona de 350 cts.

- 35 A continuación se añadió el contenido del reactor en 2,5 l de *n*-heptano y se agitó durante 1 hora. Finalmente las microcápsulas se separaron por filtración y se secaron a vacío durante 48 horas.

#### **EJEMPLO 3**

##### *Ensayo in vitro de la liberación de octreotide en las microcápsulas del ejemplo 1*

- 40 En varios tubos de plástico de 10 ml de capacidad provistos de tapón se pesaron 10 mg de microcápsulas conteniendo octreotide obtenidas en el ejemplo 1. En cada tubo se añadieron 2 ml de tampón fosfato 1/30 M y pH=7,0. Se agitó cada tubo para suspender las microcápsulas en el tampón y se colocaron en una estufa a 37 °C.

La toma de muestras para el control de la hidrólisis se realizó después de 1 hora, 1 día, 2 días, 3 días, 6 días y 8 días. El análisis se realizó mediante HPLC por cuantificación del péptido liberado en el sobrenadante o del péptido residual en el interior de las microcápsulas.

El resultado de este análisis se muestra en la figura 1 que representa la hidrólisis de las microcápsulas del ejemplo 1 en función del tiempo.

**EJEMPLO 4 (comparativo)**

*Ensayo in vitro de la liberación de octreotide en las microcápsulas del ejemplo 2*

- 5 El ensayo se realizó de la manera descrita en el ejemplo 3 pero con las microcápsulas de octreotide obtenidas en el ejemplo 2. El resultado de este análisis se muestra en la figura 2 que representa la hidrólisis de las microcápsulas del ejemplo 2 en función del tiempo.

**EJEMPLO 5**

*Composición farmacéutica de octreotide en microcápsulas de PLGA.*

- 10 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 1. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los espesantes, agentes mejoradores de la liofilización y tensioactivos de la tabla 1 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de octreotide	2
PLGA	150
Carboximetilcelulosa sódica	30
Trietil citrato	8
Manitol	85
Polisorbato Tween 80	2

- 15 Esta composición se guardó en un vial para resuspensión extemporánea conteniendo 2 ml de manitol al 0,8% en agua.

**EJEMPLO 6 (comparativo)**

*Composición farmacéutica de octreotide en microcápsulas de PLGA.*

- 20 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 1 pero sustituyendo trietil citrato por acetil trietil citrato. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los espesantes, agentes mejoradores de la liofilización y tensioactivos de la tabla 2 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 2

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de octreotide	2
PLGA	150
Carboximetilcelulosa sódica	30

(continuación)

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetil trietil citrato	10
Lactosa	70
Cremonophor	2

5 Esta composición se guardó en un vial para resuspensión extemporánea conteniendo 2 ml de manitol al 0,8% en agua.

**EJEMPLO 7: (comparativo)**

*Composición farmacéutica de octreotide en microcápsulas de PLGA.*

10 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 1 pero sustituyendo trietil citrato por acetil trietil citrato. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los disolventes de la tabla 3 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 3

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de octreotide	2
PLGA	150
Glicofurol	1 ml
Acetil trietil citrato	10

Esta composición se guardó en una jeringa para ser inyectada intramuscularmente formando un implante sólido biodegradable y biocompatible.

**15 EJEMPLO 8: (comparativo)**

*Composición farmacéutica de octreotide en microcápsulas de PLGA-PEG.*

Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 2. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los espesantes, agentes mejoradores de la liofilización y tensioactivos de la tabla 4 para formar la composición de este ejemplo.

20

Tabla 4

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de octreotide	1,4
PLGA-PEG	160
Carboximetilcelulosa sódica	30

(continuación)

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Trietil citrato	9
Manitol	85
Polisorbato Tween 80	2

5 Esta composición se guardó en un vial para resuspensión extemporánea conteniendo 2 ml de manitol al 0,8% en agua.

**EJEMPLO 9: (comparativo)**

*Composición farmacéutica de octreotide en microcápsulas de PLGA-PEG.*

10 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 2 pero sustituyendo trietil citrato por trioctil citrato. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los espesantes, agentes mejoradores de la liofilización y tensioactivos de la tabla 5 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 5

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de octreotide	1,4
PLGA-PEG	160
Hidroxipropilcelulosa	30
Trioctil citrato	7
Sacarosa	90
Solutol HS15	2

15 Esta composición se guardó en un vial para resuspensión extemporánea conteniendo 2 ml de manitol al 0,8% en agua.

**EJEMPLO 10: (comparativo)**

*Composición farmacéutica de octreotide en microcápsulas de PLGA-PEG.*

20 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 2 sustituyendo trietil citrato por acetil tributil citrato. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los disolventes de la tabla 6 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 6

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de octreotide	1,4
PLGA-PEG	160
Glicofurool	1 ml
Acetil tributil citrato	8

5 Esta composición se guardó en una jeringa para ser inyectada intramuscularmente formando un implante sólido biodegradable y biocompatible.

#### EJEMPLO 11: (comparativo)

*Composición farmacéutica de octreotide en microcápsulas de PLGA-PEG.*

10 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 2 sustituyendo trietil citrato por acetil tributil citrato. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los disolventes de la tabla 7 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 7

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de octreotide	1,4
PLGA-PEG	160
N-metil-2-pirrolidona	1 ml
Acetil tributil citrato	8

Esta composición se guardó en una jeringa para ser inyectada intramuscularmente formando un implante sólido biodegradable y biocompatible.

#### 15 EJEMPLO 12: (comparativo)

*Preparación de microcápsulas de PLGA conteniendo somatostatina con un perfil de liberación de 7 días.*

20 Se disolvieron 1,5 g de trietil citrato y 1,5 g de polímero láctico-co-glicólico (mw=35000 con una relación láctico:glicólico de 1:1) en 50 ml de diclorometano. Una vez disuelto el polímero, se añadieron 0,4 g de acetato de somatostatina que se suspendieron por sonicación y después se añadieron lentamente y con agitación intensa 70 g de silicona de 350 cts.

A continuación se añadió el contenido del reactor en 2,5 l de *n*-heptano y se agitó durante 1 hora. Finalmente las microcápsulas se separaron por filtración y se secaron a vacío durante 48 horas.

#### EJEMPLO 13: (comparativo)

*Preparación de microcápsulas de somatostatina con un polímero de PLGA-PEG.*

Se disolvieron 1,6 g de tributil citrato y 1,0 g de polímero láctico-co-glicólico (mw=35000 con una relación láctico:glicólico de 1:1) y 0,6 g de polietilenglicol 200 en 50 ml de diclorometano. Una vez disuelto el polímero, se añadieron 0,4 g de acetato de somatostatina que se suspendieron por sonicación y después se añadieron lentamente y con agitación intensa 70 g de silicona de 350 cts.

- 5 A continuación se añadió el contenido del reactor en 2,5 l de *n*-heptano y se agitó durante 1 hora. Finalmente las microcápsulas se separaron por filtración y se secaron a vacío durante 48 horas.

**EJEMPLO 14: (comparativo)**

*Ensayo in vitro de la liberación de somatostatina en las microcápsulas del ejemplo 12.*

- 10 El ensayo se realizó de la manera descrita en el ejemplo 3 pero con las microcápsulas de somatostatina obtenidas en el ejemplo 12. El resultado de este análisis se muestra en la figura 3 que representa la hidrólisis de las microcápsulas del ejemplo 12 en función del tiempo.

**EJEMPLO 15: (comparativo)**

*Composición farmacéutica de somatostatina en microcápsulas de PLGA.*

- 15 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 12. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los espesantes, agentes mejoradores de la liofilización y tensioactivos de la tabla 8 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 8

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de somatostatina	40
PLGA	150
Hidroxietilmetilcelulosa	30
Trietil citrato	7
Sacarosa	90
Polisorbato Tween 80	2

- 20 Esta composición se guardó en un vial para resuspensión extemporánea conteniendo 2 ml de manitol al 0,8% en agua.

**EJEMPLO 16: (comparativo)**

*Composición farmacéutica de somatostatina en microcápsulas de PLGA-PEG.*

- 25 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 13. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los disolventes de la tabla 9 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 9

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de somatostatina	40

(continuación)

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
PLGA-PEG	160
Glicofurol	1 ml
Tributil citrato	8

- 5 Esta composición se guardó en una jeringa para ser inyectada intramuscularmente formando un implante sólido biodegradable y biocompatible.

**EJEMPLO 17: (comparativo)**

*Preparación de microcápsulas de PLGA conteniendo lanreotida con un perfil de liberación de 7 días.*

- 10 Se disolvieron 1,5 g de trietil citrato y 1,5 g de polímero láctico-co-glicólico (mw=50000 con una relación láctico:glicólico de 1:1) en 50 ml de diclorometano. Una vez disuelto el polímero, se añadieron 0,2 g de acetato de lanreotida que se suspendieron por sonicación y después se añadieron lentamente y con agitación intensa 70 g de silicona de 350 cts.

A continuación se añadió el contenido del reactor en 2,5 l de *n*-heptano y se agitó durante 1 hora. Finalmente las microcápsulas se separaron por filtración y se secaron a vacío durante 48 horas.

**EJEMPLO 18: (comparativo)**

- 15 *Preparación de microcápsulas de lanreotida con un polímero de PLGA-PEG.*

Se disolvieron 1,5 g de trietil citrato y 1,0 g de polímero láctico-co-glicólico (mw=50000 con una relación láctico:glicólico de 1:1) y 0,6 g de polietilenglicol 200 en 50 ml de diclorometano. Una vez disuelto el polímero, se añadieron 0,2 g de acetato de lanreotida que se suspendieron por sonicación y después se añadieron lentamente y con agitación intensa 70 g de silicona de 350 cts.

- 20 A continuación se añadió el contenido del reactor en 2,5 l de *n*-heptano y se agitó durante 1 hora. Finalmente las microcápsulas se separaron por filtración y se secaron a vacío durante 48 horas.

**EJEMPLO 19: (comparativo)**

*Ensayo in vitro de la liberación de lanreotida en las microcápsulas del ejemplo 17.*

- 25 El ensayo se realizó de la manera descrita en el ejemplo 3 pero con las microcápsulas de lanreotida obtenidas en el ejemplo 17. El resultado de este análisis se muestra en la figura 4 que representa la hidrólisis de las microcápsulas del ejemplo 17 en función del tiempo.

**EJEMPLO 20: (comparativo)**

*Composición farmacéutica de lanreotida en microcápsulas de PLGA.*

- 30 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 17. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los espesantes, agentes mejoradores de la liofilización y tensioactivos de la tabla 10 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 10

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de lanreotida	20
PLGA	150
Hidroxipropilmetilcelulosa	30
Trietil citrato	8
Trehalosa	80
Polisorbato Tween 80	2

5 Esta composición se guardó en un vial para resuspensión extemporánea conteniendo 2 ml de manitol al 0,8% en agua.

**EJEMPLO 21: (comparativo)**

*Composición farmacéutica de lanreotida en microcápsulas de PLGA-PEG.*

10 Las microcápsulas se prepararon de la manera descrita en el ejemplo 18. A esas microcápsulas se añadieron, según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, los disolventes de la tabla 11 para formar la composición de este ejemplo.

Tabla 11

Ingredientes	Cantidad por vial (mg)
Acetato de lanreotida	20
PLGA-PEG	160
Polietilenglicol 200	1 ml
Trietil citrato	8

15 Esta composición se guardó en una jeringa para ser inyectada intramuscularmente formando un implante sólido biodegradable y biocompatible.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición de microcápsulas para la liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de octreotide durante un período de entre 3 y 10 días desde la administración de dicha composición de microcápsulas, que comprende un copolímero láctico-co-glicólico (PLGA) de peso molecular 35000 Daltons, 5% en peso de trietil citrato respecto al peso de la microcápsula, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diarrea, donde la relación láctico:glicólico es de 1:1.
- 10 2. Composición de microcápsulas según la reivindicación 1, que presenta una liberación sostenida durante un período de entre 5 y 8 días desde la administración de dicha composición de microcápsulas.
3. Composición de microcápsulas según la reivindicación 2, que presenta una liberación sostenida durante un período de 8 días desde la administración de dicha composición de microcápsulas.
4. Composición de microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición comprende al menos un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por espesantes, agentes mejoradores de la liofilización y tensioactivos.
- 15 5. Composición de microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la diarrea se selecciona del grupo formado por diarrea asociada a la quimioterapia o asociada a la radioterapia abdominal y/o pélvica en el tratamiento del cáncer, diarrea como uno de los síntomas del SIDA, diarrea asociada a la enfermedad del injerto contra el huésped gastrointestinal aguda, diarrea asociada a colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis microscópica, colitis linfocítica, enfermedad de Crohn, diarreas de origen infeccioso vírico y diarreas de origen bacteriano.

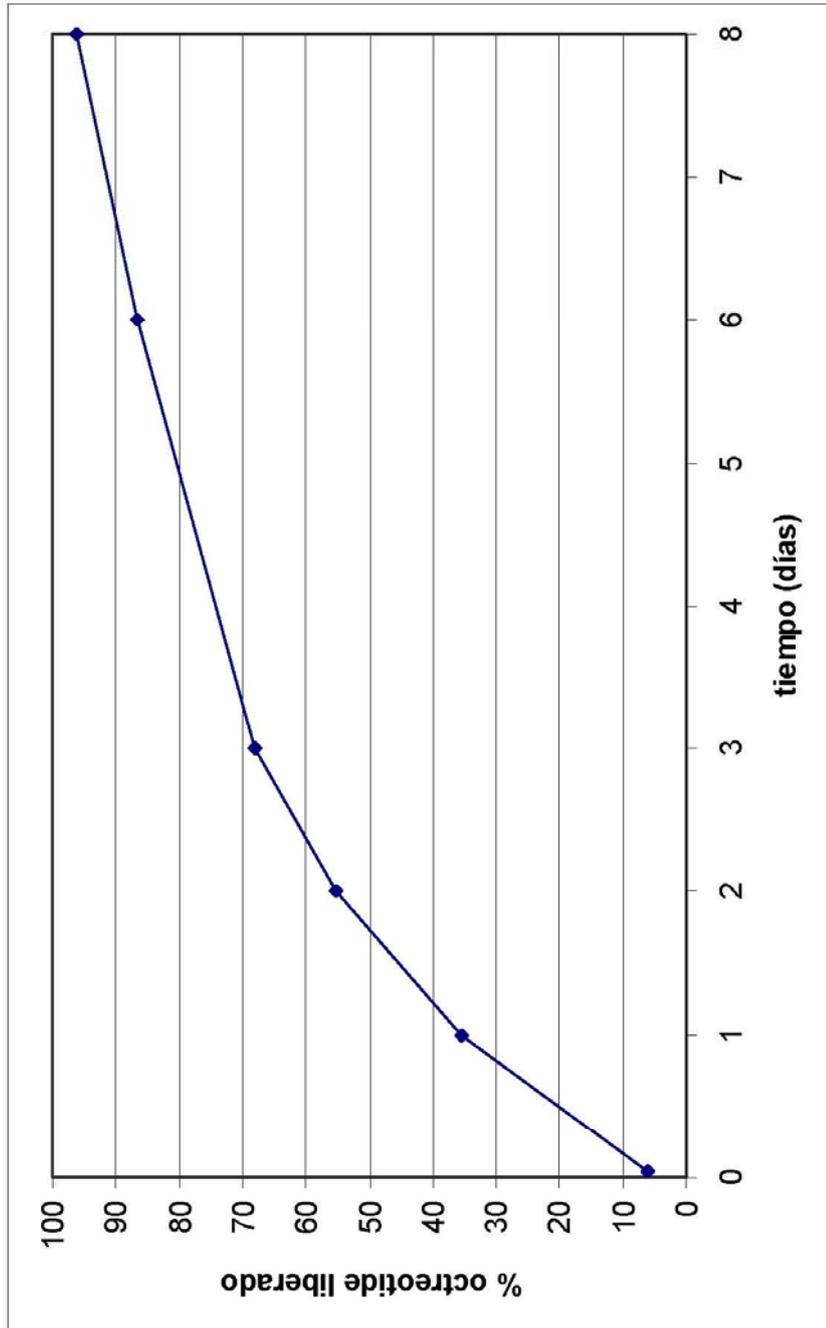


Figura 1

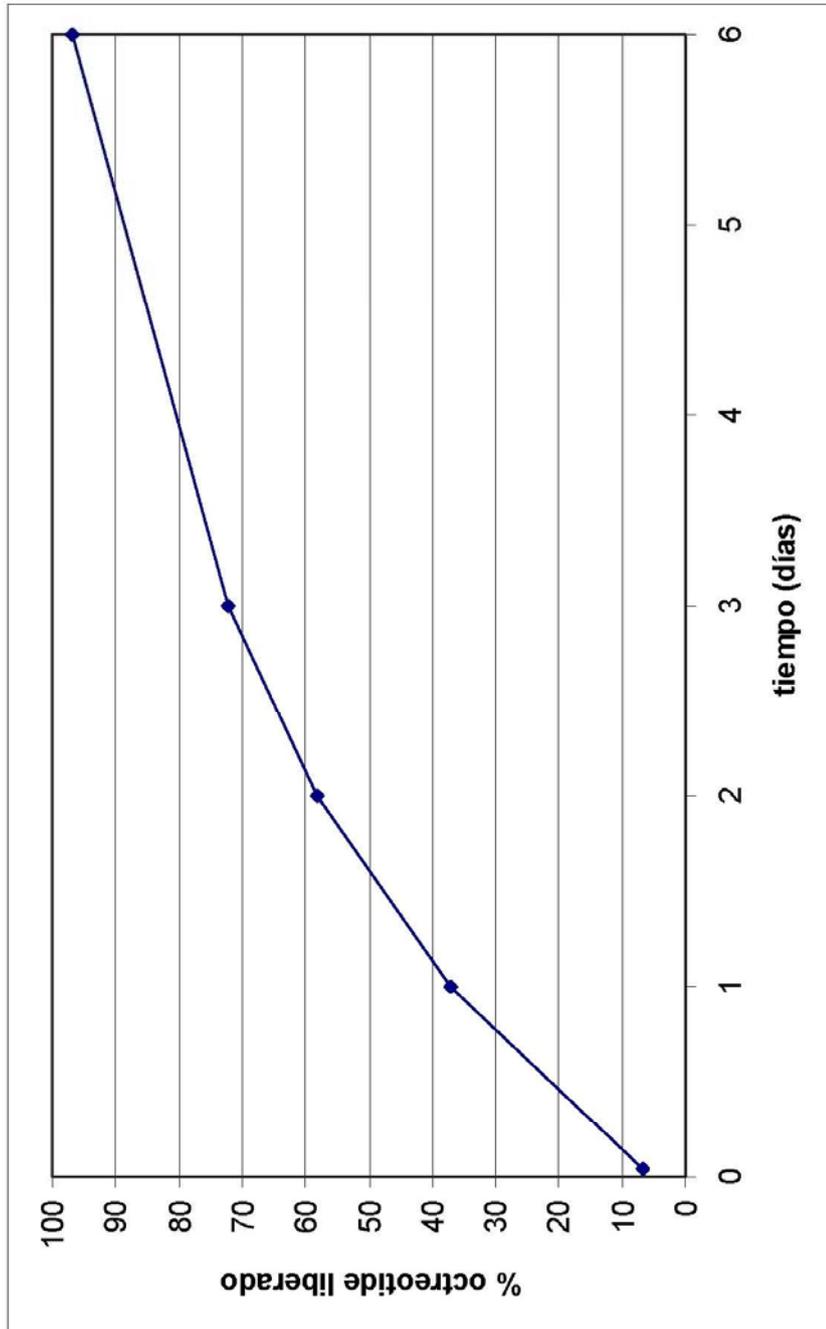


Figura 2

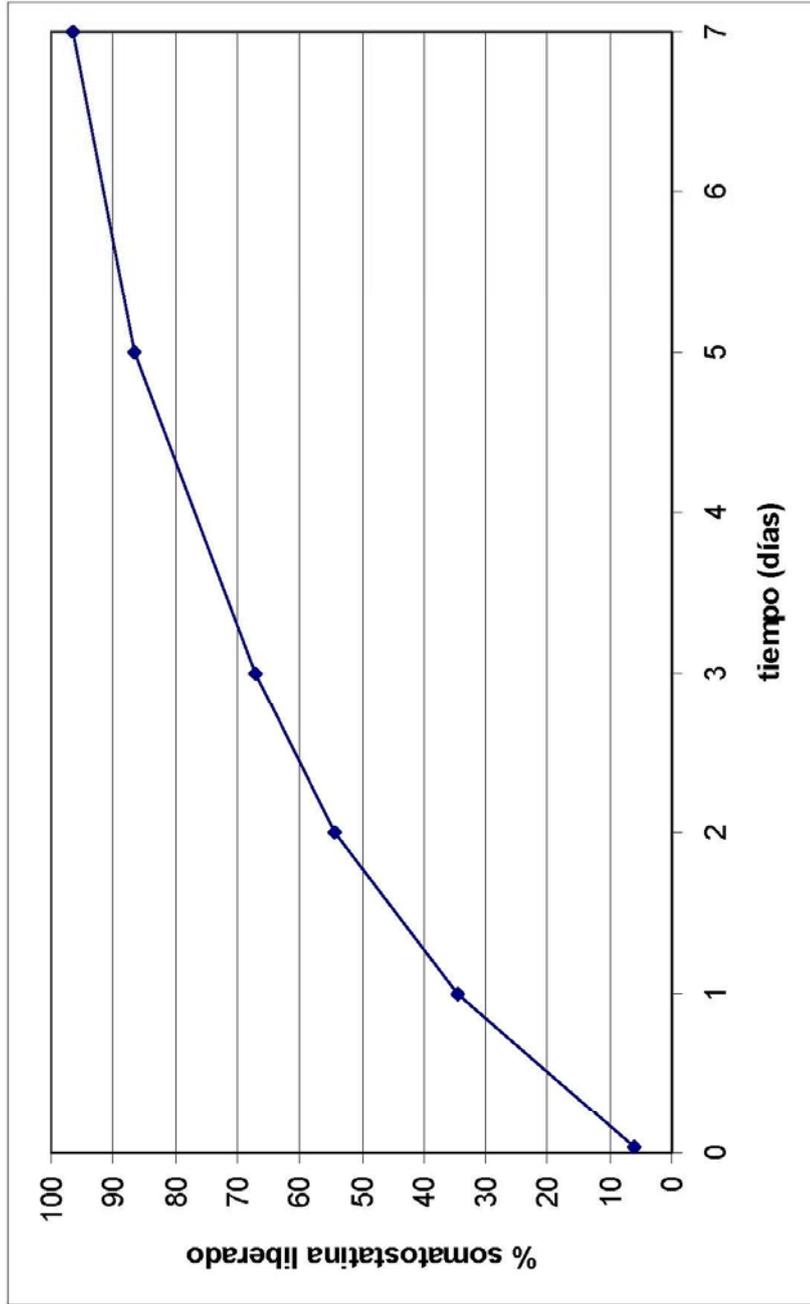


Figura 3

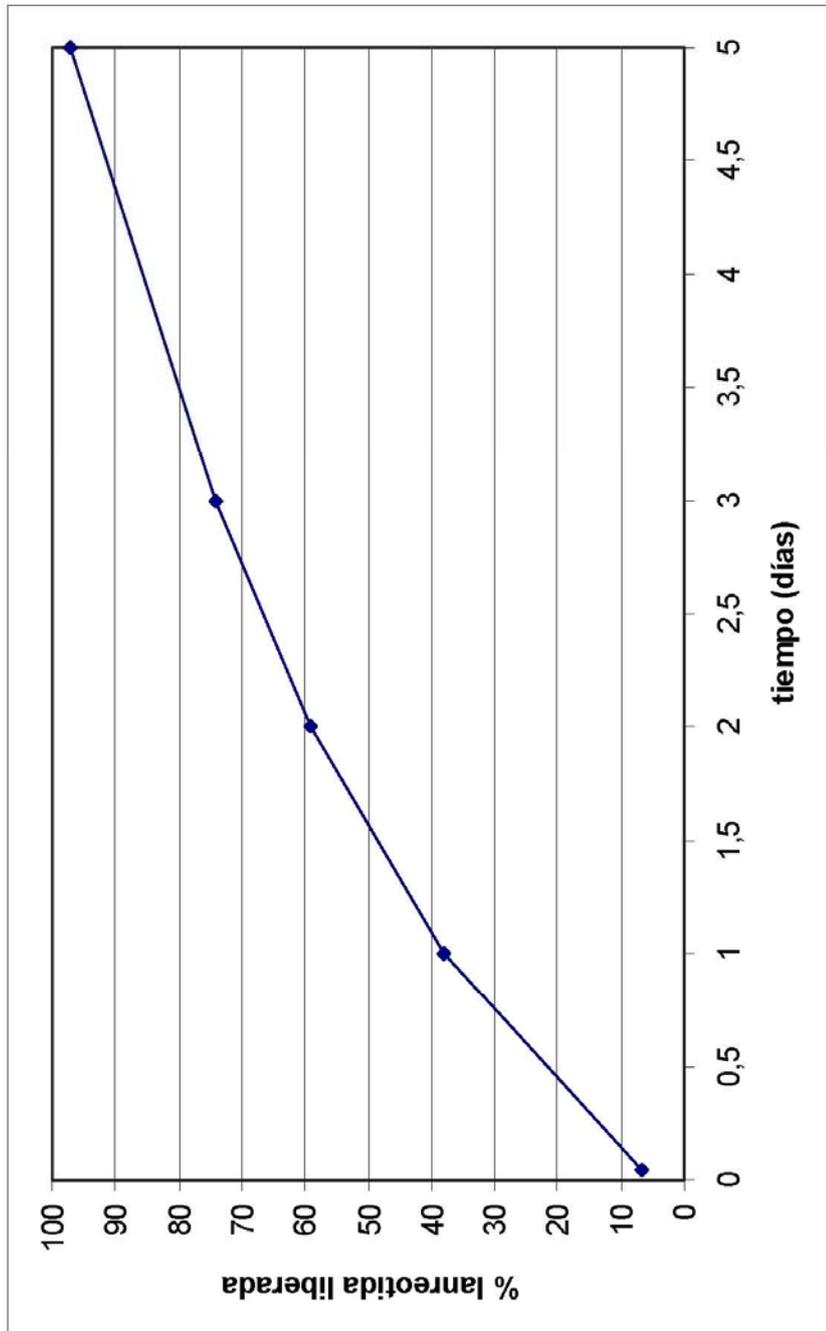


Figura 4