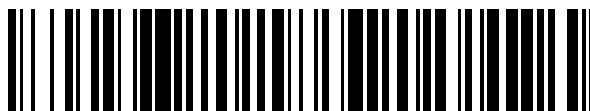


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 342**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2009 E 09705454 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2247282**

54 Título: **Formulación de liberación sostenida que comprende octreótido y tres polímeros lineales de polilactida-co-glicolida**

30 Prioridad:

30.01.2008 EP 08150826

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

14.11.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**PETERSEN, HOLGER y
AHLHEIM, MARKUS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 522 342 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

Formulación de liberación sostenida que comprende octreótido y tres polímeros lineales de polilactida-co-glicolida

5 La presente invención se refiere a formulaciones de liberación sostenida que comprenden, como ingrediente activo, octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y tres polímeros lineales de polilactida-co-glicolida (PLGAs) diferentes.

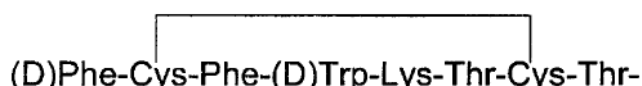
Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención están indicadas para, inter alia, la terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes acromegálicos, y para el tratamiento de diarrea severa y sofocos de calor asociados con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales vasoactivos (tumores vipoma).

10 Los fármacos peptídicos se administran normalmente por vía sistémica, por ejemplo parenteralmente. Sin embargo, la administración parenteral puede ser dolorosa y causar molestias, en especial durante administraciones diarias repetidas. Con el fin de reducir al mínimo el número de inyecciones a un paciente, la sustancia medicamentosa deberá administrarse como una formulación depot. Un inconveniente común con las formulaciones depot inyectables es la fluctuación en los niveles en plasma tal como altos niveles pico junto con niveles en plasma próximos a cero durante todo el periodo de liberación.

15 Formulaciones de liberación sostenida que comprenden como ingrediente activo octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dos o más polímeros de polilactida-co-glicolida (PLGAs) diferentes también han sido descritas, por ejemplo, en WO2007/071395.

20 La WO2007/071395 describe una formulación de liberación sostenida que comprende octreótido y dos o más PLGAs. La composición permite una liberación sostenida del ingrediente activo durante un periodo de más de tres meses, preferentemente entre tres y seis meses evitando fluctuaciones de los niveles en plasma. La relación de lactida:glicolida es preferentemente del orden de 90:10 a 40:60 con una viscosidad inherente por debajo de 0,9 dl/g en cloroformo, con preferencia 0,8 dl/g en cloroformo. Ejemplos de polímeros a utilizar cubren i.a. las series Resomer, Lactel y Medisorb. Varias composiciones han sido ejemplificadas, incluyendo uno o dos PLGA lineales o un PLGA de estrella en combinación con dos PLGA lineales.

25 La presente invención describe una formulación de liberación sostenida que comprende como ingrediente activo (sustancia medicamentosa) octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El octreótido es un análogo de somatostatina que tiene la siguiente fórmula:



30 El ingrediente activo puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de octreótido, tal como una sal de adición de ácido, por ejemplo, con ácido inorgánico, ácido polimérico o ácido orgánico, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido succínico o ácido pamoico (embónico). Las sales de adición de ácido pueden existir como sales mono- o di-valentes, por ejemplo dependiendo de si se añaden uno o dos equivalentes de ácido. Se prefiere la monosal pamoato de octreótido.

35 La distribución del tamaño de partícula de la sustancia medicamentosa tiene influencia sobre el perfil de liberación del fármaco a partir de la forma depot. La sustancia medicamentosa que se utiliza para preparar la formulación depot es cristalina o se encuentra en forma de un polvo amorfo. Se prefiere un polvo amorfo que tiene una partícula de un tamaño de alrededor de 0,1 micrómetros a 15 micrómetros (99% > 0,1 micrómetros, 99% < 15 micrómetros), con preferencia de 1 a menos de alrededor de 10 micrómetros (90% > 1 micrómetro, 90% < 10 micrómetros). La sustancia medicamentosa experimenta preferentemente un proceso de micronización para presentar la distribución requerida del tamaño de partícula.

45 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica de liberación sostenida (depot) que comprende como ingrediente activo octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en mezclas de poli(lactida-co-glicolida)s (PLGAs), por ejemplo en forma de micropartículas, implantes o formulaciones semisólidas.

Alternativamente a las mezclas de PLGAs, según otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende una mezcla de polímeros PLGA que contienen el ingrediente activo, es decir, el ingrediente activo puede ser incorporado en uno o más PLGAs en forma de micropartículas, implantes o formulaciones semisólidas y se mezcla entonces con otra formulación en forma de micropartículas o implantes o semisólida que también comprende

el ingrediente activo o uno o más PLGAs.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención permite una liberación sostenida del ingrediente activo durante un periodo de más de tres meses, con preferencia entre tres y seis meses. Durante la liberación del ingrediente activo los niveles en plasma de octreótido se encuentran dentro del intervalo terapéutico. Debe entenderse que la dosis exacta de octreótido dependerá de diversos factores, incluyendo el estado a tratar, la severidad del estado a tratar, el peso del sujeto y la duración de la terapia.

De manera sorprendente, las fluctuaciones de los niveles en plasma pueden ser reducidos significativamente mediante el uso de una combinación adecuada de tres PLGAs lineales diferentes en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

10 La sustancia medicamentosa se incorpora en una matriz de polímero biodegradable consistente en tres polímeros lineales de polilactida-co-glicolida (PLGAs) diferentes. Los PLGAs tienen una relación monómera de lactida:glicolida de 100:0 a 40:60, con preferencia de 90:10 a 40:60, más preferentemente de 80:15 a 65:35.

Los PLGAs de acuerdo con la presente invención tienen un peso molecular (Mw) que va desde 1.000 a 500.000 Da, con preferencia de 5.000 a 100.000 Da. La arquitectura de los polímeros es lineal.

15 La viscosidad inherente (IV) de los PLGAs de acuerdo con la presente invención es menor de 0,9 dl/g en CHCl₃, con preferencia menor de 0,8 dl/g en CHCl₃. Las viscosidades inherentes pueden ser medidas por los métodos convencionales de la medición del tiempo de flujo, como se describe por ejemplo en "Pharmacopoeie Européenne", 1997, páginas 17-18 (método del tubo capilar). Salvo que se indique lo contrario, estas viscosidades han sido medidas en cloroformo a una concentración de 0,5% a 25° C o en hexaiso fluoropropanol a una concentración de 20 0,5% a 30° C.

Los grupos terminales de los PLGAs de acuerdo con la presente invención pueden ser, pero no de forma limitativa, hidroxilo, carboxilo, éster o similares.

25 El contenido en sustancia medicamentosa de la formulación depot (la carga) es del orden de 1% a 30%, con preferencia de 10% a 25%, más preferentemente de 15% a 20%. La carga se define como la relación en peso de sustancia medicamentosa como base libre a la masa total de la formulación PLGA.

30 Los polímeros adecuados son comúnmente conocidos, pero no de forma limitativa, por aquellos comercialmente disponibles como RESOMER® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany, LACTEL® de Absorbable Polymers International (API), Pelham, AL, USA, MEDISORB® de Alkermes, Inc., Cambridge, MA, USA, PURASORB® de PURAC biochem BV, Gorinchem, The Netherlands. Ejemplos de polímeros adecuados se ofrecen en la tabla 1.

Tabla 1: Ejemplo de polímeros adecuados

No.	Nombre del producto	Polímero	Viscosidad inherente [dl/g]	Productor proveedor
1	Resomer® R 202 H	Poli(D,L-lactida)lineal grupo terminal ácido carboxílico libre	0,16 - 0,24 ¹⁾	Boehringer
2	Resomer® R 202 S	Poli(D,L-lactida)lineal	0,16 - 0,24 ¹⁾	Boehringer
3	Resomer® R 203 S	Poli(D,L-lactida)lineal	0,25 - 0,35 ¹⁾	Boehringer
4	Resomer® RG 752 H	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 75:25 grupo terminal ácido carboxílico libre	0,14 - 0,22 ¹⁾	Boehringer
5	Resomer® RG 752 S	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 75:25	0,16 - 0,24 ¹⁾	Boehringer
6	Resomer® CR RG 75:25 o Resomer® RG Type 75:25 S / Resomer® RG 753 S	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 75:25	0,32 - 0,44 ¹⁾	Boehringer
7	Lactel® 100D020A	Poli(D,L-lactida)lineal grupo terminal ácido carboxílico libre	0,15 - 0,25 ²⁾	API/Direct
8	Lactel® 100D040A	Poli(D,L-lactida)lineal grupo terminal ácido carboxílico libre	0,26 - 0,54 ²⁾	API/Direct
9	Lactel® 100D040	Poli(D,L-lactida)lineal	0,26 - 0,54 ²⁾	API/Direct
10	Lactel® 100D065	Poli(D,L-lactida)lineal	0,55 - 0,75 ²⁾	API/Direct

ES 2 522 342 T3

No.	Nombre del producto	Polímero	Viscosidad inherente [dl/g]	Productor proveedor
11	Lactel® 85DG040	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 85:15	0,26 - 0,54 ²⁾	API/Direct
12	Lactel® 85DG065	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 85:15	0,55 - 0,75 ²⁾	API/Direct
13	Lactel® 75DG065	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 75:25	0,55 - 0,75 ²⁾	API/Direct
14	Lactel® 65DG065	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 65:35	0,55 - 0,75 ³⁾	API/Direct
15	Lactel® 50DG065	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 50:50	0,55 - 0,75 ³⁾	API/Direct
16	Medisorb® 100 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactida)lineal	0,66 - 0,80	Alkermes
17	Medisorb® 100 DL LOW IV	Poli(D,L-lactida)lineal	0,50 - 0,65	Alkermes
18	Medisorb® 8515 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 85:15	0,66 - 0,80	Alkermes
19	Medisorb® 8515 DL LOW IV	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 85:15	0,50 - 0,65	Alkermes
20	Medisorb® 7525 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 75:25	0,66 - 0,80	Alkermes
21	Medisorb® 7525 DL LOW IV	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 75:25	0,50 - 0,65	Alkermes
22	Medisorb® 6535 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 65:35	0,66 - 0,80	Alkermes
23	Medisorb® 6535 DL LOW IV	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 65:35	0,50 - 0,65	Alkermes
24	Medisorb® 5050 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 50:50	0,66 - 0,80	Alkermes
25	Medisorb® 5050 DL LOW IV	Poli(D,L-lactida-co-glicolida)lineal 50:50	0,50 - 0,65	Alkermes

1) IV ha sido determinada en cloroformo a una concentración de 0,1% a 25° C
2) IV ha sido determinada en cloroformo a una concentración de 0,5 g/dl a 30° C
3) IV ha sido determinada en hexafluorpropanol a una concentración de 0,5 g/dl a 30° C

Los niveles en plasma con baja variabilidad se pueden conseguir durante un periodo de más de tres meses, con preferencia entre tres y seis meses, únicamente con las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y no con formaciones que contienen solo un único polímero de la tabla anterior.

- 5 Además, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede producir de manera aséptica o no aséptica y esterilizarse terminalmente por irradiación gamma. Se prefiere la esterilización terminal por irradiación gamma, dando lugar a un producto con la seguridad de esterilidad más alta posible.

- 10 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede también contener uno o más excipientes farmacéuticos que modulan el comportamiento de liberación, en una cantidad de 0,1% a 50%. Ejemplos de dichos agentes son: poli(vinilpirrolidona), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), dextrina, poli(etilenglicol), surfactantes adecuados tales como poloxámeros, también conocidos como poli(oxietileno-bloque-oxipropileno), ésteres de ácidos grasos de poli(oxietileno)sorbitan conocidos y comercialmente disponibles bajo el nombre registrado TWEEN® (por ejemplo Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Tween 65 Tween 85, Tween 21, Tween 61, Tween 81), ésteres de sorbitán de ácidos grasos, por ejemplo del tipo conocido y comercialmente disponible con el nombre registrado SPAN, lecitinas, sales inorgánicas tales como carbonato de zinc, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, o protamina, por ejemplo protamina humana o protamina del salmón, o polímeros naturales o sintéticos que portan residuos amina tal como polilisina.

- 20 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser una mezcla depot o una mezcla polímera de diferentes polímeros en términos de composiciones, peso molecular y/o o arquitecturas de los polímeros. Una mezcla polímera se define aquí como una solución o suspensión sólida de tres polímeros lineales diferentes en un implante o micropartícula. En contraste, una mezcla de depots se define aquí como una mezcla de dos o más depots similares a implantes o micropartículas o formulaciones semisólidas de diferente composición con uno o más PLGAs en cada depot. Se prefiere una composición farmacéutica los tres PLGAs están presentes como una mezcla polímera.

- 25 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede encontrarse en forma de implantes,

semisólidos (geles), soluciones o suspensiones líquidas que solidifican in situ una vez que son inyectadas o micropartículas. Se prefieren las micropartículas. Ya es conocida la preparación de micropartículas que comprenden octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe, por ejemplo, en US 5.445.832 o US 5.538.739.

5 La siguiente parte de la invención está centrada en micropartículas poliméricas aunque las descripciones son aplicables igualmente a implantes, semisólidos y líquidos.

10 Las micropartículas de acuerdo con la presente invención pueden tener un diámetro que va desde unos pocos submicrómetros a unos pocos milímetros, por ejemplo de 0,01 micrómetros a 2 mm aproximadamente, por ejemplo de 0,1 micrómetros a 500 micrómetros aproximadamente. Para micropartículas farmacéuticas, los diámetros son como máximo de 250 micrómetros aproximadamente, por ejemplo de 10 a 200 micrómetros, con preferencia de 10 a 130 micrómetros, más preferentemente de 10 a 90 micrómetros.

15 Las micropartículas de acuerdo con la presente invención se pueden mezclar o revestir con un agente anti-aglomerante o cubrirse mediante una capa de un agente anti-aglomerante, por ejemplo, en una jeringa o vial que previamente se ha cargado. Agentes anti-aglomerantes adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, glucosa, dextrosa, sucrosa, cloruro sódico o polímeros solubles en agua, tal como polivinilpirrolidona o polietilenglicol, por ejemplo, con las propiedades anteriormente descritas. Para las micropartículas de acuerdo con la presente invención en estado seco preferentemente está presente un agente anti-aglomerante en una cantidad de 0,1 a 10% aproximadamente, con preferencia de 3% a 5% aproximadamente, por ejemplo 4% en peso aproximadamente de las micropartículas. A este respecto, un agente anti-aglomerante preferido es manitol.

20 Alternativamente, se puede aplicar un agente anti-aglomerante a las micropartículas durante su proceso de producción. Por ejemplo, la etapa de filtración/lavado las micropartículas pueden ser adicionalmente enjuagadas con una solución acuosa de un agente anti-aglomerante. De este modo, se forma una capa del agente anti-aglomerante sobre la superficie de las micropartículas. Con preferencia, el agente anti-aglomerante está presente en las micropartículas en una cantidad menor de 10%, más preferentemente menor de 2%, con suma preferencia menor de 25 0,5% en peso de las micropartículas. A este respecto, un agente anti-aglomerante preferido es manitol.

El proceso de producción de la formulación depot de la presente invención se describe con detalle para las micropartículas:

30 Las micropartículas se pueden preparar por varios procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, coacervación o separación de fases, secado por aspersión, o métodos de emulsión/suspensión de agua-en-aceite (W/O) o agua-en-aceite-en-agua (W/O/W) o sólidos-en-aceite-en-agua (S/O/W), seguido por extracción de disolvente o evaporación de disolvente. El método de emulsión/suspensión es un procedimiento preferido, que comprende las siguientes etapas:

(i) preparar una fase orgánica interna que comprende

(ia) disolver el polímero o polímeros en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos adecuados;

35 opcionalmente disolver/dispersar aditivos adecuados;

(ib) disolver/suspender/emulsionar la sustancia medicamentosa en la solución polímera obtenida en la etapa (ia);

(ii) preparar una fase acuosa externa que contiene estabilizantes y opcionalmente, pero con preferencia, sales tampón;

40 (iii) mezclar la fase orgánica interna con la fase acuosa externa, por ejemplo, con un dispositivo creador de altos esfuerzos cortantes, por ejemplo, un mezclador de turbina o mezclador estático, para formar una emulsión; y

(iv) endurecer las micropartículas por evaporación de disolvente o extracción del disolvente, lavar las micropartículas por ejemplo con agua, recoger y secar las micropartículas, por ejemplo mediante liofilización o secado bajo vacío, y tamizar las micropartículas a través de 140 μm .

45 Disolventes orgánicos adecuados para los polímeros incluyen, por ejemplo, acetato de etilo, acetona, THF, acetonitrilo o hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metilo, cloroformo o hexafluorisopropanol.

Ejemplos adecuados de un estabilizante para la etapa (iib) incluyen poli(alcohol vinílico) (PV), en una cantidad de 0,1 a 5%, hidroxietilcelulosa (HEC) y/o hidroxipropilcelulosa (HPC), en una cantidad total de 0,01 a 5%, poli(vinilpirrolidona), gelatina, preferentemente gelatina porcina o de pescado.

La composición seca de micropartículas puede ser terminalmente esterilizada por irradiación gamma (esterilización súper-destructiva), opcionalmente en masa o después de su introducción en el recipiente final, dando como resultado una seguridad de esterilidad lo más alta posible. Alternativamente, las micropartículas esterilizadas en masa pueden ser resuspendidas en un vehículo adecuado e introducidas como una suspensión en un dispositivo adecuado, tal como una jeringa de doble cámara con posterior liofilización.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que comprende micropartículas puede también contener un vehículo para facilitar la reconstitución.

Antes de la administración, las micropartículas se suspenden en un vehículo adecuado para inyección. Con preferencia, dicho vehículo está basado en agua conteniendo excipientes farmacéuticos tales como manitol, cloruro sódico, glucosa, dextrosa, sucrosa o glicerinas, surfactantes no iónicos (por ejemplo, poloxámeros, ésteres de ácidos grasos de poli(oxietileno)-sorbitán, carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), sorbitol, poli(vinilpirrolidona) o monoestearato de aluminio con el fin de asegurar la isotonicidad y mejorar la humectabilidad y propiedades de sedimentación de las micropartículas. Pueden estar presentes agentes humectantes y realizadores de la viscosidad en una cantidad de 0,01 a 1%; los agentes de isotonicidad se añaden en una cantidad adecuada para asegurar una suspensión inyectable isotónica.

La invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para, inter alia, la terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes acromegálicos.

La invención proporciona además una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente o a continuación para su uso en un método de terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes acromegálicos y para el tratamiento de diarrea severa y sofocos que están asociados con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales vasoactivos (tumores vipoma).

La utilidad de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se puede demostrar en estudios estándar clínicos o con animales.

La invención proporciona además un kit que comprende la formulación depot en un vial, equipado opcionalmente con un dispositivo de transferencia, junto con un vehículo a base de agua en una ampolla, vial o jeringa precargada o como micropartículas y vehículo en una disposición separada en una jeringa de doble cámara.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no sirven para limitar el alcance de la invención aquí descrita. Los ejemplos solo intentan sugerir un método de puesta en práctica de la presente invención.

30 **Ejemplo 1: Preparación de micropartículas**

Una cantidad adecuada de los polímeros PLGA se disuelve en una cantidad adecuada de diclorometano para proporcionar una concentración adecuada de polímeros como se indica en la columna "conc. PLGA" en la tabla 2. Se pesa una cantidad adecuada de la sustancia medicamentosa en un vaso de precipitados de vidrio y la solución polimérica se vierte sobre la sustancia medicamentosa de manera que las micropartículas resultantes tengan una carga de fármaco como se indica en la columna "carga de fármaco".

Por ejemplo, para micropartículas con una carga de fármaco de 20% y una concentración de polímeros de 20% los números son como sigue: se disuelven 3,547 g de los polímeros PLGA en 17,7 ml de diclorometano para proporcionar una solución polimérica al 20% (p/v). En un vaso de precipitados de vidrio se pesan 1,453 g de pamoato de octreótico (correspondiente a 1,00 g = 20% de base libre de octreótido) y la solución polimérica se vierte sobre la sustancia medicamentosa.

La suspensión se homogeniza como un mezclador de rotor-estator Ultra-Turrax con 20.000 rpm durante 1 min bajo enfriamiento con una mezcla de hielo/agua. Esta suspensión es referida como suspensión S/O.

En 2,00 litros de agua desionizada se disuelven 10,00 g de alcohol polivinílico (PVA) 18-88, 3,62 g de KH_2PO_4 y 15,14 g de Na_2HPO_4 para formar una solución al 0,5% de PVA 18-88 tamponada a pH 7,4.

La suspensión S/O se mezcla con la solución al 0,5% de PVA 18-88 bombeando la suspensión S/O con ayuda de una bomba de tubo que flexible (Perpex, Viton tube) a una velocidad de 10 ml/min al interior de una turbina y bombeando la solución acuosa con una bomba de engranajes (ismatec MV-Z/B con cabezal de bombeo P140) a una velocidad de 200 ml/min al interior de la misma turbina. Las dos soluciones se mezclan en la turbina a 4.500 rpm. La emulsión S/O/W homogeneizada se recoge en un vaso de precipitados de vidrio de 2 litros previamente cargado con

200 ml de la solución tamponada de PVA.

La emulsión S/O/W se calienta entonces a 52° C durante 5 horas. La temperatura de 52° C se mantiene durante 30 minutos más antes de enfriar de nuevo el lote a temperatura ambiente. Durante el proceso el diclorometano que escapa se separa por aplicación de vacío y el lote se agita mediante un agitador propulsor de 4 paletas a 250 rpm.

5 Como resultado, las micropartículas se forman fuera de la emulsión S/O/W. Las micropartículas se recogen por filtración (5 µm). Las mismas se lavan cinco veces con 200 ml de agua y se secan durante 36 horas a 20° C y 0,030 mbar. Las micropartículas secas se tamizan a través de 140 µm y se introducen bajo nitrógeno en viales de vidrio. Preparadas de este modo, las micropartículas se esterilizan por irradiación gamma con una dosis de 30 kGy.

10 El tamaño de partícula de las micropartículas se mide mediante difracción de luz de láser. Las micropartículas se resuspenden en trementina mineral empleando ultrasonidos. La tabla 2 ofrece el diámetro X₉₀ (el 90% de todas las partículas son más pequeñas que este valor) después de 120 segundos de tratamiento con ultrasonidos.

El análisis de las micropartículas se determina mediante HPLC después de disolver las micropartículas con ultrasonidos en mezcla 3:2 de acetonitrilo y metanol y dilución adicional 1:1 con un tampón de acetato sódico (pH4). La solución se limpia de la materia residual en partículas mediante centrifugado.

15 Tabla 2: Ejemplo 1-1: micropartículas de pamoato de octreótico preparadas mediante mezcla de tres PLGAs lineales

Lote Ej.	Carga de fármaco (%)	Conc. PLGA (%)	A	B	C	Info proceso	Tamaño de partícula X ₉₀	Análisis (%)
1-1	20	20	33	34	33	7/38	68,4	19,6
A: PLGA 65:35 éster 0.6 dUg (%) B: PLGA 75:25 éster 0.4 dl/g (%) C: PLGA 85:15 éster 0.6 dl/g (%)								

Info proceso = información adicional del proceso:

7: 66 mM PBS pH 7,4

38: velocidad de la turbina 3.800 rpm en lugar de 4.500 rpm

20 **Ejemplo 2: Composiciones de los vehículos A a G**

Se disuelven CMC-Na, manitol y Pluronic F68 en las cantidades indicadas en la tabla 3 en aproximadamente 15 ml de agua desionizada caliente de una temperatura de alrededor de 90° C bajo fuerte agitación con un agitador magnético. La solución clara resultante se enfría a 20° C y se completa con agua desionizada hasta 20,0 ml.

Tabla 3: Vehículos adecuados para las micropartículas (cantidades ofrecidas en g)

	A	B	C	D	E	F	G
CMC-Na	0	0	0,05	0,14	0,28	0,35	0,40
Manitol	0	1,04	0,99	0,90	0,76	0,74	0,68
Pluronic F68	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04

25

Ejemplo 3: Suspensión de micropartículas

Se suspenden 180 mg del ejemplo 1-1 en 1,0 ml de un vehículo de la composición D (Tabla 3) en 5 viales R. Las suspensiones se homogenizan sacudiéndolas a mano durante 30 segundos aproximadamente. La suspensión reconstituida puede ser inyectada sin problema alguno empleando una aguja de calibre 20.

30 **Ejemplo 4: Liofilización de las micropartículas**

Se reconstituyen 180 mg de micropartículas del ejemplo 1-1 en 1 ml del vehículo de la composición F (Tabla 3), se homogeniza por agitación durante 1 a 12 horas y luego se liofiliza en un liofilizador. La reconstitución de las micropartículas liofilizadas con 1 ml de agua pura (agua ad inyectabilia) se tradujo en una humectación rápida y buena de las micropartículas que se pueden inyectar sin problema alguno empleando una aguja de calibre 20.

35 **Ejemplo 5: Perfil de liberación in vivo (conejos)**

ES 2 522 342 T3

5 Las micropartículas conteniendo octreótido se suspenden en 1 ml de un vehículo acuoso adecuado y la suspensión resultante se inyecta intramuscularmente (i.m.) en conejos bastardos blancos machos de Nueva Zelanda en una dosis de 12 mg/kg. Para cada forma de dosificación (grupo de ensayo) se emplean cuatro animales. Después de periodos de tiempo definidos (indicados en la tabla 4) se toman muestras de plasma y se analizan respecto a la concentración de octreótido.

Tabla 4: Niveles en plasma (valores de dosis corregidos); concentración en ng/ml

Lote Ej.	Tiempo después de la administración (días)										
	0.021	0.042	0.083	0.167	0.250	1	2	3	5	8	12
1-1	20.250	18.621	7.534	2.320	0.966	0.159	0.303	0.799	1.235	1.534	1.990

Lote Ej.	Tiempo después de la administración (días)											
	19	27	33	40	47	54	61	68	75	82	89	96
1-1	1.557	1.404	0.947	0.903	1.224	3.204	2.381	1.887	2.142	1.511	0.512	0.284

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende como ingrediente activo octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y tres polímeros lineales diferentes de polilactida-co-glicolida (PLGAs).
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde los PLGAs están presentes como una mezcla de polímeros.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde los PLGAs tienen una relación de monómeros lactida:glicolida de 90:10 a 40:60.
- 10 4. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la viscosidad inherente de los PLGAs se encuentra por debajo de 0,9 dl/g en CHCl₃.
5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende la sal pamoato de octreótido.
- 15 6. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la liberación del ingrediente activo es de tres o más meses.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en donde la liberación del ingrediente activo se encuentra entre tres y seis meses.
8. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de micropartículas, de un semisólido o de un implante, preferentemente en forma de micropartículas.
- 20 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde las micropartículas tienen un diámetro comprendido entre 10 µm y 90 µm.
10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, en donde las micropartículas están adicionalmente cubiertas o revestidas con un agente anti-aglomerante.
- 25 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, en donde las micropartículas están revestidas con un agente anti-aglomerante y el agente anti-aglomerante está presente en una cantidad menor de 2% en peso de las micropartículas, en donde preferentemente dicho agente anti-aglomerante es manitol.
12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 esterilizada por irradiación gamma.
- 30 13. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método de terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes acromegálicos y en el tratamiento de diarrea severa y sofocos que aparecen en asociación con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales vasoactivos (tumores vipomas).
14. Procedimiento para la preparación de micropartículas según la reivindicación 11 que comprende
 - (i) preparar una fase orgánica interna que comprende
 - 35 (ia) disolver el polímero o polímeros en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos adecuados;
 - (ib) disolver/suspender/emulsionar la sustancia medicamentosa en la solución polimera obtenida en la etapa (ia);
 - (ii) preparar una fase acuosa externa que contiene estabilizantes;
 - (iii) mezclar la fase orgánica interna con la fase acuosa externa ara formar una emulsión; y
 - (iv) endurecer las micropartículas por evaporación de disolvente o extracción del disolvente, lavar las
 40 micropartículas, secar las micropartículas, y tamizar las micropartículas a través de 140 µm.
15. Un kit de administración que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones

ES 2 522 342 T3

1 a 13 en un vial, junto con un vehículo a base de agua en una ampolla, vial o jeringa precargada o como micropartículas y vehículo en una disposición separada en una jeringa de doble cámara.