

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 613**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2003 E 11173962 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2377519**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende micropartículas de octreotida**

30 Prioridad:

19.11.2002 GB 0226993
29.11.2002 GB 0227883

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LAMBERT, OLIVER;
AUSBORN, MICHAEL;
PETERSEN, HOLGER;
LOEFFLER, ROLF y
BONNY, JEAN-DANIEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 577 613 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 que comprende micropartículas de octreotida

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, en particular a micropartículas de liberación prolongada.

5 Las micropartículas de octreotida acetato para suspensión inyectable son comercializadas como composiciones farmacéuticas bajo el nombre comercial Sandostatin LAR. Estas composiciones farmacéuticas están indicadas para, entre otras cosas, terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes con acromegalia, tratamiento de diarrea grave, rubor relacionado con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales vasoactivos (tumores vipoma). Las composiciones farmacéuticas son administradas normalmente una vez al mes. La octreotida se
10 presenta como una composición farmacéutica estéril en un vial que cuando se mezcla con un vehículo para suspensión tal como agua estéril se convierte en una suspensión que se administra mediante una inyección intramuscular.

15 Las micropartículas de octreotida acetato son producidas a partir de la sal acetato de octreotida que se distribuye a lo largo de un polímero biodegradable de glucosa en forma de estrella poli(DL-láctido-coglicólido) (divulgado por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos 5,922,682, cuyo contenido es incorporado aquí como referencia) . Las micropartículas de octreotida acetato se producen de acuerdo con la enseñanza de la patente de los Estados Unidos 5,538,739 (cuyo contenido es incorporado aquí como referencia) que implica el uso de aceite de silicona y heptano. Las trazas de estos materiales de partida pueden ser detectados en el producto final.

20 Hasta ahora, ninguna composición octreotida a base de poli(láctido-coglicólido) lineal en forma de liberación sostenida para la administración parenteral ha alcanzado el mercado. La presente invención proporciona una formulación de octreotida de liberación sostenida la cual es menos costosa que la disponible en el mercado y que es más fácil de fabricar.

25 La presente invención proporciona procesos para la fabricación de micropartículas de octreotida acetato comercialmente aceptables producidas a partir de poli(láctido-coglicólido) lineal, en lo sucesivo denominado como PLG, las cuales tienen características farmacocinéticas similares a la SANDOSTATIN LAR con una concentración de fármaco aceptable, mientras que también presentan alta pureza y pueden estar libres de aceite de silicona y heptano.

En un proceso para la producción de micropartículas de octreotida acetato por un proceso de emulsión, como se define en la reivindicación 1 y también se refiere como proceso C, la mejora comprende las etapas de:

30 a) mezclar octreotida acetato en metanol con cloruro de metileno que contiene disuelto un poli(láctido-coglicólido) lineal para formar una solución; y

b) emulsionar dicha solución con el medio de extracción, por ejemplo, agua o preferiblemente una solución amortiguadora acuosa con un estabilizante, por ejemplo, PVA;

35 c) inmediatamente después de la formación de dicha emulsión, adicionar la emulsión ya mencionada a una cantidad efectiva de un medio de extracción, por ejemplo, una fase acuosa, por ejemplo, una solución acuosa de un agente estabilizante, por ejemplo, alcohol polivinílico, para extraer dicho solvente de dichas microgotas para formar dichas micropartículas; y

d) recoger y secar las micropartículas, por ejemplo, a través de liofilización o secado al vacío.

40 De acuerdo con este proceso C, la octreotida acetato se disuelve preferiblemente en un solvente orgánico polar miscible con cloruro de metileno, preferiblemente metanol. El proceso puede realizarse como se ha descrito anteriormente.

45 El medio de extracción del proceso C puede ser, por ejemplo, una solución acuosa de PVA, por ejemplo, una solución acuosa, de PVA y opcionalmente al menos una sal amortiguadora. El medio de extracción puede estar saturado con el mismo solvente orgánico usado para disolver el polímero con el fin de estabilizar la formación de las gotas de la emulsión y evitar una extracción demasiado rápida del solvente del polímero de las gotas de la emulsión

En la etapa a) del proceso C, el PLG puede disolverse en cualquiera de los solventes adecuados para disolución del PLG, por ejemplo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloruro de metileno, hexafluoroisopropanol, cloroformo, acetona. Por ejemplo, el PLG puede ser disuelto en cloruro de metileno a una concentración desde aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, típicamente de aproximadamente 2 a 2,5% p/v.

En los procesos de acuerdo con la invención, cuando el solvente adecuado usado para disolver el PLG es miscible con agua, el solvente del polímero adecuado puede ser removido por extracción a partir de las micropartículas con agua o con una solución acuosa como se describió anteriormente. Cuando el solvente adecuado usado para disolver PLG no es o es poco miscible con agua entonces el solvente del polímero puede ser eliminado por evaporación.

5 Este proceso de acuerdo con la invención, definido por la reivindicación 2, etapa a) sería idéntico al descrito en el proceso C de la invención. Sin embargo, para la etapa b), la dispersión o la solución o la emulsión preparada en la etapa a) se mezcla con alta tensión de cizallamiento con una cantidad adecuada de hasta 50 volúmenes de medio continuo. Luego, la etapa c) consistiría en el endurecimiento de las micropartículas por evaporación del disolvente bajo agitación, por ejemplo, 200 rpm a temperatura ambiente con evacuación constante de vapores del solvente, de 10 1 a 10 horas, por ejemplo, 5 horas con opcionalmente una fase de calentamiento hasta 40°C, preferiblemente hasta 52°C;

y

la etapa d) consistiría en el lavado de las micropartículas, por ejemplo, en agua, la recolección y el secado de las micropartículas, por ejemplo, liofilización o secado al vacío.

15 Los procesos pueden llevarse a cabo de manera convencional, por ejemplo, con agitadores de alta velocidad que pueden ser utilizados para producir emulsiones. □

La concentración de octreotida acetato en un solvente orgánico polar o en solución acuosa es preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% p/v, de manera preferible aproximadamente 4 a 10% p/v, de manera preferible aproximadamente 4 a 7% p/v, y aún más de manera preferible aproximadamente 5% p/v. Se prefiere tener una solución homogénea después de la mezcla de la octreotida con el poli(láctido-coglicólido) lineal. La mezcla de hasta aproximadamente 20% v/v de (i) una solución que contiene metanol con (ii) cloruro de metileno que contiene el poli(láctido-coglicólido) lineal, por ejemplo, con la concentración de poli(láctido-coglicólido) en el solvente orgánico siendo no más del 20% p/v), puede resultar todavía en una solución homogénea, por ejemplo, hasta 25 aproximadamente 20% v/v de la solución de (i) en una mezcla de (i) + (ii). La relación en peso del componente (i) al componente (ii) es típicamente de aproximadamente 1:8.

En la etapa b) una emulsión puede ser producida por dispersión de la mezcla de octreotida acetato/PLG-cloruro de metileno en un medio de extracción acuoso. La fase continua la cual está preferiblemente saturada con el solvente del polímero, por ejemplo, cloruro de metileno.

30 Antes de la adición de la mezcla que contiene la PLG/octreotida al medio de extracción, el medio de extracción se satura preferiblemente con un disolvente del polímero adecuado, por ejemplo, cloruro de metileno para reducir la extracción de disolvente de las microgotas durante la formación de la emulsión. El medio de extracción se agita entonces mecánicamente con dispositivos tales como homogeneizadores, hélices o similares, cuando se añade la mezcla de PLG/octreotida al medio de extracción. Durante esta etapa del proceso, ningún disolvente puede ser en general evaporado o retirado de las microgotas. La temperatura a la cual la se forma emulsión no es particularmente crítica, excepto que puede estar dentro de un rango en el que puede prevenir la ebullición del cloruro de metileno, la 35 gelificación o congelación del medio de extracción o la degradación de la octreotida o el PLG. El tiempo requerido para formar una emulsión es bastante corto. Generalmente, las emulsiones pueden formarse al cabo de 30 segundos hasta 5 minutos, dependiendo del agente estabilizante, si se usa alguno, y del método de agitación del medio de extracción. Preferiblemente, está presente un agente estabilizante.

40 Preferiblemente, está presente un agente estabilizante para emulsiones producidas en procesos de micropartículas para prevenir la aglomeración. La concentración presente puede afectar al tamaño final de las micropartículas. Generalmente, la concentración del excipiente estabilizante de la emulsión en el medio de procesamiento será de 0.01% a aproximadamente 20% p/v dependiendo del surfactante, el solvente polimérico y el medio de extracción utilizados. La cantidad de agente estabilizante es preferiblemente de aproximadamente 0.025 a aproximadamente 45 1% p/v.

Los agentes estabilizantes incluyen:

A) polivinilpirrolidona: El peso molecular adecuado, puede variar entre 2000 y 20000 daltons. Ejemplos adecuados incluyen los conocidos comúnmente como Povidone K12 F (peso molecular medio de aproximadamente 2500 daltons), Povidona K15 (peso molecular medio de aproximadamente 8000 daltons) o Povidona K17 (peso molecular 50 medio de aproximadamente 10000 daltons). Preferiblemente, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% p/v, por ejemplo, aproximadamente 5% p/v.

B) carboximetilcelulosa sódica (CMC): Preferiblemente, tiene un peso molecular bajo. La viscosidad puede ser, por ejemplo, de hasta 20 cP o mPa·s para una solución acuosa del 2% o una viscosidad de 8 a 25 mPa·s. 55 Convenientemente, el grado de sustitución es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.45, por ejemplo, 1.15

a aproximadamente 1.45, por ejemplo, 0.7. Típicamente, el contenido de sodio es de aproximadamente 5 a aproximadamente 12%, por ejemplo 10.5% a aproximadamente 12%.

5 C) alcohol polivinílico, en adelante denominado como PVA: En una realización, el alcohol polivinílico tiene un peso molecular de aproximadamente 10000 a aproximadamente 150000, por ejemplo, desde aproximadamente de 10000 a aproximadamente 90000 daltons, por ejemplo, aproximadamente 30000 daltons. Convenientemente, el alcohol polivinílico tiene una baja viscosidad teniendo una viscosidad dinámica de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 mPa·s cuando se mide como una solución acuosa al 4% a 20°C o según DIN 53015. De manera adecuada, el alcohol polivinílico se puede obtener de la hidrólisis del acetato de polivinilo. Preferiblemente, el contenido del acetato de polivinilo es de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% del alcohol polivinílico. Convenientemente, el grado de hidrólisis es aproximadamente de 85 a aproximadamente 89%. Típicamente, el contenido residual de acetilo es de aproximadamente 10 a 12%. Las marcas preferidas incluyen Mowiol 4-88, Mowiol 8-88 y Mowiol 18-88 disponibles de Clariant AG Suiza. Preferiblemente, el alcohol polivinílico está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5%, por ejemplo 0.5% p/v.

15 D) gelatina: Preferiblemente, la gelatina es gelatina porcina o de pescado. Convenientemente, la gelatina tiene una viscosidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 cps para una solución de 10% a 20°C. Típicamente, el pH de una solución de 10% es de aproximadamente 6 a aproximadamente 7. Una marca adecuada tiene un peso molecular alto, por ejemplo, la gelatina de pescado de alto peso molecular Norland obtenible de Norland Products Inc, Cranbury New Jersey EE.UU. Preferiblemente, la gelatina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5%, por ejemplo 0.5% o 0.05%.

Convenientemente, puede usarse alcohol polivinílico.

25 En la etapa c) transferir toda la emulsión inmediatamente a un gran volumen de medio extracción u otro medio de extracción adecuado para extraer inmediatamente el solvente de las microgotas en las formas de emulsión micropartículas de la invención.

30 Tan pronto como se forma una emulsión, todo el medio de extracción que contiene las microgotas orgánicas se transfiere, lo más rápidamente posible, de tal modo que más del 20% a 30% del solvente se pueda retirar inmediatamente de las microgotas, por ejemplo al cabo de 3 minutos. Normalmente se utiliza agua como medio de extracción, pero también se pueden utilizar otros solventes o aceites. Adicionalmente se pueden añadir sales al medio de extracción para ajustar su fuerza iónica o pH. La cantidad de medio de extracción usada puede ser algo crítica dado que el medio presente debe ser suficiente para permitir la extracción aproximadamente inmediata de solvente fuera de las microgotas. De acuerdo con ello, el volumen del medio de extracción dependerá del solvente usado para disolver el material de la pared y su solubilidad en el medio de extracción. Generalmente, el volumen del medio de extracción debería ser al menos el volumen necesario para disolver todo del solvente fuera de las microgotas, preferentemente un volumen de 10 veces o superior.

35 En una realización, el agua añadida está a un pH de aproximadamente 7 o superior. Tal pH puede ser ajustado para aumentar la eficiencia de la encapsulación de la octreotida en las micropartículas de la invención.

Preferiblemente, está presente una solución amortiguadora de fosfato de sodio dihidrogenado/ hidrógenofosfato disódico.

40 Después de la extracción de todo o casi todo el solvente de las microgotas, por ejemplo generalmente al cabo de 15 a 30 minutos, las micropartículas endurecidas pueden ser recogidas por centrifugación, filtración, o similares.

En una realización, no se utiliza gelatina y está ausente en las micropartículas de la invención.

El láctido puede ser D, L o mezclas de los mismos, por ejemplo, láctido DL racémico.

45 Pueden utilizarse homopolímeros, por ejemplo, poli(DL- láctido) homopolímeros. El peso molecular de los homopolímeros es de aproximadamente 7000 a 25000 daltons, por ejemplo 18000 daltons.

Preferiblemente, el polímero usado es poli(DL- láctido -glicólido), en lo sucesivo denominado como PLG.

La relación de unidades de láctido a glicólido en el PLG pueden variar entre límites amplios. Sin embargo, se prefiere tener una relación molar de 90 a 10 a 40:60 de unidades de láctido a glicólido, por ejemplo, (I) 50:50 poli(láctido-glicólido) o (ii) 75:25 poli(láctido-glicólido) o (iii) 65:35 poli(láctido-glicólido).

50 Los polímeros pueden ser polímeros poli(láctido-glicólido) puros o copolímeros con otras unidades. Preferiblemente son polímeros puros poli(láctido-glicólido).

Típicamente, el peso molecular medio del PLG es de aproximadamente 5000 a aproximadamente 70000 daltons, por ejemplo 13000, preferiblemente es aproximadamente de 30000 a aproximadamente 70000 daltons, especialmente aproximadamente de 40000 a aproximadamente 60000 daltons, de manera más especial aproximadamente 50000 daltons.

5 La viscosidad inherente del PLG puede variar entre amplios límites. Sin embargo se prefiere que esté en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.8 dl/g, por ejemplo, desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.8 dl/g en hexafluoroisopropanol o preferiblemente cloroformo cuando se mide bajo condiciones estándar, por ejemplo, a 20°C. Un ejemplo preferido tiene una viscosidad de 0.45-0.55 dl/g en cloroformo. Preferiblemente, el
10 polímero es amorfo. El polímero lineal de la invención no es un polímero en estrella y contiene menos de 5%, o preferiblemente está libre de, polímeros en estrella, por ejemplo un producto de reacción de un polioli que contiene al menos 3 grupos hidroxilo y que tiene un peso molecular de hasta 20000 o un reactivo derivado del mismo y el ácido láctico o un reactivo derivado del mismo y el ácido glicólico o un derivado funcional del mismo. Por ejemplo, se divulgan estos productos de polímero estrella.

15 Los polímeros lineales de la invención se pueden producir de manera convencional, por ejemplo, utilizando técnicas convencionales, tales como policondensación y apertura de anillos de dímeros. La producción puede ser, por ejemplo, de acuerdo con las enseñanzas de la patente US 3 773 919. El polímero puede ser un producto de reacción del ácido láctico o un reactivo derivado del mismo, por ejemplo, D,L-láctido, y ácido glicólico o un derivado funcional del mismo, por ejemplo, glicólido. Puede estar presente un catalizador adecuado para la producción de
20 polímeros lineales por ejemplo óxido de zinc, carbonato de zinc, carbonato básico de zinc, dietil zinc, compuestos orgánicos de estaño, por ejemplo octoato de estaño (2-etilhexanoato de estaño), tributilaluminio, compuestos de titanio, magnesio o bario, o litargirio. Se prefiere octoato de estaño (2-etilhexanoato de estaño).

El polímero se obtiene preferiblemente de Birmingham Polymers Inc., Birmingham, Alabama, EE.UU. La octreotida acetato se puede producir de manera convencional, por ejemplo, como se describe en la patente US 4,395,403. En la medida en que cualquier aspecto de la producción de las micropartículas de la invención no se divulgue en el
25 presente documento, dichos aspectos de la producción se puede efectuar de manera convencional o de una manera análoga a métodos conocidos. La cantidad de octreotida que está en o cerca de la superficie y por lo tanto la liberación inicial del fármaco puede reducirse mediante el lavado breve de las micropartículas de la invención con agua, por ejemplo, incluyendo una solución amortiguadora de acetato de 1/15 molar a pH 4,0 durante 5 minutos. Las micropartículas de la invención pueden ser secadas, por ejemplo, para eliminar agua y otros compuestos volátiles
30 como el cloruro de metileno. En la etapa de secado, las micropartículas de la invención pueden ser sometidas por ejemplo a:

- 1) un proceso de liofilización
- 2) vacío de 10^{-2} a 50 milibars, por ejemplo, 30 milibars o 0.1mbar.
- 3) adición de manitol en polvo a las micropartículas filtradas en una secadora, bajo vacío como en el proceso de
35 secado
- 4) y calentamiento de 45°C a 55°C, preferiblemente 48 a 54°C, más preferiblemente 50 a 52°C.

El solvente volátil, por ejemplo, cloruro de metileno, puede ser eliminado alternativamente de las micropartículas en suspensión preferiblemente en una suspensión amortiguada acuosa, por ejemplo, fosfato de sodio/potasio, opcionalmente bajo condiciones de vacío del proceso de secado 2. Preferiblemente, las micropartículas de la
40 invención se pueden purgar con nitrógeno u otro gas inerte. Si se desea, las micropartículas de la invención pueden ser calentadas, por ejemplo de 25 a 55°C, preferiblemente 48 a 54°C. La duración del período de secado puede ser, por ejemplo, de 2 horas a 5 días.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de micropartículas de octreotida acetato por un proceso de emulsión, el cual comprende la etapa de eliminación de solventes volátiles, por ejemplo,
45 cloruro de metileno.

Las micropartículas resultantes pueden ser polvos de flujo libre de partículas esféricas.

Las micropartículas de la invención contienen preferiblemente menos del 1% de aceite de silicona, por ejemplo menos de 0.5 o 0.1%, preferiblemente menos de 0,05%, preferiblemente menos de 0,01% de aceite de silicona. Las micropartículas de la invención incluyen, por ejemplo, menos de 0,5%, por ejemplo menos de 0,2%, preferiblemente
50 menos de 0,1%, cloruro de metileno.

Las micropartículas de la invención incluyen, por ejemplo, menos de 0,05%, por ejemplo menos de 0,03%, preferiblemente menos de 0,01%, preferiblemente menos de 0,005% o 0,001%, de metanol.

Las micropartículas de la invención incluyen, por ejemplo, menos de 3%, por ejemplo menos de 1%, menos de 0,1%, preferiblemente menos de 0,05 o 0,01%, especialmente menos de 0,005%, alcohol polivinílico. Las

micropartículas de la invención incluyen, por ejemplo, menos de 2%, por ejemplo menos del 1 o 2.%, preferiblemente menos de 0,1% de heptano, especialmente menos de 0.01% o 0.005% de heptano.

5 Las micropartículas de esta invención pueden tener, por ejemplo, un intervalo de tamaño de aproximadamente 1 a 250, preferiblemente 10 a 200, especialmente de 10 a 130 micras de diámetro. Los diámetros medios pueden ser, por ejemplo, de 30 a 100 micras, por ejemplo, de 30 a 90 micras, por ejemplo, 80 a 100 micras.

La distribución del tamaño de las micropartículas de la invención tiene preferiblemente al menos una de las siguientes características medias de diámetro:

99% o más, más pequeñas que 130 micras

90% o más, más pequeñas que 90 micras

10 80% o más, más pequeñas que 70 micras

95% o más de más de 10 micras

con base en la distribución de tamaño promedio, medida por métodos de dispersión de luz convencionales. Se prefiere tener una amplia distribución de tamaño de las micropartículas en la invención.

Las micropartículas de la invención pueden presentar una superficie desde lisa a áspera.

15 Se prefiere tener una superficie lisa en las micropartículas de la invención. La suavidad se puede determinar de manera convencional, por ejemplo, por determinación visual por microscopía electrónica.

Las micropartículas de la presente invención están constituidas generalmente de partículas de una forma esférica, aunque las micropartículas pueden ser de forma irregular.

20 Preferiblemente, el área de la superficie varía en aproximadamente un 5% del área correspondiente a la superficie de la esfera.

Adicionalmente la uniformidad de contenido de una dosis unitaria es excelente. Las dosis unitarias se pueden producir con una variación de aproximadamente 85 a aproximadamente 115%, por ejemplo de aproximadamente 90 a aproximadamente 110%, o de aproximadamente 95 a aproximadamente 105%, de la dosis teórica.

25 Preferiblemente, las micropartículas de la invención son densas en lugar de porosas. La porosidad se puede determinar de manera convencional, por ejemplo, por determinación visual con adsorción de nitrógeno por el método BET/Hg-porosimetría o microscopía electrónica, por ejemplo, observando el diámetro y la extensión de los canales en un corte de micropartícula.

Preferiblemente, las micropartículas de la invención contienen menos de 4%, especialmente menos de 3% y, preferentemente, productos de degradación total de octreotida menos de 2%.

30 Preferiblemente, las micropartículas de la invención contienen menos de 4%, especialmente menos de 3% y, preferiblemente menos de 2% del total de productos de degradación de octreotida

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende micropartículas de la invención.

35 La composición farmacéutica puede estar en el estado seco. Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene un vehículo para facilitar la reconstitución. En una realización, el vehículo comprende preferiblemente de forma aproximada 1% a 40% de la composición farmacéutica. En otra realización de la invención, las micropartículas de la invención pueden comprender desde aproximadamente al menos 90% de la composición farmacéutica.

40 Un vehículo para facilitar la reconstitución puede ser proporcionado junto con la composición farmacéutica. El vehículo para la reconstitución puede ser proporcionado, por ejemplo, en un vial o ampolla separados o en una cámara separada de una jeringa de doble cámara, por ejemplo, una jeringa de dos cámaras que consta de un compartimento que contiene las micropartículas y opcionalmente un agente isotonzante, y opcionalmente un agente surfactante y, opcionalmente, un agente que aumenta la viscosidad, por ejemplo revestido sobre las micropartículas o presente como una capa en el compartimento que contiene las micropartículas y un compartimento que contiene el vehículo o una fase acuosa, por ejemplo, agua para inyección, una solución reguladora, por ejemplo, una solución amortiguadora de fosfato de baja molaridad a pH fisiológico, si todos los excipientes del vehículo ya están en la

45

cámara junto con las micropartículas, para la suspensión de las micropartículas.

Las micropartículas de la invención son hidrófobas. Cuando se usa agua como vehículo, las micropartículas de la invención no se resuspenden y van a flotar en la parte superior de la fase acuosa. Por lo tanto el problema es encontrar un vehículo para suspender las micropartículas de la invención e inyectarlas adecuadamente.

- 5 Para mejorar la humectabilidad de las micropartículas de la invención, puede incluirse en el vehículo un agente humectante para mejorar la capacidad de las micropartículas de la invención para ser suspendidas en un medio acuoso. Sin embargo, mediante el aumento de su humectabilidad, las micropartículas tienen luego el inconveniente de que sedimentan.

10 El vehículo puede contener excipientes, por ejemplo, un agente que aumenta la viscosidad y/o un agente humectante. Un vehículo de suspensión puede comprometer el incremento de la viscosidad y/o un agente humectante como se ha mencionado anteriormente y adicionalmente agua. Un agente anti-aglomerante adecuado incluye manitol. El manitol también puede servir como un agente isotonzante adecuado. Si se desea, la composición farmacéutica en estado seco puede comprender un agente antiaglomerante tal como el manitol. Preferiblemente, este está presente en aproximadamente 2 a 10%, por ejemplo aproximadamente 2-5%, por ejemplo 4% en peso/peso de las micropartículas en el estado seco de la composición farmacéutica.

15 La concentración total del agente isotonzante corresponde a la concentración del agente isotonzante cuando las microesferas están en suspensión en el vehículo. La concentración total de agente isotonzante puede ser de 1 a 50 mg/ml, por ejemplo, 4 a 10 mg/ml, por ejemplo, 5 a 8 mg/ml, por ejemplo, 6 mg/ml. Un agente antiaglomerante puede ser utilizado en la composición farmacéutica, es decir, el agente anti-aglomerante puede estar presente en estado seco con las microesferas o puede estar presente en la superficie de las microesferas. Si el agente aglomerante puede ser utilizado como un agente isotonzante, entonces la concentración de dicho agente isotonzante en el vehículo se calcula de tal forma que la concentración total de agente isotonzante/antiaglomerante en el vehículo con las micropartículas en suspensión en dicho vehículo puede estar en el intervalo de 1 a 50 mg/ml, por ejemplo, de 4 a 10 mg/ml, por ejemplo, de 5 a 8 mg/ml, por ejemplo, 6 mg/ml.

25 Un agente adecuado que aumenta la viscosidad incluye carboximetil celulosa sódica, en adelante denominado como CMC. La CMC tiene una baja viscosidad. Las realizaciones pueden ser como las descritas anteriormente. Típicamente, la CMC tiene alto peso molecular. La viscosidad puede ser de aproximadamente 1 a 30 mPa·s, por ejemplo de 10 a aproximadamente 15 mPa·s cuando se mide como un 1% (p/v) de solución acuosa a 25°C en un viscosímetro Brookfield LVT con un husillo de 1 a 60 rpm. Convenientemente, el grado de sustitución de la CMC es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1.45, por ejemplo, de aproximadamente 1.15 a aproximadamente 1.45. Típicamente, el contenido de sodio de la CMC es de aproximadamente 5 a aproximadamente 12%, por ejemplo aproximadamente 10.5% a aproximadamente 12%. La CMC puede estar presente en este en aproximadamente 0.1 a 1%, por ejemplo 0.5% p/v de la composición de vehículo. Dicho agente aumentador de la viscosidad adecuado puede estar presente en una concentración de 1 a 30 mg/ml en el vehículo, por ejemplo, 7 mg/ml, 10 mg/ml.

Preferiblemente, está presente un agente humectante. Tales agentes humectantes incluyen preferiblemente surfactantes no iónicos.

a) Los poloxámeros también son conocidos como bloques de copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno. Preferiblemente, los poloxámeros de la invención son sólidos.

40 En una realización, el peso molecular es de aproximadamente 2000 a aproximadamente 8000 daltons. El grado de polimerización del resto de etileno es típicamente 80 a aproximadamente 110 unidades. El grado de polimerización de la fracción de propileno es típicamente 20 a aproximadamente 60 unidades. Ejemplos de tales compuestos adecuados para uso de acuerdo con la presente invención son los conocidos y comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo el nombre comercial Pluronic F 68 disponible de BASF Alemania. Pluronic F 68 puede estar presente en la composición de vehículo en una concentración de 0.1 mg/ml a 5 mg/ml.

b) Los ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno por ejemplo ésteres de mono- y trilaurilo, palmitilo, estearilo y oleilo por ejemplo del tipo conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial TWEEN

20 Polioxietileno 20 sorbitán monolaurato

40 Polioxietileno 20 sorbitán monopalmítico

50 60 Polioxietileno 20 sorbitán monoestearato

80 Polioxietileno 20 sorbitán monooleato

65 Polioxietileno 20 sorbitán triestearato

85 Polioxietilen 20 sorbitán triooleato

21 Polioxietilen 4 sorbitán monolauratoJ

61 Polioxietilen 4 sorbitán monoestearato

81 Polioxietilen 5 sorbitán monooleato

5 Productos especialmente preferidos de esta clase de uso en las composiciones farmacéuticas de la invención son los productos anteriores TWEEN 20, Tween 40 y Tween 80. Tales agentes humectantes están presentes preferentemente en aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% p/v, por ejemplo, 0.1% p/v de la composición farmacéutica. Dichos agentes humectantes pueden estar presentes en aproximadamente de 0,01 a 5 mg/ml del vehículo, por ejemplo, 2 mg/ml.

10 La composición farmacéutica puede almacenarse en condiciones asépticas, por ejemplo, en un vial. Todas las etapas se efectúan convenientemente en condiciones estériles utilizando material estéril, por ejemplo, producido utilizando filtros estériles. Las micropartículas de la presente invención pueden almacenarse en forma de un polvo. Si se desea, una composición farmacéutica seca y un vehículo medio acuoso para la reconstitución, puede ser alojada por separado en una jeringa de doble cámara. Para la administración como la inyección de las micropartículas se suspenden en un vehículo para suspensión adecuado, por ejemplo, antes de la administración al paciente.

La cantidad de vehículo líquido de la suspensión es preferiblemente de aproximadamente 0.5 a 5 ml, por ejemplo 1 a 5 ml, por ejemplo, 1 ml por dosis, 2 ml por dosis. El líquido puede ser mezclado con la composición farmacéutica seca justo antes de la administración.

20 El vehículo de acuerdo con la presente invención comprende un agente humectante en una concentración de 0.1 mg/ml a 5 mg/ml y/o un agente que aumenta la viscosidad presente en una concentración de 1 a 30 mg/ml y

En el aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende octreotida acetato, micropartículas del polímero poli(láctido-glicólido) mezclado o en asociación con un surfactante no iónico (en lo sucesivo estas composiciones también se denominan composiciones de la invención).

25 Los excipientes divulgados en la literatura, como por ejemplo en los componentes de las composiciones de la invención que pueden estar descritos en Fiedler, H.P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4ª edición revisada y ampliada (1996) Alemania y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Editado por AH Kibbe, American Pharmaceutical Association, tercera edición (2000), así como los folletos del fabricante, se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por inyección intraglúteos, intramuscular o subcutánea. Las composiciones farmacéuticas de la invención administradas por inyección proporcionan un tratamiento efectivo de enfermedades durante un período prolongado, por ejemplo, de 2 semanas a 6 meses, por ejemplo, más de 2 semanas a 8 semanas, por ejemplo, más de 2 a 6 semanas. Las micropartículas permiten la liberación controlada de octreotida por difusión y por lo tanto se obtienen niveles de estado de equilibrio del medicamento durante el periodo extendido.

Las micropartículas de la invención se pueden usar para las mismas indicaciones como las micropartículas conocidas de octreotida acetato.

40 La dosis exacta de octreotida dependerá de una serie de factores, incluyendo la condición que se va a tratar, la gravedad de la condición que se va a tratar, el peso del sujeto y la duración de la terapia.

La dosis exacta de micropartículas de la invención utilizada dependerá de una serie de factores, incluyendo la velocidad de liberación de la octreotida y la duración deseada del tratamiento.

45 Las cantidades se pueden determinar usando animales y pruebas clínicas estándar, por ejemplo, las pruebas de biodisponibilidad utilizando conejos, utilizando SANDOSTATIN LAR como estándar. Los niveles de octreotida se pueden determinar usando métodos convencionales, por ejemplo, cromatografía de gases o cromatografía líquida de alta resolución. Típicamente para Sandostatín LAR en seres humanos se ve una liberación inicial del medicamento, disminuyendo a su punto más bajo en los días siguientes, seguido de una fase de plana durante 2 a 3 semanas después de la inyección. Por ejemplo a la dosis de 20 mg de octreotida pueden alcanzarse concentraciones séricas máximas de aproximadamente 800 ng/l desde el día 21 y dura 4 semanas.

Si se desea pueden ser utilizados ensayos in vitro convencionales. En una de tales pruebas se observa un perfil de liberación continua de la SANDOSTATIN LAR en solución amortiguadora de acetato pH 4 a 0,1 mM. Preferiblemente se utiliza agua pura. Las características de liberación de la octreotida pueden ser cualquiera de las siguientes:

No más del 1,5% de la dosis de octreotida en una hora, por ejemplo, al menos 0,2%

5 No más del 4% de la dosis de octreotida en 4 horas; o

No más del 7% de la dosis de octreotida en 24 horas.

Se prefiere el uso de la administración única de las micropartículas de la invención durante 30 días. octreotida.

10 Convenientemente, la carga de octreotida en las micropartículas de la invención es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50%, por ejemplo 1 a aproximadamente 50%, por ejemplo 1-7%, por ejemplo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7%, típicamente de 4 a 6%, por ejemplo 5%.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad tratable con octreotida, por ejemplo, acromegalia.

La presente descripción también se refiere a:

15 a) El uso de la octreotida para la fabricación de micropartículas o composiciones farmacéuticas de la invención que se van a administrar a un paciente para el tratamiento de una enfermedad tratable por la octreotida, por ejemplo acromegalia.

b) Un método de administración de la octreotida, por ejemplo, para el tratamiento de acromegalia, comprendiendo dicho método la administración a un paciente en necesidad de micropartículas de terapia de octreotida o una composición farmacéutica de octreotida de la invención.

20 A continuación se presenta una descripción a modo de ejemplo solamente de formulaciones de liberación prolongada de esta invención.

Ejemplo 1: Micropartículas

25 Etapa a): Aproximadamente 2,5 g del polímero poli(láctido-glicólido) se disuelven en 25 g de cloruro de metileno para preparar una solución de polímero de 9% en peso. Después de que el polímero se disuelve por completo, se agregan 188 mg de acetato de octreotida [principio activo] en 3,7 g de metanol y se llevan hasta disolución..

30 Etapa b): Esta solución del polímero/ fármaco se vierte entonces en un recipiente de 1-L que contiene 400 g de 5,0 en peso. % de alcohol polivinílico (PVA). El PVA se agita hasta aproximadamente 750 rpm por un impulsor de 2,5 pulgadas (por ejemplo TEFLON accionado por un motor de velocidad Fisher Stedi). El PVA es también saturado con 7 ml de cloruro de metileno antes de la adición de la solución de polímero/fármaco. La emulsión resultante se deja en agitación durante 7 min.

Etapa c): El contenido del recipiente se transfiere todo a la vez a 12.0 litros de agua desionizada en agitación. Las micropartículas se agitan en el agua desionizada durante aproximadamente 30 min y luego se recogen sobre tamices con malla de acero inoxidable de 45 µm y una malla de acero de 212 µm dispuestos en serie. Las micropartículas se lavan con agua desionizada adicional y se dejaron secar al aire.

35 Las micropartículas de la invención obtenidos tienen las características descritas anteriormente.

Ejemplo 2: Composición del vehículo

Las micropartículas del ejemplo 1 se mezclan con manitol y se llenan asépticamente en una jeringa de doble cámara (TCS) que consiste en un compartimiento que contiene las micropartículas y el manitol y un compartimiento que contiene el vehículo para la suspensión de las micropartículas.

40 Composición del vehículo:

	mg/ml	mg/ml
Pluronic F68	2.0	2.0
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 7LFD)	10.0	10.0
Manitol	6.0	12.0

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de micropartículas de octreotida acetato que comprende las etapas de:
- 5 a) mezclar la octreotida acetato en metanol con cloruro de metileno que contiene un poli(láctido-coglicólido) lineal disuelto para formar una solución; y
- b) emulsionar dicha solución con el medio de extracción, en donde dicho medio de extracción es agua o una solución amortiguadora acuosa con un estabilizante;
- 10 c) inmediatamente después de la formación de la emulsión, añadir toda la dicha emulsión de una vez a una cantidad efectiva de un medio de extracción para extraer el metileno para formar dichas micropartículas, en donde dicho medio de extracción es agua o una fase acuosa; y
- 15 d) recoger y secar las micropartículas, por ejemplo, por liofilización o secado bajo vacío.
2. Un proceso para la producción de micropartículas de octreotida acetato que comprende las etapas de:
- 20 a) mezclar octreotida acetato en metanol con cloruro de metileno que contiene un poli(láctido-coglicólido) lineal disuelto para formar una solución; y
- b) mezclar dicha solución con alta tensión de cizallamiento con una cantidad adecuada del medio de extracción en la proporción de 1 volumen de dicha solución de la etapa a) con 10 a un máximo de 50 volúmenes de medio de extracción, en donde dicho medio de extracción es una fase acuosa;
- 25 c) endurecer las micropartículas por evaporación del solvente bajo agitación; y
- d) lavar, recolectar y secar de las micropartículas.
- 30 3. El proceso de la reivindicación 1 o 2 en donde el proceso o medio de extracción comprende un agente estabilizante.
4. El proceso de la reivindicación 3, en donde el agente estabilizante es alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, o carboximetilcelulosa sódica (NaCMC).
5. El proceso de la reivindicación 3, en donde el agente estabilizante es alcohol polivinílico.
- 35 6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el agente estabilizante en el proceso o el medio de extracción va desde 0.01% hasta aproximadamente 20% p/v.
7. El proceso de la reivindicación 6, en donde el agente estabilizante en el proceso o el medio de extracción va desde 0.025 hasta aproximadamente de 1% p/v.
- 40 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde el medio de extracción es saturado con cloruro de metileno.