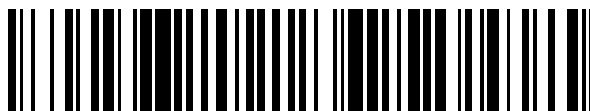


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 614**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2009 PCT/EP2009/067049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2010 WO10079047**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2009 E 09799316 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2376070**

54 Título: **Formulación de depósito de octreotida con tasas de liberación constantemente altas**

30 Prioridad:

15.12.2008 EP 08171712

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

21.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AHLHEIM, MARKUS y
PETERSEN, HOLGER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 602 614 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

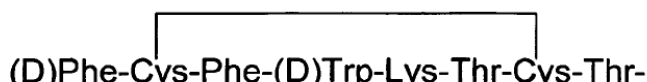
Formulación de depósito de octreotida con tasas de liberación constantemente altas

La presente invención se refiere a formulaciones de liberación sostenida, las cuales comprenden, como ingrediente activo, octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ciertos polímeros lineales de poli-láctido-co-glicólido (PLGAs).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se indican, entre otras cosas, para la terapia de mantenimiento a largo plazo en los pacientes acromegálicos, y el tratamiento de diarrea grave y deposición repentina asociada con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales vasoactivos (tumores de vipoma).

Los fármacos peptídicos se administran usualmente sistémicamente, por ejemplo, parenteralmente. Sin embargo, la administración parenteral puede ser dolorosa y puede provocar malestar, en especial para las administraciones diarias repetidas. Con el objeto de minimizar el número de inyecciones a un paciente, la sustancia de fármaco se administra convenientemente como una formulación de depósito. Un inconveniente común con las formulaciones de depósito inyectables es la fluctuación en los niveles en plasma, tales como los niveles pico altos, junto con los niveles en plasma cerca de cero durante todo el período de liberación.

La presente invención proporciona ahora una formulación de depósito mejorada proporcionando un nivel de exposición constantemente alto. Adicionalmente, la formulación de depósito de la presente invención alcanza el nivel de exposición rápidamente, es decir, tiene solamente una fase de retardo corta o ninguna fase de retardo. Las formulaciones de depósito de la presente invención comprenden, como ingrediente activo (sustancia de fármaco), octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La octreotida es un análogo de somatostatina que tiene la siguiente fórmula:



El ingrediente activo puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable de octreotida, tal como una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico, un ácido polimérico o un ácido orgánico, por ejemplo, con ácido dorhídrico, 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 agregan 1 ó 2 equivalentes de ácido. Se prefiere la mono-sal de pamoato de octreotida.

Para controlar suficientemente los niveles de hGH e IGF-1 de los pacientes con acromegalia, se requiere un nivel constante de octreotida en plasma de tan alto como cuando menos 1.5 ng/ml, 1.8 ng/ml, o 2 ng/ml, para controlar suficientemente la enfermedad (concentración terapéutica objetivo en plasma). El desarrollo de una formulación de depósito de PLGA que pueda alcanzar constantemente estos altos niveles en plasma durante un período de tiempo prolongado, ha probado ser muy desafiante. Hasta ahora, ninguna de las formulaciones de depósito de octreotida descritas es capaz de alcanzar el nivel objetivo en plasma con una dosificación de 12 mg/kg de peso corporal en conejos (conejos blancos Nueva Zelanda machos (HsdI: NZW), de 3 kg \pm 20 % al llegar (Harlan Netherlands)) durante un tiempo prolongado de más de 50 días. Las formulaciones de liberación sostenida, las cuales comprenden, como ingrediente activo, octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y polímeros de poli-láctido-co-glicólido (PLGAs) se han descrito, por ejemplo, en la GB2265311 o la WO2007/071395. Sin embargo, las formulaciones de la técnica anterior muestran ya sea fases largas de niveles bajos ("fases de retardo") como el Lote 1-2 descrito en la Figura 1 y/o entre la liberación controlada por difusión y la liberación controlada por erosión ("valle") como los Lotes 1-2 y 1-3 descritos en la Figura 1. Técnica anterior relevante adicional incluye la WO.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado, de acuerdo con la presente invención, que las formulaciones que comprenden dos polímeros lineales de PLGA diferentes que tienen una proporción de comonomero de láctido:glicólido (L:G) de 75:25 y diferentes viscosidades, proporcionan un perfil de liberación favorable, en particular con respecto a la fase de retardo o al valle. Se ha encontrado que las formulaciones de la presente invención son capaces de proporcionar altos niveles de octreotida sostenidos en plasma de cuando menos 1.5 ng/ml, 1.8 ng/ml, o

2 ng/ml durante un período de tiempo prolongado, tal como, por ejemplo, de cuando menos 50 días. El perfil de liberación favorable durante un tiempo prolongado, por consiguiente, es particularmente adecuado para una formulación de liberación sostenida que se puede aplicar durante un tiempo más largo que la formulación de liberación sostenida de octreotida actualmente comercializada, también conocida como Sandostatin® LAR®, la cual se administra cada 28 días.

En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación de depósito de octreotida compuesta de una mezcla de dos polímeros de PLGA diferentes, ambos de una proporción de L:G de 75:25 pero de diferentes viscosidades inherentes. Los diferentes polímeros de preferencia tienen diferentes grupos de extremo, por ejemplo, un éster y un grupo de extremo de carboxilo. La formulación muestra una exposición constantemente alta durante cuando menos 50 días, de preferencia durante cuando menos aproximadamente 2 meses, en conejos, después de la inyección intramuscular (i.m.). Adicionalmente, las formulaciones de depósito de la presente invención muestran una fase de retardo corta hasta que se alcance el nivel terapéutico objetivo. Para una sola inyección, una fase de retardo típica de entre la ráfaga inicial y el alcance de la concentración terapéutica objetivo en plasma de una formulación de la presente invención, es menor de 12 días, por ejemplo, de entre 4 y 12 días, o de entre 6 y 10 días.

La distribución de tamaños de partículas de la sustancia de fármaco tiene influencia sobre el perfil de liberación del fármaco a partir de la forma de depósito. La sustancia de fármaco que se utiliza para preparar la formulación de depósito es cristalina o está en la forma de un polvo amorfo. Se prefiere un polvo amorfo que tenga un tamaño de partículas de aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 15 micras (99 % > 0.1 micras, 99 % < 15 micras), de preferencia desde 1 hasta menos de aproximadamente 10 micras (90 % > 1 micra, 90 % < 10 micras). La sustancia de fármaco de preferencia se somete a un proceso de micronización para presentar la distribución de tamaños de partículas requerida.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica de liberación sostenida (depósito), la cual comprende, como ingrediente activo, octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, incorporada en una matriz de poli-(láctido- ω -glicólido)s (PLGAs), por ejemplo, en la forma de micropartículas, implantes o formulaciones semi-sólidas.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención permite tener una liberación sostenida del ingrediente activo en un paciente que lo necesite (de preferencia un ser humano) durante un período de cuando menos 45 días, de cuando menos 50 días, de cuando menos 60 días, de cuando menos 75 días o de cuando menos 90 días. La composición farmacéutica de la presente invención permite tener una liberación sostenida del ingrediente activo de entre 60 y 120 días. Durante la liberación del ingrediente activo, los niveles de octreotida en plasma están dentro del intervalo terapéutico. Se entiende que la dosis exacta de octreotida dependerá de un número de factores, incluyendo la condición que se vaya a tratar, la gravedad de la condición que se vaya a tratar, el peso del sujeto, y la duración de la terapia. El perfil de liberación favorable de la presente invención permite tener intervalos de administración más largos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, comparándose con las formulaciones de la técnica anterior. Hasta ahora, no se ha aprobado ninguna formulación de depósito de octreotida con intervalos de dosificación más largos que cada 28 días para terapia. Ahora, las formulaciones de depósito de la presente invención, debido a su perfil de liberación favorable, son adecuadas para su administración una vez cada 2 meses (por ejemplo, cada 8 semanas o cada 60 días) hasta una vez cada 4 meses (por ejemplo, cada 16 semanas o cada 120 días). En una realización preferida, la formulación de depósito de la presente invención se administra una vez cada 3 meses (por ejemplo, cada 12 semanas o cada 90 días).

De una manera sorprendente, se pueden reducir de una manera significativa las fluctuaciones en los niveles en plasma utilizando una combinación adecuada de dos PLGAs lineales diferentes en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

La sustancia de fármaco se incorpora en una matriz polimérica biodegradable que consiste en dos diferentes polímeros lineales de poli-láctido-co-glicólido (PLGAs). Los PLGAs tienen una proporción de monómero de láctido-glicólido de 75:25.

Los PLGAs de acuerdo con la presente invención tienen un peso molecular (Mw) en el intervalo de 1,000 a 500,000 Da, de preferencia de 5,000 a 100,000 Da. La arquitectura de los polímeros es lineal.

La viscosidad inherente (IV) de los PLGAs de acuerdo con la presente invención está debajo de 0.9 dl/g en CHCl₃, de preferencia debajo de 0.8 dl/g, de preferencia debajo de 0.6 dl/g, más preferiblemente es de entre 0.1 dl/g y 0.5 dl/g en CHCl₃. Las viscosidades inherentes se pueden medir mediante los métodos convencionales de medición de

tiempo de flujo, como se describe, por ejemplo, en "Pharmacopée Européenne" (*Farmacopea Europea*), 1997, páginas 17-18 (método de tubo capilar). A menos que se informe de otra manera, estas viscosidades se han medido a 25°C en una concentración del 0.1 % en CHCl₃.

5 Los grupos de extremo de los PLGAs de acuerdo con la presente invención pueden ser, pero no se limitan a, hidroxilo, carboxilo, éster, o similares.

El contenido de sustancia de fármaco en la formulación de depósito (la carga) está en un intervalo del 1 % al 30 %, preferiblemente del 10 % al 25 %, y de una manera muy preferible, del 15 % al 20 %. La carga se define como la proporción en peso de la sustancia de fármaco como la base libre a la masa total de la formulación de PLGA.

10 Los polímeros adecuados son comúnmente conocidos, pero no se limitan a aquéllos que están comercialmente disponibles como RESOMER® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Alemania, LACTEL® de Durect Corp., Pelham, AL, EUA, MEDISORB® de Lakeshore, Inc., Cambridge, MA, EUA, PURASORB® de PURAC Biochem BV, Gorinchem, Holanda. En los polímeros particularmente preferidos de la presente invención son Resomer® RG 752 H y Resomer® RG 753 S.

15 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede elaborar asépticamente o no asépticamente, y se puede esterilizar terminalmente mediante irradiación gamma. Se prefiere la esterilización terminal mediante irradiación gamma, que da como resultado un producto con la garantía de esterilidad más alta posible.

20 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede contener uno o más excipientes farmacéuticos que modulen el comportamiento de liberación en una cantidad del 0.1 % al 50 %. Los ejemplos de estos agentes son: poli-alcohol vinílico, polivinil-pirrolidona, carboxi-metil-celulosa de sodio (CMC-Na), dextrina, polietilenglicol, surfactantes adecuados, tales como poloxámeros, también conocido como poli-(oxi-etileno-bloque-oxi-propileno), ésteres de ácidos grasos de sorbitán de poli-(oxietileno) conocidos y comercialmente disponibles bajo el nombre comercial TWEEN® (por ejemplo, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Tween 65 Tween 85, Tween 21, Tween 61, Tween 81), ésteres de ácidos grasos de sorbitán, por ejemplo, del tipo conocido y
25 comercialmente disponible bajo el nombre comercial SPAN, lecitinas, sales inorgánicas, tales como carbonato de zinc, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, o protamina, por ejemplo, protamina humana o protamina de salmón, o polímeros naturales o sintéticos portadores de residuos de amina, tales como poli-lisina.

30 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser una mezcla de depósito o una mezcla polimérica de diferentes polímeros en términos de composiciones, peso molecular y/o arquitecturas poliméricas. Una mezcla polimérica se define en la presente como una solución o suspensión sólida de dos diferentes polímeros lineales en un implante o micropartícula. Una mezcla de depósitos, en contraste, se define en la presente como una mezcla de dos implantes o micropartículas o formulaciones semi-sólidas de tipo de depósito de diferente composición con uno o más PLGAs en cada depósito. Se prefiere una composición farmacéutica en donde los dos PLGAs estén presentes como una mezcla polimérica.

35 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede estar en la forma de implantes, semi-sólidos (geles), soluciones o suspensiones líquidas que se solidifiquen *in situ* una vez que se inyecten, o micropartículas. Se prefieren las micropartículas. La preparación de micropartículas que comprenden octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se conoce y se da a conocer, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US5,445,832 o US5,538,739.

40 La siguiente parte de la invención se enfoca en micropartículas poliméricas, aunque las descripciones son aplicables para implantes, semi-sólidos y líquidos también.

45 Las micropartículas de acuerdo con la presente invención pueden tener un diámetro desde unas cuantas submicras hasta unos cuantos milímetros, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 micras a aproximadamente 2 milímetros, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 500 micras. Para las micropartículas farmacéuticas, se prefieren diámetros de cuando mucho aproximadamente 250 micras, por ejemplo, de 10 a 200 micras, de preferencia de 10 a 130 micras, más preferiblemente de 10 a 90 micras.

Las micropartículas de acuerdo con la presente invención se pueden mezclar o recubrir con un agente contra la aglomeración, o se pueden recubrir con una capa de un agente contra la aglomeración, por ejemplo, en una jeringa o frasco previamente llenado. Los agentes contra la aglomeración adecuados incluyen, por ejemplo, manitol,

glucosa, dextrosa, sacarosa, cloruro de sodio, o polímeros solubles en agua, tales como poli-alcohol vinílico, polivinil-pirrolidona o polietilenglicol, por ejemplo, con las propiedades descritas anteriormente.

El proceso de elaboración para la formulación de depósito de la presente invención se describe con detalle para micropartículas:

5 Las micropartículas se pueden elaborar mediante varios procesos conocidos en la materia, por ejemplo, coacervación o separación de fases, secado por aspersión, métodos de emulsión/ suspensión de agua en aceite (W/O) o de agua en aceite en agua (W/O/W) o de sólidos en aceite en agua (S/O/W), seguidos por extracción de solvente o evaporación de solvente. El método de emulsión/suspensión es un proceso preferido, el cual comprende los siguientes pasos:

10 (i) preparación de una fase orgánica interna, la cual comprende:

(ia) disolver el polímero o los polímeros en un solvente o mezcla de solventes orgánicos adecuados; opcionalmente disolver/dispersar aditivos adecuados;

(ib) disolver / suspender / emulsionar la sustancia de fármaco en la solución polimérica obtenida en el paso (ia);

15 (ii) preparación de una fase acuosa externa que contiene estabilizantes y opcionalmente, pero de preferencia, sales reguladoras;

(iii) mezcla de la fase orgánica interna con la fase acuosa externa, por ejemplo, con un dispositivo creador de altas fuerzas cortantes, por ejemplo, con una mezcladora de rotor-estator (turbina) o una mezcladora estática, para formar una emulsión; y

20 (iv) endurecer las micropartículas mediante evaporación del solvente o extracción del solvente, lavar las micropartículas, por ejemplo, con agua, recolectar y secar las micropartículas, por ejemplo, secar por congelación o secar al vacío, y tamizar las micropartículas a través de 140 μm .

Solventes orgánicos adecuados para los polímeros incluyen, por ejemplo, acetato de etilo, acetona, THF, acetonitrilo, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo o hexafluoro-isopropanol.

25 Ejemplos adecuados de un estabilizante para el paso (iib) incluyen poli-(alcohol vinílico) (PVA), en una cantidad del 0.1 al 5 %, hidroxietil celulosa (HEC) y/o hidroxipropil celulosa (HPC), en una cantidad total del 0.01 al 5 %, poli-(vinil pirrolidona), gelatina, de preferencia gelatina porcina o de pescado.

30 La composición en micropartículas seca se puede esterilizar teminalmente mediante irradiación gamma (esterilización excesiva), opcionalmente a granel o después de llenarse en el recipiente final, que de como resultado la garantía de esterilidad más alta posible. De una manera alternativa, las micropartículas esterilizadas a granel se pueden volver a suspender en un vehículo adecuado, y se rellenan como una suspensión en un dispositivo adecuado, tal como una jeringa de doble cámara con el subsiguiente secado por congelación.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que contiene micropartículas también puede contener un vehículo con el objeto de facilitar la reconstitución.

35 Antes de la administración, las micropartículas se suspenden en un vehículo adecuado para inyección. De preferencia, dicho vehículo es a base de agua que contiene excipientes farmacéuticos, tales como manitol, cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, sacarosa o glicerinas, surfactantes no iónicos (por ejemplo, poloxámeros), ésteres de ácidos grasos de sorbitán de poli-(oxietileno), carboxi-metil-celulosa de sodio (CMC-Na), sorbitol, poli-(vinil-pirrolidona), o monoestearato de aluminio, con el objeto de asegurar la isotonicidad y para mejorar la humectabilidad y las propiedades de sedimentación de las micropartículas. Puede haber agentes humectantes y mejoradores de la viscosidad presentes en una cantidad del 0.01 al 1 %; los agentes de isotonicidad se agregan en una cantidad adecuada para asegurar una suspensión isotónica inyectable.

40

45 La invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, entre otras cosas, para la terapia de mantenimiento a largo plazo en los pacientes acromegálicos, y para el tratamiento de diarrea grave y deposición repentina asociada con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales vasoactivos (tumores de vipoma).

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

5 La invención proporciona además un kit que comprende la formulación de depósito en un frasco, opcionalmente equipado con un conjunto de transferencia, junto con un vehículo a base de agua en una ampolla, frasco o jeringa previamente llenada, o como micropartículas y el vehículo separado en una jeringa de doble cámara.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los ejemplos 1-1, 1-2 y 1-3 (variantes de formulación C, B, A, y en comparación). Octreótida concentrada en suero a través del tiempo después de una dosificación intramuscular (i.m.) de 12 mg/kg en conejos. Promedio y Desviación Estándar (SD) de 4 animales.

10 Parte Experimental

Ejemplo 1: Preparación de micropartículas

15 Se disuelve una cantidad apropiada de los polímeros de PLGA en una cantidad apropiada de diclorometano, para dar una concentración de polímero apropiada, como se menciona en la columna de "Concentrado de PLGA" en la Tabla 2. Se pesa una cantidad apropiada de la sustancia de fármaco en un vaso de precipitados de vidrio, y la solución polimérica se vierte sobre la sustancia de fármaco, de tal manera que las micropartículas resultantes tienen una carga de fármaco como se menciona en la columna de "Carga de Fármaco".

20 Por ejemplo, para las micropartículas con una carga de fármaco del 20 % y una concentración de polímero del 20 %, los números son como los siguientes: 3.547 g de los polímeros de PLGA se disuelven en 17.7 ml de diclorometano, para dar una solución polimérica al 20 % (peso/volumen). 1.453 g de pamoato de octreotida con un contenido de péptido libre del 68.8 % (correspondiente a 1.00 g = base libre de octreotida al 20 %) se pesan en un vaso de precipitados de vidrio, y la solución polimérica se vierte sobre la sustancia de fármaco.

La suspensión se homogeneiza con una mezcladora de rotor-estator Ultra-Turrax con 20,000 revoluciones por minuto durante 1 minuto bajo enfriamiento con una mezcla de hielo/agua. Esta suspensión es referida como una suspensión S/O.

25 10.00 g de poli-alcohol vinílico PVA 18-88, 3.62 g de KH_2PO_4 y 15.14 g de Na_2HPO_4 se disuelven en 2.00 L de agua desionizada, para formar una solución de poli-(alcohol vinílico) PVA 18-88 al 0.5 %, regulada a un pH de 7.4.

30 La suspensión S/O se mezcla con la solución de poli-(alcohol vinílico) PVA 18-88 al 0.5 % mediante el bombeo de la suspensión S/O con la ayuda de una bomba de tubo flexible (tubo Perpex, Vítón) a una velocidad de 10 ml/minuto en una turbina y mediante el bombeo de la solución acuosa con una bomba de engranes (Ismatec MV-Z/B con cabeza de bombeo P140), a una velocidad de 200 mililitros/minuto en la misma turbina. Las dos soluciones se mezclan en la turbina como se describe en la Tabla 2. La emulsión S/O/W homogeneizada se recolecta en un vaso de precipitados de vidrio de 2 L, el cual se llena previamente con 200 ml de la solución regulada de poli-(alcohol vinílico) (PVA).

35 La emulsión S/O/W entonces se calienta hasta 45°C en 5 horas. La temperatura de 45°C se sostiene durante 2 horas adicionales, antes de enfriar el lote hasta la temperatura ambiente nuevamente. Durante este proceso, el escape de diclorometano se remueve al vacío, y el lote se agita mediante un agitador de hélice de 4 aspas a 250 revoluciones por minuto.

40 Como un resultado, se forman micropartículas a partir de la emulsión S/O/W. Las micropartículas se recolectan mediante filtración (5 μm). Se lavan 5 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 rellenan bajo nitrógeno en frascos de vidrio. Preparadas de esta manera, las micropartículas se esterilizan mediante irradiación gamma con una dosis de 30 kGy.

El tamaño de partículas de las micropartículas se mide mediante difracción de luz de láser. Las micropartículas se vuelven a suspender en el alcohol blanco utilizando ultrasonido. La Tabla 2 da el diámetro x90 (el 90 % de todas las partículas son más pequeñas que este valor) después de 120 segundos de tratamiento con ultrasonido.

45 El ensayo de las micropartículas se determina mediante HPLC después de disolver las micropartículas con ultrasonido en una mezcla de 3:2 de acetonitrilo y metanol y una dilución adicional de 1:1 con un regulador de acetato de sodio (pH de 4). La solución se aclara de la materia en partículas residual mediante centrifugación.

Tabla 2

Ejemplo 1-1: micropartículas de pamoato de octreotida preparadas mediante la mezcla de dos PLGAs lineales (75:25). Ejemplos Comparativos 1-2 y 1-3: micropartículas de pamoato de octreotida preparadas mediante la mezcla de dos o tres PLGAs lineales.

Ej. Lote	Carga de fármaco (%)	Conc. De PLGA (%)	A	B	C	D	Vel. Turbina (rpm)	Tamaño partículas \times_{90} (μm)	Ensayo (%)
1-1 Var C	20	20		30	70	--	2800	60	18.4
1-2 Var B	20	20	33	--	34	33	3800	68.4	19.6
1-3 Var A	20	20	--	--	50	50	4500	58.6	18.6
A: PLGA 65:35 éster 0.6 dL/g (%) B: PLGA 75:25 ácido 0.2 dL/g (%) C: PLGA 75:25 éster 0.4 dL/g (%) D: PLGA 85:15 éster 0.6 dL/g (%)									

5

Ejemplo 2: Composiciones de vehículos A a G

Se disuelven CMC-Na, Manitol y Pluronic F68 en una cantidad como se da en la Tabla 3, en aproximadamente 15 ml de agua desionizada caliente a una temperatura de aproximadamente 90°C bajo fuerte agitación con un agitador magnético. La solución transparente resultante se enfría hasta 20°C y se rellena con agua desionizada hasta 20.0 ml.

10

Tabla 3

Vehículos adecuados para las micropartículas (las cantidades se dan en gramos).

	A	B	C	D	E	F	G
CMC-Na	0	0	0.05	0.14	0.28	0.35	0.40

	A	B	C	D	E	F	G
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

Ejemplo 3: Suspensión de micropartículas

180 mg de las micropartículas de los Ejemplos 1-1, 1-2 o 1-3 se suspenden en 1.0 ml de un vehículo de la composición D (Tabla 3) en frascos 6 R. Las suspensiones se homogeneizan mediante agitación durante aproximadamente 30 segundos manualmente. La suspensión reconstituida se puede inyectar sin problema utilizando una aguja de calibre 20.

Ejemplo 4: Liofilización de las micropartículas

180 miligramos de las micropartículas de los Ejemplos 1-1, 1-2 o 1-3 se reconstituyen en 1 ml de la composición de vehículo F (Tabla 3), se homogeneizan mediante agitación durante 1 a 12 horas, y entonces se secan por congelación en un liofilizador. La reconstitución de las micropartículas liofilizadas con 1 ml de agua pura (*aqua ad injectabilia*) dio como resultado una humectación rápida y buena de las micropartículas, las cuales se pueden inyectar sin problema utilizando una aguja de calibre 20.

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

Las micropartículas que contienen octreotida se suspenden en 1 ml de un vehículo acuoso adecuado, y la suspensión resultante se inyecta intramuscularmente (i.m.) en los conejos blancos Nueva Zelanda machos, en una dosis de 12 mg/kg. Por cada forma de dosificación (grupo de prueba) se utilizan 4 animales. Después de los períodos de tiempo definidos (indicados en la Tabla 4), se toman muestras de plasma, y se analizan para determinar la concentración de octreotida mediante radioinmunoensayo (RIA).

Tabla 4 Niveles en plasma, Ejemplo 1-1.

Tiempo [días] / No. de Sujetos	473	474	476	480	Prom. o intervalo#	SD
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.021	56.026	41.316	52.099	48.148	49.397	6.274
0.042	40.769	50.921	37.531	30.494	39.929	8.491
0.083	16.154	25.658	15.185	11.889	17.222	5.913
0.167	4.590	5.408	4.654	2.617	4.317	1.193
0.25	2.103	1.987	1.383	1.006	1.620	0.517

ES 2 602 614 T3

Tiempo [días] / No. de Sujetos	473	474	476	480	Prom. o intervalo#	SD
1	0.763	0.597	0.503	0.517	0.595	0.119
2	0.579	0.694	0.513	0.476	0.566	0.096
6	1.769	2.105	1.556	1.802	1.808	0.226
9	2.218	2.895	2.099	1.864	2.269	0.442
16	2.744	2.750	2.198	2.136	2.457	0.336
23	2.436	3.118	2.185	2.049	2.447	0.475
30	2.192	2.579	1.741	2.173	2.171	0.342
37	2.564	3.526	2.049	2.605	2.686	0.614
44	1.731	3.053	1.667	2.420	2.218	0.653
51	2.589	2.355	1.259	2.914	2.279	0.718
58	2.128	1.842	1.104	2.975	2.012	0.773
65	1.206	1.684	0.712	2.333	1.484	0.691
72	0.631	1.056	0.613	1.358	0.915	0.360
79	0.218	0.600	0.389	0.837	0.511	0.268
86	0.111	0.219	0.143	0.425	0.225	0.141
93	0.000	0.105	0.000	0.231	0.084	0.110
100	0.000	0.000	0.000	0.111	0.028	0.056

REVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica de depósito en la forma de micropartículas que comprenden como ingrediente activo octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y dos diferentes polímeros lineales de poli-
láctido- ω -glicólido (PLGAs) que tienen una proporción molar L:G de 75:25 y en donde dichos dos polímeros tienen diferentes viscosidades inherentes, en donde un polímero tiene un éster y el otro polímero tiene un grupo terminal de ácido, en donde dichos polímeros tienen viscosidades inherentes entre 0.1 dl/g y 0.8dl/g en CHCl₃ a 25°C a una concentración de 0,1%, donde el ingrediente activo que se utiliza para preparar la formulación de depósito está en forma de un polvo amorfo.
- 10 2. La formulación farmacéutica de depósito de la reivindicación 1, en donde el polvo amorfo del ingrediente activo tiene un tamaño de partícula de 0,1 micras a 15 micras (90% > 0,1 micras, 99% <15 micras).
3. La formulación farmacéutica de depósito de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dichos polímeros tienen viscosidades inherentes entre 0,1 dl/g y 0.5 dl/g en CHCl₃.
- 15 4. La formulación de depósito farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el ingrediente activo es el pamoato de octreótida.
5. La composición de la formulación de depósito farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde las micropartículas tienen un diámetro entre 10 μ m y 90 μ m.
6. La formulación farmacéutica de depósito de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en donde las micropartículas están recubiertas o revestidas adicionalmente con un agente antiaglomerante.
- 20 7. La formulación farmacéutica de depósito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la forma de micropartículas que comprenden pamoato de octreótida y mezcla de 30% de polímero lineal PLGA 75:25 ácido 0,2 dl/g (%) y 70% de polímero lineal PLGA 75:25 éster 0,4 dl/g (%), con una carga de fármaco de 20%, con una concentración de PLGA de 20% y un tamaño de partícula X₉₀ de 60 micrómetros.
- 25 8. La formulación de depósito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de la terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes con acromegalia, diarrea grave y deposición repentina asociados con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales vasoactivos (tumores de vipoma),
- 30 9. Un kit de administración que comprende la formulación de depósito de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en un vial, junto con un vehículo a base de agua en una ampolleta, vial o jeringa previamente llenada o como micropartículas y el vehículo separado en una jeringa de doble cámara.

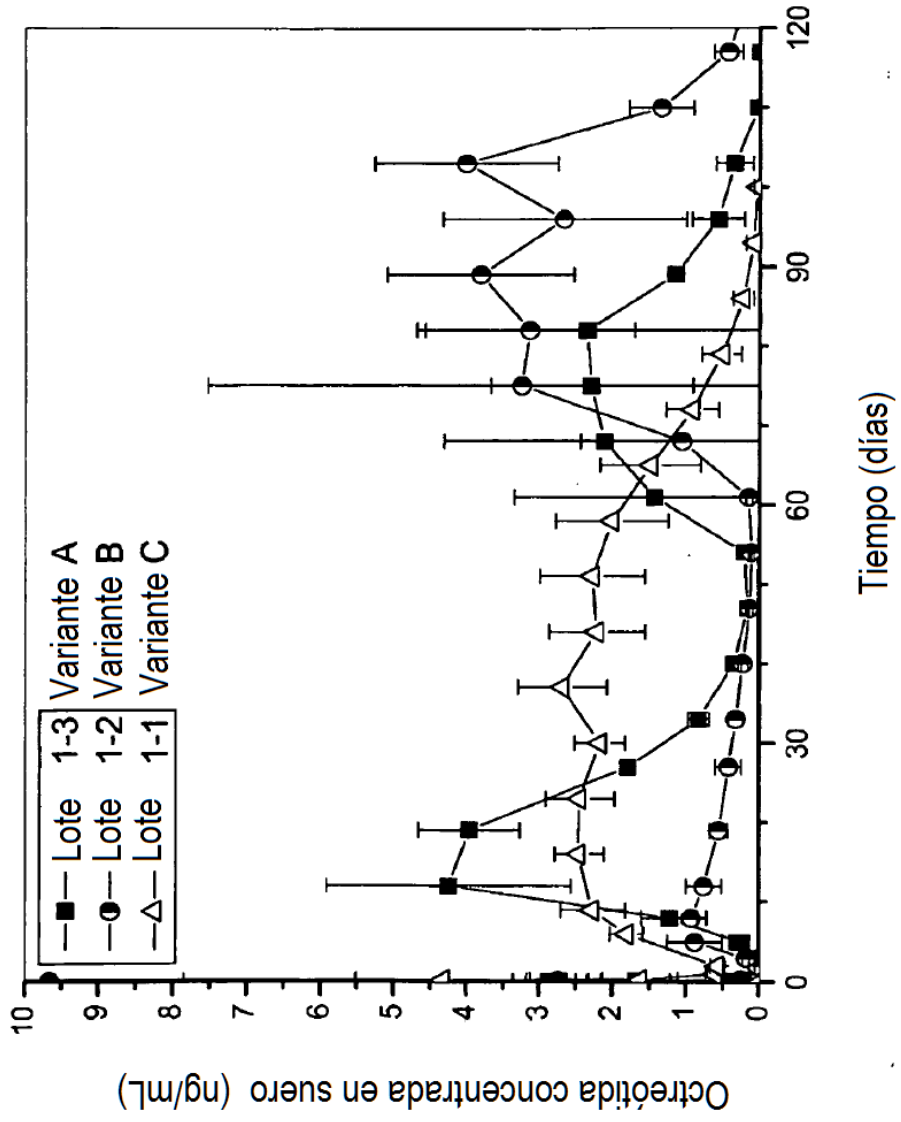


Figura 1