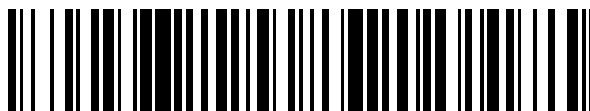


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 032**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2006 E 10175382 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 2359809**

54 Título: **Formulación de liberación sostenida que comprende octreótido y dos o más polímeros de poliláctido-co-glicólido**

30 Prioridad:

22.12.2005 GB 0526247

17.08.2006 EP 06119086

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

21.04.2020

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

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 755 032 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 dos o más polímeros de poliláctido-co-glicólido

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de liberación sostenida que comprenden como principio activo octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable de este y dos o más polímeros diferentes de poliláctido-co-glicólido (PLGA).

10 Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención están indicadas, entre otros casos, para la terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes acromegálicos y el tratamiento de rubefacción y diarrea graves asociadas con tumores carcinoides malignos y tumores productores de péptidos intestinales vasoactivos (tumores de tipo vipoma).

15 Los fármacos peptídicos se administran normalmente por vía sistémica, por ejemplo, por vía parenteral. Sin embargo, la administración parenteral puede ser dolorosa y provocar molestias, especialmente para administraciones diarias repetidas. Con el fin de minimizar el número de inyecciones en un paciente, la sustancia farmacológica debe administrarse como una formulación de liberación sostenida (*depot*). Una desventaja habitual de las formulaciones inyectables de liberación sostenida es la fluctuación de los niveles en plasma tal como unos niveles máximos elevados junto con unos niveles en plasma cercanos a cero durante todo el periodo de liberación.

20 La presente invención describe una formulación de liberación sostenida que comprende como principio activo (sustancia farmacológica) octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El octreótido (US 4 395 403) es un análogo de la somatostatina que tiene la siguiente fórmula:



El principio activo puede adoptar la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del octreótido tal como una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un 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 divalentes, por ejemplo, dependiendo de si se añaden 1 o 2 equivalentes de ácido. Se prefiere la monosal de tipo pamoato del octreótido.

30 La distribución de tamaños de partícula de la sustancia farmacológica ejerce una influencia sobre el perfil de liberación del fármaco a partir de la forma de liberación sostenida. La sustancia farmacológica que se utiliza para preparar la formulación de liberación sostenida es cristalina o adopta la forma de un polvo amorfo. Se prefiere un polvo amorfo que tenga una partícula de un tamaño de aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 15 micras (99% > 0.1 micras, 99% < 15 micras), preferentemente de 1 a menos de aproximadamente 10 micras (90% > 1 micra, 90% < 10 micras). La sustancia farmacológica se somete preferentemente a un proceso de micronización para que presente la distribución de tamaños de partícula requerida.

35 La presente divulgación proporciona además una composición farmacéutica de liberación sostenida (*depot*) que comprende como principio activo octreótido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incorporado en combinaciones o mezclas de poli(láctido-co-glicólido) (PLGA), por ejemplo, en forma de micropartículas.

40 Como alternativa a las combinaciones de PLGA, en un aspecto de la presente invención la composición farmacéutica comprende una mezcla de polímeros de PLGA que contiene el principio activo, es decir, el principio activo se puede incorporar en uno o más PLGA en forma de micropartículas y a continuación se mezcla con otra formulación de micropartículas que también comprende el principio activo y uno o más PLGA.

45 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención hace posible una liberación sostenida del principio activo durante un periodo de más de tres meses, preferentemente entre tres y seis meses. Durante la liberación del principio activo, los niveles en plasma del octreótido se encuentran dentro del intervalo terapéutico. Se sobreentiende que la dosis exacta de octreótido dependerá de una serie de factores, que incluyen la afección que se ha de tratar, la gravedad de la afección que se ha de tratar, el peso del sujeto y la duración de la terapia.

50 Sorprendentemente, las fluctuaciones de los niveles en plasma se pueden reducir significativamente utilizando una combinación adecuada de 2 o más PLGA diferentes en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

La sustancia farmacológica se incorpora en una matriz polimérica biodegradable constituida por 2 o más polímeros diferentes de poliláctido-co-glicólido (PLGA). Los PLGA presentan una relación de monómeros láctido:glicólido de 100:0 a 40:60, preferentemente de 90:10 a 40:60, más preferentemente de 85:15 a 65:35. Un PLGA con una relación de monómeros láctido:glicólido de 100:0, es decir, que no contenga el monómero glicólido, es un poliláctido (PLA) que también se incluye en la definición de PLGA de acuerdo con la presente invención.

Los PLGA de acuerdo con la presente invención tienen un peso molecular (PM) comprendido en el intervalo de 1000 a 500 000 Da, preferentemente de 5000 a 100 000 Da. La estructura de los polímeros puede ser lineal, ramificada, hiperramificada, ramificada en forma de peine, ramificada en forma de dendrímero, en forma de T o un polímero en forma de estrella de los bloques estructurales anteriores. En una realización preferida de la presente invención, al menos dos PLGA en la composición farmacéutica son lineales.

Un ejemplo de un polímero en forma de estrella es un éster de un poliol que contiene al menos 3 grupos hidroxilo que se convierten en cadenas del poli(láctido-co-glicólido). El poliol es preferentemente un sacárido, de la forma más preferida glucosa.

La viscosidad inherente (VI) de los PLGA de acuerdo con la presente invención es inferior a 0.9 dl/g en cloroformo, preferentemente inferior a 0.8 dl/g en cloroformo. Las viscosidades inherentes se pueden medir utilizando los métodos convencionales de medición del flujo en el tiempo, según se describe, por ejemplo, en "Pharmacopoeie Européenne", 1997, páginas 17-18 (método de tubo capilar). A menos que se indique de otro modo, estas viscosidades se han medido en cloroformo con una concentración de un 0.5% a 25 °C o en hexaisofluoropropanol con una concentración de un 0.5% a 30 °C.

Los grupos terminales de los PLGA de acuerdo con la presente invención pueden ser, sin carácter limitante, hidroxilo, carboxilo, éster o similares.

El contenido de sustancia farmacológica de la formulación de liberación sostenida (la carga) se encuentra en el intervalo de un 1% a un 30%, se prefiere de un 10% a un 25%, se prefiere más de un 15% a un 20%. La carga se define como la relación ponderal de sustancia farmacológica como base libre respecto a la masa total de la formulación de PLGA.

Los polímeros adecuados son conocidos habitualmente pero no se limitan a los comercializados como RESOMER® por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Alemania, LACTEL® por Absorbable Polymers International (API) Pelham, AL, USA / DURECT Corp., Cupertino, CA, EE. UU., MEDISORB® por Alkermes, Inc., Cambridge, MA, EE. UU., PURASORB® por PURAC biochem BV, Gorinchem, Países Bajos. En la Tabla 1 se enumeran ejemplos de polímeros adecuados.

Tabla 1: Ejemplos de polímeros adecuados

N.º	Nombre del producto	Polímero	Viscosidad inherente [dL/g]	Productor Proveedor
1	D,L-POLIMI/ D-GLUCOSA	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) ramificado en forma de estrella 50:50 / D-glucosa	0.29 – 0.35	Novartis
2	Resomer® R 202 H	Poli(D,L-láctido) lineal, grupo terminal de ácido carboxílico libre	0.16 – 0.24 ¹⁾	Boehringer
3	Resomer® R 202 S	Poli(D,L-láctido) lineal	0.16 – 0.24 ¹⁾	Boehringer
4	Resomer® R 203 S	Poli(D,L-láctido) lineal	0.25 – 0.35 ¹⁾	Boehringer
5	Resomer® RG 752 H	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 75:25, grupo terminal de ácido carboxílico libre	0.14 - 0.22 ¹⁾	Boehringer
5a	Resomer® RG 752 S	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 75:25	0.16 - 0.24 ¹⁾	Boehringer
6	Resomer® CR RG 75:25 o Resomer® RG tipo 75:25 S / Resomer® RG 753 S	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 75:25	0.32 - 0.44 ¹⁾	Boehringer

ES 2 755 032 T3

7	Lactel® 100D020A	Poli(D,L-láctido) lineal, grupo terminal de ácido carboxílico libre	0.15 - 0.25 ²⁾	API/Direct
8	Lactel® 100D040A	Poli(D,L-láctido) lineal, grupo terminal de ácido carboxílico libre	0.26 - 0.54 ²⁾	API/Direct
9	Lactel® 100D040	Poli(D,L-láctido) lineal	0.26 - 0.54 ²⁾	API/Direct
10	Lactel® 100D065	Poli(D,L-láctido) lineal	0.55 - 0.75 ²⁾	API/Direct
11	Lactel® 85DG040	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 85:15	0.26 - 0.54 ²⁾	API/Direct
12	Lactel® 85DG065	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 85:15	0.55 - 0.75 ²⁾	API/Direct
13	Lactel® 75DG065	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 75:25	0.55 - 0.75 ²⁾	API/Direct
14	Lactel® 65DG065	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 65:35	0.55 - 0.75 ³⁾	API/Direct
15	Lactel® 50DG065	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 50:50	0.55 - 0.75 ³⁾	API/Direct
16	Medisorb® 100 DL HIGH IV	Poli(D,L-láctido) lineal	0.66 - 0.80	Alkermes
17	Medisorb® 100 DL LOW IV	Poli(D,L-láctido) lineal	0.50 - 0.65	Alkermes
18	Medisorb® 8515 DL HIGH IV	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 85:15	0.66 - 0.80	Alkermes
19	Medisorb® 8515 DL LOW IV	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 85:15	0.50 - 0.65	Alkermes
20	Medisorb® 7525 DL HIGH IV	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 75:25	0.66 - 0.80	Alkermes
21	Medisorb® 7525 DL LOW IV	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 75:25	0.50 - 0.65	Alkermes
22	Medisorb® 6535 DL HIGH IV	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 65:35	0.66 - 0.80	Alkermes
23	Medisorb® 6535 DL LOW IV	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 65:35	0.50 - 0.65	Alkermes
24	Medisorb® 5050 DL HIGH IV	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 50:50	0.66 - 0.80	Alkermes
25	Medisorb® 5050 DL LOW IV	Poli(D,L-láctido-co-glicólido) lineal 50:50	0.50 - 0.65	Alkermes

1) La VI se ha determinado en cloroformo con una concentración de un 0.1% a 25 °C

2) La VI se ha determinado en cloroformo con una concentración de 0.5 g / dL a 30 °C

3) La VI se ha determinado en hexafluoroisopropanol con una concentración de 0.5 g / dL a 30 °C

Se pueden conseguir unos niveles en plasma con variabilidad baja durante un periodo de tiempo de más de tres meses, preferentemente entre tres y seis meses, solo con las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y no con las formulaciones que contienen únicamente un solo polímero de la tabla anterior.

- 5 Además, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede elaborar de forma aséptica o de forma no aséptica y esterilizándola de forma terminal mediante irradiación gamma.

Se prefiere la esterilización terminal mediante irradiación gamma, que da como resultado un producto con la garantía de esterilidad más elevada posible.

- 10 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede contener uno o más excipientes farmacéuticos que modulan el comportamiento de liberación en una cantidad de un 0.1% a un 50%. Algunos ejemplos de tales agentes son: poli(vinilpirrolidona), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), dextrina, poli(etilenglicol), surfactantes adecuados tales como poloxámeros, también conocidos como poli(oxietileno-bloque-oxipropileno),
15 ésteres de ácidos grasos y sorbitán polioxietilenados conocidos como y comercializados con la marca registrada 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 y sorbitán, por ejemplo, del tipo conocido como y comercializado con la marca registrada 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 que
20 contienen residuos amínicos tales como polilisina.

- La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una mezcla de liberación sostenida de diferentes polímeros en cuanto a composiciones, peso molecular y/o estructuras poliméricas. En la presente, se define una combinación de polímeros (referencia) como una solución o suspensión sólida de 2 o más polímeros diferentes
25 en una micropartícula. Por el contrario, en la presente se define una mezcla de componentes de liberación sostenida (invención) como una mezcla de dos o más componentes de liberación sostenida tales como micropartículas de diferente composición con uno o más PLGA en cada componente de liberación sostenida.

- La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede adoptar la forma de micropartículas. La preparación de micropartículas que comprenden octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable de este es conocida y se describe, por ejemplo, en el documento US5 445 832 o US5 538 739.

- Las micropartículas de acuerdo con la presente invención pueden tener un diámetro de algunas submicras a algunos milímetros, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 micras a aproximadamente 2 mm, por ejemplo, de
35 aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 500 micras. Para micropartículas farmacéuticas, diámetros de como máximo aproximadamente 250 micras, por ejemplo, de 10 a 200 micras, preferentemente de 10 a 130 micras, más preferentemente de 10 a 90 micras.

- Las micropartículas de acuerdo con la presente invención se pueden mezclar o recubrir con un agente antiaglomerante o se pueden recubrir con una capa de un agente antiaglomerante, por ejemplo, en un vial o una jeringa prerrellenada. Los agentes antiaglomerantes adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, glucosa, dextrosa, sacarosa, cloruro de sodio o polímeros hidrosolubles tales como polivinilpirrolidona o polietilenglicol, por ejemplo, con las propiedades descritas anteriormente.

- 45 Para las micropartículas de acuerdo con la presente invención en estado seco, preferentemente hay un agente antiaglomerante presente en una cantidad de aproximadamente un 0.1 a aproximadamente un 10%, preferentemente de aproximadamente un 3% a un 5%, por ejemplo, aproximadamente un 4% en peso de las micropartículas. Un agente antiaglomerante preferido a este respecto es el manitol.

- 50 Como alternativa, se puede aplicar un agente antiaglomerante a las micropartículas durante su proceso de elaboración. Por ejemplo, en el paso de filtración / lavado, las partículas se pueden enjuagar adicionalmente con una solución acuosa de un agente antiaglomerante. De este modo, se forma una capa del agente antiaglomerante sobre la superficie de las micropartículas. Preferentemente, el agente antiaglomerante está presente en las micropartículas en una cantidad inferior a un 10%, más preferentemente inferior a un 2%, de la forma más preferida inferior a un 0.5% en
55 peso de las micropartículas. Un agente antiaglomerante preferido a este respecto es el manitol.

El proceso de elaboración para la formulación de liberación sostenida de la presente invención se describe más detalladamente para micropartículas:

- Las micropartículas se pueden elaborar mediante varios procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, coacervación o separación de fases, secado por pulverización, métodos de emulsión/suspensión de agua en aceite (Ag/Ac) o agua
60 en aceite en agua (Ag/Ac/Ag) o sólidos en aceite en agua (S/Ac/Ag) seguidos de una extracción del disolvente o evaporación del disolvente. El método de emulsión/suspensión es el proceso preferido, el cual comprende los siguientes pasos:

(i) preparación de una fase orgánica interna que comprende

- (ia) disolver el polímero o polímeros en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos adecuados; opcionalmente disolver/dispersar aditivos adecuados;
- (ib) disolver/suspender/emulsionar la sustancia farmacológica o una solución acuosa de la sustancia farmacológica en la solución polimérica obtenida en el paso (ia);
- (ii) preparación de una fase acuosa externa que contiene estabilizantes y opcionalmente pero preferentemente sales tampón;
- (iii) mezclar la fase orgánica interna con la fase acuosa externa, por ejemplo, con un dispositivo que genere fuerzas elevadas de cizallamiento, por ejemplo, con una turbina o mezcladora estática, para formar una emulsión; y
- (iv) endurecer las micropartículas mediante una evaporación del disolvente o extracción del disolvente; lavar las micropartículas, por ejemplo, con agua; opcionalmente enjuagar las micropartículas con una solución acuosa de un agente antiaglomerante, por ejemplo, manitol; recolectar y secar las micropartículas, por ejemplo, mediante un secado por congelación o un secado al vacío, y tamizar las micropartículas a través de 140 μm .

Los disolventes orgánicos adecuados para los polímeros incluyen, por ejemplo, acetato de etilo, acetona, THF, acetonitrilo o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo o hexafluoroisopropanol.

Los ejemplos adecuados de un estabilizante para el paso (iib) incluyen alcohol polivinílico (PVA), en una cantidad de un 0.1 a un 5%, hidroxietilcelulosa (HEC) y/o hidroxipropilcelulosa (HPC), en una cantidad total de un 0.01 a un 5%, polivinilpirrolidona, gelatina, preferentemente gelatina porcina o de pescado.

La composición de micropartículas secas se puede esterilizar de forma terminal mediante irradiación gamma (esterilización para conseguir una sobreesterilización, *overkill*), opcionalmente a gran escala o después de introducirla en el envase final, que da como resultado la garantía de esterilidad más elevada posible. Como alternativa, las micropartículas esterilizadas a gran escala se pueden suspender de nuevo en un vehículo adecuado e introducirlas como suspensión en un dispositivo adecuado tal como una jeringa de doble cámara con un secado por congelación posterior.

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

Antes de su administración, las micropartículas se suspenden en un vehículo adecuado para inyección. Preferentemente, dicho vehículo se basa en agua y contiene excipientes farmacéuticos tales como manitol, cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, sacarosa o glicerinas, surfactantes no iónicos (por ejemplo, poloxámeros, ésteres de ácidos grasos y sorbitán polioxietilenados), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), sorbitol, polivinilpirrolidona o monoestearato de aluminio con el fin de garantizar la isotonicidad y mejorar las propiedades de humectabilidad y sedimentación de las micropartículas. Los agentes potenciadores de la humectación y la viscosidad pueden estar presentes en una cantidad de un 0.01 a un 2%; los agentes de isotonicidad se añaden en una cantidad adecuada para garantizar una suspensión inyectable isotónica.

La cantidad de vehículo líquido para suspensión es preferentemente de aproximadamente 1 a 5 ml, por ejemplo, de 2 a 2.5 ml por dosis. Si se desea, las micropartículas en forma seca y el vehículo acuoso para la reconstitución se pueden alojar por separado en una jeringa de doble cámara.

La invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para, entre otros casos, la terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes acromegálicos y el tratamiento de rubefacción y diarrea graves asociadas con tumores carcinoides malignos y tumores productores de péptidos intestinales vasoactivos (tumores de tipo vipoma).

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

La invención proporciona además un kit que comprende la formulación de liberación sostenida en un vial, opcionalmente dotado de un dispositivo de transferencia, junto con un vehículo basado en agua en una ampolla, vial o jeringa prerrellenada o como micropartículas y vehículo por separado en una jeringa de doble cámara.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención que se describe en la presente. Se pretende que los ejemplos sugieran únicamente un método para llevar a la práctica la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de las micropartículas

Se disuelve una cantidad adecuada de los polímeros de PLGA en una cantidad adecuada de diclorometano para obtener una concentración adecuada de los polímeros según se indica en la columna «conc. de PLGA» en la Tabla 2. Se pesa una cantidad adecuada de la sustancia farmacológica en un vaso de precipitados de vidrio y se vierte la

solución polimérica sobre la sustancia farmacológica de modo que las micropartículas resultantes tengan una carga farmacológica como la que se indica en la columna «carga farmacológica».

- 5 Por ejemplo, para micropartículas con una carga farmacológica de un 20% y una concentración de polímero de un 20%, los números son los siguientes: se disuelven 3.547 g de los polímeros de PLGA en 17.7 ml de diclorometano para obtener una solución polimérica al 20% (p/v). Se pesan 1.453 g de pamoato de octreótido (correspondientes a 1.00 g = 20% de octreótido en forma de base libre) en un vaso de precipitados de vidrio y se vierte la solución polimérica sobre la sustancia farmacológica.
- 10 La suspensión se homogeneiza con una mezcladora de rotor-estátor Ultra-Turrax con 20 000 rpm durante 1 min empleando refrigeración con una mezcla de agua/hielo. Se hace referencia a esta suspensión como una suspensión de S/Ac.
- 15 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 en 2.00 l de agua desionizada para formar una solución al 0.5% de PVA 18-88 tamponada hasta un pH de 7.4.
- 20 La suspensión de S/Ac se mezcla con la solución al 0.5% de PVA18-88 bombeando la suspensión de S/Ac con la ayuda de una bomba tubular flexible (tubo Viton, Perpex) a una velocidad de 10 ml/min en una turbina y bombeando la solución acuosa con una bomba de engranaje (Ismatec MV-Z/B con cabezal de bombeo P140) a una velocidad de 200 ml/min en la misma turbina. Las dos soluciones se mezclan en la turbina a 4500 rpm. La emulsión de S/Ac/Ag homogeneizada se recoge en un vaso de precipitados de vidrio de 2 l, que se ha rellenado previamente con 200 ml de la solución de PVA tamponada.
- 25 A continuación, la emulsión de S/Ac/Ag se calienta hasta 52 °C en 3.5 h - 5 h. La temperatura de 52 °C se mantiene durante 30 min - 120 min adicionales, antes de volver a enfriar el lote hasta temperatura ambiente. Durante este proceso, el diclorometano que se evapora se elimina al vacío y el lote se agita con un agitador propulsor de 4 palas a 250 rpm.
- 30 Como resultado, se forman micropartículas a partir de la emulsión de S/Ac/Ag. Las micropartículas se recogen mediante filtración (5 μm). Se lavan 5 veces con 200 ml de agua y se secan durante 36 h a 20 °C y 0.030 mbar. Las micropartículas secas se tamizan a través de 140 μm y se introducen en viales de vidrio con atmósfera de nitrógeno. Preparadas de este modo, las micropartículas se esterilizan mediante irradiación gamma con una dosis de 30 kGy.
- 35 El tamaño de partícula de las micropartículas se mide mediante difracción de luz láser. Las micropartículas se suspenden de nuevo en aguarrás mineral utilizando ultrasonidos. La Tabla 2 proporciona el diámetro x_{90} (el 90% de todas las partículas son más pequeñas que este valor) después de 120 segundos de tratamiento con ultrasonidos.
- 40 El análisis de las micropartículas (cantidad de principio activo) se determina mediante HPLC después de disolver las micropartículas con ultrasonidos en una mezcla 3:2 de acetonitrilo y metanol y una dilución 1:1 adicional con un tampón de acetato de sodio (pH de 4). Se elimina la materia particulada residual de la disolución mediante centrifugación.

Tabla 2: Ejemplos 1-1 a 1-82: micropartículas de pamoato de octreótido preparadas con un PLGA (ejemplos de referencia), combinaciones de dos PLGA (ejemplos de referencia) y mezclas de micropartículas preparadas utilizando lotes de micropartículas con únicamente un PLGA (ejemplos de la invención).

Ej. de lote	Carga de fármaco (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Info del proceso	Tamaño de partícula x_{90} (μm)	Análisis (%)
Micropartículas con un PLGA en la matriz (Ejemplos de referencia)												
1-1	20	20		100						7	46.7	18.6
1-2	20	20			100					7	44.1	18.5
1-3	20	20				100				4	85.7	16.9
1-4	20	20				100				7	73.0	18.6
1-5	20	20					100			4/38	58.2	9.0
1-6	20	20					100			7	18.4	18.4
1-7	20	20						100		4	62.3	14.7

Ej. de lote	Carga de fármaco (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Info del proceso	Tamaño de partícula x_{90} (μm)	Análisis (%)
1-8	20	20						100		4	85.4	15.7
1-9	20	20						100		7	80.2	17.2
MEZCLAS DE MICROPARTÍCULAS: Mezclas en polvo de micropartículas con un PLGA en la matriz (Ejemplos de la invención)												
1-10	20	20		30	70					7		18.5
1-11	20	20		10	90					7		18.5
1-12	20	20		50				50		4/7		16.7
1-13	20	20				50		50		4		15.8
COMBINACIONES DE POLÍMEROS: Micropartículas con dos polímeros de PLGA en la matriz (Ejemplos de referencia)												
1-14	20	20	10	90						7	47.0	18.4
1-15	25	20	10	90						7	56.4	25.4
1-16	20	20	30	70						7	46.4	19.5
1-17	20	20	50	50						7	44.3	20.4
1-18	20	20	10		90					7	44.6	19.3
1-19	20	20	20		80					7	45.2	20.9
1-20	20	20	20			80				4	75.4	14.2
1-21	20	20	10					90		7	67.6	15.5
1-22	20	20	10					90		4	69.4	13.4
1-23	20	25	10					90		4	84.8	14.3
1-24	10	20	20					80		4	63.7	7.0
1-25	15	20	20					80		4	64.7	10.3
1-26	20	20	20					80		4	75.5	14.1
1-27	20	20	20					80		5	67.8	14.2
1-28	25	20	20					80		4	74.6	11.8
1-29	30	20	20					80		4	89.4	10.5
1-30	20	20	30					70		4	59.4	11.5
1-31	20	20		50	50					7	46.3	16.4
1-32	20	20		40	60					7	42.6	18.1
1-33	20	20		30	70					7	51.9	18.9
1-34	20	25		30	70					7/38	72.6	19.0
1-35	20	20		30	70					7/1:25	53.7	18.9

ES 2 755 032 T3

Ej. de lote	Carga de fármaco (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Info del proceso	Tamaño de partícula $\times_{90}$ (μm)	Análisis (%)
1-36	20	20		30	70					7/38	49.3	18.5
1-37	20	20		30	70					7/BE	59.6	18.6
1-38	20	20		30	70					7/38	52.3	17.9
1-39	15	20		30	70					7	36.2	14.4
1-40	22½	20		30	70					7/38	55.0	19.6
1-41	25	20		30	70					7/38	61.3	21.5
1-42	25	25		30	70					7/38/ 1:25	75.1	22.5
1-43	20	20		20	80					7	43.4	17.8
1-44	20	20		10	90					7	40.0	18.1
1-45	20	20		50		50				7	61.3	18.9
1-46	20	20		50		50				4	85.9	13.4
1-47	20	25		30		70				4	95.6	17.7
1-48	20	20		30		70				7	59.7	18.6
1-49	20	25		20		80				4	100.5	17.6
1-50	20	20		20		80				4	75.4	15.8
1-51	20	25		10		90				4	105.9	16.9
1-52	20	20		50				50		7	49.5	17.7
1-53	15	20		50				50		7	58.9	13.0
1-54	20	20		50				50		4	58.7	12.1
1-55	20	20		20				80		4	64.0	13.5
1-56	20	20		10				90		4	73.4	14.6
1-57	20	20			50		50			4/38	69.5	12.1
1-58	20	20			90		10			7/38	49.1	16.6
1-59	20	20			70		30			7/38	53.5	18.0
1-60	20	20			50		50			7	37.7	18.3
1-61	20	20			30		70			7/38	52.1	17.1
1-62	20	20				70	30			7	62.8	16.3
1-63	20	20				50	50			7	47.8	16.1
1-64	20	20				30	70			7	50.2	18.1
1-65	20	20			90			10		7/38	50.2	18.9
1-66	20	20			80			20		7	47.2	17.7
1-67	20	20			70			30		7/38	60.2	17.7
1-68	20	20			50			50		7	58.6	18.6
1-69	20	20			50			50		7/38	65.6	18.3

Ej. de lote	Carga de fármaco (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Info del proceso	Tamaño de partícula $\times_{90}$ (μm)	Análisis (%)
1-70	20	20			50			50		4	67.4	15.2
1-71	20	20			30			70		4	56.7	11.7
1-72	20	20			20			80		4	77.4	13.2
1-73	20	20			10			90		4	66.5	14.3
1-74	20	20				90		10		7	75.2	18.7
1-75	20	20				70		30		7	88.2	17.1
1-76	20	20				50		50		7	65.1	18.2
1-77	20	20				50		50		4	88.3	16.0
1-78	20	20				30		70		4	75.3	16.0
1-79	20	20				20		80		4	81.9	15.9
1-80	20	20				10		90		4	83.7	16.5
COMBINACIONES DE POLÍMEROS: Micropartículas con tres polímeros de PLGA en la matriz (Ejemplos de referencia)												
1-81	20	20	15	70					15	7	43.4	19.4
1-82	20	20	15		70				15	7	38.2	18.6

A: PLG-estrella-D-glucosa 50:50 éster 0.3 dL/g (%)

B: PLGA 65:35 éster 0.6 dL/g (%)

C: PLGA 75:25 éster 0.4 dL/g (%)

D: PLGA 75:25 éster 0.6 dL/g (%)

E: PLGA 85:15 éster 0.4 dL/g (%)

F: PLGA 85:15 éster 0.6 dL/g (%)

G: PLA 100:0 ácido 0.2 dL/g (%)

Info del proceso = Información adicional del proceso:

5 **7:** PBS 66 mM pH 7.4

5: Tampón de citrato-fosfato 69 mM pH 5.0

4: Tampón de citrato-fosfato 69 mM pH 4.0

38: Velocidad de la turbina de 3800 rpm en lugar de 4500 rpm

1:25: Relación de la tasa de flujo de S/Ac/Ag = 1:25 en lugar de 1:20

10 **BE:** Bomba de engranaje en lugar de bomba peristáltica

Ejemplo 2: Composiciones de vehículo A a G

15 Se disuelven CMC-Na, manitol y Pluronic F68 en la cantidad que se indica en la Tabla 3 en aproximadamente 15 ml de agua desionizada caliente a una temperatura de aproximadamente 90 °C en condiciones de agitación vigorosa con un agitador magnético. La solución transparente resultante se enfría hasta 20 °C y se le añade agua desionizada hasta llegar a 20.0 ml.

Tabla 3: Vehículos adecuados para las micropartículas (cantidades proporcionadas 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

Ejemplo 3: Suspensión de micropartículas

Se suspenden 170 mg de micropartículas del ejemplo 1-33 en 1.0 ml de un vehículo de composición D (Tabla 3) en un vial 6 R. Las suspensiones se homogeneizan agitándolas durante aproximadamente 30 segundos manualmente. La suspensión reconstituida se puede inyectar sin ningún problema utilizando una aguja de calibre 20.

Ejemplo 4: Liofilización de las micropartículas

Se reconstituyen 170 mg de micropartículas del ejemplo 1-33 en 1 ml de la composición de vehículo F (Tabla 3), se homogeneizan mediante agitación durante de 1 a 12 horas y a continuación se secan por congelación en un liofilizador. La reconstitución de las micropartículas liofilizadas con 1 ml de agua pura (agua para inyección) dio como resultado una humectación rápida y satisfactoria de las micropartículas, las cuales se pueden inyectar sin ningún problema utilizando una aguja de calibre 20.

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

Se suspenden micropartículas que contienen octreótido en 1 ml de un vehículo acuoso adecuado, preferentemente en el vehículo D, y la suspensión resultante se inyecta por vía intramuscular (i.m.) en conejos bastardos blancos de Nueva Zelanda con una dosis de 4 mg/kg. Para cada forma farmacéutica (grupo de prueba) se utilizan 4 animales. Después de periodos de tiempo definidos (que se indican en la Tabla 4), se toman muestras de plasma y se analizan para determinar la concentración de octreótido.

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

Ej. de lote	Tiempo tras la administración (días)										
	0.021	0.042	0.083	0.167	0.250	1	2	3	5	8	12
1-10	9.653	9.245	4.201	1.159	0.402	0.000	0.000	0.205	0.888	1.216	0.954
1-33*	22.735	16.333	6.359	1.621	0.575	0.017	0.085	0.318	1.081	1.249	1.088
1-68	3.622	4.099	2.748	0.939	0.440	0.028	0.000	0.085	0.377	0.690	0.575
1-44	5.675	4.460	1.799	0.522	0.175	0.000	0.000	0.103	0.695	0.918	0.785
1-33	21.071	19.719	9.704	2.852	1.121	0.155	0.334	0.858	2.240	2.868	3.093
1-40	1.047	1.032	0.856	0.350	0.182	0.000	0.000	0.188	1.252	1.374	1.169
1-48	0.662	0.645	0.494	0.248	0.123	0.000	0.000	0.108	0.751	0.992	0.901
1-67	0.952	0.928	0.672	0.232	0.094	0.000	0.000	0.096	0.448	0.609	0.519
1-82	31.669	31.171	22.023	9.302	3.985	0.411	0.417	0.425	0.209	0.219	0.247
1-22	3.973	15.301	17.168	13.803	10.187	0.944	0.270	0.283	0.946	1.684	0.527
1-26	3.799	13.875	17.515	14.105	11.060	0.697	0.164	0.271	0.535	1.491	1.505

Ej. de lote	Tiempo tras la administración (días)											
	19	27	33	40	47	54	61	68	75	82	89	96
1-10	0.911	0.513	0.343	0.222	0.600	0.706	0.578	0.705	0.622	0.623	0.219	0.054
1-33*	0.867	0.477	0.227	0.127	0.545	0.579	0.843	1.169	0.439	0.146	0.019	0.000
1-68	0.509	0.435	0.494	0.408	0.317	0.243	0.152	0.165	0.424	0.621	0.765	0.640
1-44	0.626	0.367	0.244	0.106	0.060	0.233	0.648	1.023	1.046	0.505	0.155	0.000
1-33	2.254	1.957	0.779	0.366	0.340	1.461	3.024	3.358	2.405	0.928	0.391	0.125
1-40	0.948	0.690	0.299	0.164	0.528	1.585	1.225	0.714	0.505	0.284	0.070	0.000
1-48	0.557	0.498	0.387	0.254	0.114	0.171	0.846	1.058	1.935	0.693	0.359	0.180
1-67	0.482	0.440	0.378	0.253	0.175	0.106	0.096	0.152	0.446	0.534	0.542	0.462
1-82	0.286	0.275	0.137	0.135	0.147	0.254	0.350	0.570	0.442	0.320	0.162	0.039
1-22	0.631	1.077	0.510	0.362	0.189	0.129	0.227	0.140	0.281	0.227	0.141	0.073
1-26	0.494	0.468	0.354	0.262	0.286	0.213	0.530	0.424	0.311	0.148	0.115	0.108

* Dosis = 12 mg/kg

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida en forma de micropartículas que comprenden como principio activo octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable de este y dos o más polímeros diferentes de poliláctido-co-glicólido (PLGA), donde los PLGA están presentes en una mezcla de componentes de liberación sostenida que es una mezcla de dos o más componentes de liberación sostenida como micropartículas de diferente composición con uno o más PLGA en cada componente de liberación sostenida, y donde los PLGA presentan una relación de monómeros láctido:glicólido de 100:0 a 40:60 y la viscosidad inherente de los PLGA es inferior a 0.9 dl/g en cloroformo.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1, donde al menos dos PLGA son lineales.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que comprende la sal de tipo pamoato del octreótido.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la liberación del principio activo es de tres o más meses.
- 20 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde las micropartículas tienen un diámetro comprendido entre 10 µm y 90 µm.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, donde las micropartículas, además, se mezclan, cubren o recubren con un agente antiaglomerante.
- 25 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, donde el agente antiaglomerante es manitol.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 esterilizada mediante irradiación gamma.
- 30 9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes acromegálicos y el tratamiento de rubefacción y diarrea graves asociadas con tumores carcinoides malignos y tumores productores de péptidos intestinales vasoactivos (tumores de tipo vipoma).
- 35 10. Un kit de administración que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en un vial, junto con un vehículo basado en agua en una ampolla, vial o jeringa prerrellenada o como micropartículas y vehículo por separado en una jeringa de doble cámara.