



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0922607-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0922607-9

(22) Data do Depósito: 14/12/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 22/12/2015

(51) Classificação Internacional: A61K 47/10; A61K 47/26; A61K 47/38; A61K 38/31; A61K 9/16.

(30) Prioridade Unionista: EP 08 171712.6 de 15/12/2008.

(54) Título: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE DEPÓSITOS DE OCTREOTIDA COM NÍVEIS DE EXPOSIÇÃO CONSTANTEMENTE ALTOS, SEU USO, E KIT DE ADMINISTRAÇÃO

(73) Titular: NOVARTIS AG, Sociedade Suíça. Endereço: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, SUIÇA(CH), Suíça

(72) Inventor: MARKUS AHLHEIM; HOLGER PETERSEN.

(87) Publicação PCT: WO 2010/079047 de 15/07/2010

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 14/12/2009, observadas as condições legais

Expedida em: 05/11/2019

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FOMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE DEPÓSITOS DE OCTREOTIDA COM NÍVEIS DE EXPOSIÇÃO CONSTANTEMENTE ALTOS, SEU USO, E KIT DE ADMINISTRAÇÃO".

[001] A presente invenção se refere a formulações de liberação sustentada compreendendo como ingrediente ativo octreotida ou um sal da mesma farmaceuticamente aceitável e certos polímeros de polilactídeo-co-glicolídeo lineares (PLGAs).

[002] As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são indicadas para terapia de manutenção a longo prazo *inter alia* em pacientes acromegálicos, e tratamento de diarréia grave e vermelhidão associada com tumores carcinoides malignos e tumores de peptídeo intestinal vasoativos (tumores de vipoma).

[003] Fármacos de peptídeo são usualmente administrados sistemicamente, por exemplo parenteralmente. Entretanto, a administração parenteral pode ser dolorosa e causar desconforto, especialmente para administrações diárias repetidas. A fim de minimizar o número de injeções para um paciente, a substância do fármaco é vantajosamente administrada como uma formulação de depósito. Um inconveniente comum com formulações de depósito injetáveis é a flutuação em níveis de plasma tais como níveis de alto pico junto com níveis de plasma próximos de zero durante o período de liberação inteiro.

[004] A presente invenção agora provê uma formulação de depósito melhorado provendo nível de exposição constantemente alta. Além do mais, a formulação de depósito da presente invenção alcança o nível de exposição rapidamente, isto é, tem somente uma fase curta ou sem retardo. A formulação de depósitos da presente invenção compreende como ingrediente ativo (substância de fármaco) octreotida ou um sal da mesma farmaceuticamente aceitável. Octreotida é uma somatostatina análoga apresentando a fórmula a seguir:

(D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-

[005] O ingrediente ativo pode ser na forma de um sal farmaceuticamente aceitável de octreotida, tal como um sal de adição de ácido com, por exemplo, ácido inorgânico, ácido polimeroico ou ácido orgânico, por exemplo, com ácido clorídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido succínico ou ácido pamoico (embônico). Sais de adição de ácido podem existir como sais mono- ou divalentes, por exemplo, dependendo de se 1 ou 2 equivalentes de ácido são adicionados. Preferido é o monossal pamoato de octreotida.

[006] Para controlar suficientemente os níveis de hGH e IGF-1 de pacientes agromegálicos, um nível de plasma de octreotida constante tão alto quanto pelo menos 1,5 ng/mL, 1,8 ng/mL ou 2 ng/mL são requeridos para suficientemente controlar a doença (concentração de plasma-alvo terapêutico). Desenvolvendo uma formulação de depósitos de PLGA, que pode constantemente alcançar estes altos níveis de plasma durante um período de tempo prolongado, tem provado ser muito desafiador. Até agora, nenhuma das formulações de depósito de octreotida descritas são capazes de encontrar o nível de plasma-alvo com uma dosagem de 12 mg/kg o peso corporal em coelhos (coelhos brancos machos da Nova Zelândia (Hsdlf:NZW), ~ 3 kg ± 20% na chegada (Harlan Netherlands)) durante um tempo prolongado de mais de 50 dias. Formulações de liberação sustentada, compreendendo como ingrediente ativo octreotida ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, e polímeros de polilactídeo-co-glicolídeo (PLGAs) apresentam sido descritos, por exemplo em GB2265311 ou WO2007/071395. Entretanto, as formulações da técnica anterior mostram fases longas de níveis baixos ("fases de retardo") como a Batelada 1-2 descrita na

Figura 1 e/ou nos intervalos da liberação de difusão controlada e a liberação de erosão controlada um "vale" como as Bateladas 1-2 e 1-3 descritas na Figura 1.

[007] Descobriu-se surpreendentemente agora, de acordo com a presente invenção, que formulações compreendendo dois polímeros de PLGA lineares diferentes, apresentando uma proporção de comonomero de lactídeo:glicolídeo (L:G) de 75:25 e diferentes viscosidades, provêm um perfil de liberação favorável, em particular com respeito à fase de retardo ou o vale. Descobriu-se que as formulações da presente invenção são capazes de prover altos níveis de plasma de octreotida sustentados de, pelo menos, 1,5 ng/mL, 1,8 ng/mL ou 2 ng/mL para período de tempo prolongado tal como, por exemplo, pelo menos 50 dias. O perfil de liberação favorável, durante um tempo prolongado é, desta maneira, particularmente apropriado para uma formulação de liberação sustentada que pode ser aplicada durante um tempo mais longo do que as formulações octreotida de liberação sustentada comercializadas atualmente, também conhecidas como Sandostatin® LAR®, que é administrada a cada 28 dias.

[008] Em um aspecto, a presente invenção provê uma formulação de depósitos de octreotida composta de uma mistura de dois polímeros de PLGA diferentes, ambos de uma proporção de L:G de 75:25, mas de viscosidades inerentes diferentes. Os polímeros diferentes preferivelmente apresentam grupos terminais diferentes, por exemplo, um éster e um grupo terminal carbóxi. A formulação mostra constantemente uma alta exposição por pelo menos 50 dias, preferivelmente pelo menos cerca de 2 meses, em coelhos depois de injeção intramuscular. Além do mais, a formulação de depósitos da presente invenção mostra uma fase de retardo curto até o nível- alvo terapêutico ser alcançado. Para um única injeção, uma fase de retardo inicial típica entre a explosão inicial e alcançar a concentração de plasma-

alvo terapêutico a uma formulação da presente invenção é mais curta do que 12 dias, por exemplo entre 4 a 12 dias ou 6 a 10 dias.

[009] O tamanho de partícula de distribuição da substância de fármaco influencia o perfil de liberação do fármaco da forma de depósito. A substância de fármaco que é usada para preparar a formulação de depósito é cristalina ou na forma de um pó amorfó. Preferido é um pó amorfó que tem um tamanho de partícula de cerca de 0,1 micrões a cerca de 15 micrões (99% > 0,1 micrões, 99% <micrões), preferivelmente de 1 a menos do que cerca de 10 micrões (90% > 1 micrões, 90% < 10 micrões). A substância de fármaco preferencialmente sofre um processo de micronização para apresentar a distribuição de tamanho de partícula requerido.

[0010] A presente invenção ainda provê uma composição farmacêutica de liberação sustentada (depósito) compreendendo como ingrediente ativo octreotida ou um sal da mesma farmaceuticamente aceitável incorporado em uma matriz de poli(lactídeo-co-glicolídeo)s (PLGAs), por exemplo em forma de micropartículas, implantes ou formulações semi-sólidas.

[0011] A composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção, permite uma liberação sustentada do ingrediente ativo em um paciente com necessidade (preferivelmente um ser humano) durante um período de pelo menos 45 dias, pelo menos 50 dias, pelo menos 60 dias, pelo menos 75 dias ou pelo menos 90 dias. A composição farmacêutica da presente invenção permite uma liberação sustentada do ingrediente ativo entre 60 a 120 dias. Durante a liberação do ingrediente ativo, os níveis de plasma de octreotida estão dentro da faixa terapêutica. Entende-se que a dose exata de octreotida dependerá de um número de fatores, incluindo a condição a ser tratada, a gravidade da condição a ser tratada, o peso do sujeito, e a duração de terapia. O perfil de liberação favorável da presente invenção permite intervalos

de administração mais longos das composições farmacêuticas da presente invenção, quando comparadas com as formulações da técnica anterior. Até agora nenhuma formulação de octreotida de depósito com intervalos de doses mais longos do que a cada 28 dias foi aprovada para terapia. As formulações de depósitos da presente invenção são agora, devido ao seu perfil de liberação favorável, apropriadas para administração uma vez a cada 2 meses (por exemplo cada 8 semanas ou cada 60 dias) até uma vez a cada 4 meses (por exemplo cada semanas ou cada 120 dias). Em uma modalidade preferida, as formulações de depósito da presente invenção são administradas uma vez a cada 3 meses (por exemplo a cada 12 semanas ou a cada 90 dias).

[0012] Surpreendentemente, as flutuações em níveis de plasma podem ser显著mente reduzidas, usando uma combinação apropriada de dois lineares diferentes de PLGAs na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

[0013] A substância de fármaco é incorporada em uma matriz de polímero biodegradável consistindo em dois polímeros de polilactídeo-co-glicolídeo (PLGAs) lineares diferentes. Os PLGAs apresentam uma proporção de monômero de lactídeo: glicolídeo de 75:25.

[0014] Os PLGAs, de acordo com a presente invenção, apresentam um peso molecular (Mw) variando de 1.000 a 500.000 Da, preferivelmente de 5.000 a 100.000 Da. A arquitetura dos polímeros é linear.

[0015] A viscosidade inerente (IV) dos PLGAs de acordo com a presente invenção é abaixo de 0,9 dL/g em CHCl₃, preferencialmente abaixo de 0,8 dL/g, preferivelmente abaixo de 0,6 dL/g, mais preferivelmente entre 0,1 dL/g a 0,5 dL/g em CHCl₃. As viscosidades inerentes podem ser medidas pelos métodos convencionais de medição do tempo de fluxo, como descrito por exemplo em "Pharmacopoeia Européenne", 1997, páginas 17-18 (método de tubo capilar). A menos que estabelecido de outra maneira, estas viscosidades apresentam sido

medidas a 25°C em uma concentração de 0,1% em CHCl₃.

[0016] Grupos terminais dos PLGAs, de acordo com a presente invenção, podem ser, mas não estão limitados a, Hidróxi, carbóxi, éster ou similares.

[0017] O conteúdo de substância de fármaco da formulação de depósito (a carga) é na faixa de 1% a 30%, preferido 10% a 25%, mais preferido 15% a 20%. A carga é definida como a proporção de peso da substância de fármaco como base livre para a massa total da formulação de PLGA.

[0018] Polímeros apropriados são comumente conhecidos, mas não limitados àqueles comercialmente disponíveis como RESOMER® por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Alemanha, LACTEL® por Durect Corp., Pelham, AL, USA, MEDISORB® por Lakeshore, Inc., Cambridge, MA, USA, PURASORB® por PURAC biochem BV, Gorinchem, The Netherlands. Polímeros particularmente preferidos da presente invenção são Resomer® RG 752 H e Resomer® RG 753 S.

[0019] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser fabricada assepticamente ou nãoassecpticamente e esterilizada terminalmente pela irradiação gama. Preferida é a esterilização terminal por irradiação gama, resultando em um produto com a garantia de esterilidade mais alta possível.

[0020] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode também conter um ou mais excipientes farmacêuticos modulando o comportamento de liberação em uma quantidade de 0,1% a 50%. Exemplos de tais agentes são: Polivinil álcool, Polivinil pirrolidona, sódio de carboximetil celulose (CMC-Na), dextrina, polietilen glicol, tensoativos apropriados tais como poloxâmeros, também conhecidos como poli(oxietileno-bloco-oxipropileno), ésteres de ácido Poli(oxietileno)-sorbitan-graxo conhecidos e comercialmente disponí-

veis sob o nome comercial TWEEN® (por exemplo Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Tween 65 Tween 85, Tween 21, Tween 61, Tween 81), Ésteres de ácido sorbitano graxo por exemplo do tipo conhecido e comercialmente disponível sob o nome comercial SPAN, Lecitinas, sais inorgânicos tais como carbonato de zinco, hidróxido de magnésio, carbonato de magnésio, ou protamina, por exemplo protamina de ser humano ou protamina de salmão, ou polímeros naturais ou sintéticos portando resíduos de amina tais como polilisina .

[0021] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser uma mistura de depósitos ou uma blenda de polímero de diferentes polímeros em termos de composições, peso molecular e/ou arquiteturas de polímero. Uma blenda de polímero é definida aqui no presente como uma solução ou suspensão sólida de dois polímeros lineares diferentes em um implante ou micropartícula. Uma mistura de depósitos por contraste é definida aqui no presente como uma mistura de dois depósitos como implantes ou micropartículas ou formulações semi-sólidas de composição diferente com um ou mais PLGAs em cada depósito. Preferida é uma composição farmacêutica em que os dois PLGAs estão presentes como uma blenda de polímero.

[0022] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser na forma de implantes, semissólidos (geis), soluções ou suspensões líquidas que solidificam *in situ* desde que elas são injetadas ou micropartículas. Preferidas são micropartículas. A preparação de micropartículas compreendendo octreotida ou um sal da mesma farmaceuticamente aceitável é conhecida e, por exemplo, descrita em US 5.445.832 ou US 5.538.739. A parte a seguir da invenção é focalizada nas micropartículas de polímero embora as descrições sejam aplicáveis para implantes, semissólidos e líquidos também.

[0023] As micropartículas, de acordo com a presente invenção, podem ter um diâmetro a partir de uns poucos submícrons até uns

poucos milímetros, por exemplo de cerca de 0,01 micron a cerca de 2 mm, por exemplo de cerca de 0,1 micron a cerca de 500 microns. Para micropartículas farmacêuticas, diâmetros de no máximo cerca de 250 microns, por exemplo, 10 a 200 microns, preferivelmente 10 a 130 microns, mais preferivelmente 10 a 90 microns.

[0024] As micropartículas, de acordo com a presente invenção, podem ser misturadas ou revestidas com um agente antiaglomerante ou cobertas por uma camada de um agente antiaglomerante, por exemplo, uma seringa ou frasco pré-cheio. Agentes antiaglomerantes apropriados incluem, por exemplo, manitol, glicose, dextrose, sacarose, cloreto de sódio, ou polímeros solúveis na água tais como polivinil álcool, polivinil pirrolidona ou polietileno glicol, por exemplo com as propriedade descritas acima.

[0025] O processo de fabricação para a formulação de depósito da invenção atual é descrito em detalhes para micropartículas:

[0026] As micropartículas podem ser fabricadas por diversos processos conhecidos na técnica, por exemplo, coacervação ou separação de fase, secar por aspersão, água-em-óleo (W/O) ou água-em-óleo-em-água (W/O/W) ou sólidos-em-óleo-em-água (S/O/W) métodos de emulsão/suspensão seguidos por extração de solvente ou evaporação de solvente. O método de emulsão/suspensão é um processo preferido, que compreende as etapas a seguir:

(i) Preparação de uma fase orgânica interna compreendendo

(ia) dissolver o polímero ou os polímeros em um solvente orgânico apropriado ou mistura de solventes;

opcionalmente, dissolver/dispersar aditivos apropriados;

(ib) dissolver/suspender/emulsificar a substância de fármaco na solução de polímero obtida na etapa (ia);

(ii) preparação de uma fase aquosa externa contendo es-

tabilizadores e opcionalmente mas preferivelmente sais de tampão;

(iii) mistura da fase orgânica interna com a fase aquosa externa, por exemplo, com um dispositivo criando forças de cisalhamento altas, por exemplo com um misturador rotor-estator (turbina) ou misturador estático, para formar uma emulsão; e

(iv) endurecendo as micropartículas por evaporação de solvente ou extração de solvente, lavando as micropartículas, por exemplo, com água, coletando e secando as micropartículas, por exemplo, congelamento-descongelamento ou secando sob vácuo, e peneirando as micropartículas através de 140 µm.

[0027] Solventes orgânicos apropriados para os polímeros incluem, por exemplo, acetato de etila, acetona, THF, acetonitrila, ou hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio ou hexafluoroisopropanol.

[0028] Exemplos apropriados de um estabilizador para a etapa (iib) incluem Poli(vinilálcool) (PVA), em uma quantidade de 0,1 a 5%, Hidroxietil celulose (HEC) e/ou hidroxipropil celulose (HPC), e uma quantidade total de 0,01 a 5%, Polivinil pirrolidona), Gelatina, preferivelmente gelatina de peixe ou de suíno.

[0029] A composição de micropartículas secas pode ser terminalmente esterilizada por irradiação de gama (esterilização terminal), opcionalmente em volume ou depois de preenchimento no recipiente final resultando na mais elevada garantia de esterilidade possível. Alternativamente, as micropartículas esterilizadas em volume podem ser resuspensas em um frasco apropriado e cheias como uma suspensão em um dispositivo apropriado tal como uma seringa de câmara dupla com o congelamento descongelamento subsequente.

[0030] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção contendo micropartículas pode também conter um veículo para facilitar a reconstuição.

[0031] Antes da administração, as micropartículas são suspensas em um veículo apropriado para injeção. Preferivelmente, o dito veículo é à base de água contendo excipientes farmacêuticos tais como manitol, cloreto de sódio, glicose, dextrose, sacarose, ou glicerinas, tensoativos não iônicos (por exemplo poloxâmeros, ésteres de ácido poli(oxietileno)-sorbitan-graxo, carboximetila de celulose de sódio (CMC-Na), sorbitol, poli(vinilpirrolidona), ou monoestearato de alumínio a fim de garantir a isotonicidade e para melhorar a capacidade de umidificação e propriedades de sedimentação das micropartículas. Os agentes de intensificação de umidade e viscosidade podem estar presentes em uma quantidade de 0,01 a 1%; os agentes de isotonicidade são adicionados em uma quantidade apropriada para garantir uma suspensão isotônica injetável.

[0032] A invenção ainda provê o uso de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção para terapia de manutenção a longo prazo *inter alia* em pacientes acromegálicos, e tratamento de diarréia e vermelhidão graves associados com tumores carcinoides malignos e tumores de peptídeo intestinal vasoativo (tumores vipoma).

[0033] A utilidade das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção pode ser mostrada em estudos clínicos padrão ou de animal.

[0034] A invenção ainda provê um kit compreendendo a formulação de depósito em um frasco, opcionalmente equipado com uma classe de transferência, junto com um veículo à base de água em uma ampola, frasco ou seringa pré-cheia ou como micropartículas e veículo separados em uma seringa de câmara dupla.

Breve Descrição dos Desenhos

[0035] Figura 1 mostra os exemplos 1-1, 1-2 e 1-3 (variantes de formulação C, B, A e em comparação. Cone de soro de octreotida, durante um tempo depois de 12 mg/kg de dosagem intramuscular em

coelhos. Média e SD de 4 animais.

Parte Experimental

[0036] Os exemplos a seguir são ilustrativos, mas não servem para limitar o escopo da invenção descrita aqui no presente. Os exemplos são destinados somente para sugerir um método de praticar a presente invenção.

Exemplo 1: Preparação de Micropartículas

[0037] Uma quantidade apropriada de polímeros de PLGA é dissolvida em uma quantidade apropriada de diclorometano para dar uma concentração de polímero apropriada como estabelecido na coluna "Cone de PLGA." na Tabela 2. Uma quantidade apropriada de substância de fármaco em peso em um bêquer de vidro e a solução de polímero é despejada sobre a substância de fármaco de modo que as micropartículas resultantes apresentam uma carga de fármaco como estabelecido na coluna "carga de fármaco".

[0038] Por exemplo, para micropartículas com uma carga de fármaco de 20% e uma concentração de polímero de 20%, os números são como os seguintes: 3,547 g de polímeros de PLGA são dissolvidos em 17,7 mL de diclorometano para dar 20 % (p/v) de solução de polímero. 1,453 g de pamoato de octreotida com um conteúdo livre de peptídeo de 68,8% (correspondendo a 1,00 g = 20% de base livre de octreotida) é pesado em um bêquer de vidro e a solução de polímero é despejada sobre a substância de fármaco.

[0039] A suspensão é homogeneizada com um misturador estatorotor Ultra-Turrax com 20'000 rpm por 1 minuto sob resfriamento com mistura de gelo / água. Esta suspensão é referida como suspensão S/O.

[0040] 10,00 g de Polivinilálcool PVA 18-88, 3,62 g KH₂PO₄ e 15,14 g Na₂HPO₄ são dissolvidos em 2,00 L de água desionizada para formar 0,5% de solução de PVA 18-88 tamponada para pH 7,4.

[0041] A suspensão S/O é misturada com a solução de 05 % de PVA18-88 por bombeamento da suspensão S/O com a ajuda de uma bomba de tubo flexível (Perpex, tubo Viton) em uma proporção de 10 mL/min em uma turbina e bombeando a solução aquosa com uma bomba de engrenagem (Ismatec MV-Z/B com cabeçote de bombear P140) em uma proporção de 200 mL/min na mesma turbina. As duas soluções são misturadas na turbina como descrito na Tabela 2. A emulsão S/O/W homogeneizada é coletada em um bêquer de vidro de 2 L que é previamente cheio com 200 mL da solução de PVA tampãoada.

[0042] A emulsão S/O/W é depois aquecida até 45°C em 5 horas. A temperatura de 45°C é mantida por 2 h min adicionais, antes da batelada ser refrigerada à temperatura ambiente novamente. Durante este processo diclorometano de escape é removido por *vacuum* e a batelada é agitada por um agitador propulsor de 4 lâminas a 250 rpm.

[0043] Como um resultado, micropartículas são formadas da emulsão S/O/W. As micropartículas são coletadas por filtração (5 µm). Elas são lavadas 5 vezes com 200 mL de água e secas por 36 horas a 20°C e 0,003 kPa (0,030 mbar). As micropartículas secas são peneiradas através de 140 µme cheias sob nitrogênio em frascos de vidro. Preparadas desta maneira, as micropartículas são esterilizadas por irradiação gama com uma dose de 30 kGy.

[0044] O tamanho de particular das micropartículas é medido por difração de luz a laser. As micropartículas são ressuspensas em essência branca (white spirit) usando ultras som. A Tabela 2 dá um diâmetro x90 (90% de todas as partículas são menores do que este valor) depois de 120 segundos de tratamento com ultras som.

[0045] O ensaio de micropartículas é determinado por HPLC depois de dissolver as micropartículas com ultrassom em uma mistura de 3:2 de acetonitrila e metanol e ainda 1:1 de diluição com um tampão

de acetato de sódio (pH 4). A solução é limpa de matéria particulada residual por centrifugação.

Tabela 2: Exemplos 1-1: micropartículas de pamoato de octreotida preparadas por blenda de dois PLGAs lineares (75:25). Exemplos comparativos 1-2 e 1-3: micropartículas de pamoato de octreotida preparadas por blenda de dois ou três PLGAs lineares.

Ex. Batelada	Carga de fármaco (%)	PLGA cone. (%)	A	B	C	D	Velocidade de Turbina (rpm)	Tamanho de Partícula x_{90} (μm)	Ensaio (%)
1-1 VarC	20	20		30	70	-	2800	60	18,4
1-2 VarB	20	20	33	-	34	33	3800	68,4	19,6
1-3 VarA	20	20	-	-	50	50	4500	58,6	18,6

A: éster de PLGA 65:35 0,6 dL/g (%)

B: ácido PLGA 75:25 0,2 dL/g (%)

C: éster de PLGA 75:25 0,4 dL/g (%)

D: éster de PLGA 85:15 0,6 dL/g (%)

Exemplo 2: Composições de veículos A até G

[0046] CMC-Na, Manitol e Plurônico F68 em uma quantidade como dado na Tabela 3 são dissolvidos em cerca de 15 mL de água desionizada quente de uma temperatura de cerca de 90°C sob forte agitação com agitador magnético. A solução clara resultante é refrigerada a 20°C e completamente cheia com água desionizada para 20,0 mL.

Tabela 3: Veículos apropriados para as micropartículas (Quantidades

	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
Plurônico F68	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04

Exemplo 3: Suspensão de Micropartículas

[0047] 180 mg de micropartículas dos exemplos 1-1, 1-2 ou 1-3

são suspensas em 1,0 mL de um veículo de composição D (Tabela 3) em frascos de 6 R. As suspensões são homogeneizadas agitando a mão por cerca de 30 segundos. A suspensão reconstituída pode ser injetada sem quaisquer emissões usando uma agulha 20 Gauge.

Exemplo 4: Liofilização das micropartículas

[0048] 180 mg de micropartículas dos exemplos 1-1, 1-2 ou 1-3 são reconstituídas em 1 mL da composição do veículo F (Tabela 3), homogeneizada por agitação por 1 a 12 horas e depois congelamento-descongelamento em um liofilizador. A reconstituição das micropartículas liofilizadas com 1 mL de água pura (aqua ad injectabilia) resultou em umidificação rápida e boa das micropartículas que podem ser injetadas sem quaisquer emissões usando uma agulha 20 Gauge.

Exemplo 5: Perfil de liberação *in vivo* (coelhos)

[0049] Micropartículas contendo octreotida são suspensas em 1 mL de um veículo aquoso apropriado e a suspensão resultante é injetada de maneira intramuscular (i.m.) em coelhos brancos machos da Nova Zelândia em uma dose de 12 mg/kg. Para cada forma de dosagem (grupo de teste) 4 animais são usados. Depois de períodos de tempo definidos (indicados na tabela 4) amostras de plasma são tiradas e analisadas para a concentração de octreotida por ensaio radioimune (RIA).

Tabela 4: Níveis de Plasma Exemplo 1-1

Tempo [dias] / matéria Nº	473	474	476	480	Média ou Faixa	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
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

Tempo [dias] / matéria Nº	473	474	476	480	Média ou Faixa	SD
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

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica de depósitos, na forma de micropartículas, caracterizada pelo fato de que compreende, como ingrediente ativo, octreotida, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e dois polímeros diferentes de polilactídeo-co-glicolídeo lineares (PLGAs) apresentando uma proporção molar L:G de 75:25, e sendo que os ditos dois polímeros apresentam viscosidades inerentes diferentes, sendo que um polímero apresenta um éster, e o outro polímero apresenta um grupo terminal ácido, sendo que os ditos polímeros apresenta viscosidades inerentes entre 0,1 dL/g e 0,8 dL/g em CHCl_3 a 25°C a uma concentração de 0,1%, sendo que o dito ingrediente ativo, que é utilizado para preparar a dita formulação de depósitos, está na forma de um pó amorfó.

2. Formulação farmacêutica de depósitos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pó amorfó do ingrediente ativo apresenta uma granulometria de 0,1 microm a 15 microns (90% > 0,1 microm, 99% < 15 microns).

3. Formulação farmacêutica de depósitos, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que os referidos polímeros apresentam viscosidades inerentes entre 0,1 dL/g e 0,5 dL/g em CHCl_3 .

4. Formulação farmacêutica de depósitos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o ingrediente ativo é pamoato de octreotida.

5. Formulação farmacêutica de depósitos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que as micropartículas apresentam um diâmetro entre 10 μm e 90 μm .

6. Formulação farmacêutica de depósitos, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, caracterizada pelo fato de que as micropartículas são adicionalmente cobertas ou revestidas com um agente antiaglo-

merante.

7. Formulação farmacêutica de depósitos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que está na forma de micropartículas contendo pamoato de octreotida e mistura de 30% de polímero linear PLGA 75:25 ácido 0,2 dL/g (%) e 70% de polímero linear PLGA 75:25 éster 0,4 dUg (%), com uma carga farmacêutica de 20%, com uma concentração de PLGA de 20% e uma granulometria X_{90} de 60 micrômetros.

8. Uso de uma formulação farmacêutica de depósitos, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença selecionada dentre terapia de manutenção a longo prazo em pacientes acromegálicos, diarréia e vermelhidão graves associados com tumores carcinoides malignos e tumores de peptídeo intestinal vasoativo (tumores de vipoma).

9. Kit de administração, caracterizada pelo fato de que compreende a formulação farmacêutica de depósitos, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em um frasco junto com um veículo à base de água em uma ampola, frasco ou seringa pré-cheia ou como micropartículas e veículo separados em uma seringa de câmara dupla.

FIG.

