República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0620063-0 B1

(22) Data do Depósito: 20/12/2006

(45) Data de Concessão: 08/09/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO SUSTENTADA NA FORMA DE MICROPARTÍCULAS, USO, E KIT DE ADMINISTRAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61K 38/31.

(30) Prioridade Unionista: 17/08/2006 EP 06 119086.4; 22/12/2005 GB 05 26247.2.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): HOLGER PETERSEN; MARKUS AHLHEIM.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006012313 de 20/12/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/071395 de 28/06/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/06/2008

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA QUE COMPREENDE OCTREOTÍDEO E DOIS OU MAIS POLÍMEROS DE POLILACTÍDEO-CO-GLICOLÍDEO, USO, PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS E KIT A presente invenção refere-se às formulações de liberação controlada compreendendo como ingrediente ativo octreotídeo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e dois ou mais polímeros de polilactídeo-co-glicolídeo (PLGAs) diferentes.

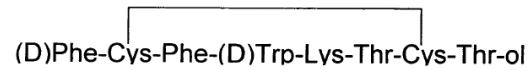
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO SUSTENTADA NA FORMA DE MICROPARTÍCULAS, USO, E KIT DE ADMINISTRAÇÃO".**

[0001] A presente invenção se refere às formulações de liberação controlada compreendendo como ingrediente ativo octreotídeo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e dois ou mais polímeros de polilactídeo-co-glicolídeo (PLGAs).

[0002] Estas composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são indicadas para inter alia terapia de manutenção a longo prazo em pacientes acromegálicos, e tratamento de diarréia e eritema severas associadas com tumores carcinóides malignos e tumores peptídicos intestinais vasoativos (tumores vipoma).

[0003] Os medicamentos de peptídeo são geralmente administrados sitemicamente, por exemplo, parenteralmente. No entanto, a administração parenteral pode ser dolorosa e causar desconforto, especialmente com relação às administrações diárias repetidas. De modo a minimizar o número de injeções em um paciente, a substância medicamentosa deve ser administrada como uma formulação de depósito. Uma desvantagem comum com as formulações de depósito injetáveis é a flutuação dos níveis de plasma tal como níveis máximos elevados juntamente com níveis de plasma próximos a zero durante o período de liberação inteiro.

[0004] A presente invenção apresenta uma formulação de liberação controlada que compreende como ingrediente ativo (substância medicamentosa) octreotídeo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O octreotídeo (US 4.395.403) é um análogo de somatostatina tendo a seguinte fórmula:



[0005] O ingrediente ativo pode estar na forma de um sal farma-

ceuticamente aceitável de octreotídeo, tal como um sal de adição de ácido com, por exemplo, ácido inorgânico ou ácido orgânico, por exemplo, com ácido clorídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido benzóico, ácido succínico ou ácido pamóico (embônico). Os sais de adição de ácido podem existir como sais mono- ou divalentes, por exemplo, dependendo se 1 ou 2 equivalentes de ácido forem adicionados. Preferível é o monossal de permoato de octreotídeo.

[0006] A distribuição de tamanho de partícula da substância medicamentosa influencia o perfil de liberação do medicamento da forma de depósito. A substância medicamentosa que é usada para preparar a formulação de depósito é cristalina ou na forma de um pó amorfo. Preferível é um pó amorfo que possui uma partícula de um tamanho de cerca de 0,1 mícron a cerca de 15 mícrons (99% > 0,1 mícrom, 99% < 15 mícrons), preferivelmente de 1 a menos do que cerca de 10 mícrons (90% > 1 mícron, 90% < 10 mícrons). A substância medicamentosa preferivelmente sofre um processo de micronização para apresentar a distribuição de tamanho de partícula requerida.

[0007] A presente invenção ainda fornece uma composição farmacêutica de liberação controlada (depósito) que compreende como ingrediente ativo octreotídeo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, incorporada em combinações ou misturas de poli(lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), por exemplo, na forma de micropartículas, implantes ou formulações semi-sólidas.

[0008] Alternativamente às combinações de PLGAs, em um outro aspecto da presente invenção, a composição farmacêutica compreende uma mistura de polímeros PLGA contendo o ingrediente ativo; isto é, o ingrediente ativo pode ser incorporado em um ou mais PLGAs na forma de micropartículas, implantes ou formulações semi-sólidas e é depois misturado com uma outra micropartícula ou implante ou formu-

lação semi-sólida também compreendendo o ingrediente ativo e um ou mais PLGAs.

[0009] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção permite uma liberação controlada do ingrediente ativo durante um período de mais do que três meses, preferencialmente entre três e seis meses. Durante a liberação do ingrediente ativo os níveis de plasma de octreotídeo estão dentro da faixa terapêutica. Fica compreendido que a dose exata de octreotídeo dependerá de vários fatores, incluindo a condição a ser tratada, a gravidade da condição a ser tratada, o peso do indivíduo e a duração da terapia.

[00010] Surpreendentemente as flutuações dos níveis de plasma podem significativamente ser reduzidas mediante o uso de uma combinação adequada de 2 ou mais PLGAs diferentes na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

[00011] A substância medicamentosa é incorporada em uma matriz polimérica biodegradável consistindo de 2 ou mais polímeros de polilactídeo-co-glicolídeo (PGLAs). Os PLGAs possuem uma relação de monômero lactídeo:glicolídeo de 100:0 a 40:60, preferivelmente 90:10 a 40:60, mais preferivelmente 85:15 a 65:35. Um PLGA tendo uma relação de monômero lactídeo:glicolídeo de 100:0, isto é, não contendo nenhum monômero de glicolídeo, é um polilactídeo (PLA) que é também incluído na definição de PLGA de acordo com a presente invenção.

[00012] Os PLGAs de acordo com a presente invenção possuem um peso molecular (Mw) variando de 1.000 a 500.000 Da, preferivelmente de 5.000 a 100.000 Da. A arquitetura dos polímeros podem ser lineares, ramificados, hipe-ramificados, ramificados semelhante a favo de mel, ramificados semelhante a dendrímero, em forma de T ou um polímero em forma de estrela dos blocos de reforço acima. Em uma forma de realização preferida da presente invenção pelo menos dois

PLGAs na composição farmacêutica são lineares.

[00013] Um exemplo de um polímero estrela é um éster de um poliol que contém pelo menos 3 grupos de hidróxi que são convertidos em cadeias de poli(lactídeo-co-glicolídeo). O poliol é preferivelmente um sacarídeo, mais preferivelmente glicose.

[00014] A viscosidade inerente (IV) dos PLGAs de acordo com a presente invenção é abaixo de 0,9 dL/g em clorofórmio, preferivelmente abaixo de 0,8 dL/g em clorofórmio. As viscosidades inerentes podem ser medidas pelos métodos convencionais de medição do tempo de fluxo, como descrito, por exemplo, em "Pharmacopoée Européenne", 1997, pages 17-18 (método de tubo capilar). A não ser que mencionado de outra maneira, estas viscosidades têm sido medidas em clorofórmio em uma concentração de 0,5% a 25°C ou em hexaisofluoropropanol em uma concentração de 0,5% a 30°C.

[00015] Os grupos terminais dos PLGAs de acordo com a presente invenção podem ser, mas não limitados a eles, hidróxi, carboxila, éster ou coisa parecida.

[00016] O teor de substância medicamentosa da formulação de depósito (a carga) está em uma faixa de 1% a 30%, preferível de 10% a 25%, mais preferível de 15% a 20%. A carga é definida como a relação de peso de substância medicamentosa como base livre para a massa total da formulação de PLGA.

[00017] Os polímeros adequados são comumente conhecidos, mas não limitados a eles, aqueles comercialmente disponíveis como RESOMER® by Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany, LACTEL® by Absorbable Polymers International (API) Pelham, AL, USA/DURECT Corp., Cupertino, CA, USA, MEDISORB® by Alkermes, Inc., Cambridge, MA, USA, PURASORB® by PURAC biochem BV, Gorinchem, The Netherlands. Os exemplos de polímeros adequados são listados na Tabela 1.

Tabela 1: Exemplos de polímeros adequados

Número	Nome do Produto	Polímero	Viscosidade Inerente	Produtor Fornecedor
1	D,L-POLYMI/D-GLICOSE	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) Ramificado em Estrela 50:50/D-Glicose	0,29-0,35	Novartis
2	Resomer® R 202 H	Poli(D,L-lactídeo) linear livre de grupo terminal de ácido carboxílico	0,16-0,24 1)	Boehringer
3	Resomer® R 202 S	Poli(D,L-lactídeo) linear	0,16-0,24 1)	Boehinger
4	Resomer® 203 S	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 75:25 livre de grupo terminal de ácido carboxílico	0,25-0,35 1)	Boehinger
5	Resomer® RG 752 H	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 75:25 livre de grupo terminal de ácido carboxílico	0,14-0,22 1)	Boehinger
5a	Resomer® RG 752 S	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 75:25	0,16-0,24 1)	Boehinger
6	Resomer® CR RG 75:25 ou Resomer® RG Type 75:25 S/Resomer® RG 753 S	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 75:25	0,32-0,44 1)	Boehinger
7	Lactel® 100D020A	Poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear livre de grupo terminal de ácido carboxílico	0,15-0,25 2)	API/Durect

Número	Nome do Produto	Polímero	Viscosidade Inerente	Produtor Fornecedor
8	Lactel® 100D40A	Poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear livre de grupo terminal de ácido carboxílico	0,26-0,54 [2)]	API/Durect
9	Lactel® 100D40	Poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear	0,26-0,54 [2)]	API/Durect
10	Lactel® 100D65	Poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear	0,55-0,75 [2)]	
11	Lactel® 85DG040	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 85:15	0,26-0,54 [2)]	API/Durect
12	Lactel® 85DG065	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 85:15	0,55-0,75 [2)]	API/Durect
13	Lactel® 75DG065	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 75:25	0,55-0,75 [2)]	API/Durect
14	Lactel® 65DG065	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 65:35	0,55-0,75 [3)]	API/Durect
15	Lactel® 50DG065	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 50:50	0,55-0,75 [3)]	API/Durect
16	Medisorb® 100 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactídeo) linear	0,66-0,80	Alkermes
17	Medisorb® 100 DL LOW IV	Poli(D,L-lactídeo) linear	0,50-0,65	Alkermes
18	Medisorb® 8515 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 85:15	0,68-0,80	Alkermes
19	Medisorb® 8515 DL LOW IV	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 85:15	0,50-0,65	Alkermes
20	Medisorb® 7525 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 75:25	0,66-0,80	Alkermes

Número	Nome do Produto	Polímero	Viscosidade Inerente	Produtor Fornecedor
21	Medisorb® 7525 DL LOW IV	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 75:25	0,50-0,65	Alkermes
22	Medisorb® 6535 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 65:35	0,66-0,80	Alkermes
23	Medisorb® 6535 DL LOW IV	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 65:35	0,50-0,65	Alkermes
24	Medisorb® 5050 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 50:50	0,66-0,80	Alkermes
25	Medisorb® 5050 DL LOW IV	Poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) linear 50:50	0,50-0,65	Alkermes

1) A IV foi determinada em clorofórmio em uma concentração de 0,1% a 25°C.

2) A IV foi determinada em clorofórmio em uma concentração de 0,5 g/dL a 30°C.

3) A IV foi determinada em Hexafluoroisopropanol em uma concentração de 0,5 g/dL a 30°C.

[00018] Os níveis de plasma com variabilidade baixa podem ser obtidos durante um período de tempo de mais do que três meses, preferencialmente entre três e seis meses, apenas com composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, não com formulações contendo apenas um polímero isolado da tabela acima.

[00019] Além disso, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser preparada assepticamente ou não assepticamente e esterilizada no fim por irradiação gama. Preferível é a esterilização final por irradiação gama, que resulta em um produto com a garantia de esterilidade mais elevada possível.

[00020] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode também conter um ou mais excipientes farmacêuticos

que modulam o comportamento de liberação em uma quantidade de 0,1% a 50%. Exemplos de tais agentes são: Poli(vinilpirrolidona), carboximetil celulose sódica (CMC-Na), dextrina, poli(etilenoglicol), tensoativos adequados tais como poloxâmeros, também conhecidos como poli(oxietileno-bloco-oxipropileno), ésteres de ácido graxo de poli(oxietileno)-sorbitano conhecidos e comercialmente disponíveis 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 graxo sorbitano, 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 humana ou protamina salmão, ou polímeros naturais ou sintéticos que carregam resíduos de amina tais como polilisina.

[00021] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser uma mistura de depósito ou uma blenda de polímeros de diferentes polímeros em termos de composições, peso molecular e/ou arquiteturas do polímero. Uma blenda de polímeros é aqui definida como uma solução ou suspensão sólida de 2 ou mais polímeros diferentes em um implante ou micropartícula. Uma mistura de depósitos, ao contrário, é aqui definida como uma mistura de dois ou mais depósitos como implantes ou micropartículas ou formulações semi-sólidas de composição diferente com um ou mais PLGAs em cada depósito. Preferível é uma composição farmacêutica em que os PLGAs estão presentes como blenda de polímeros.

[00022] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode estar na forma de implantes, semi-sólidos (géis), soluções ou suspensões líquidas que se solidificam in situ assim que elas são injetadas ou micropartículas. Preferíveis são as micropartículas. A preparação de micropartículas compreendendo octreotídeo ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo é conhecida e, por exemplo, descrita na US 5.445.832 ou US 5.538.739.

[00023] A seguinte parte da invenção é focalizada nas micropartículas poliméricas, embora as descrições sejam aplicáveis para implantes, semi-sólidos e líquidos igualmente.

[00024] As micropartículas de acordo com a presente invenção podem ter um diâmetro de alguns submícrons até alguns milímetros, por exemplo, de cerca de 0,01 mícron a cerca de 2 mm, por exemplo, de cerca de 0,1 mícron a cerca de 500 mícrons. Com relação às micropartículas farmacêuticas, diâmetros de no máximo cerca de 250 mícrons, por exemplo, de 10 a 200 mícrons, preferivelmente de 10 a 130 mícrons, mais preferivelmente de 10 a 90 mícrons.

[00025] 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, em uma seringa ou frasco pré-enchida. Os agentes antiaglomerantes adequados incluem, por exemplo, manitol, glicose, dextrose, sacarose, cloreto de sódio, ou polímeros solúveis em água tais como polivinilpirrolidona ou polietileno glicol, por exemplo, com as propriedades descritas acima.

[00026] Para as micropartículas de acordo com a presente invenção em estado seco, preferivelmente um agente antiaglomerante está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferencialmente cerca de 3% a 5%, por exemplo, cerca de 4% em peso das micropartículas. Um agente antiaglomerante preferido a este respeito é manitol.

[00027] Alternativamente, um agente antiaglomerante pode ser aplicado nas micropartículas durante seu processo de fabricação. Por exemplo, na etapa de filtragem/lavagem das micropartículas pode ser adicionalmente enxaguadas com uma solução aquosa de um agente

antiaglomerante. Assim, uma camada do agente antiaglomerante é formada sobre a superfície das micropartículas. Preferivelmente, o agente antiaglomerante está presente nas micropartículas em uma quantidade de menos do que 10%, mais preferível menos do que 2%, o mais preferível menos do que 0,5% em peso das micropartículas. Um antiaglomerante preferido a este respeito é o manitol.

[00028] O processo de fabricação para a formulação de depósito da invenção corrente é descrito com maiores detalhes para as micropartículas:

[00029] As micropartículas podem ser fabricadas por vários processos conhecidos na técnica, por exemplo, coacervação ou separação de fase, secagem por pulverização, métodos de emulsão/suspensão de água-em-óleo (W/O) ou de água-em-óleo em água (W/O/W) ou sólidos em óleo em água (S/O/W) seguidos pela extração de solvente ou evaporação de solvente. O método de emulsão/suspensão é o processo preferível, que compreende as seguintes etapas:

(i) preparação de uma fase orgânica interna compreendendo

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

(ib) dissolver/colocar em suspensão/emulsificar a substância medicamentosa ou uma solução aquosa da substância medicamentosa na solução polimérica obtida na etapa (ia);

(ii) preparação de uma fase aquosa externa contendo estabilizantes e opcionalmente, mas preferivelmente sais de tampão;

(iii) mistura da fase orgânica interna com a fase aquosa externa, por exemplo, com um dispositivo que cria forças de cisalhamento elevadas, por exemplo, com um misturador de turbina ou estático, para formar uma emulsão; e

(iv) endurecimento das micropartículas mediante a evapo-

ração de solvente ou extração de solvente; lavagem das micropartículas, por exemplo, com água; opcionalmente enxaguar as micropartículas com uma solução aquosa de um antiaglomerante, por exemplo, manitol; coleta e secagem das micropartículas, por exemplo, secagem por congelamento ou secagem sob vácuo, e peneiramento das micropartículas através de 140 μm.

[00030] Os solventes orgânicos adequados para os polímeros incluem, por exemplo, acetato de etila, acetona, THF, acetonitrila, ou hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio ou hexafluoroisopropanol.

[00031] Os exemplos adequados de um estabilizante para a etap (iib) incluem poli(vinilálcool) (PVA), em uma quantidade de 0,1 a 5%, hidroxietil celulose (HEC) e/ou hidroxipropil celulose (HPC), em uma quantidade total de 0,01 a 5%, poli(vinil pirrolidona), Gelatina, preferivelmente porcina ou gelatina de suíno ou peixe.

[00032] A composição de micropartículas secas pode ser no final esterilizadas por irradiação gama (esterilização superior), opcionalmente em volume ou após o enchimento no recipiente final resultando na garantia de esterilidade mais elevada possível. Alternativamente, as micropartículas esterilizadas em volume podem ser colocadas novamente em suspensão em um veículo adequado e carregadas como uma suspensão em um dispositivo adequado tal como seringa de câmara dupla com subseqüente secagem por congelamento.

[00033] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção contendo micropartículas pode também conter um veículo para facilitar a reconstituição.

[00034] Antes da administração, as micropartículas são colocadas em suspensão em um veículo adequado para injeção. Preferivelmente, dito veículo é baseado em água contendo excipientes farmacêuticos tais como manitol, cloreto de sólido, glicose, dextrose, sacarose ou gli-

cerinas, tensoativos não-iônicos (por exemplo, poloxâmeros, ésteres de ácido graxo de poli(oxietileno)-sorbitano), carboximetil celulose sódica (CMC-Na), sorbitol, poli(vinilpirrolidona), ou monoestearato de alumínio de modo a garantir a isotonicidade e melhorar a capacidade umectante e propriedades de sedimentação das micropartículas. O umectante e os agentes de intensificação da viscosidade podem estar presentes em uma quantidade de 0,01 a 2%; os agentes de isotonicidade são adicionados em uma quantidade adequada para garantir uma suspensão injetável isotônica.

[00035] A quantidade de veículo líquido para suspensão é preferivelmente cerca de 1 a 5 mL, por exemplo, de 2 a 2,5 mo ppr dose. Se desejável, as micropartículas na forma seca e o veículo adequado para reconstituição podem ser alojados separadamente em uma seringa de câmara dupla.

[00036] A invenção ainda fornece o uso de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção para inter alias terapia de manutenção a longo prazo em pacientes acromegálicos, e tratamento de diarréia e eritema severos associados com tumores carcinóides malignos e tumores peptídeos intestinais vasoativos (tumores vipoma).

[00037] A utilidade das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção pode ser mostrada em estudos clínicos ou em animais padrão.

[00038] A invenção ainda fornece um kit compreendendo a formulação de depósito em um frasco, opcionalmente equipado com um estojo de transferência, juntamente com um veículo com base em água em uma ampola, frasco ou seringa pré-enchida ou como micropartículas e veículo separados em uma seringa de câmara dupla.

Exemplos

[00039] Os seguintes exemplos são ilustrativos, mas não servem para limitar o escopo da invenção aqui descrita. Os exemplos são pro-

postos apenas para sugerir um método de prática da invenção.

Exemplo 1: Preparação da Micropartícula

[00040] Uma quantidade apropriada dos polímeros de PLGA é dissolvida em uma quantidade apropriada de diclorometano para fornecer uma concentração de polímero apropriada como mencionado na coluna "conc. de PLGA" na Tabela 2. Uma quantidade apropriada de substância medicamentosa é pesada em um béquer de vidro e a solução polimérica é despejada sobre a substância medicamentosa de modo que as micropartículas resultantes tenham uma carga de medicamento como mencionado na coluna "carga de medicamento".

[00041] Por exemplo, para micropartículas com uma carga de medicamento de 20% e uma concentração de polímero de 20%, os números são como o que segue: 3,547 g dos polímeros de PLGA são dissolvidos em 17,7 mL de diclorometano para dar uma solução polimérica de 20% (p/v). 1,453 g de pamoato de octreotídeo (correspondendo a 1,00 g = 20% de base livre de octreotídeo) é pesado em um béquer de vidro e a solução polimérica é despejada sobre a substância medicamentosa.

[00042] A suspensão é homogeneizada com um misturador de rotor-estator Ultra-Turrax com 20.000 rpm durante 1 min sob esfriamento com uma mistura de gelo/água. A suspensão é referida como suspensão de S/O.

[00043] 10,00 g de Polivinilálcool PVA 18-88, 3,62 g de KH_2PO_4 e 15,14 Na_2HPO_4 são dissolvidos em 2,00 L de água desionizada para formar uma solução 0,5% PVA 18-88 tamponada para pH 7,4.

[00044] A suspensão de S/O é misturada como a solução 0,5% PVA 18-88 mediante o bombeamento da suspensão de S/O com o auxílio de uma bomba de tubo flexível (Perpex, Viton tube) em uma taxa de 10 mL/min em uma turbina e mediante o bombeamento da solução aquosa com uma bomba a engrenagem (Ismatec MV-Z/B com cabeça

de bombeamento P140) em uma taxa de 200 mL/min na mesma turbina. As duas soluções são misturadas na turbina em 4.500 rpm. A emulsão de S/O/W homogeneizada é coletada em um béquer de vidro de 2 L que é preenchido com 200mL da solução de PVA tamponada.

[00045] A emulsão de S/O/W é depois aquecida até 52°C em 3,5 h a 5 h. A temperatura de 52°C é mantida por mais 30 min a 120 min, antes da batelada ser esfriada para a temperatura ambiente novamente. Durante este processo, o escape de diclorometanto é removido por vácuo e a batelada é agitada por um agitador com hélice de 4 pás a 250 rpm.

[00046] Como um resultado, as micropartículas são formadas fora da emulsão de S/O/W. As micropartículas são coletadas por filtração (5 μm). Elas são lavadas 5 vezes com 200 mL de água e secadas durante 36 h a 20°C e 3 Pa (0,030 mbar). As micropartículas secas são peneiradas através de 140 μm e enchidas sob nitrogênio em frascos de vidro. Preparadas desta maneira, as micropartículas são esterilizadas por irradiação gama com uma dose de 30 kGy.

[00047] O tamanho de partícula das micropartículas é medido por difração luminosa a laser. As micropartículas são colocadas novamente em suspensão em álcool branco usando ultrassom. A Tabela 2 fornece o diâmetro x_{90} (90% de todas as partículas são menores do que este valor) após 120 segundos de tratamento com ultrassom.

[00048] O ensaio das micropartículas (quantidade de ingrediente ativo) é determinado por HPLC após dissolver as micropartículas com ultrassom em uma mistura de 3:2 de acetonitrila e metanol e ainda a diluição de 1:1 com um tampão de acetato de sódio (pH 4). A solução é purificada da matéria particulada residual por centrifugação.

Tabela 2: Exemplos de 1-1 a 1-82: micropartículas de pamoato de octerotídeo preparadas por um PLGA (exemplos de referência), combinações de dois PLGAs e misturas de micropartícula preparadas por

bateladas de micropartícula com um PLGA apenas.

Exemplo de Batelada	Carga de Medicamento(%)	Conc. de PLGA (%)	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**	Processo Info	Tamanho de Partícula □**(μm)**	Ensaio **(%)**
Micropartículas com um PLGA na Matriz (Exemplos de Referência)												
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
1-8	20	20						100		4	85,4	15,7
1-9	20	20						100		7	80,2	17,2
MISTURAS DE MICROPARTÍCULA**:** Misturas em Pó de Micropartículas com um PLGA na Matriz												
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
COMBINAÇÕES DE POLÍMERO**:** Micropartículas com Dois Polímeros de PLGA na Matriz												
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

Exemplo de Batelada	Carga de Medicamento(%)	Conc. de PLGA (%)	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**	Processo Info	Tamanho de Partícula □**(μm)**	Ensaio **(%)**
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
1-36	20	20		30	70					7/38	49,3	18,5
1-37	20	20		30	70					7/GP	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

Exemplo de Batelada	Carga de Medicamento(%)	Conc. de PLGA (%)	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**	Processo Info	Tamanho de Partícula □**(μm)**	Ensaio **(%)**
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
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
COMBINAÇÕES DE POLÍMERO**:** Micropartículas com Três Polímeros de PLGA na Matriz												
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-D-glicose em estrela 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 100:05 ácido 0,2 dL/g (%)

Processo Info = Outra Informação do Processo:

7: 66 mM de PBS pH 7,4

5: 69 mM de tampão de citrato-fosfato pH 5,0

4: 69 mM de tampão de citrato-fosfato pH 4,0

38: velocidade da turbina 3800 rpm em lugar de 4500 rpm

1:25: relação da taxa de fluxo SO/W = 1:25 em lugar de 1:20

GP: bomba a engrenagem em lugar de bomba peristáltica

Exemplo 2: Composições de veículo de A a G

[00049] CMC-Na, Manitol e Pluronic F68 em uma quantidade como fornecida 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 um agitador magnético. A solução límpida resultante é esfriada para 20°C e enchida completamente com água desionizada em 20,0 mL.

Tabela 3: Veículos adequados para as micropartículas (quantidades fornecidas em 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

Exemplo 3: Suspensão de micropartícula

[00050] 170 mg de micropartículas do exemplo 1-33 são colocados em suspensão em 1,0 mL de um veículo de composição D (Tabela 3) em um frasco 6 R. As suspensões são homogeneizadas por agitação durante cerca de 30 segundos manualmente. A suspensão reconstituída pode ser injetada sem qualquer problema usando uma agulha de medida padrão 20.

Exemplo 4: Liofilização das micropartículas

[00051] 170 mg de micropartículas do exemplo 1-33 são reconstituídos em 1 mL da composição de veículo F (Tabela 3), homogeneizados por agitação durante 1 a 12 horas e depois secados por congelamento em um liofilizador. A reconstituição das micropartículas liofilizadas com 1 mL de água pura (aqua ad injectabilia) resultou em umectação rápida e boa das micropartículas que podem ser injetadas sem qualquer problema usando uma agulha de medida padrão 20.

Exemplo 5: Perfil de liberação in vivo (coelhos)

[00052] As micropartículas contendo octreotídeo são colocadas em

suspensão em 1 mL de um veículo aquoso adequado, preferivelmente no veículo D, e a suspensão resultante é injetada intramuscularmente (i.m.) em coelhos ilegítimos New Zealand White machos em uma dose de 4 mg/kg. Para cada forma de dosagem (grupo de teste) 4 animais são usados. Após períodos de tempo definidos (indicados na tabela 4), amostras de plasma são tomadas e analisadas a respeito da concentração de octreotídeo.

Tabela 4: Níveis no plasma (valores corrigidos por dose); concentração em ng/mL

Ex,	Tempo após a administração (dias)										
Batelada	**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

Ex,	Tempo após a administração (dias)											
Batelada	**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

Tabela 4: Níveis no plasma (valores corrigidos por dose); concentração em ng/mL

Ex, Batelada	Tempo após a administração (dias)											
	19	**27**	**33**	**40**	**47**	**54**	**61**	**68**	**75**	**82**	**89**	**96**
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

* Dose = 12 mg/kg

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de liberação sustentada 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 (PLGAs),

sendo que os PLGAs estão presentes em uma mistura de depósitos, que é uma mistura de dois depósitos, como micropartículas de composição diferente, com um PLGA em cada depósito, e

sendo que os PLGAs apresentam uma proporção de monômero lactídeo:glicolídeo de 100:0 a 40:60 e a viscosidade inerente dos PLGAs é inferior a 0,9 dL/g em clorofórmio.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que dois PLGAs são lineares.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende o sal de pamoato de octreotida.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a liberação do ingrediente ativo é de três ou mais meses.

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

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que as micropartículas são adicionalmente misturadas, cobertas ou revestidas com um agente antiaglomerante.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente antiaglomerante é manitol.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que é esterilizada por irradiação gama.

9. Uso de octreotídeo, ou de um sal farmaceuticamente do mesmo, e dois polímeros de polilactídeo-co-glicolídeo (PLGAs) diferentes, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição farmacêutica de liberação controlada para terapia de manutenção a longo prazo em pacientes acromegálicos e tratamento de diarréia e rubor graves associados a tumores carcinóides malignos e tumores de peptídeos intestinais vasoativos (tumores de vipoma).

10. Kit de administração, caracterizado pelo fato de que compreende a composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em um frasco para injetáveis, juntamente 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.