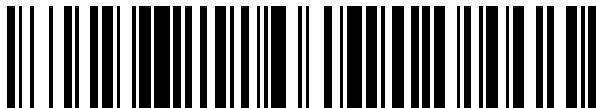


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 492 641**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2006 E 06841059 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 1968549**

(54) Título: **Formulación de liberación sostenida que comprende octreótida y dos o más polímeros de poliláctica-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:
10.09.2014

(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

ES 2 492 641 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 octreótida y dos o más polímeros de poliláctica-co-glicólido

La presente invención se relaciona con formulaciones de liberación sostenida en la forma de micropartículas que comprenden octreótida como ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dos o más diferentes polímeros de polilactida-co-glicólido (PLGA). Los PLGA están presentes como mezcla de polímero y las micropartículas son de una composición sencilla.

Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención están indicadas para la terapia de mantenimiento a largo plazo inter alias en pacientes con acromegalía, y el tratamiento de diarrea grave y enrojecimiento asociados con tumores carcinoides malignos y tumores de péptidos intestinales vasoactivos (tumores vipoma).

La WO 2004/112752 divulga un método de preparación de una formulación mixta de micropartículas de liberación sostenida con diversas composiciones mediante un proceso continuo en una etapa.

Fármacos peptídicos son usualmente administrados sistémicamente, por ejemplo, de forma parenteral. Sin embargo, la administración parenteral puede ser dolorosa y causar molestias especialmente para administraciones diarias repetidas. Con el fin de minimizar el número de inyecciones a un paciente, la sustancia de fármaco debe administrarse como una formulación de depósito. Un inconveniente común con formulaciones de depósito inyectables es la fluctuación en los niveles de plasma tales como altos niveles de pico junto con los niveles de plasma cercanos a cero durante todo el período de liberación.

La presente invención divulga una formulación de liberación sostenida que comprende como ingrediente activo (sustancia de fármaco) octreótida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La octreótida (US 4,395,403) es un análogo de somatostatina que tiene la siguiente fórmula:



El ingrediente activo puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la octreótida, tal como una sal de adición ácida con, por ejemplo 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). Sales de adición ácida pueden existir como sales mono- o divalentes, por ejemplo, dependiendo de si se adicionan 1 o 2 equivalentes de ácido. Se prefiere la monosal de pamoato de octreótida.

La distribución del tamaño de partícula de la sustancia de fármaco influye en el perfil de liberación del fármaco desde la forma de depósito. La sustancia fármaco que se utiliza para preparar la formulación de depósito es cristalina o en la forma de un polvo amorfo. Se prefiere un polvo amorfo que tiene una partícula de un tamaño de aproximadamente 0.1 micrones a aproximadamente 15 micrones (99% > 0.1 micrones, 99% < 15 micrones), preferiblemente de 1 a menos de aproximadamente 10 micrones (90% > 1 micrones, 90% < 10 micrones). La sustancia fármaco sufre preferencialmente un proceso de micronización para presentar la distribución del tamaño de partícula requerido.

La presente invención provee además una composición farmacéutica de liberación sostenida (depósito) que comprende como ingrediente activo la octreótida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma incorporada en mezclas de poli(lactida-co-glicólido)s (PLGAs), en forma de micropartículas. Los PLGA están presentes como mezcla de polímero y las micropartículas son de una composición sencilla.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención permite una liberación sostenida del ingrediente activo durante un período de más de tres meses, a preferencialmente entre tres y seis meses. Durante la liberación del ingrediente activo los niveles de plasma de octreótida están dentro del rango terapéutico. Se entiende que la dosis exacta de octreótida dependerá de un número de factores, incluyendo la condición a ser tratada, la severidad de la condición a ser tratada, el peso del sujeto y la duración de la terapia.

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

La sustancia fármaco se incorpora en una matriz de polímero biodegradable que consiste de 2 o más diferentes polímeros de polilactida-co-glicólida (PLGA). Los PLGA tienen una lactida: relación de monómero glicólida de 100:0 a 40:60, preferiblemente 90:10 a 40:60, más preferiblemente 85:15 a 65:35. Un PLGA que tiene una lactida: relación

de monómero glicólida de 100:0, es decir, que no contiene monómero de glicólido, es una polilactida (PLA) la cual 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 (Mw) en el rango de 1,000 a 500,000 Da, preferiblemente de 5,000 a 100,000 Da. La arquitectura de los polímeros puede ser de polímero lineal, ramificado o hiperramificado, ramificado en forma de un peine, ramificado en forma de dendrímero, en forma de T o en forma de estrella de los bloques de construcción 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 estrella es un éster de un poliol que contiene al menos 3 grupos hidroxi que se convierten en cadenas poli(lactida-co-glicólica). El poliol es preferiblemente un sacárido, más preferiblemente glucosa.

La viscosidad inherente (IV) de los PLGA de acuerdo con la presente invención está por debajo de 0.9 dL/g en cloroformo, preferencialmente por debajo de 0.8 dL/g en cloroformo. Las viscosidades inherentes se pueden medir mediante los métodos convencionales de medición del tiempo de flujo, tal como se describe por ejemplo en "Pharmacopée Européenne", 1997, páginas 17-18 (método de tubo capilar). A menos que se establezca otra cosa, estas viscosidades han sido medidas en cloroformo a una concentración de 0.5% a 25°C o en hexaisofluoropropanol a una concentración de 0.5% a 30°C.

Grupos terminales de los PLGA de acuerdo con la presente invención pueden ser, pero no se limitan a hidroxi, carboxilo, éster o similares.

El contenido de la sustancia fármaco de la formulación de depósito (la carga) está en un rango de 1% a 30%, se prefiere 10% a 25%, se prefiere más de 15% a 20%. La carga se define como la relación en peso de sustancia de fármaco como base libre a la masa total de la formulación de PLGA.

Los polímeros adecuados son conocidos comúnmente, pero no se limitan a aquellos disponibles comercialmente como RESOMER® por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Alemania, LACTEL® by Absorbable Polymers International (API) Pelham, AL, EEUU/ DURECT Corp., Cupertino, CA, EEUU, MEDISORB® por Alkermes, Inc., Cambridge, MA, EEUU, PURASORB® por PURAC biochem BV, Gorinchem, Los Países Bajos. Ejemplos de polímeros adecuados se listan en la Tabla 1

Tabla 1 Ejemplos de polímeros adecuados

No	Nombre del producto	Polímero	Viscosidad inherente [dL/g]	Proveedor productor
1	D,L-POLIMI/ D-GLUCOSA	Poli(D,L-lactida-co-glicólica) Ramificado en estrella 50:50 /D-Glucosa	0.29 -0.35	Novartis
2	Resomer® R 202 H	Grupo terminal de ácido carboxílico libre de Poli(D,L-lactida)	0.16-0.24 ¹⁾	Boehringer
3	Resomer® R 202 S	Poli(D,L-lactida) lineal	0.16 -0.24 ¹⁾	Boehringer
4	Resomer® R 203 S	Poli(D,L-lactida) lineal	0.25 -0.35 ¹⁾	Boehringer

(continuación)

No	Nombre del producto	Polímero	Viscosidad inherente [dL/g]	Proveedor productor
5	Resomer® RG 752 H	Grupo terminal de ácido carboxílico libre 75:25 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) Lineal	0.14 -0.22 ¹⁾	Boehringer
5a	Resomer® RG 752 S	75:25 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.16 -0.24 ¹⁾	Boehringer
6	Resomer® CR RG 75:25 o Resomer® RG Tipo 75:25 S / Resomer ® RG 753 S	75:25 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.32 -0.44 ¹⁾	Boehringer
7	Lactel® 100D020A	Grupo terminal de ácido carboxílico libre de Poli(D,L-lactida) lineal	0.15-0.25 ²⁾	API/Durect
8	Lactel® 100D040A	Grupo terminal de ácido carboxílico libre de Poli(D,L-lactida) lineal	0.26 -0.54 ²⁾	API/Durect
9	Lactel® 100D040	Poli(D,L-lactida) lineal	0.26 -0.54 ²⁾	API/Durect
10	Lactel® 100D065	Poli(D,L-lactida) lineal	0.55 -0.75 ²⁾	API/Durect
11	Lactel® 85DG040	85:15 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.26 -0.54 ²⁾	API/Durect
12	Lactel® 85DG065	85:15 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.55 -0.75 ²⁾	API/Durect
13	Lactel® 75DG065	75:25 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.55 -0.75 ²⁾	API/Durect
14	Lactel® 65DG065	65:35 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido)	0.55 -0.75 ³⁾	API/Durect
15	Lactel® 50DG065	50:50 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.55 -0.75 ³⁾	API/Durect
16	Medisorb® 100 DL HIGH IV	Poli(D,L-lactida) lineal	0.66 -0.80	Alkermes
17	Medisorb® 100 DL LOW IV	Poli(D,L-lactida) lineal	0.50 -0.65	Alkermes
18	Medisorb® 8515 DL HIGH IV	85:15 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.66 -0.80	Alkermes
19	Medisorb® 8515 DL LOW IV	85:15 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.50 -0.65	Alkermes
20	Medisorb® 7525 DL HIGH IV	75:25 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.66 -0.80	Alkermes
21	Medisorb® 7525 DL LOW IV	75:25 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.50 -0.65	Alkermes
22	Medisorb® 6535 DL HIGH IV	65:35 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.66 -0.80	Alkermes

(continuación)

No	Nombre del producto	Polímero	Viscosidad inherente [dL/g]	Proveedor productor
23	Medisorb® 6535 DL LOW IV	65:35 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.50 -0.65	Alkermes
24	Medisorb® 5050 DL HIGH IV	50:50 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.66 -0.80	Alkermes
25	Medisorb® 5050 DL LOW IV	50:50 de Poli(D,L-lactida-co-glicólido) lineal	0.50 -0.65	Alkermes

1) IV ha sido determinado en cloroformo a una concentración de 0.1 % a 25°C
 2) IV ha sido determinado en cloroformo a una concentración de 0.5 g/dL a 30°C
 3) IV ha sido determinado en Hexafluoroisopropanol a una concentración de 0.5 g/dL a 30°C

Los niveles en plasma con baja variabilidad pueden alcanzarse en un período de tiempo de más de tres meses, preferencialmente entre tres y seis mes, sólo con las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, no con las formulaciones que contienen solamente un polímero sencillo de la tabla anterior.

5

Además, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser manufacturada de forma aséptica o no asépticamente y es esterilizada por irradiación gamma. Se prefiere la esterilización terminal por irradiación gamma, dando como resultado un producto con la máxima garantía de esterilidad 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 0.1% a 50%. Ejemplos de tales agentes son: Poli(vinilpirrolidona), sodio carboximetil celulosa (CMC-Na), dextrina, poli (etilenglicol), surfactantes adecuados, tales como poloxámeros, también conocidos como poli(oxietilen-bloque-oxipropileno), ésteres de ácidos grasos de poli(oxietilen)-sorbitano conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial TWEEN® (por ejemplo Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Tween 65 Tween 85, Tween 21, Tween 61, Tween 81), ésteres de ácidos grasos de sorbitano por ejemplo del tipo conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial SPAN, lecitinas, sales inorgánicas tales como carbonato de zinc, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, o protamina, por ejemplo, protamina humana o protamina de salmón, o polímeros naturales o sintéticos que portan residuos de amina tales como polilisina.

15

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una mezcla de polímeros de polímeros diferentes en términos de composiciones, peso molecular y/o arquitecturas de polímeros. Una mezcla de polímeros se define aquí como una solución sólida o suspensión de 2 o más polímeros diferentes en un implante o micropartícula. Una mezcla de depósitos, que no es parte de la invención en contraste se define aquí como una mezcla de dos o más depósitos como implantes o micropartículas o formulaciones semisólidas de diferente composición con uno o más PLGA en cada depósito.

20

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención está en la forma de micropartículas. La preparación de micropartículas que comprenden octreótida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es conocida y por ejemplo se divulga en la US 5,445,832 o US 5,538,739.

La siguiente parte de la invención está enfocada en micropartículas de polímero.

30

Las micropartículas de acuerdo con la presente invención pueden tener un diámetro de unos pocos submicrones a unos pocos milímetros, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 micrones a aproximadamente 2 mm, por ejemplo de aproximadamente 0.1 micrones a aproximadamente 500 micrones. Para micropartículas farmacéuticas, los diámetros de como máximo aproximadamente 250 micrones, por ejemplo, 10 a 200 micrones, preferiblemente de 10 a 130 micrones, más preferiblemente de 10 a 90 micrones.

35

Las micropartículas de acuerdo con la presente invención se pueden mezclar o recubrir con un agente antiaglomerante o cubiertas por una capa de un agente antiaglomerante, por ejemplo, en una jeringa precargada o un vial.

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

- 5 Alternativamente, un agente antiaglomerante se puede aplicar a las micropartículas durante su proceso de manufactura. Por ejemplo, en la etapa de filtrado/lavado las micropartículas pueden ser enjuagadas adicionalmente con una solución acuosa de un agente antiaglomerante. Por lo tanto, se forma una capa del agente antiaglomerante en la superficie de las micropartículas. Preferiblemente, el agente antiaglomerante está presente en las micropartículas en una cantidad de menos de 10%, más preferiblemente menos de 2%, se prefiere menos de 0.5% en peso de las micropartículas. Un agente antiaglomerante preferido a este respecto es manitol.

10 El proceso de manufactura para la formulación de depósito de la presente invención se describe en más detalle para micropartículas:

15 Las micropartículas se pueden manufacturar por varios procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, coacervación o separación de fase, secado por aspersión, métodos de emulsión/suspensión agua-en-aceite (W/O) o de agua-en-aceite-en-agua (W/O/W) o sólidos-en-aceite-en-agua métodos (S/O/W) seguidos por extracción de solvente o evaporación del solvente. El método de emulsión/suspensión es el procedimiento preferido, el cual comprende las siguientes etapas:

- 20 (i) preparación de una fase orgánica interna que comprende
 (ia) disolver el polímero o polímeros en un solvente orgánico adecuado o mezcla de solventes;
 20 optionalmente disolviendo/dispersando aditivos adecuados;
 (ib) disolver/suspender/emulsificar la sustancia fármaco o una solución acuosa de la sustancia fármaco en la solución de polímero obtenida en la etapa (ia);
 (ii) preparar una fase acuosa externa que contiene estabilizadores y, optionalmente pero preferiblemente sales reguladoras;
- 25 (iii) mezclar la fase orgánica interna con la fase acuosa externa por ejemplo, con un dispositivo que crea altas fuerzas de desgarre, por ejemplo con una turbina o un mezclador estático, para formar una emulsión; y
 (iv) endurecer las micropartículas por evaporación del solvente o extracción del solvente; lavando las micropartículas, por ejemplo con agua; optionalmente enjuagar las micropartículas con una solución acuosa de un agente antiaglomerante, por ejemplo, manitol; recoger y secar las micropartículas, por ejemplo secado por congelación o secado bajo vacío, y tamizar las micropartículas a través de 140 mm.

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

35 Los ejemplos adecuados de un estabilizador para la etapa (IIb) incluyen poli(vinilalcohol) (PVA), en una cantidad de 0.1 a 5%, hidroxietil celulosa (HEC) y/o hidroxipropil celulosa (HPC), en una cantidad total de 0.01 a 5%, poli(vinil pirrolidona), gelatina, preferiblemente gelatina porcina o de pescado.

40 La composición de micropartículas secas puede ser esterilizada terminalmente mediante irradiación gamma (esterilización en exceso), optionalmente en volumen o después de introducir en el contenedor final resultando en la máxima garantía de esterilidad posible. Alternativamente, las micropartículas esterilizadas en volumen pueden ser resuspendidas en un vehículo adecuado y se introducen como una suspensión en un dispositivo adecuado, tal como una jeringa de doble cámara con subsecuente secado por congelación.

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

50 Antes de la administración, las micropartículas se suspenden en un vehículo adecuado para la inyección. Preferiblemente, dicho vehículo se basa en agua que contiene excipientes farmacéuticos tales como manitol, cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, sacarosa, o glicerinas, surfactantes no iónicos (por ejemplo, poloxámeros, ésteres de ácido graso de poli(oxietilen)sorbitano), carboximetil celulosa de sodio (CMC-Na), sorbitol, poli(vinilpirrolidona), o monoestearato de aluminio con el fin de asegurar la isotonicidad y para mejorar las propiedades de humectabilidad y de sedimentación de las micropartículas. Los agentes que incrementan la humectación y la viscosidad pueden estar presentes en una cantidad de 0.01 a 2%; los agentes de isotonicidad se agregan en una cantidad adecuada para asegurar una suspensión inyectable isotónica.

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

5 La utilidad de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención puede ser demostrada en estudios estándar clínicos o de animales.

La invención provee además un kit que comprende la formulación de depósito en un vial, opcionalmente equipado con un conjunto de transferencia, junto con un vehículo basado en agua en una ampolla, vial o una jeringa precargada, o como micropartículas y vehículo separados en una jeringa de doble cámara.

Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos son ilustrativos. Los ejemplos están destinados sólo a sugerir un método de práctica de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de micropartículas

Se disuelve una cantidad apropiada de los polímeros de PLGA en una cantidad apropiada de diclorometano para dar una concentración de polímero apropiado como se establece en la columna "conc. de PLGA." en la Tabla 2. Una cantidad apropiada de la sustancia de fármaco es el peso en un vaso de precipitados de vidrio y la solución de polímero se vierte sobre la sustancia fármaco de manera que las micropartículas resultantes tienen una carga de fármaco como se establece en la columna de "carga de fármaco".

Por ejemplo, para micropartículas con una carga de fármaco de 20% y una concentración de polímero de 20%, los números son como lo siguiente: se disuelven 3.547 g de los polímeros de PLGA en diclorometano 17.7 ml para dar una solución de polímero al 20% (p/v). 1.453 g de pamoato de octreótida (que corresponden a 1.00 g = base libre de octreótida al 20%) es el peso en un vaso de precipitados de vidrio y la solución de polímero se vierte sobre la sustancia fármaco.

La suspensión es homogeneizada con un mezclador rotor-estator de Ultra-Turrax con 20'000 rpm durante 1 min bajo enfriamiento con una mezcla de hielo/agua. Esta suspensión se denomina como suspensión S/O.

25 10.00 g de alcohol polivinílico PVA 18-88, KH₂PO₄ 3.62 g y Na₂HPO₄ 15.14 g se disuelven en agua desionizada 2.00 L para formar 0.5% PVA 18-88 solución regulada a pH 7.4.

La suspensión S/O se mezcla con la solución 18-88 PVA al 0.5% mediante el bombeo de la suspensión S/O con la ayuda de una bomba de tubo flexible (Perpex, tubo de Viton) a una tasa de 10 ml/min en una turbina y por el bombeo de la solución acuosa con una bomba de engranajes (Ismatec MV-Z/B con cabeza de bombeo P140) a una tasa de 200 ml/min en la misma turbina. Las dos soluciones se mezclan en la turbina a 4'500 rpm. La emulsión S/O/W homogeneizada se recogió en un vaso de precipitados de vidrio de 2 L el cual es precargado con 200 ml de la solución de PVA regulada.

35 La emulsión S/O/W se calienta entonces hasta 52°C en 3.5 h - 5 h. La temperatura de 52°C se mantiene durante 30 min - 120 min adicionales, antes de que el lote se enfríe de nuevo hasta temperatura ambiente. Durante este proceso el diclorometano que escapa se elimina mediante vacío y el lote se agita mediante un agitador de 4 palas de propulsión a 250 rpm.

40 Como resultado, las micropartículas se forman fuera de la emulsión S/O/W. Las micropartículas son recogidas por filtración (5 µm). Ellas son lavadas 5 veces con agua 200 ml y se secaron durante 36 horas a 20°C y 0.030 mbar. Las micropartículas secas se tamizaron a través de 140 µm y se llenan bajo atmósfera de nitrógeno en viales de vidrio. Preparado de esa manera, las micropartículas se esterilizan por irradiación gamma con una dosis de 30 kGy.

El tamaño de partícula de las micropartículas se mide por difracción de luz láser. Las micropartículas se resuspendieron en aguarrás usando ultrasonido. La Tabla 2 da el diámetro x_{90} (90% de todas las partículas son más pequeñas que este valor) después de 120 segundos de tratamiento de ultra sonido.

45 El ensayo de las micropartículas (cantidad de ingrediente activo) se determina por HPLC después de disolver las micropartículas con ultrasonido en una mezcla de 3:2 de acetonitrilo y metanol y además dilución 1:1 con un regulador de acetato de sodio (pH 4). La solución es removida del material en partículas residual por centrifugación.

Tabla 2: Ejemplos 1-1 a 1-82: micropartículas de pamoato octreótida preparados por un PLGA (ejemplos de referencia), mezclas de dos PLGA y mezclas de micropartículas preparadas por lotes de micropartículas con un PLGA solamente (ejemplos de referencia).

Lote de Ejemplo	Carga de fármaco (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Información del proceso	Tamaño de la partícula X_{90} (μm)	Ensayo (%)
Las 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
1-8	20	20						100		4	85.4	15.7
1-9	20	20						100		7	80.2	17.2
MEZCLAS DE MICROPARTÍCULAS: mezclas de polvos de micropartículas con una PLGA en la matriz (no es parte 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
MEZCLAS DE POLÍMEROS: Micropartículas con dos polímeros PLGA en la 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

ES 2 492 641 T3

(continuación)

Lote de Ejemplo	Carga de fármaco (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Información del proceso	Tamaño de la partícula X_{90} (μm)	Ensayo (%)
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
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	22%	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

ES 2 492 641 T3

(continuación)

Lote de Ejemplo	Carga de fármaco (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Información del proceso	Tamaño de la partícula X_{90} (μm)	Ensayo (%)
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	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
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

(continuación)

Lote de Ejemplo	Carga de fármaco (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Información del proceso	Tamaño de la partícula X_{90} (μm)	Ensayo (%)
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
MEZCLAS DE POLÍMEROS: Micropartículas con tres polímeros PLGA en la matriz												
1-81	20	20	15	70						15	7	43.4
1-82	20	20	15		70					15	7	38.2

A: PLG-D-glucosa en estrella 50:50 éster 0.3 dUg (%)

B: PLGA 65:35 éster 0.6 dUg (%)

5 C: PLGA 75:25 éster 0.4 dUg (%)

D: PLGA 75:25 éster 0.6 dUg (%)

E: PLGA 85:15 éster 0.4 dUg (%)

F: PLGA 85:15 éster 0.6 dUg (%)

G: PLA 100:0 ácido 0.2 dUg (%)

10 Información del proceso = Información Adicional del Proceso:

7: 66 mM PBS pH 7.4

5: Regulador de citrato-fosfato 69 mM pH 5.0

4: Regulador de citrato-fosfato 69 mM pH 4.0

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

15 1:25: Relación de la rata de flujo SO/W = 1:25 en lugar de 1:20

GP: Bomba de engranajes en lugar de la bomba peristáltica

Ejemplo 2: Composiciones vehículos A a G

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

Tabla 3: Vehículos adecuados para las micropartículas (Cantidades expresadas 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

- 5 170 mg de micropartículas del ejemplo 1-33 son suspendidas en 1.0 ml de un vehículo de la composición D (Tabla 3) en unos viales 6R. Las suspensiones son homogeneizadas por agitación durante aproximadamente 30 segundos con la mano. La suspensión reconstituida puede ser inyectada sin ninguna consecuencia usando una aguja de calibre 20.

Ejemplo 4: Liofilización de las micropartículas

- 10 170 mg de micropartículas del ejemplo 1-33 son reconstituidos en 1 ml de la composición del vehículo F (Tabla 3), homogeneizada mediante agitación durante 1 a 12 horas y luego secados en frío en un liofilizador. La reconstitución de las micropartículas liofilizadas con agua pura 1 ml (aqua ad injectabilia) da lugar a la humectación rápida y buena de las micropartículas que pueden ser inyectadas sin ninguna consecuencia usando una aguja de calibre 20.

Ejemplo 5: Perfil de liberación in vivo (conejos)

- 15 Las micropartículas que contienen octreótida se suspenden en 1 ml de una vehículo acuoso adecuado, preferiblemente en vehículos D, y la suspensión resultante es inyectada por vía intramuscular (i.m.) en conejos machos bastardos Blancos de Nueva Zelanda en dosis de 4 mg/kg. Para cada dosis (grupo de prueba) se utilizan 4 animales. Después de períodos de tiempo definidos (indicados en la tabla 4) se toman las muestras de plasma y son analizadas para concentración de octreótida.

Tabla 4: Niveles de plasma (valores de dosis corregida); concentración en ng/ml

Lote de Ejemplo	Tiempo después de 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

Lote de Ejemplo	Tiempo después de 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 ingrediente activo octreótida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dos o más polímeros de polilactida-co-glicólica (PLGA) diferentes, donde los PLGA tienen una relación de monómero lactida:glicólica de 100:0 a 40:60, en donde la viscosidad inherente de los PLGA está por debajo de 0.9 dl/g en cloroformo, en donde las micropartículas tienen un diámetro entre 10 µm y 90 µm y en donde las micropartículas se mezclan adicionalmente, revestidas o recubiertas con un agente antiaglomerante, en donde los PLGA están presentes como mezcla de polímeros, en donde dichas micropartículas son de una composición sencilla.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agente antiaglomerante es manitol.
- 10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde al menos dos PLGA son lineales.
- 10 4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la sal de pamoato de octreótida.
- 10 5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 esterilizada mediante radiación gamma.
- 15 6. Un proceso de manufacturación de micropartículas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
 - (i) preparación de una fase orgánica interna que comprende (ia)
Disolución del polímero o polímeros en un solvente orgánico adecuado o mezcla de solventes;
 - (ib) disolución/suspensión/emulsificación de la sustancia fármaco en la solución de polímero obtenida en la etapa (ia);
- 20 (ii) preparación de una fase acuosa externa que contiene estabilizadores;
 - (iii) mezclar la fase orgánica interna con la fase acuosa externa para formar una emulsión; y
 - (iv) endurecer las micropartículas por evaporación del solvente o extracción del solvente, lavar las micropartículas, secado de las micropartículas y tamizar las micropartículas a través de 140 µm.
- 25 7. Un kit de administración que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en un vial, junto con un vehículo basado en agua en una ampolla, vial o jeringa precargada o como micropartículas y vehículo separados en una jeringa de doble cámara.