

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30064 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/16; A61K 38/31**
(43) Date de publication : **01.12.2008**

(21) N° Dépôt : **31048**
(22) Date de Dépôt : **18.06.2008**
(30) Données de Priorité : **22.12.2005 GB 0526247.2 ; 17.08.2006 EP 06119086.4**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2006/012313 20.12.2006**
(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
(72) Inventeur(s) : **PETERSEN, Holger ; AHLHEIM, Markus**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **FORMULATION A LIBERATION PROLONGEE COMPRENANT L'OCTREOTIDE ET DEUX COPOLYMERES DE POLYLACTIDE-GLYCOLIDE OU PLUS**
(57) Abrégé : La présente invention concerne des formulations à libération prolongée comprenant, comme ingrédient actif, un octréotide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et deux polymères de polyactide-co-glycolide (PLGA) différents, ou davantage.

Abrégé :

La présente invention concerne des formulations à libération prolongée comprenant, comme ingrédient actif, un octréotide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et deux polymères de polyactide-co-glycolide (PLGA) différents, ou davantage.

Formulation à libération prolongée comprenant un ocréotide et deux polymères de polylactide-co-glycolide ou davantage

La présente invention concerne des formulations à libération prolongée comprenant, comme
5 ingrédient actif, un ocréotide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et deux polymères de polylactide-co-glycolide (PLGA) différents, ou davantage.

Ces compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont indiquées, entre autres,
10 pour une thérapie d'entretien à long terme chez des patients acromégaliques, et pour le traitement de la diarrhée sévère et de bouffées vasomotrices associées à des tumeurs carcinoïdes malignes et à des tumeurs à peptides intestinaux vasoactifs (vipomes).

Les médicaments peptidiques sont habituellement administrés par voie systémique, par
exemple parentérale. Cependant, l'administration parentérale peut être pénible et provoquer
15 un inconfort, en particulier pour des administrations journalières répétées. Afin de minimiser le nombre d'injections à un patient, la substance médicamenteuse doit être administrée sous forme d'une formulation retard. Un inconvénient courant des formulations retard pour injection est la fluctuation des niveaux plasmatiques, tels que des maxima élevés, et des niveaux plasmatiques proches de zéro au cours de la période de libération dans son
20 ensemble.

La présente invention divulgue une formulation à libération prolongée comprenant, comme
ingrédient actif (substance médicamenteuse) un ocréotide, ou l'un de ses sels
pharmaceutiquement acceptables. L'ocréotide (document US 4 395 403) est un analogue
25 de la somatostatine répondant à la formule suivante :



L'ingrédient actif peut être sous forme d'un sel d'ocréotide pharmaceutiquement acceptable,
tel qu'un sel d'addition d'acide, par exemple avec un acide inorganique, un acide
30 polymérique ou un acide organique, par exemple avec l'acide chlorhydrique, l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide citrique, l'acide fumarique, l'acide malonique, l'acide maléique, l'acide tartrique, l'acide aspartique, l'acide benzoïque, l'acide succinique ou l'acide

pamoïque (embonique). Les sels d'addition d'acides peuvent exister sous forme de sels mono- ou divalents, par exemple selon que l'on ajoute 1 ou 2 équivalent(s) d'acide. On préfère le sel monovalent de pamoate d'octréotide.

- 5 La distribution de taille particulaire de la substance médicamenteuse influence le profil de libération du médicament à partir de la forme à effet retard. La substance médicamenteuse qui est utilisée pour préparer la formulation retard est cristalline ou sous forme d'une poudre amorphe. On préfère une poudre amorphe qui a des particules d'une taille d'environ 0,1 micromètre à environ 15 micromètres (99 % > 0,1 micromètre, 99 % < 15 micromètres),
10 de préférence de 1 à moins d'environ 10 micromètres (90 % > 1 micromètre, 90 % < 10 micromètres). La substance médicamenteuse subit préférentiellement un procédé de micronisation pour présenter la distribution de taille particulaire requise.

15 La présente invention fournit en outre une composition pharmaceutique à libération prolongée (effet retard) comprenant comme ingrédient actif un octréotide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, incorporé dans des mélanges ou mixtures de poly(lactide-co-glycolide)s (PLGA), par exemple sous forme de microparticules, d'implants ou de formulations semi-solides.

- 20 En variante des mélanges de PLGA, dans un autre aspect de la présente invention, la composition pharmaceutique comprend un mélange de polymères de PLGA contenant l'ingrédient actif, c'est-à-dire que l'ingrédient actif peut être incorporé dans un ou plusieurs PLGA sous forme de microparticules, d'implants ou de formulations semi-solides, et est ensuite mélangé avec un(e) autre microparticule, implant ou formulation semi-solide
25 comprenant également l'ingrédient actif et un ou plusieurs PLGA.

30 La composition pharmaceutique selon la présente invention permet une libération prolongée de l'ingrédient actif pendant une période de plus de trois mois, de préférence de trois à six mois. Au cours de la libération de l'ingrédient actif, les niveaux plasmatiques d'octréotide se situent dans l'intervalle thérapeutique. On comprendra que la dose exacte d'octréotide dépendra d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels l'état à traiter, la gravité de l'état à traiter, le poids du patient et la durée de la thérapie.

De manière surprenante, les fluctuations des niveaux plasmatiques peuvent être significativement réduites en utilisant une combinaison appropriée de 2 PLGA différents ou davantage dans la composition pharmaceutique selon la présente invention.

- 5 La substance médicamenteuse est incorporée dans une matrice polymère biodégradable constituée de deux polymères de polylactide-co-glycolide (PLGA) différents, ou davantage. Les PLGA présentent un rapport de monomères lactide:glycolide de 100:0 à 40:60, de préférence de 90:10 à 40:60, plus préférablement de 85:15 à 65:35. Un PLGA ayant un rapport de monomères lactide:glycolide de 100:0, c'est-à-dire ne contenant pas de
10 monomère de glycolide, est un polylactide (PLA) qui est également inclus dans la définition des PLGA selon la présente invention.

- Les PLGA selon la présente invention ont un poids moléculaire (PM) situé dans l'intervalle de 1 000 à 500 000 Da, de préférence de 5 000 à 100 000 Da. L'architecture des polymères
15 peut être linéaire, ramifiée, hyperramifiée, ramifiée façon peigne, ramifiée façon dendrimère, en forme de T ou en forme d'étoile pour les éléments structuraux ci-dessus. Dans une forme de réalisation préférée de la présente invention, au moins deux PLGA de la composition pharmaceutique sont linéaires.

- 20 Un exemple d'un polymère en étoile est un ester de polyol qui contient au moins 3 groupes hydroxy qui sont transformés en des chaînes poly(lactide-co-glycolide). Le polyol est de préférence un saccharide, de façon préférée entre toutes le glucose.

- La viscosité inhérente (IV) des PLGA selon la présente invention est inférieure à 0,9 dl/g
25 dans le chloroforme, de préférence inférieure à 0,8 dl/g dans le chloroforme. Les viscosités inhérentes peuvent être mesurées par des procédés classiques de mesure du temps d'écoulement, comme décrit par exemple dans la "Pharmacopée Européenne", 1997, pages 17 - 18 (procédé du tube capillaire). Sauf indication contraire, ces viscosités ont été mesurées dans le chloroforme à une concentration de 0,5 % à 25 °C ou dans
30 l'hexaisofluoropropanol à une concentration de 0,5 % à 30 °C.

Les groupes terminaux des PLGA selon la présente invention peuvent être, mais à titre non limitatif, des groupes hydroxy, carboxyle, ester, etc.



La quantité de substance médicamenteuse de la formulation retard (la charge) se situe dans l'intervalle de 1 % à 30 %, de préférence de 10 % à 25 %, plus préférablement de 15 % à 20 %. La charge est définie comme étant le rapport pondéral de la substance médicamenteuse sous forme de base libre à la masse totale de la formulation de PLGA.

5

Les polymères appropriés sont couramment connus, mais à titre non limitatif, comme étant ceux qui sont disponibles dans le commerce sous le nom de RESOMER® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Allemagne, LACTEL® d'Absorbable Polymers International (API) Pelham, AL, USA / DURECT Corp., Cupertino, CA, USA, 10 MEDISORB® d'Alkermes, Inc., Cambridge, MA, USA, PURASORB® de PURAC Biochem BV, Gorinchem, Pays-Bas. Des exemples de polymères appropriés sont énumérés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Exemples de polymères appropriés

N°	Nom du produit	Polymère	Viscosité inhérente [dl/g]	Fabricant fournisseur
1	D,L-POLYMI/ D-GLUCOSE	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) ramifié en étoile 50:50 / D-Glucose	0,29 – 0,35	Novartis
2	Resomer® R 202 H	Poly(D,L-lactide) linéaire groupe terminal acide carboxylique libre	0,16 – 0,24 ¹⁾	Boehringer
3	Resomer® R 202 S	Poly(D,L-lactide) linéaire	0,16 – 0,24 ¹⁾	Boehringer
4	Resomer® R 203 S	Poly(D,L-lactide) linéaire	0,25 – 0,35 ¹⁾	Boehringer
5	Resomer® RG 752 H	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 75:25 groupe terminal acide carboxylique libre	0,14 – 0,22 ¹⁾	Boehringer
5a	Resomer® RG 752 S	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 75:25	0,16 – 0,24 ¹⁾	Boehringer
6	Resomer® CR RG 75:25 ou Resomer® RG Type 75:25 S / Resomer® RG 753 S	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 75:25	0,32 – 0,44 ¹⁾	Boehringer
7	Lactel® 100D020A	Poly(D,L-lactide) linéaire groupe terminal acide carboxylique libre	0,15 – 0,25 ²⁾	API/Direct

N°	Nom du produit	Polymère	Viscosité inhérente [dl/g]	Fabricant fournisseur
8	Lactel® 100D040A	Poly(D,L-lactide) linéaire groupe terminal acide carboxylique libre	0,26 – 0,54 ²⁾	API/Direct
9	Lactel® 100D040	Poly(D,L-lactide) linéaire	0,26 – 0,54 ²⁾	API/Direct
10	Lactel® 100D065	Poly(D,L-lactide) linéaire	0,55 – 0,75 ²⁾	API/Direct
11	Lactel® 85DG040	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 85:15	0,26 – 0,54 ²⁾	API/Direct
12	Lactel® 85DG065	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 85:15	0,55 – 0,75 ²⁾	API/Direct
13	Lactel® 75DG065	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 75:25	0,55 – 0,75 ²⁾	API/Direct
14	Lactel® 65DG065	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 65:35	0,55 – 0,75 ³⁾	API/Direct
15	Lactel® 50DG065	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 50:50	0,55 – 0,75 ³⁾	API/Direct
16	Medisorb® 100 DL HIGH IV	Poly(D,L-lactide) linéaire	0,66 – 0,80	Alkermes
17	Medisorb® 100 DL LOW IV	Poly(D,L-lactide) linéaire	0,50 – 0,65	Alkermes
18	Medisorb® 8515 DL HIGH IV	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 85:15	0,66 – 0,80	Alkermes
19	Medisorb® 8515 DL LOW IV	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 85:15	0,50 – 0,65	Alkermes
20	Medisorb® 7525 DL HIGH IV	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 75:25	0,66 – 0,80	Alkermes
21	Medisorb® 7525 DL LOW IV	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 75:25	0,50 – 0,65	Alkermes
22	Medisorb® 6535 DL HIGH IV	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 65:35	0,66 – 0,80	Alkermes
23	Medisorb® 6535 DL LOW IV	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 65:35	0,50 – 0,65	Alkermes
24	Medisorb® 5050 DL HIGH IV	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 50:50	0,66 – 0,80	Alkermes
25	Medisorb® 5050 DL LOW IV	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) linéaire 50:50	0,50 – 0,65	Alkermes

1) La viscosité inhérente a été déterminée à une concentration de 0,1 % à 25°C.

- 2) La viscosité inhérente a été déterminée dans le chloroforme à une concentration de 0,5 g / dl à 30°C.
- 3) La viscosité inhérente a été déterminée dans l'hexafluoroisopropanol à une concentration de 0,5 g / dl à 30 °C.

5

On peut obtenir des niveaux plasmatiques à faible variabilité pendant une période de temps de plus de trois mois, de préférence de trois à six mois, seulement avec les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, mais non avec des formulations ne contenant qu'un seul polymère du tableau ci-avant.

10

De plus, la composition pharmaceutique selon la présente invention peut être préparée de manière aseptique ou non aseptique et stérilisée de manière terminale par rayonnement gamma. On préfère une stérilisation terminale par un rayonnement gamma, ce qui a pour résultat un produit présentant une assurance de stérilité aussi élevée que possible.

15

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut contenir également un ou plusieurs excipient(s) pharmaceutique(s) modulant le comportement de libération, à raison de 0,1 % à 50 %. Des exemples de tels agents sont la poly(vinylpyrrolidone), la carboxyméthylcellulose sodique (CMC-Na), la dextrine, le poly(éthylèneglycol), des agents tensioactifs appropriés, tels que des poloxamères, également connus sous le nom d'esters d'acides gras de poly(oxyéthylène-oxypropylène séquencé), des esters d'acides gras de poly(oxyéthylène)-sorbitan connus et commercialisés sous le nom commercial TWEEN® (par exemple, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Tween 65, Tween 85, Tween 21, Tween 61, Tween 81), des esters d'acides gras de sorbitan, par exemple du type connu et disponible dans le commerce sous le nom commercial SPAN, des lécithines, des sels inorganiques, tels que le carbonate de zinc, l'hydroxyde de magnésium, le carbonate de magnésium ou la protamine, par exemple la protamine humaine ou la protamine de saumon, ou des polymères naturels ou synthétiques portant des résidus amine tels que la polylysine.

25

30 La composition pharmaceutique selon la présente invention peut être un mélange à effet retard ou un mélange de polymères de polymères différents en termes de compositions, de poids moléculaire et/ou d'architectures polymères. Un mélange de polymères est défini ici comme étant une solution ou suspension solide de 2 polymères différents ou davantage

1

dans un implant ou une microparticule. Un mélange à effet retard est en revanche défini ici comme étant un mélange de deux substances à effet retard ou davantage, tels que des implants ou des microparticules ou des formulations semi-solides de compositions différentes avec un ou plusieurs PLGA dans chaque substance à effet retard. On préfère
5 une composition pharmaceutique dans laquelle les PLGA sont présents sous forme d'un mélange de polymères.

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut être sous forme d'implants, de semi-solides (gels), de solutions ou suspensions liquides qui se solidifient *in situ*
10 lorsqu'elles sont injectées, ou de microparticules. On préfère les microparticules. La préparation de microparticules comprenant un octréotide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est connue et divulguée, par exemple, dans les documents US 5 445 832 et US 5 538 739.

15 La partie suivante de l'invention est axée sur des microparticules de polymère bien que les descriptions soient également applicables à des implants, des semi-solides et à des liquides.

Les microparticules selon la présente invention peuvent avoir un diamètre de quelques submicrons à quelques millimètres, par exemple d'environ 0,01 micromètre à environ 2 mm,
20 par exemple d'environ 0,1 micromètre à environ 500 micromètres. Pour des microparticules pharmaceutiques, on préfère des diamètres d'au plus 250 micromètres, par exemple de 10 à 200 micromètres, de préférence de 10 à 130 micromètres, plus préférablement de 10 à 90 micromètres.

25 Les microparticules selon la présente invention peuvent être mélangées ou enrobées avec un agent anti-agglomérant ou recouvertes d'une couche d'un agent anti-agglomérant, par exemple dans une seringue ou un flacon prérempli(e). Les agents anti-agglomérants appropriés comprennent, par exemple, le mannitol, le glucose, le dextrose, le saccharose, le chlorure de sodium ou des polymères hydrosolubles, tels que la polyvinylpyrrolidone ou le
30 polyéthylène glycol, présentant, par exemple, les propriétés décrites ci-dessus.

Pour les microparticules selon la présente invention à l'état sec, l'agent anti-agglomérant est de préférence présent à raison d'environ 0,1 à environ 10 %, de préférence d'environ 3 % à

5 %, par exemple d'environ 4 %, en poids des microparticules. Un agent anti-agglomérant préféré à cet égard est le mannitol.

5 En variante, un agent anti-agglomérant peut être déposé sur les microparticules au cours de leur processus de fabrication. Par exemple, lors de l'étape de filtration / lavage, les microparticules peuvent être rincées en outre avec une solution aqueuse d'un agent anti-agglomérant. Ainsi, une couche de l'agent anti-agglomérant se forme à la surface des microparticules. De préférence, l'agent anti-agglomérant est présent dans les microparticules à raison de moins de 10 %, plus préférablement moins de 2 %, de façon
10 préférée entre toutes moins de 0,5 %, en poids des microparticules. Un agent anti-agglomérant préféré à cet égard est le mannitol.

Le procédé de fabrication de la formulation retard de la présente invention est décrit plus en détail pour des microparticules.

15 Les microparticules peuvent être fabriquées par plusieurs procédés connus dans la technique, par exemple des procédés de cocervation ou de séparation de phases, de séchage par pulvérisation, d'émulsion/mise en suspension eau-dans-huile (W/O) ou eau-dans-huile-dans-eau (W/O/W) ou solides-dans-huile-dans-eau (S/O/W), suivis par une extraction de solvant ou une évaporation de solvant. Le procédé d'émulsion/mise en
20 suspension est le procédé préféré, qui comprend les étapes suivantes :

- (i) la préparation d'une phase organique interne, comprenant :
 - (ia) la dissolution du polymère ou des polymères dans un solvant organique approprié ou un mélange de solvants ;
facultativement, la dissolution/dispersion des additifs appropriés ;
 - 25 (ib) la dissolution/mise en suspension/émulsification de la substance médicamenteuse ou d'une solution aqueuse de substance médicamenteuse dans la solution polymère obtenue dans l'étape (ia) ;
- (ii) la préparation d'une phase aqueuse externe contenant des stabilisants et facultativement, mais de préférence, des sels tampons ;
- 30 (iii) le mélange d'une phase organique interne avec la phase aqueuse externe, par exemple avec un dispositif créant des forces de cisaillement élevées, par exemple avec une turbine ou un mélangeur statique, pour former une émulsion ; et

- (iv) le durcissement des microparticules par évaporation de solvant ou extraction de solvant ; le lavage des microparticules, par exemple avec de l'eau ; facultativement le rinçage des microparticules avec une solution aqueuse d'un agent anti-agglomérant, par exemple le mannitol, la collecte et le séchage des microparticules, par exemple par lyophilisation ou séchage sous vide, et le tamisage des microparticules à travers un tamis de 140 μm .

Les solvants organiques appropriés pour les polymères comprennent, par exemple, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le THF, l'acétonitrile ou des hydrocarbures halogénés, par exemple le chlorure de méthylène, le chloroforme ou l'hexafluoroisopropanol.

Les exemples de stabilisants appropriés pour l'étape (iib) comprennent l'alcool polyvinylique (PVA), à raison de 0,1 à 5 %, l'hydroxyéthylcellulose (HEC), et/ou l'hydroxypropyl-cellulose (HPC), en une quantité totale de 0,01 à 5 %, la poly(vinylpyrrolidone), la gélatine, de préférence la gélatine porcine ou de poisson.

La composition de microparticules sèches peut être finalement stérilisée par rayonnement gamma (stérilisation à surmortalité), facultativement en masse ou après remplissage dans le récipient final, ce qui a pour résultat l'assurance de stérilité la plus élevée possible. En variante, les microparticules stérilisées en masse peuvent être remises en suspension dans un véhicule approprié et versées, sous forme d'une suspension, dans un dispositif approprié, tel qu'une seringue à double chambre, avec une lyophilisation ultérieure.

La composition pharmaceutique selon la présente invention, contenant des microparticules, peut également contenir un véhicule pour faciliter la reconstitution.

Avant l'administration, les particules sont mises en suspension dans un véhicule approprié à l'injection. De préférence, ledit véhicule est à base d'eau contenant des excipients pharmaceutiques, tels que le mannitol, le chlorure de sodium, le glucose, le dextrose, le saccharose, ou des glycérides, des agents tensioactifs non ioniques (par exemple des poloxamères, des esters d'acides gras de poly(oxyéthylène)-sorbitan), la carboxyméthylcellulose sodique (CMC-Na), le sorbitol, la poly(vinylpyrrolidone), ou le monostéarate d'aluminium pour assurer l'isotonicité et pour améliorer les propriétés de

A

mouillabilité et de sédimentation des microparticules. Les agents améliorant le mouillage et la viscosité peuvent être présents à raison de 0,01 à 2 %, les agents d'isotonicité sont ajoutés en quantité appropriée pour garantir une suspension injectable isotonique.

- 5 La quantité de véhicule liquide pour une suspension est de préférence d'environ 1 à 5 ml, par exemple de 2 à 2,5 ml par dose. Si on le désire, les microparticules sous forme sèche et le véhicule aqueux pour la reconstitution peuvent être placés séparément dans une seringue à double chambre.
- 10 L'invention fournit en outre l'utilisation d'une composition pharmaceutique selon la présente invention, entre autres, pour une thérapie d'entretien à long terme chez des patients acromégaliques, et pour le traitement de la diarrhée sévère et de bouffées vasomotrices associées à des tumeurs carcinoïdes malignes et à des tumeurs à peptides intestinaux vasoactifs (vipomes).

- 15 L'utilité des compositions pharmaceutiques selon la présente invention peut être démontrée dans des études cliniques ou animales standard.

- L'invention fournit en outre un kit comprenant la formulation retard dans un flacon, facultativement équipé d'un ensemble de transfert, conjointement avec un véhicule à base d'eau dans une ampoule, un flacon ou une seringue préremplie, ou sous forme de microparticules et d'un véhicule séparés dans une seringue à double chambre.
- 20

Exemples

- 25 Les exemples suivants sont illustratifs, mais n'ont pas pour but de limiter le cadre de l'invention décrite ici. Les exemples ne sont destinés qu'à suggérer un procédé de mise en pratique de la présente invention.

Exemple 1: Préparation de microparticules

- 30 Une quantité appropriée de polymères de PLGA est dissoute dans une quantité appropriée de dichlorométhane pour donner une concentration de polymère appropriée, telle qu'indiquée dans la colonne "concentration de PLGA" sur le tableau 2. Une quantité appropriée de substance médicamenteuse est pesée dans un becher en verre et la solution

polymère est versée sur la substance médicamenteuse de telle sorte que les microparticules résultantes présentent une charge médicamenteuse telle qu'indiquée dans la colonne "charge médicamenteuse".

- 5 Par exemple, pour des microparticules ayant une charge médicamenteuse de 20 % et une concentration de polymères de 20 %, les nombres sont les suivants : 3,547 g de polymères de PLGA dissous dans 17,7 ml de dichlorométhane pour donner une solution polymère à 20 % (en poids/volume). On pèse 1,453 g de pamoate d'octréotide (correspondant à 1,00 g = base libre d'octréotide à 20 %) dans un becher en verre, et on verse la solution polymère sur
10 la substance médicamenteuse.

La suspension est homogénéisée avec un mélangeur à rotor-stator Ultra-Turrax à 20 000 tr/min. pendant 1 minute tout en refroidissant avec un mélange de glace et d'eau. Cette suspension est désignée par suspension S/O.

15

On dissout 10,00 g d'alcool polyvinylique PVA 18-88, 3,62 g de KH_2PO_4 et 15,14 g de Na_2HPO_4 dans 2,00 litres d'eau déionisée pour former une solution de PVA 18-88 à 0,5 %, tamponnée à pH 7,4.

- 20 On mélange la suspension S/O avec la solution de PVA18-88 à 0,5 % en pompant la suspension S/O à l'aide d'une pompe à tube flexible (Perpex, tube Viton) à raison de 10 ml/minute dans une turbine et en pompant la solution aqueuse avec une pompe à engrenage (Ismatec MV-Z/B, avec une tête de pompage P140) à raison de 200 ml/minute, dans la même turbine. On mélange les deux solutions dans la turbine à 4 500 tr/minute. On
25 recueille l'émulsion S/O/W homogénéisée dans un becher de 2 litres en verre qui a été rempli au préalable avec 200 ml de la solution de PVA tamponnée.

- On chauffe ensuite l'émulsion S/O/W jusqu'à 52 °C en l'espace de 3,5 - 5 heures. On maintient la température de 52 °C pendant 30 - 120 minutes supplémentaires, avant de
30 refroidir de nouveau le lot à température ambiante. Au cours de ce processus, le dichlorométhane qui s'échappe est éliminé sous vide et le lot est agité avec un agitateur à hélice quatre pales à 250 tr/minute.

P

En résultat, des microparticules se forment hors de l'émulsion S/O/W. On recueille les microparticules par filtration (5 µm). On les lave 5 fois avec 200 ml d'eau et on les déshydrate pendant 36 heures à 20 °C sous une pression de 0,030 mbar. On tamise les microparticules sèches à travers un tamis de 140 µm et on les verse, sous atmosphère d'azote, dans des flacons de verre. Ainsi préparées, les microparticules sont stérilisées par exposition à un rayonnement gamma à une dose de 30 kGy.

La taille particulaire des microparticules est mesurée par diffraction à la lumière laser. Les microparticules sont remises en suspension dans du white spirit en utilisant des ultrasons. Le tableau 2 indique le diamètre x_{90} (90% de l'ensemble des particules sont inférieures à cette valeur) au bout de 120 secondes de traitement aux ultrasons.

L'analyse des microparticules (quantité d'ingrédient actif) est déterminée par CLHP après dissolution des microparticules aux ultrasons dans un mélange 3:2 d'acétonitrile et de méthanol, puis dilution 1:1 avec un tampon à base d'acétate de sodium (pH 4). La solution est débarrassée de la matière particulaire résiduelle par centrifugation.

Tableau 2: Exemples 1-1 à 1-82 : microparticules de pamoate d'octréotide préparées avec un PLGA (exemples de référence), mélanges de deux PLGA et mélanges de microparticules préparés avec des lots de microparticules ne contenant qu'un seul PLGA.

Lot de l'Ex.	Charge médicamenteuse (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Info de procédé	Taille particulaire x_{90} (µm)	Analyse (%)
Microparticules ayant un PLGA dans la matrice (exemples de référence)												
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

P

Lot de l'Ex.	Charge médicamenteuse (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Info de procédé	Taille particulière x ₉₀ (µm)	Analyse (%)
1-8	20	20						100		4	85,4	15,7
1-9	20	20						100		7	80,2	17,2
MELANGES DE MICROPARTICULES : Mélange pulvérulents de microparticules ayant un PLGA dans la matrice												
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
MELANGES DE POLYMERES: Microparticules ayant deux polymères de PLGA dans la matrice												
1-14	20	20	10	90						7	47,0	18,4
1-15	25	20	10	90						7	56,4	25,4
1-16	20	20	30	70						7	46,4	19,5
1-17	20	20	50	50						7	44,3	20,4
1-18	20	20	10		90					7	44,6	19,3
1-19	20	20	20		80					7	45,2	20,9
1-20	20	20	20			80				4	75,4	14,2
1-21	20	20	10					90		7	67,6	15,5
1-22	20	20	10					90		4	69,4	13,4
1-23	20	25	10					90		4	84,8	14,3
1-24	10	20	20					80		4	63,7	7,0
1-25	15	20	20					80		4	64,7	10,3
1-26	20	20	20					80		4	75,5	14,1
1-27	20	20	20					80		5	67,8	14,2
1-28	25	20	20					80		4	74,6	11,8
1-29	30	20	20					80		4	89,4	10,5
1-30	20	20	30					70		4	59,4	11,5
1-31	20	20		50	50					7	46,3	16,4
1-32	20	20		40	60					7	42,6	18,1
1-33	20	20		30	70					7	51,9	18,9
1-34	20	25		30	70					7/38	72,6	19,0
1-35	20	20		30	70					7/1:25	53,7	18,9
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

Lot de l'Ex.	Charge médicamenteuse (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Info de procédé	Taille particulière x ₉₀ (µm)	Analyse (%)
1-43	20	20		20	80					7	43,4	17,8
1-44	20	20		10	90					7	40,0	18,1
1-45	20	20		50		50				7	61,3	18,9
1-46	20	20		50		50				4	85,9	13,4
1-47	20	25		30		70				4	95,6	17,7
1-48	20	20		30		70				7	59,7	18,6
1-49	20	25		20		80				4	100,5	17,6
1-50	20	20		20		80				4	75,4	15,8
1-51	20	25		10		90				4	105,9	16,9
1-52	20	20		50				50		7	49,5	17,7
1-53	15	20		50				50		7	58,9	13,0
1-54	20	20		50				50		4	58,7	12,1
1-55	20	20		20				80		4	64,0	13,5
1-56	20	20		10				90		4	73,4	14,6
1-57	20	20			50		50			4/38	69,5	12,1
1-58	20	20			90		10			7/38	49,1	16,6
1-59	20	20			70		30			7/38	53,5	18,0
1-60	20	20			50		50			7	37,7	18,3
1-61	20	20			30		70			7/38	52,1	17,1
1-62	20	20				70	30			7	62,8	16,3
1-63	20	20				50	50			7	47,8	16,1
1-64	20	20				30	70			7	50,2	18,1
1-65	20	20			90			10		7/38	50,2	18,9
1-66	20	20			80			20		7	47,2	17,7
1-67	20	20			70			30		7/38	60,2	17,7
1-68	20	20			50			50		7	58,6	18,6
1-69	20	20			50			50		7/38	65,6	18,3
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

0

Lot de l'Ex.	Charge médicamenteuse (%)	Conc. de PLGA (%)	A	B	C	D	E	F	G	Info de procédé	Taille particulaire x ₉₀ (µm)	Analyse (%)
MELANGES DE POLYMERES : Microparticules ayant trois polymères de PLGA dans la matrice												
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: Ester de PLG-D en étoile-glucose 50:50, 0,3 dl/g (%)

B: Ester de PLGA 65:35, 0,6 dl/g (%)

C: Ester de PLGA 75:25, 0,4 dl/g (%)

5 **D:** Ester de PLGA 75:25, 0,6 dl/g (%)

E: Ester de PLGA 85:15, 0,4 dl/g (%)

F: Ester de PLGA 85:15 0,6 dl/g (%)

G: Acide de PLA 100:0, 0,2 dl/g (%)

10 **Info de procédé = autre informations de procédé:**

7: PBS 66 mM à pH 7,4

5: Tampon au citrate-phosphate 69 mM, à pH 5,0

4: Tampon au citrate-phosphate 69 mM, à pH 4,0

38: Vitesse de la turbine 3 800 tr/minute au lieu de 4 500 tr/minute

15 **1:25** : Rapport de débit de SO/W = 1:25 au lieu de 1:20

GP : Pompe à engrenage au lieu de pompe péristaltique

Exemple 2 : Compositions de véhicules A à G

20 On dissout de la CMC-Na, du mannitol et du Pluronic F68 selon les quantités indiquées dans le tableau 3 dans environ 15 ml d'eau chaude déionisée à une température d'environ 90 °C sous forte agitation avec un agitateur magnétique. On refroidit la solution limpide résultante à 20 °C et on y ajoute de l'eau déionisée jusqu'à 20,0 ml.

Tableau 3 : Véhicules appropriés aux microparticules (quantités exprimées en grammes)

	A	B	C	D	E	F	G
CMC-Na	0	0	0,05	0,14	0,28	0,35	0,40

Mannitol	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

Exemple 3 : Suspension de microparticules

On met en suspension 170 mg des particules de l'Exemple 1 - 33 dans 1,0 ml d'un véhicule de la composition D (tableau 3) dans des flacons 6 R. On homogénéise les suspensions en les agitant manuellement pendant environ 30 secondes. On peut injecter la suspension reconstituée sans aucun problème en utilisant une aiguille de calibre 20.

Exemple 4 : Lyophilisation des microparticules

On reconstitue 170 mg des microparticules de l'Exemple 1 - 33 dans 1 ml d'un véhicule de la composition F (tableau 3), on les homogénéise par agitation pendant 1 à 12 heures, puis on les lyophilise dans un lyophilisateur. La reconstitution des microparticules lyophilisées avec 1 ml d'eau pure (eau injectable) a eu pour résultat une humidification bonne et rapide des microparticules que l'on peut injecter sans aucun problème en utilisant une aiguille de calibre 20.

Exemple 5 : Profil de libération *in vivo* (lapins)

On met en suspension des particules contenant un octréotide dans 1 ml d'un véhicule aqueux approprié, de préférence dans le véhicule D, et on injecte la suspension résultante par voie intramusculaire (i.m.) à des lapins bâtards mâles New Zealand White à une dose de 4 mg/kg. On utilise 4 animaux pour chaque forme posologique (groupe d'essai). Après des périodes de temps définies (indiquées dans le tableau 4), on prélève des échantillons de plasma et on analyse leur concentration d'octréotide.

Tableau 4: Niveaux plasmatiques (valeurs de doses corrigées) ; concentration en ng/ml

Ex.	Temps après l'administration (jours)										
	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.	Temps après l'administration (jours)											
	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

* Dose = 12 mg/kg.



Revendications :

1. Composition pharmaceutique à libération prolongée comprenant comme ingrédient actif un octréotide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et deux polymères de polylactide-co-glycolide (PLGA) différents ou davantage.
- 5 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle les PLGA sont présents sous forme d'un mélange de polymères.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle les PLGA sont présents dans un mélange à effet retard.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans
10 laquelle les PLGA présentent un rapport de monomères lactide:glycolide de 100:0 à 40:60.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, dans laquelle les PLGA présentent un rapport de monomères lactide:glycolide de 90:10 à 40:60.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle les PLGA
15 présentent un rapport de monomères lactide:glycolide de 85:15 à 65:35.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle la viscosité inhérente des PLGA est inférieure à 0,9 dl/g dans le chloroforme.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle la viscosité inhérente des PLGA est inférieure à 0,8 dl/g dans le chloroforme.
- 20 9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle au moins deux PLGA sont linéaires.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, comprenant le sel de pamoate d'octréotide.
- 25 11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle la libération de l'ingrédient actif dure trois mois ou davantage.



12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, dans laquelle la libération de l'ingrédient actif dure entre trois et six mois.
13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, sous forme de microparticules, d'un semi-solide ou d'un implant.
- 5 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, sous forme de microparticules.
15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, dans laquelle les microparticules ont un diamètre compris entre 10 μm et 90 μm .
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 ou 15, dans laquelle les microparticules sont en outre mélangées, recouvertes ou enrobées, avec un agent anti-agglomérant.
- 10
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, dans laquelle les microparticules sont enrobées d'un agent anti-agglomérant et l'agent anti-agglomérant est présent à raison de moins de 2 % en poids des microparticules.
18. Composition pharmaceutique selon la revendication 16 ou 17, dans laquelle l'agent anti-agglomérant est le mannitol.
- 15
19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, stérilisée par un rayonnement gamma.
20. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, pour une thérapie d'entretien à long terme chez des patients acromégaliques, et pour le traitement de la diarrhée sévère et de bouffées vasomotrices associées à des tumeurs carcinoïdes malignes et à des tumeurs à peptides intestinaux vasoactifs (vipomes).
- 20
21. Procédé d'administration d'un octréotide, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une thérapie d'entretien à long terme chez des patients acromégaliques, et pour le traitement de la diarrhée sévère et de bouffées vasomotrices associées à des tumeurs carcinoïdes malignes et à des tumeurs à peptides intestinaux vasoactifs (vipomes), ledit procédé comprenant l'administration, à un patient nécessitant
- 25

P

un octréotide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19.

22. Procédé de fabrication de microparticules selon la revendication 14, comprenant :

(i) la préparation d'une phase organique interne, comprenant :

5 (ia) la dissolution du polymère ou des polymères dans un solvant organique approprié ou un mélange de solvants ;

(ib) la dissolution / mise en suspension / émulsification de la substance médicamenteuse dans la solution polymère obtenue dans l'étape (ia) ;

(ii) la préparation d'une phase aqueuse externe contenant des stabilisants ;

10 (iii) le mélange de la phase organique interne avec la phase aqueuse externe pour former une émulsion ; et

(iv) le durcissement des microparticules par évaporation de solvant ou extraction de solvant ;

15 le lavage des microparticules, le séchage des microparticules et le tamisage des microparticules à travers un tamis de 140 μm .

23. Kit d'administration comprenant la composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 dans un flacon, conjointement avec un véhicule à base d'eau dans une ampoule, un flacon ou une seringue préremplie, ou sous forme de
20 microparticules et un véhicule séparé dans une seringue à double chambre.

