

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية و التجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32964 B1**  
(43) Date de publication : **02.01.2012**  
(51) Cl. internationale : **A61K 47/10; A61K 47/26;  
A61K 47/38; A61K 38/31;  
A61K 9/16**

---

(21) N° Dépôt :  
**34011**

(22) Date de Dépôt :  
**11.07.2011**

(30) Données de Priorité :  
**15.12.2008 EP 08171712.6**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2009/067049 14.12.2009**

(71) Demandeur(s) :  
**NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**AHLHEIM, Markus ; PETERSEN, Holger**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **FORMULATION A EFFET RETARD D'OCTREOTIDE AVEC NIVEAU D'EXPOSITION CONSTAMMENT ELEVES**

(57) Abrégé : La présente invention porte sur des formulations à libération entretenue comprenant en tant qu'ingrédient actif de l'octréotide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et deux polymères polylactide-co-glycolide linéaires différents (PLGA).

**ABREGE**

La présente invention se rapporte à des préparations à libération continue comprenant, en tant qu'ingrédient actif, un octréotide, ou un de ses sels  
5 pharmaceutiquement acceptables, et deux polymères polylactide-co-glycolides linéaires différents (PLGAs).

(DIX HUIT PAGES)

NOVARTIS AG.  
P. P. SABA & CO., Casablanca

32964

02 JAN 2012

FORMULATION A EFFET RETARD D'OCTRÉOTIDE AVEC NIVEAUX  
D'EXPOSITION CONSTAMMENT ELEVES

5

La présente invention se rapporte à des préparations à libération continue comprenant, en tant qu'ingrédient actif, un octréotide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et certains polymères polylactide-co-glycolides linéaires (PLGAs).

10

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont indiquées entre autres pour la thérapie d'entretien à long terme auprès de patients souffrant d'acromégalie, et pour le traitement de la diarrhée sévère et des bouffées congestives associées à des tumeurs carcinoïdes malignes et à des tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (vipomes).

15

Les produits peptidiques sont généralement administrés de façon systémique, p.ex. par voie parentérale. Toutefois, l'administration par voie parentérale peut s'avérer douloureuse et provoquer un inconfort, tout particulièrement dans le cas d'administrations journalières répétées. De façon à minimiser le nombre d'injections faites à un patient, la substance médicamenteuse est avantageusement administrée sous forme d'une préparation retard. Un inconvénient courant avec les préparations retard pour injection est la fluctuation au niveau des taux de plasma tels que des hauts pics de pair avec des taux de plasma proches de zéro durant la totalité de la période de libération.

20

La présente invention prévoit maintenant une préparation retard améliorée procurant constamment un haut taux d'exposition. En outre, la préparation retard de la présente invention atteint rapidement le taux d'exposition, c-à-d présente uniquement un court temps de latence voire aucun temps de latence. Les préparations retard selon la présente invention comprennent, en tant qu'ingrédient actif (substance médicamenteuse), un octréotide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25

L'octréotide est un analogue de la somatostatine présentant la formule suivante :

30

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

L'ingrédient actif peut se présenter sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'octréotide, tel qu'un sel d'addition d'acide avec, p.ex. un acide inorganique, un acide polymérique ou un acide organique, par exemple avec de l'acide chlorhydrique, de l'acide acétique, de l'acide lactique, de l'acide citrique, de l'acide fumarique, de l'acide malonique, de l'acide maléique, de l'acide tartrique, de l'acide aspartique, de l'acide benzoïque, de l'acide succinique ou de l'acide pamoïque (embonique). Les sels d'addition d'acide peuvent exister sous forme de sels mono- ou divalents, p.ex. selon si 1 ou 2 équivalents acides sont ajoutés. La préférence est donnée au mono-sel de pamoate d'octréotide.

De façon à contrôler suffisamment les taux d'hGH et d'IGF-1 auprès des patients souffrant d'acromégalie, des taux plasmatiques d'octréotide constants aussi élevés qu'au moins 1,5 ng/ml, 1,8 ng/ml ou 2 ng/ml sont requis de façon à contrôler suffisamment la maladie (concentration plasmatique thérapeutique cible). Le développement d'une préparation retard PLGA qui peut constamment atteindre ces hauts taux plasmatiques au cours de longues périodes de temps s'est avéré très difficile. Jusqu'à présent, aucune des préparations retard d'octréotide décrites n'est à même de parvenir à ce taux plasmatique cible à l'aide d'un dosage de 12 mg/kg de poids corporel administré à des lapins (lapins blancs mâles de Nouvelle Zélande (HsdIf:NZW), ~ 3 kg ± 20% à leur arrivée (Harlan Netherlands)) au cours d'une période de plus de 50 jours. Les préparations à libération continue comprenant, en tant qu'ingrédient actif, un octréotide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et des polymères polylactide-co-glycolides (PLGAs) ont été décrites, par exemple, dans GB2265311 ou WO2007/071395. Toutefois, les préparations de l'art antérieur présentent soit des longues phases de faibles taux (« temps de latence ») tel que le Lot 1-2 décrit à la Figure 1 et/ou comprennent, entre la libération contrôlée de la diffusion et la libération contrôlée de l'érosion, une « vallée » tel que les Lots 1-2 et 1-3 décrits à la Figure 1.

Il a maintenant été découvert de façon surprenante conformément à la présente invention que les préparations comprenant deux polymères PLGA linéaires

différents possédant un rapport de comonomères lactide:glycolide (L:G) de 75:25 et des viscosités différentes procurent un profil de libération favorable, tout particulièrement en ce qui concerne le temps de latence ou la vallée. Les préparations de la présente invention se sont avérées capables de fournir des taux plasmatiques d'octréotide élevés et soutenus d'au moins 1,5 ng/ml, 1,8 ng/ml ou 2 ng/mL pendant une longue période de temps, p.ex. tel que pendant au moins 50 jours. Le profil de libération favorable pendant un laps de temps étendu convient donc tout particulièrement à une préparation à libération continue qui peut être appliquée pendant une période plus longue comparativement aux préparations d'octréotide à libération continue actuellement commercialisées, telle que celle connues sous le nom de Sandostatin® LAR®, qui est administrée tous les 28 jours.

Selon un de ses aspects, la présente invention prévoit une préparation retard d'octréotide composée d'un mélange de deux polymères PLGA différents tous deux selon un rapport L:G de 75:25 mais présentant des viscosités inhérentes différentes. Les polymères différents possèdent de préférence des groupes terminaux différents, p.ex. un groupe terminal ester et un groupe terminal carboxy. La préparation présente constamment une exposition élevée pendant au moins 50 jours, de préférence pendant au moins environ 2 mois, chez des lapins suite à une injection i.m.. De plus, les préparations retard de la présente invention présentent un court temps de latence jusqu'à ce que le taux thérapeutique cible soit atteint. Dans le cas d'une injection unique, un temps de latence typique entre la bouffée initiale et l'atteinte de la concentration plasmatique thérapeutique cible d'une préparation selon la présente invention est inférieur à 12 jours, p.ex. entre 4 et 12 jours ou entre 6 et 10 jours.

La distribution de la taille des particules de la substance médicamenteuse influence le profil de libération du médicament depuis la forme retard. La substance médicamenteuse qui est employée pour préparer la préparation retard est cristalline ou se présente sous forme d'une poudre amorphe. La préférence est donnée à une poudre amorphe qui présente des particules dont la taille est comprise entre environ 0,1 microns à environ 15 microns (99% > 0,1 microns, 99% < 15 microns), de préférence entre 1 et moins de 10 microns (90% > 1 microns, 90% < 10 microns). La substance médicamenteuse subit de préférence un processus de micronisation de façon à présenter la distribution de la taille des particules requise.

La présente invention prévoit également une composition pharmaceutique à libération continue (retard) comprenant, en tant qu'ingrédient actif, un octréotide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, incorporé dans une matrice de poly(lactide-co-glycolide)s (PLGAs), par exemple sous forme de microparticules, d'implants ou de préparations semi-solides.

La composition pharmaceutique selon la présente invention permet une libération continue de l'ingrédient actif chez un patient (de préférence un être humain) le nécessitant pendant une période d'au moins 45 jours, d'au moins 50 jours, d'au moins 60 jours, d'au moins 75 jours ou d'au moins 90 jours. La composition pharmaceutique selon la présente invention permet une libération continue de l'ingrédient actif comprise entre 60 et 120 jours. Durant la libération de l'ingrédient actif, les taux plasmatiques d'octréotide sont compris dans une gamme thérapeutique. Il est compris que la dose exacte d'octréotide dépendra d'un certain nombre de facteurs, y compris de la maladie à traiter, de la gravité de la maladie à traiter, du poids du sujet et de la durée de la thérapie. Le profil de libération favorable selon la présente invention permet des intervalles d'administration plus longs des compositions pharmaceutiques selon la présente invention comparativement aux préparations de l'art antérieur. Jusqu'à présent, aucune préparation retard d'octréotide présentant des intervalles de dosage plus longs que tous les 28 jours n'a été approuvée en vue d'une thérapie. Les préparations retard selon la présente invention conviennent maintenant, en raison de leur profil de libération favorable, en vue d'une administration qui va d'une fois tous les 2 mois (p.ex. toutes les 8 semaines ou tous les 60 jours) à une fois tous les 4 mois (p.ex. toutes les 16 semaines ou tous les 120 jours). Selon un exemple de réalisation préféré, la préparation retard selon la présente invention est administrée une fois tous les 3 mois (p.ex. toutes les 12 semaines ou tous les 90 jours).

De façon surprenante, les fluctuations au niveau des taux plasmatiques peuvent être réduites de façon significative à l'aide d'une combinaison adéquate de deux PLGAs linéaires différents dans la composition pharmaceutique selon la présente invention.

La substance médicamenteuse est incorporée dans une matrice polymérique biodégradable composée de deux polymères polylactide-co-glycolides linéaires

différents (PLGAs). Les PLGAs présente un rapport de monomères lactide: glycolide de 75:25.

Les PLGAs selon la présente invention présentent un poids moléculaire (Mw) compris dans la gamme allant de 1 000 à 500 000 Da, de préférence allant de 5 000 à 100 000 Da. L'architecture des polymères est linéaire.

La viscosité inhérente (IV) des PLGAs selon la présente invention est inférieure à 0,9 dl/g dans du  $\text{CHCl}_3$ , de préférence inférieure à 0,8 dl/g, de préférence inférieure à 0,6 dl/g, de préférence encore, elle est comprise entre 0,1 dl/g et 0,5 dl/g dans du  $\text{CHCl}_3$ . Les viscosités inhérentes peuvent être mesurées à l'aide des procédés conventionnels de mesure du temps d'écoulement, tel que décrit, par exemple, dans la Pharmacopée européenne, 1997, pages 17-18 (méthode des tubes capillaires). Sauf indication contraire, ces viscosités ont été mesurées à 25°C selon une concentration de 0,1% dans du  $\text{CHCl}_3$ .

Les groupes terminaux des PLGAs selon la présente invention peuvent être, sans toutefois y être limités, hydroxy, carboxy, ester ou analogues.

La teneur de la substance médicamenteuse comprise dans la préparation retard (la charge) est comprise dans la gamme allant de 1% à 30%, de préférence de 10% à 25%, de préférence encore de 15% à 20%. La charge est définie comme étant le rapport pondéral de la substance médicamenteuse sous forme d'une base libre et la masse totale de la préparation de PLGA.

Les polymères adéquats sont généralement connus, mais ne se limitent pas à ceux commercialement disponibles tels que RESOMER® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Allemagne ; LACTEL® de Durect Corp., Pelham, AL, USA ; MEDISORB® de Lakeshore, Inc., Cambridge, MA, USA ; PURASORB® de PURAC biochem BV, Gorinchem, Pays-Bas. Plus particulièrement, les polymères préférés de la présente invention sont Resomer® RG 752 H et Resomer® RG 753 S.

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut être fabriquée de façon aseptisée ou non-aseptisée et peut être enfin stérilisée à l'aide d'un rayonnement gamma. La préférence est donnée à une stérilisation finale à l'aide d'un rayonnement gamma qui résulte en un produit présentant une assurance de stérilité la plus élevée possible.

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut également contenir un ou plusieurs excipients pharmaceutiques modulant le comportement de libération selon une quantité comprise entre 0,1% et 50%. Des exemples de ces agents sont : l'alcool polyvinylique, la polyvinyl pyrrolidone, la carboxyméthyl cellulose sodique (CMC-Na), la dextrine, le polyéthylène glycol, les tensioactifs adéquats tels que les poloxamères, également connus sous le nom de poly(oxyéthylène-bloc-oxypropylène), les esters d'acide gras et de poly(oxyéthylène)-sorbitane connus et commercialement disponibles sous le nom de marque TWEEN® (p.ex. Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Tween 65 Tween 85, Tween 21, Tween 61, Tween 81), les esters d'acide gras et de sorbitane p.ex. du type connu et commercialement disponible sous le nom de marque SPAN, les lécithines, les sels inorganiques tels que le carbonate de zinc, l'hydroxyde de magnésium, le carbonate de magnésium, ou la protamine, p.ex. la protamine humaine ou la protamine de saumon, ou les polymères naturels ou synthétiques véhiculant des résidus amines tels que la polylysine.

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut consister en un mélange retard ou en un mélange polymérique de polymères différents en termes de compositions, de poids moléculaire et/ou d'architectures polymériques. Un mélange polymérique est défini dans la présente comme étant une solution ou suspension solide de deux polymères linéaires différents dans un implant ou une microparticule. Un mélange de dépôts en revanche est défini dans la présente comme étant un mélange de deux dépôts tels que des implants ou des microparticules ou des préparations semi-solides de composition différente avec un ou plusieurs PLGAs dans chaque dépôt. La préférence est donnée à une composition pharmaceutique dans laquelle les deux PLGAs sont présents en tant que mélange de polymères.

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut se présenter sous forme d'implants, de semi-solides (gels), de solutions ou de suspensions liquides qui se solidifient *in situ* une fois qu'elles ont été injectées ou de microparticules. La préférence est donnée aux microparticules. La préparation des microparticules comprenant un octréotide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, est connue et est décrite, par exemple, dans les brevets US5 445 832 ou US5 538 739.

La partie suivante de l'invention se concentre sur les microparticules polymériques bien que les descriptions soient également applicables aux implants, aux semi-solides et aux liquides.

5 Les microparticules selon la présente invention peuvent présenter un diamètre qui va de quelques sous-microns à quelques millimètres, p.ex. d'environ 0,01 micron à environ 2 mm, p.ex. d'environ 0,1 micron à environ 500 microns. Dans le cas des microparticules pharmaceutiques, les diamètres sont d'au moins environ 250 microns, p.ex. de 10 à 200 microns, de préférence de 10 à 130 microns, de préférence encore de 10 à 90 microns.

10 Les microparticules selon la présente invention peuvent être mélangées ou enrobées à l'aide d'un agent anti-agglomérant ou recouvertes d'une couche d'un agent anti-agglomérant, p.ex. dans une seringue ou un flacon pré-rempli. Les agents anti-agglomérant adéquats comprennent, p.ex. le mannitol, le glucose, le dextrose, le saccharose, le chlorure de sodium, ou les polymères hydrosolubles tels que l'alcool  
15 polyvinylique, la polyvinyl pyrrolidone ou le polyéthylène glycol, p.ex. présentant les propriétés décrites ci-dessus.

Le procédé de fabrication de la préparation retard selon la présente invention est décrit en détails pour les microparticules.

20 Les microparticules peuvent être fabriquées à l'aide de différents procédés connus dans le domaine, p.ex. à l'aide de procédés de coacervation ou séparation des phases, de lyophilisation, d'émulsion/suspension eau dans l'huile (W/O) ou eau dans l'huile dans l'eau (W/O/W) ou solides dans l'huile dans l'eau (S/O/W) qui sont suivis par l'extraction du solvant ou l'évaporation du solvant. Le procédé émulsion/suspension est un procédé préféré qui comprend les étapes suivantes :

- 25 (i) préparation d'une phase organique interne consistant :
- (ia) à dissoudre les polymères ou les polymères dans un solvant organique adéquat ou un mélange de solvants ;
  - (ib) à dissoudre/suspendre/émulsifier la substance médicamenteuse dans la solution polymérique obtenue à l'étape (ia) ;
- 30 (ii) préparation d'une phase aqueuse externe contenant des stabilisateurs et, éventuellement, mais de préférence des sels tampons ;

- (iii) mélange de la phase organique interne avec la phase aqueuse externe, p.ex. à l'aide d'un dispositif créant un important effort de cisaillement, p.ex. à l'aide d'un mélangeur rotor-stator (turbine) ou d'un mélangeur statique, de façon à former une émulsion ; et
- 5 (iv) durcir les microparticules par évaporation du solvant ou extraction du solvant, laver les microparticules, p.ex. avec de l'eau, récolter et sécher les microparticules, p.ex. lyophilisation ou séchage sous vide, et tamiser les microparticules à l'aide d'un tamis dont la taille des mailles est de 140  $\mu\text{m}$ .

10 Les solvants organiques adéquats pour les polymères comprennent, p.ex. l'acétate d'éthyle, l'acétone, le THF, l'acétonitrile, ou les hydrocarbures halogénés, p.ex. le chlorure de méthylène, le chloroforme ou l'hexafluoroisopropanol.

Des exemples adéquats de stabilisateurs pour l'étape (iib) comprennent l'acool polyvinylique (PVA), selon une quantité comprise entre 0,1 et 5%,  
15 l'hydroxyéthyl cellulose (HEC) et/ou l'hydroxypropyl cellulose (HPC), selon une quantité totale comprise entre 0,01 et 5%, la polyvinylpyrrolidone, la gélatine, de préférence la gélatine de porc ou de poisson.

La composition de microparticules sèches peut finalement être stérilisée par un rayonnement gamma (méthode de sur-destruction), éventuellement à l'état brut ou  
20 après avoir été introduites dans le récipient final ce qui donne lieu à la plus grande assurance de stérilité possible. De façon alternative, les microparticules brutes stérilisées peuvent être à nouveau suspendues dans un véhicule adéquat et introduites sous forme d'une suspension dans un dispositif adéquat tel qu'une seringue à double chambre avec lyophilisation ultérieure.

25 La composition pharmaceutique selon la présente invention contenant les microparticules peut également contenir un véhicule de façon à faciliter la reconstitution.

Préalablement à l'administration, les microparticules sont suspendues dans un véhicule adéquat pour injection. De préférence, ledit véhicule consiste en des  
30 excipients pharmaceutiques contenant une base aqueuse tels que le mannitol, le chlorure de sodium, le glucose, le dextrose, le saccharose, ou les glycérides, les tensioactifs non-ioniques (p.ex. les poloxamères, les esters d'acide gras et de

polyoxyéthylène-sorbitane, la carboxyméthylcellulose sodique (CMC-Na), le sorbitol, la polyvinylpyrrolidone, ou le monostéarate d'aluminium de façon à assurer l'isotonicité et à améliorer les propriétés de mouillabilité et de sédimentation des microparticules. Les agents accroissant la mouillabilité et la viscosité peuvent être  
5 présents selon une quantité comprise dans la gamme allant de 0,01 à 1% ; les agents d'isotonicité sont ajoutés selon une quantité adéquate de façon à assurer une suspension isotonique pour injection.

L'invention prévoit également l'utilisation d'une composition pharmaceutique selon la présente invention entre autres en vue de la thérapie  
10 d'entretien à long terme chez des patients souffrant d'acromégalie, et du traitement de la diarrhée sévère et des bouffées congestives associées à des tumeurs carcinoïdes malignes et des tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (vipomes).

L'utilité des compositions pharmaceutiques selon la présente invention peut être démontrée à l'aide d'études cliniques ou animales standards.

15 L'invention prévoit également un kit comprenant la préparation retard dans un flacon, éventuellement doté d'un set de transfert, de pair avec un véhicule à base d'eau dans une ampoule, un flacon ou une seringue pré-remplie ou sous forme de microparticules et d'un véhicule séparé dans une seringue à double chambre.

## 20 Brève description des dessin

La FIG. 1 illustre les exemples 1-1, 1-2 et 1-3 (variantes de préparation C, B, A et en comparaison. Concentration sérique d'octréotide dans le temps suite à un dosage de 12 mg/kg i.m. à des lapins. Moyenne et SD de 4 animaux.

## 25 Partie expérimentale

Les exemples suivants sont donnés à des fins d'illustration mais ne servent pas à limiter l'étendue de l'invention décrite dans la présente. Le but des exemples est de simplement proposer un procédé de mise en pratique de la présente invention.

## 30 Exemple 1 : Préparation de microparticules

Une quantité appropriée des polymères PLGA est dissoute dans une quantité appropriée de dichlorométhane de façon à produire une concentration

polymérique appropriée tel que précisé dans la colonne « conc. en PLGA » au Tableau 2. Une quantité appropriée de la substance médicamenteuse est pesée dans un bécher en verre et la solution polymérique est versée sur la substance médicamenteuse de façon à ce que les microparticules résultantes présentent une charge médicamenteuse telle que précisée dans la colonne « charge médicamenteuse ».

P.ex., pour les microparticules présentant une charge médicamenteuse de 20% et une concentration polymérique de 20%, les chiffres sont les suivants : 3,547 g des polymères PLGA sont dissous dans 17,7 ml de dichlorométhane de façon à produire une solution polymérique à 20 % (p/v). 1,453 g de pamoate d'octréotide avec une teneur en peptide libre de 68,8% (correspondant à 1,00 g = 20% de base libre octréotide) sont pesés dans un bécher en verre et la solution polymère est versée sur la substance médicamenteuse.

La suspension est homogénéisée à l'aide d'un mélangeur rotor-stator Ultra-Turrax actionné à 20 000 rpm pendant 1 min sous refroidissement avec un mélange glace/eau. Cette suspension est reprise sous le nom de suspension S/O.

10,00 g d'alcool polyvinylique PVA 18-88, 3,62 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  et 15,14 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  sont dissous dans 2,00 L d'eau désionisée de façon à former une solution de PVA 18-88 à 0,5% tamponnée jusqu'à l'obtention d'un pH de 7,4.

La suspension S/O est mélangée avec la solution PVA18-88 à 0,5 % en pompant la suspension S/O à l'aide d'une pompe dotée d'un tube flexible (Perpex, tube Viton) selon une vitesse de 10 ml/min dans une turbine et en pompant la solution aqueuse à l'aide d'une pompe à engrenages (Ismatec MV-Z/B avec une capacité de refoulement P140) selon une vitesse de 200 ml/min dans la même turbine. Les deux solutions sont mélangées dans la turbine tel que décrit au Tableau 2. L'émulsion homogénéisée S/O/W est récoltée dans un bécher en verre de 2 L qui est pré-rempli avec 200 ml de la solution PVA tamponnée.

L'émulsion S/O/W est ensuite chauffée jusqu'à 45°C en 5 h. La température de 45°C est maintenue pendant 2 h supplémentaires avant que le lot ne soit à nouveau refroidi à température ambiante. Durant ce processus, le dichlorométhane qui s'échappe est récolté sous vide et le lot est maintenu sous

agitation à l'aide d'un dispositif de maintien sous agitation à 4 hélices actionné à 250 rpm.

Par conséquent, les microparticules se forment à partir de l'émulsion S/O/W. Les microparticules sont récoltées par filtration (5 µm). Elles sont lavées 5 fois avec 200 ml d'eau et séchées pendant 36 h à 20°C et à 0,030 mbars. Les microparticules séchées sont tamisées à l'aide d'un tamis dont la taille des mailles est de 140 µm et chargées sous azote dans des flacons en verre. Préparées de la sorte, les microparticules sont stérilisées par rayonnement gamma à l'aide d'une dose de 30 kGy.

La taille particulière des microparticules est mesurée par diffraction de la lumière laser. Les microparticules sont à nouveau suspendues dans du *white spirit* à l'aide d'ultra sons. Le Tableau 2 donne le diamètre x90 (90% de toutes les particules sont inférieures à cette valeur) après 120 secondes de traitement aux ultra sons.

L'analyse des microparticules est déterminée par CLHP après dissolution des microparticules par l'ultra son dans un mélange 3:2 mixture d'acétonitrile et de méthanol et une autre dilution 1:1 avec un tampon d'acétate de sodium (pH 4). La solution est nettoyée à partir de la matière particulaire résiduelle par centrifugation.

**Tableau 2 :** Exemples 1-1 : Microparticules de pamoate d'octréotide préparées par le mélange de deux PLGAs linéaires (75:25). Exemples comparatifs 1-2 et 1-3 : Microparticules de pamoate d'octréotide préparées par le mélange de deux ou trois PLGAs linéaires.

Ex. de lot	Charge médicamenteuse (%)	Conc. en PLG A (%)	A	B	C	D	Vitesse de la turbine (rpm)	Taille des particules x <sub>90</sub> (µm)	Analyse (%)
1-1 Var C	20	20		30	70	--	2800	60	18,4
1-2 Var B	20	20	33	--	34	33	3800	68,4	19,6
1-3 Var A	20	20	--	--	50	50	4500	58,6	18,6

- A : PLGA 65:35 ester 0,6 dL/g (%)
- B : PLGA 75:25 acide 0,2 dL/g (%)
- C : PLGA 75:25 ester 0,4 dL/g (%)
- 5 D : PLGA 85:15 ester 0,6 dL/g (%)

Exemple 2 : Compositions A à G du véhicule

De la CMC-Na, du mannitol et du Pluronic F68, selon une quantité telle que donnée au Tableau 3, sont dissous dans environ 15 ml d'eau chaude désionisée dont la température est d'environ 90°C sous un fort maintien sous agitation à l'aide d'un dispositif magnétique de maintien sous agitation. La solution Claire résultante est refroidie à 20°C et chargée avec de l'eau désionisée jusqu'à obtenir 20,0 ml.

**Tableau 3 : Véhicules adéquats pour les microparticules (quantités données en g)**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>
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

180 mg des microparticules de l'exemple 1-1, 1-2 ou 1-3 sont suspendues dans 1,0 ml de la composition véhicule D (Tableau 3) dans des flacons 6 R. Les suspensions sont homogénéisées par maintien sous agitation à la main pendant environ 30 secondes. La suspension reconstituée peut être injectée sans problème à l'aide d'une aiguille 20 Gauge.

Exemple 4 : Lyophilisation des microparticules

180 mg des microparticules de l'exemple 1-1, 1-2 or 1-3 sont reconstituées dans 1 ml de la composition véhicule F (Tableau 3), homogénéisées par maintien sous agitation à la main pendant 1 à 12 heures et ensuite lyophilisées dans un lyophilisateur. La reconstitution des microparticules lyophilisées avec 1 ml d'eau

8

pure (eau pour injection) donne lieu à un mouillage rapide et adéquat des microparticules qui peuvent être injectées sans problème à l'aide d'une aiguille 20 Gauge.

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

Les microparticules contenant de l'octréotide sont suspendues dans 1 ml d'un véhicule aqueux adéquat et la suspension résultante est injectée par voie intramusculaire (i.m.) à des lapins blancs mâles de Nouvelle Zélande selon un dosage de 12 mg/kg. Pour chaque forme de dosage (groupe test), on emploie 4 animaux.

10 Suite à des laps de temps définis (indiqués au Tableau 4), des échantillons de plasma sont prélevés et analysés de façon à déterminer la concentration d'octréotide par radioimmunoanalyse (RIA).

**Tableau 4 : Taux de plasma de l'Exemple 1-1**

Temps [jours] / Sujet No.	473	474	476	480	Moyenne ou gamme ‡	SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,021	56,026	41,316	52,099	48,148	49,397	6,274
0,042	40,769	50,921	37,531	30,494	39,929	8,491
0,083	16,154	25,658	15,185	11,889	17,222	5,913
0,167	4,590	5,408	4,654	2,617	4,317	1,193
0,25	2,103	1,987	1,383	1,006	1,620	0,517
1	0,763	0,597	0,503	0,517	0,595	0,119
2	0,579	0,694	0,513	0,476	0,566	0,096
6	1,769	2,105	1,556	1,802	1,808	0,226
9	2,218	2,895	2,099	1,864	2,269	0,442
16	2,744	2,750	2,198	2,136	2,457	0,336
23	2,436	3,118	2,185	2,049	2,447	0,475
30	2,192	2,579	1,741	2,173	2,171	0,342
37	2,564	3,526	2,049	2,605	2,686	0,614
44	1,731	3,053	1,667	2,420	2,218	0,653

9

51	2,589	2,355	1,259	2,914	2,279	0,718
58	2,128	1,842	1,104	2,975	2,012	0,773
65	1,206	1,684	0,712	2,333	1,484	0,691
72	0,631	1,056	0,613	1,358	0,915	0,360
79	0,218	0,600	0,389	0,837	0,511	0,268
86	0,111	0,219	0,143	0,425	0,225	0,141
93	0,000	0,105	0,000	0,231	0,084	0,110
100	0,000	0,000	0,000	0,111	0,028	0,056

**REVENDEICATIONS**

1. Préparation retard comprenant, en tant qu'ingrédient actif, un octréotide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et deux polymères polylactide-co-glycolides linéaires (PLGAs) présentant un rapport molaire L:G de 75:25 et des viscosités différentes.  
5
2. Préparation retard selon la revendication 1, caractérisée en ce que lesdits polymères présentent des viscosités inhérentes différentes comprises entre 0,8 dl/g et 0,1dl/g dans du  $\text{CHCl}_3$ .  
10
3. Préparation retard selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que un polymère possède des groupes terminaux différents.
4. Préparation retard selon la revendication 3, caractérisée en ce que un polymère possède un ester et en ce que l'autre polymère possède un groupe terminal acide.  
15
5. Préparation retard selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est le pamoate d'octréotide.  
20
6. Préparation retard selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les viscosités sont sélectionnées parmi 0,6 dl/g, 0,4dl/g ou 0,2dl/g.
7. Préparation retard selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 sous forme de microparticules, d'un semi-solide ou d'un implant.  
25
8. Préparation retard selon la revendication 7 sous forme de microparticules.
9. Composition pour la préparation retard selon la revendication 8 caractérisée en ce que les microparticules présentent un diamètre compris entre 10  $\mu\text{m}$  et 90  $\mu\text{m}$ .  
30

10. Préparation retard selon la revendication 8 ou 9 caractérisée en ce que les microparticules sont, de plus, couvertes ou enrobées d'un agent anti-agglomérant.
- 5 11. Préparation retard selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 stérilisée à l'aide d'un rayonnement gamma.
- 10 12. Utilisation d'une préparation retard selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 destinée à la fabrication d'un médicament destiné à traiter une maladie choisie parmi la thérapie à long terme de patients souffrant d'acromégalie, la diarrhée sévère et les bouffées congestives associées à des tumeurs carcinoïdes malignes et à des tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs (vipomes).
- 15 13. Kit d'administration comprenant la préparation retard selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans un flacon de pair avec un véhicule à base aqueuse dans une ampoule, un flacon ou une seringue pré-remplie ou sous forme de microparticules et un véhicule séparé dans une seringue à double chambres.

