



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2223684 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.08.26
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.03.27
(86)	Europeisk søknadsnr	08855638.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.11.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.09.01
(30)	Prioritet	2007.11.23, ES, 200703103
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	GP Pharm S.A., Poligono Industrial Els Vinyets-Els Fogars Ctra. Comarcal 244, km 22, 08777 Sant Quinti Mediona Barcelona, Spania
(72)	Oppfinner	PARENTE DUEÑA, Antonio, Passeig Can Sagrera 17-21, E-08960 Sant Just Desvern (Barcelona), Spania SAVULSKY, Claudio, C/Major 33, E-08960 San Just Desvern (Barcelona), Spania GARCES GARCES, Josep, C/ Francesc Macià n°19 3° 1a, E-08760 Martorell (Barcelona), Spania MIS VIZCAINO, Ricard, Gran Vía de les Corts Catalanes 684, E-08010 Barcelona, Spania
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk preparat med forlenget frigjøring av okterotidacetat
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 151 746 WO-A-2004/112752 WO-A-97/26015 BLANCO-PRETO M J ET AL: "In vitro and in vivo evaluation of a somatostatin analogue released from PLGA microspheres" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 67, no. 1, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 19-28, XP004196069 ISSN: 0168-3659 YAVUZ MELEK N ET AL: "The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study." INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY, BIOLOGY, PHYSICS 1 SEP 2002, vol. 54, no. 1, 1 September 2002 (2002-09-01), pages 195-202, XP002527245 ISSN: 0360-3016

Område for oppfinnelsen

[0001] Foreliggende oppfinnelse er generelt omfattet av feltet biomedisin og omfatter særlig anvendelse av et farmasøytisk preparat av somatostatin eller en analog derav med vedvarende frigjøring i ca. en uke.

5

Bakgrunn for oppfinnelsen

[0002] Det har en tid vært kjent at diaré er en av bivirkningene forbundet med kjemoterapi og med abdominal og/eller pelvisk radioterapi ved behandling av kreft, og at disse bivirkninger i mange tilfeller involverer hospitalisering av pasienten og reduksjon av behandlingsdose og til og med avbrytelse av behandlingen dersom dette truer pasientens liv som følge av dehydrering og tap av elektrolytter (Journal of Clinical Oncology, 2004, 22(14), 2918-26).

[0003] Mer enn halvparten av pasientene behandlet med 5-fluoruracil, cisplatin, irinotecan, capecitabin, leucovorin, tegafur, syklofosamid eller metotreksat, blant andre kjemoterapeutiske midler, eller som er utsatt for abdominal og/eller pelvisk radioterapi, lider av diaré (Annals of Oncology, 2001, 12(2), 227-9), og særlig av alvorlig grad 3-4 diaré (ifølge *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) 8 timer etter administrering av kjemoterapeutiske midler eller anvendelse av radioterapi.

[0004] Når behandling av alvorlig diaré forbundet med kjemoterapi eller abdominal og/eller pelvisk radioterapi startes, varer denne i de fleste tilfeller ikke mer enn en uke.

[0005] Det er kjent innen teknikkens stand at administrering av derivater av somatostatin før, samtidig eller etter administrering av kjemoterapeutiske midler eller pelvisk radioterapi, tjener til å stoppe eller redusere intensiteten av diaré forbundet med disse midler eller med radioterapi (International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2002, 54(1), 195-202). Således vedrører dokumentene US 6395708 B1 og US 6159935 B1 til en fremgangsmåte for å forebygge diaré forårsaket av administrering av irinotekan omfattende administrering av oktreotid. Ifølge beskrivelsen administreres okterotidacetat i form av et langsomt frigjørende preparat av oktreotid Sandostatin LAR[®] (1 måneds frigjøringsdepot).

[0006] Særlig beskriver dokument US 6214792 B1 en fremgangsmåte for behandling av akutt og alvorlig diaré omfattende administrering av okterotid i en tilstrekkelig mengde til å lindre diaré uten å forårsake bradykardi. Ifølge beskrivelsen administreres oktreotid parenteralt hver 12. time sammen med et antikolinergisk middel.

[0007] Dokument WO 02/074042 A2 beskriver et preparat omfattende et epotilon for behandling av faste tumorer og et antidiarémidde for behandling av diare forbundet med administrering av epotiloner. Oktreotid er nevnt blant antidiaremidler og det administreres enten i form av et umiddelbart frigjørende preparat eller som den langsomt frigjørende forbindelsen oktreotid Sandostatin LAR[®] (1 måneds frigjøringsdepot).

[0008] Videre beskriver dokumentene WO 2005/117830 A1 og WO 2006/075124 A1 en langsomt frigørende ikke-polymerisk preformulering omfattende oktreotid, diacylglycerol, fosfatidylkolin og et organisk løsningsmiddel. Denne formulering kan anvendes for behandling av diare indusert av kjemoterapi og administreres hver 20. - 90. dag. Imidlertid kan preformuleringen med oktreotid særlig administreres hver 2. - 8. uke ved behandling av fremskredne tumorer.

[0009] Det finnes også andre dokumenter som nevner administrering av oktreotid sammen med andre aktive bestanddeler for behandling av diare. Således vedrører f.eks. dokumentet WO 2005/105080 A1 en fremgangsmåte for behandling av diare hos en pasient med kreft, omfattende administrering av et 3-[4-bromo-2,6-difluorbenzyloksy)-5-(3-(4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-ureido]-isotiazol-4-karboksytsyre-amid sammen med oktreotid, blant andre antidiaremidler. Ifølge dette dokumentet kan oktreotid administreres ved hjelp av en oral vedvarende frigjørings sammensetning, orale kapsler, pulver og orale oppløsninger eller ved hjelp av parenteral injeksjon i form av en oppløsning, suspensjon eller emulsjon.

[0010] I tillegg beskriver dokument EP 1040829 A2 et farmasøytisk preparat omfattende oktreotid og en fosfodiesterase-PDE-4 inhibitor for behandling eller forebygging av stase som følge av hypomotilitet i magen forårsaket av et terapeutisk middel som forårsaker gastrisk hypomotilitet eller gastrointestinale forstyrrelser.

[0011] Dokument WO 99/11277 A1 beskriver en fremgangsmåte for å lindre en gastrointestinal forstyrrelse, innbefattende diare og akutt diare, og omfattende suppresjon av gastrisk sekresjon og ytterligere behandling med et antidiaremiddel slik som oktreotid, hvorved den siste administreres i en umiddelbart frigørende formulering. Likeledes beskriver dokument WO 2004/006902 A1 et preparat for forebygging eller behandling av en gastrointestinal lidelse omfattende en amino-eter og/eller amino-ester og en gastrisk sekresjonsinhibitor, der oktreotid er nevnt og administreres enten i form av et umiddelbart frigørende preparat eller som det langsomt frigørende preparat av oktreotid Sandostatin LAR[®] (1 måneds frigjørings-depot).

[0012] Endelig er anvendelse av oktreotid for å lindre og/eller eliminere diare forbundet med andre sykdomstilstander og/eller lidelser kjent i teknikkens stand. For eksempel vedrører dokumentene US 5789411 A, US 5919760 A og WO 99/63935 A2 administrering av oktreotid for å undertrykke eller lindre diare forbundet med en medikamentdetoksifiseringsmetode, der oktreotid administreres hver 12. time.

[0013] Anvendelse av oktreotid for å lindre og/eller eliminere grad 3-4 diare som en av symptomene på AIDS (AIDS, 1991, 5(6), 765-7; Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 1994, 26(1), 55-7), grad 3-4 diare forbundet med akutt gastrointestinal transplantat-versus-host-sykdom (Journal of Pediatric Hematology / Oncology, 2000, 22(4), 344-50), eller diare forbundet med andre gastrointestinale forstyrrelser slik som

ulcerøs kolitt, kollagenkolitt, mikroskopisk kolitt, lymfocytisk kolitt, Crohns sykdom eller diare av en smittsom virussykdom eller av bakteriell opprinnelse, ytterligere kjent.

[0014] De tidligere nevnte umiddelbare frigjøring og langsomt frigjørende preparater av oktreotid er kommersielle preparater. Blant de umiddelbart frigjørende preparater skiller Sandostatin[®]-varemerket seg ut, som erholdes som beskrevet i dokument GB 2208200 A, dvs. et umiddelbart frigjørende farmasøytisk preparat omfattende en melkesyrebuffer og en analog av somatostatin, slik som oktreotid. Preparatet markedsført under varemerket Sandostatin LAR[®] skiller seg ut blant de langsomt frigjørende preparatene og administreres som beskrevet i dokument GB 2265311 A, dvs. et langsomt frigjørende preparat av oktreotid i et bionedbrytbart og biokompatibelt polymert bæreremateriale. Som anført i dette dokumentet varierer bionedbrytningen av polymeren fra flere uker til en eller to måneder, som gjør depotformuleringen fremstilt derfra egnet for en måneds frigjøring. I alle eksempler i nevnte dokument ble det observert at plasmaoktreotidnivåer på 0,5 ng/ml ble målt minst i 21 døgn, til og med opp til 42 dager ifølge andre eksempler.

[0015] Videre beskriver dokument WO 2007/071395 A1 vedvarende frigjøringspreparater av oktreotid med to eller flere polymelkesyre-ko-glykolsyrepolymerer (PLGA), der frigjøringen av aktive bestanddeler strekker seg over en periode på mer enn 3 måneder, fortrinnsvis mellom 3 og 6 måneder.

[0016] Som tidligere nevnt varer alvorlig grad 3-4 diare forbundet med kjemoterapi i ca. én uke i de fleste tilfeller. Imidlertid har ikke behovet for farmasøytiske preparater av oktreotid med frigjøring kun i ca. én uke blitt vurdert. Av denne grunn er de farmasøytiske preparatene av oktreotid som er kjent i teknikkens stand og anvendt for denne behandlingen enten umiddelbart frigjørende preparater og blir administrert fortløpende intravenøst eller blir administrert 2 eller 3 ganger daglig subkutan, eller de er langsomt frigjørende preparater og blir administrert i en enkelt intramuskulær innføring i minst én måned. Umiddelbart frigjørende preparater har den ulempen at pasienten må hospitaliseres i tilfellene med uavbrutt intravenøs administrering, eller ulempen med høy administreringshyppighet i tilfellene med subkutan administrering.

[0017] I tillegg er den totale mengde oktreotid som frigjøres med den langsomt frigjørende formulering i løpet av én måned mye høyere enn mengden av oktreotid som er nødvendig for å behandle alvorlig diare i løpet av én uke. I den langsomt frigjørende formuleringen varer frigjøringen av oktreotid i over én måned, noe som er langt utover den nødvendige behandling på ca. én uke, og når det er anbefalt at behandlingen med oktreotid bør stoppes i de 24 timene etter at diareen opphører eller dersom ingen respons på behandlingen med oktreotid har blitt observert etter 7 dager, eller dersom pasienten utvikler tarmslyng eller grad 4-toksisitet som følge av administrering av oktreotid (Journal of Clinical Oncology, 1997, 15 (11), 3350-4).

[0018] Dokument WO 2004/112752 beskriver vedvarende frigjøringsmikrosfærer omfattende oktreotid og fremstilling av disse ved anvendelse av en kontinuerlig ett-trinnsprosess.

[0019] Det er derfor fortsatt et behov for å finne en oktreotidformulering for å

5 behandle alvorlig diare forbundet med behandling av kreft med kjemoterapeutiske midler og/eller abdominal og/eller pelvisk radioterapi som frigjør oktreotid i en tilstrekkelig mengde i løpet av alle behandlingsdagene, hvorved frigjøringen av oktreotid skjer kun mens diareen varer (ca. 1 uke) med en lavere administrerings-frekvens og som hindrer reduksjon av behandlingsdose og/eller avbrudd av behandling
10 med kjemoterapeutiske midler og/eller abdominal og/eller pelvisk radioterapi. Videre vil også tilfeller av pasienthospitalisering og administrering av en unødvendig mengde av oktreotid, eller som kan være ineffektiv, i behandlingen av diare og som videre kan forårsake tarmslyng eller grad 4-toksisitet hos pasienten, kunne forebygges eller reduseres.

15 [0020] Preparater med slike funksjoner som i preparatet ifølge oppfinnelsen er også ukjent ifølge teknikkens stand for somatostatin eller for andre analoger av somatostatin slik som vapreotid, lanreotid, seglitid, kortistatin eller pasireotid.

[0021] Derfor er et stabilt farmasøytisk preparat som frigjør en tilstrekkelig mengde somatostatin eller en analog av somatostatin daglig og kun i ca. én uke for behandling
20 av diare, en målsetning med den foreliggende oppfinnelse.

[0022] I tillegg til ovennevnte dokumenter som beskriver preparater inneholdende oktreotid, beskriver dokument EP 1151746 A1 et farmasøytisk preparat av mikrokapsler med melkesyre-ko-glykolsyre-kopolymer (PLGA) som innkapsler somatostatin eller en analog av somatostatin, og inkorporerer sitronsyreestere med det
25 formål å modulere frigjøring av det innkapslede medikament uten å måtte modifisere sammensetningen av polymeren og hindre den høye innledningsvise frigjøring av medikamentet.

[0023] Søkeren av foreliggende oppfinnelse har uventet funnet at et farmasøytisk preparat av mikrokapsler med melkesyre-ko-glykolsyre-kopolymer (PLGA) eller
30 mikrokapsler med melkesyre-ko-glykolsyre and polyetylenglykol-kopolymerer (PLGA-PEG) som inkorporerer sitronsyreestere og innkapsler somatostatin eller en analog av somatostatin, frigjør en tilstrekkelig mengde av somatostatin eller en analog av somatostatin i ca. 1 uke.

[0024] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer derfor en oppløsning for det
35 eksisterende behov og omfatter anvendelse av et preparat for administrering i en enkelt dose som frigjør oktreotid i en tilstrekkelig mengde i ca. 1 uke, og som er i stand til å behandle og/eller forebygge diare, og særlig hindre reduksjon av behandlingsdose eller avbrudd av behandling med kjemoterapeutiske midler og/eller abdominal og/eller pelvisk radioterapi.

Beskrivelse av oppfinnelsen

[0025] Foreliggende oppfinnelse angår et farmasøytisk preparat av oktreotidacetat for administrering i en enkelt dose, for anvendelse ved behandling og/eller forebyggelse av diare, og for anvendelse av nevnte farmasøytiske preparat for fremstilling av et medisinsk produkt for behandling og/eller forebyggelse av diare.

[0026] Derfor angår et første aspekt av den foreliggende oppfinnelse et mikrokapsel-preparat ifølge krav 1.

[0027] I en spesiell utførelsesform angår behandling og/eller forebyggelse av diare en behandling og/eller forebyggelse av diare forbundet med kjemoterapi eller forbundet med abdominal og/eller pelvisk radioterapi i behandling av kreft, diare som ett av symptomene på AIDS, diare forbundet med akutt gastrointestinal transplantat-mot-verts-sykdom, diare forbundet med ulcerøs kolitt, kollagen kolitt, mikroskopisk kolitt, lymfocytisk kolitt, Crohns sykdom og diare av smittsom viral eller bakteriell opprinnelse, fortrinnsvis grad 3-4 diare forbundet med kjemoterapi eller forbundet med abdominal og/eller pelvisk radioterapi ved behandling av kreft, grad 3-4 diare som ett av symptomene på AIDS, grad 3-4 diare forbundet med akutt gastrointestinal transplantat-mot-verts-sykdom.

[0028] Ved den foreliggende oppfinnelse refererer "kreft" til tykktarmskreft, kreft i bukspyttkjertelen, øsofageal kreft, magekreft, kreft i skvamøst vev, blærekreft, prostatakreft, testikkelkreft, eggstokkreft, cervikal kreft, nyrekreft, brystkreft, lungekreft, mesotelial kreft, strupekreft, Kaposis sarkom, beinsarkom, bløtvevsarkom, Ewings sarkom, leukemi, nevroblastom, lymfomer og hjernesvulster.

[0029] I den foreliggende oppfinnelsen refererer "behandling med kjemoterapeutiske midler" eller "kjemoterapi" til behandling av kreft med minst ett av midlene valgt fra gruppen som består av blant andre 5-fluoruracil, cisplatin, oksaliplatin, karboplatin, irinotekan, capecitabin, leukovorin, tegafur, syklofosfamid, metotreksat, epotiloner, topotekan, eller terapeutiske kombinasjoner av disse medikamentene.

[0030] Dosen av oktreotidacetat som må administreres avhenger av flere faktorer, omfattende pasientens tilstand og vekt, alvorlighetsgraden av diareen og den eksakte varighet av frigjøring av oktreotidacetat. Den ekvivalente dose av oktreotid som administreres for behandling og/eller forebyggelse av diare varierer mellom 0, 10 mg og 12 mg oktreotid, fortrinnsvis mellom 0,20 mg og 6 mg oktreotid, og mest foretrukket mellom 0,30 mg og 3 mg oktreotid.

[0031] I en annen spesifikk utførelsesform varer den vedvarende frigjøring av oktreotidacetat fortrinnsvis en periode på mellom 5 og 8 dager, og mest foretrukket 8 dager fra administreringen.

[0032] I en annen spesifikk utførelsesform innbefatter PLGA-mikrokapselpreparatet oktreotidacetat omfattende farmasøytisk akseptable hjelpestoffer og/eller støtte som er nødvendig for administreringen av preparatet i ønsket form. Inkludert blant hjelpe-

stoffene og/eller støttene er eksipienser, tykkgjøringsmidler, fortynningsmidler, løsningsmidler, dispergeringsmidler, lyofiliseringsforbedrende midler eller adjuvanser egnet for hver administreringsvei og som er kjent av en person med kunnskap innenfor fagområdet. Tykkgjøringsmidlene innbefatter, men er ikke begrenset til, vannløselige

5 polymerer slik som de valgt fra gruppen bestående av modifiserte celluloser, metylcellulose, etylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og karboksymetylcellulose, dekstraner, gelatiner, collagen, hyaluronsyre, polyetylen glykol eller polyvinylpyrrolidon. Fortynningsmidlene og løsningsmidlene innbefatter, men er ikke begrenset

10 til, de valgt fra gruppen bestående av etanol, polyetylen glykol, glykofurol, N-metyl-2-pyrrolidon, glycerol, propandiol, polypropylen glykol, benzylalkohol eller dimetyl-sulfoksid. Dispergeringsmidlene innbefatter, men er ikke begrenset til, surfaktantene valgt fra gruppen bestående av polyoksyetylsorbitanfettsyremonoestere (Tween[®], Emalex, Nikkol[®], Hodag, Dacol eller Liposorb[®]), sorbitanfettsyremonoestere (Span[®]),

15 polyetylen glykol-15-hydroksystearat (Solutol[®] HS15), polyetylen glykol-estere av fettsyrer (Crodet, Cithrol, Kessco[®], Nikkol[®], Mapeg[®], Myrj, Tagat[®], Aldo[®], Capmul[®], Glycerox, Lactomul[®] eller Emerest[®]), polyoksyetylen glykolestere (Emulphor[®]), polyetoksylerede lakseroljer (Cremophor[®], Emalex, Eumulgin[®], Nikkol[®] eller Simusol[®]), polyglycerolestere av fettsyrer (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol[®]),

20 polyetylen glykoletere (Volpo eller Brij[®]), poloksamerer (Lutrol[®] eller Pluronic[®]), polyoksyetylen fenyletere (Triton[®] eller Igepal[®]), eller blandinger derav. Lyofiliseringsforbedrende midler innbefatter, men er ikke begrenset til, sukkere slik som de valgt fra gruppen bestående av mannitol, sakkarose, glukose, fruktose, laktose, trehalose, sukrose, dekstrose, sorbitol eller glycin, gelatiner, polyvinylpyrrolidon eller blandinger

25 derav. Fortrinnsvis omfatter preparatet for behandling og/eller forebygging av diare i tillegg ett eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser slik som fuktemidler, pH-buffere, konserveringsmidler, bakteriedrepende og soppdrepende midler, og retardanter, absorpsjonsakseleratorer eller enhver annen eksipiens kjent av en person med kunnskaper på fagområdet.

30 [0033] I en annen spesifikk utførelsesform omfatter preparatet for behandling og/eller forebygging av diare ytterligere minst et middel valgt fra gruppen bestående av antikolinerge midler for behandling og/eller forebygging av bradykardi forbundet med administreringen av oktreotid, antidiaremidler for behandling og/eller forebygging av diare og antiemetiske midler for behandling og/eller forebygging av andre symptomer

35 slik som kvalme og/eller oppkast. Antikolinerge midler for behandling og/eller forebygging av bradykardi forbundet med administreringen av oktreotid innbefatter, men er ikke begrenset til, de valgt fra gruppene bestående av glykopyrrolat, atropin, benztropin, skopolamin, prometazin, difenhydramin, disyklomin, flavoxat, ipratropium, oksybutynin, pirenzepin, tiotropium, triheksyfenidyl, tolterodin, tropikamid,

solifenacin, darifenacin, trimetafan, atracurium, doksacurium, mivacurium, pancuronium, tubocurarin, vecuronium eller suksametonium. Antiemetiske midler for behandling og/eller forebyggelse av andre symptomer slik som kvalme og/eller oppkast innbefatter, men er ikke begrenset til, de valgt fra gruppene dannet av stereoider slik
 5 deksametason, dopaminantagonister slik som domperidon, proklorperazin, haloperidol, droperidol eller metoklopramid; serotoninantagonister slik som ondansetron, granisetron, alosetron, dolasetron, tropisetron eller palonosetron eller antihistaminer slik som meclizin eller dimenhydrinat. Antidiaremidler for behandling og/eller forebyggelse av diare innbefatter, men er ikke begrenset til, de valgt fra gruppen
 10 bestående av loperamid, difenoksyilat, difenoksin, laudanum, kodein, morfin, paregoriske midler, hyoscyamin, disyklomin, furazolidon, albumintannat, lidamidin, mebiquin, trimebutin, fedotozin, vismutsalsicylat, kaolin, pektin eller attapulgitt.

[0034] I en annen spesifikk utførelsesform er mikrokapselpreparatet av PLGA omfattende oktreotidacetat vist i form av en enhetsdose og administreres i form av en
 15 steril oppløsning eller suspensjon på subkutan, intramuskulær eller intravenøs parenteral måte. I en foretrukket utførelsesform er enhetsdosepreparatet vist i form av lyofilisert pulver som er rekonstituert før dets administrering i form av steril suspensjon. I en annen foretrukket utførelsesform er enhetsdosepreparatet vist i form av steril oppløsning eller suspensjon som injiseres som en gel som danner in situ et
 20 biodegraderbart og biokompatibelt fast implantat.

[0035] Fremstillingen av preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse for behandling og/eller forebyggelse av diare kan utføres ved hjelp av enhver av fremgangsmåtene kjent i teknikkens stand. Særlig fremstilles mikrokapsler av PLGA ifølge
 hvilke som helst av fremgangsmåtene beskrevet i litteraturen, slik som for eksempel
 25 fremgangsmåtene beskrevet i dokumentene US 3773919 A1, US 4728721 A1 eller US 4849229 A1.

[0036] I et andre aspekt angår denne oppfinnelsen anvendelse av mikrokapselpreparat av PLGA omfattende oktreotidacetat ved fremstilling av et medisinsk produkt for behandling og/eller forebyggelse av diare, kjennetegnet ved at mikrokapslene av PLGA
 30 vedvarende frigjør en terapeutisk effektiv mengde av oktreotidacetat i en periode på mellom 3 og 10 dager fra administreringen av det medisinske produktet.

[0037] I en spesifikk utførelsesform angår behandling og/eller forebyggelse av diare en behandling og/eller forebyggelse av diare forbundet med kjemoterapi eller forbundet med abdominal og/eller pelvisk radioterapi i behandlingen av kreft, diare som ett av
 35 symptomene på AIDS, diare forbundet med akutt gastrointestinal transplantat-motverts-sykdom, diare forbundet med ulcerøs kolitt, kollagen kolitt, mikroskopisk kolitt, lymfocytisk kolitt, Crohns sykdom og diare av smittsom viral eller bakteriell opprinnelse, fortrinnsvis grad 3-4 diare forbundet med kjemoterapi eller forbundet med abdominal og/eller pelvisk radioterapi ved behandling av kreft, grad 3-4 diare som ett

av symptomene på AIDS, grad 3-4 diare forbundet med akutt gastrointestinal transplantat-mot-verts-sykdom, og mer foretrukket grad 3-4 diare forbundet med kjemoterapi eller forbundet med abdominal og/eller pelvisk radioterapi ved behandling av kreft.

[0038] Dosen av oktreotidacetat som må administreres avhenger av flere faktorer innbefattende pasientens tilstand og vekt, alvorlighetsgraden av diareen og den eksakte varighet av frigjøring av oktreotidacetat. Den ekvivalente dose av oktreotid som administreres for behandling og/eller forebyggelse av diare varierer mellom 0,10 mg og 12 mg oktreotid, fortrinnsvis mellom 0,20 mg og 6 mg oktreotid, og mest foretrukket mellom 0,30 mg og 3 mg oktreotid.

[0039] I en annen spesifikk utførelsesform varer den vedvarende frigjøring av oktreotidacetat fortrinnsvis i en periode på mellom 5 og 8 dager, og mest foretrukket 8 dager fra dens administrering.

[0040] I en annen spesifikk utførelsesform innbefatter mikrokapselpreparatet av PLGA omfattende oktreotidacetat de farmasøytisk akseptable hjelpestoffene, fortynningsmidlene, løsningsmidlene, dispergeringsmidlene, lyofiliseringsforbedrende midler eller adjuvaner egnet for hver administreringsvei og som er kjent for en person med kunnskaper på fagområdet. Fortynkningsmidler innbefatter, "men er ikke begrenset til" vannoppløslige polymerer slik som de valgt fra gruppen bestående av modifiserte celluloser, metylcellulose, etylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksyetyl metylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og karboksymetylcellulose, dekstraner, gelatiner, kollagen, hyaluronsyre, polyetylen glykol eller polyvinylpyrrolidon. Fortynningsmidlene og oppløsningsmidlene innbefatter, "men er ikke begrenset til" de valgt fra gruppen bestående av etanol, polyetylen glykol, glykofurol, N-metyl-2-pyrrolidon, glycerol, propandiol, polypropylen glykol, benzylalkohol eller dimetylsulfoksid. Dispergeringsmidlene innbefatter, "men er ikke begrenset til" surfaktantene valgt fra gruppen bestående av polyoksyetylen sorbitan-fettsyremonoestere (Tween[®], Emalex, Nikkol[®], Hodag, Dacol eller Liposorb[®]), sorbitan-fettsyremonoestere (Span[®]), polyetylen glykol-15-hydroksystearat (Solutol[®] HS15), fettsyrepolyetylen glykolestere (Crodet, Cithrol, Kessco[®], Nikkol[®], Mapeg[®], Myrj, Tagat[®], Aldo[®], Capmul[®], Glycerox, Lactomul[®] eller Emerest[®]), polyoksyetylen glykolestere (Emulphor[®]), polyetoksylerte lakseroljer (Cremophor[®], Emalex, Eumulgin[®], Nikkol[®] eller Simusol[®]), fettsyrepolyglycerolestere (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol[®]), polyetylen glykoletere (Volpo eller Brij[®]), poloxamerer (Lutrol[®] eller Pluronic[®]), polyoksyetylen fenyletere (Triton[®] eller Igepal[®]), eller blandinger derav. Lyofiliseringsforbedrende midler innbefatter, "men er ikke begrenset til" sukkere slik som de valgt fra gruppen bestående av mannitol, sakkarose, glukose, fruktose, laktose, trehalose, sukrose, dekstrose, sorbitol, eller glycin, gelatiner, polyvinylpyrrolidon eller blandinger derav. Fortrinnsvis omfatter preparatet for

behandling og/eller forebyggelse av diare ett eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser slik som fuktemidler, pH-buffere, konserveringsmidler bakteriedrepende eller soppdrepende midler, retardanter, absorpsjonsakseleratorer eller enhver annen eksipiens kjent for en person med kunnskaper på fagområdet.

[0041] I en annen spesifikk utførelsesform omfatter preparatet for behandling og/eller forebyggelse av diare ytterligere minst ett middel valgt fra gruppen bestående av antikolinerge midler for behandling og/eller forebyggelse av bradykardi forbundet med administreringen av oktreotid, antidiaremidler for behandling og/eller forebyggelse av diare og antiemetiske midler for behandling og/eller forebyggelse av andre symptomer slik som kvalme og/eller oppkast. Antikolinerge midler for behandling og/eller forebyggelse av bradykardi forbundet med administreringen av oktreotid innbefatter, men er ikke begrenset til, de valgt fra gruppen bestående av glykopyrrolat, atropin, benztropin, skopolamin, prometazin, difenhydramin, disyklomin, flavoxat, ipratropium, oksybutynin, pirenzepin, tiotropium, triheksyfenidyl, tolterodin, tropikamid, solifenacin, darifenacin, trimetafan, atracurium, doksacurium, mivacurium, pancuronium, tubocurarin, vecuronium eller suksametonium. Antiemetiske midler for behandling og/eller forebyggelse av andre symptomer slik som kvalme og/eller oppkast innbefatter, men er ikke begrenset til, de valgt fra gruppene bestående av stereoider slik deksametason, dopaminantagonister slik som domperidon, proklorperazin, haloperidol, droperidol eller metoklopramid; serotoninantagonister slik som ondansetron, granisetron, alosetron, dolasetron, tropisetron eller palonosetron eller antihistaminer slik som meclizin eller dimenhydrinat. Antidiaremidler for behandling og/eller forebyggelse av diare innbefatter, men er ikke begrenset til, de valgt fra gruppen bestående av loperamid, difenoksylat, difenoksin, laudanum, kodein, morfin, paregoriske midler, hyoscyamin, disyklomin, furazolidon, albumintannat, lidamidin, mebiquin, trimebutin, fedotozin, vismutsalsalicylat, kaolin, pektin eller attapulgitt.

[0042] I en annen spesifikk utførelsesform er mikrokapselpreparatet av PLGA omfattende oktreotidacetat vist i form av en enhetsdose og administreres i form av en steril oppløsning eller suspensjon på subkutan, intramuskulær eller intravenøs parenteral måte. I en foretrukket utførelsesform er enhetsdosepreparatet vist i form av lyofilisert pulver som er rekonstituert før dets administrering i form av steril suspensjon. I en annen foretrukket utførelsesform er enhetsdosepreparatet vist i form av steril oppløsning eller suspensjon som injiseres som en gel som danner in situ et biodegraderbart og biokompatibelt fast implantat.

[0043] I et annet aspekt angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling og/eller forebyggelse av diare der fremgangsmåten omfatter administrering av det medisinske produkt for behandling og/eller forebyggelse av diare før, samtidig eller etter administreringen av ett eller flere kjemoterapeutiske midler og/eller anvendelse av abdominal og/eller pelvisk radioterapi. I en foretrukket utførelsesform utføres

administreringen av det medisinske produkt for behandling og/eller forebyggelse av diare før eller samtidig med administreringen av ett eller flere kjemoterapeutiske midler og/eller anvendelsen av abdominal og/eller pelvisk radioterapi, og mer foretrukket utføres den før, for eksempel 1 eller 2 dager før administreringen av ett eller flere kjemoterapeutiske midler og/eller anvendelsen av abdominal og/eller pelvisk radioterapi.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

[0044] Et mikrokapselpreparat av PLGA omfattende oktreotidacetat har uventet blitt oppdaget, som er egnet for anvendelse ved behandling og/eller forebyggelse av diare, der mikrokapslene av PLGA vedvarende frigjør en terapeutisk effektiv mengde oktreotidacetat i en periode på mellom 3 og 10 dager fra administreringen av det medisinske produkt, og anvendelsen av nevnte preparat for fremstilling av et medisinsk produkt for behandling og/eller forebyggelse av diare.

Eksempler

[0045] Disse eksemplene har som formål å illustrere og aldri begrense oppfinnelsen.

Eksempel 1

Fremstilling av mikrokapsler av oktreotid med en 8-dagers frigjøringsprofil

[0046] 2 g trietylsitrat og 1,5 g melkesyre-ko-glykolsyrepolymer (mw=35000 med et melkesyre:glykolsyreforhold på 1:1) ble oppløst i 50 ml diklormetan. Så snart polymeren var oppløst ble 20 mg oktreotidacetat tilsatt og suspendert ved sonikering, og så ble 70 g silikon av 350 cts sakte tilsatt og kraftig omrørt.

[0047] Innholdet i beholderen ble deretter tilsatt 2,5 l n-heptan og omrørt i 1 time. Til slutt ble mikrokapslene separert ved hjelp av filtrering og tørket i vakuum i 48 timer.

Eksempel 2 (sammenligningseksempel)

[0048] 1,5 g trietylsitrat, 1,2 g melkesyre-ko-glykolsyrepolymer (mw=35000 med et melkesyre:glykolsyreforhold på 1:1) og 0,4 g polyetylenglykol 200 ble oppløst i 50 ml diklormetan. Så snart polymerene var oppløst ble 15 mg oktreotidacetat tilsatt og ble suspendert ved sonikering, og så ble 70 g silikon av 350 cts sakte tilsatt under kraftig omrøring.

[0049] Innholdet i beholderen ble deretter tilsatt til 2,5 l n-heptan og omrørt i 1 time. Til slutt ble mikrokapslene separert ved hjelp av filtrering og tørket i vakuum i 48 timer.

Eksempel 3**In vitro-test av frigjøringen av oktreotid i mikrokapslene fra eksempel 1**

[0050] 10 mg mikrokapsler inneholdende oktreotid erholdt i eksempel 1 ble veid i flere plastrør med 10 ml kapasitet forsynt med en propp. Det ble tilsatt 2 ml 1/30 M fosfatbuffer, pH=7,0, til hvert rør. Hvert rør ble ristet for å suspendere mikrokapslene i bufferen og de ble plassert i en ovn ved 37 °C.

[0051] Prøvene for hydrolysekontroll ble tatt etter 1 time, 1 døgn, 2 døgn, 3 døgn, 6 døgn og 8 døgn. Analysene ble utført ved hjelp av HPLC ved å kvantifisere peptidet frigjort i suprenatanten eller det gjenværende peptid inne i mikrokapslene.

[0052] Resultatet av denne analysen er vist på Figur 1, som viser hydrolyse av mikrokapslene fra eksempel 1 i henhold til tid.

Eksempel 4 (sammenligningseksempel)**In vitro-test av frigjøringen av oktreotid i mikrokapslene fra eksempel 2**

[0053] Testen ble utført på samme måte som beskrevet i eksempel 3, men med mikrokapslene av oktreotid erholdt i eksempel 2. Resultatet av denne analysen er vist på figur 2, som viser hydrolyse av mikrokapslene fra eksempel 2 i henhold til tid.

Eksempel 5**Farmasøytisk preparat av oktreotid i mikrokapsler av PLGA.**

[0054] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 1.

Fortykningsmidlene, de lyofiliseringsforbedrende midlene og surfaktantene fra tabell 1 ble tilsatt til disse mikrokapsler i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

Tabell 1

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Oktreotidacetat	2
PLGA	150
Natriumkarboksymetylcellulose	30
Trietylsitrat	8
Mannitol	85
Polysorbate Tween 80	2

[0055] Dette preparatet ble lagret i en ampulle for improvisert resuspensjon inneholdende 2 ml 0,8 % mannitol i vann.

Eksempel 6 (sammenligningseksempel)

5

Farmasøytisk preparat av oktreotid i mikrokapsler av PLGA.

[0056] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 1, men med acetyltrietylsitrat i stedet for trietylsitrat. Fortykningsmidlene, de
10 lyofiliseringsforbedrende midlene og surfaktantene fra tabell 2 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

Tabell 2

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Oktreotidacetat	2
PLGA	150
Natriumkarboksymetylcellulose	30
Acetyltrietylsitrat	10
Laktose	70
Cremophor	2

15

[0057] Dette preparatet ble lagret i en ampulle for improvisert resuspensjon inneholdende 2 ml 0,8 % mannitol i vann.

Eksempel 7 (sammenligningseksempel)

20

Farmasøytisk preparat av oktreotid i mikrokapsler av PLGA.

[0058] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 1, men med acetyltrietylsitrat i stedet for trietylsitrat. Fortykningsmidlene fra tabell 3 ble tilsatt
25 til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

30

Tabell 3

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Oktreotidacetat	2
PLGA	150
Glykofurol	1 ml
Acetyltrietylsitrat	10

[0059] Dette preparatet ble lagret i en sprøyte for å bli injisert intramuskulært for å danne et biodegraderbart og biokompatibelt fast implantat.

5

Eksempel 8 (sammenligningseksempel)

Farmasøytisk preparat av oktreotid i mikrokapsler av PLGA-PEG.

- 10 [0060] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 2. Fortykningsmidlene, de lyofiliseringsforbedrende midlene og surfaktantene fra tabell 4 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

15

Tabell 4

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Oktreotidacetat	1,4
PLGA-PEG	160
Natriumkarboksymetylcellulose	30
Trietylsitrat	9
Mannitol	85
Polysorbate Tween 80	2

[0061] Dette preparatet ble lagret i en ampulle for improvisert resuspensjon inneholdende 2 ml 0,8 % mannitol i vann.

- 20 Eksempel 9 (sammenligningseksempel)

Farmasøytisk preparat av oktreotid i mikrokapsler av PLGA-PEG.

[0062] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 2, men med trioktylsitrat i stedet for trietylsitrat. Fortynkningsmidlene, de lyofiliseringsforbedrende midlene og surfaktantene fra tabell 5 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

Tabell 5

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Oktreotidacetat	1,4
PLGA-PEG	160
Hydroksypropylcellulose	30
Trioktylsitrat	7
Sakkarose	90
Solutol HS15	2

[0063] Dette preparatet ble lagret i en ampulle for improvisert resuspensjon inneholdende 2 ml 0,8 % mannitol i vann.

Eksempel 10 (sammenligningseksempel)

Farmasøytisk preparat av oktreotid i mikrokapsler av PLGA-PEG.

[0064] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 2, men med acetyltributylsitrat i stedet for trietylsitrat. Oppløsningsmidlene fra tabell 6 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

Tabell 6

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Oktreotidacetat	1,4
PLGA-PEG	160
Glykofurol	1 ml
Acetyltributylsitrat	8

[0065] Dette preparatet ble lagret i en sprøyte for å bli injisert intramuskulært for å danne et biodegraderbart og biokompatibelt fast implantat.

Eksempel 11 (sammenligningseksempel)

5

Farmasøytisk preparat av oktreotid i mikrokapsler av PLGA-PEG.

[0066] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 2, men med acetyltributylsitratt i stedet for trietyl-sitratt. Oppløsningsmidlene fra tabell 7 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

Tabell 7

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Oktreotidacetat	1,4
PLGA-PEG	160
N-metyl-2-pyrrolidon	1 ml
Acetyltributylsitratt	8

[0067] Dette preparatet ble lagret i en sprøyte for å bli injisert intramuskulært for å danne et biodegraderbart og biokompatibelt fast implantat.

Eksempel 12 (sammenligningseksempel)

Fremstilling av mikrokapsler av PLGA inneholdende somatostatin med en 7-dagers frigjøringsprofil.

[0068] 1,5 g trietyl-sitratt og 1,5 g melkesyre-ko-glykolsyrepolymer (mw=35000 med et melkesyre:glykolsyreforhold på 1:1) ble oppløst i 50 ml diklormetan. Så snart polymeren var oppløst ble 0,4 g somatostatinacetat tilsatt og ble suspendert ved sonikering, og så ble 70 g silikon av 350 cts sakte tilsatt under kraftig omrøring. [0069] Innholdet i beholderen ble deretter tilsatt til 2,5 l n-heptan og omrørt i 1 time. Til slutt ble mikrokapslene separert ved hjelp av filtrering og tørket i vakuum i 48 timer.

30

Eksempel 13 (sammenligningseksempel)

Fremstilling av mikrokapsler av somatostatin med en polymer av PLGA-PEG.

[0070] 1,6 g tributylsitratt og 1,0 g melkesyre-ko-glykolsyrepolymer (mw=35000 med et melkesyre:glykolsyreforhold på 1:1) og 0,6 g polyetylenglykol 200 ble oppløst i 50 ml diklormetan. Så snart polymeren var oppløst ble 0,4 g somatostatinacetat tilsatt og ble suspendert ved sonikering, og så ble 70 g silikon av 350 cts sakte tilsatt under kraftig omrøring.

[0071] Innholdet i beholderen ble deretter tilsatt til 2,5 l n-heptan og omrørt i 1 time. Til slutt ble mikrokapslene separert ved hjelp av filtrering og tørket i vakuum i 48 timer.

Eksempel 14 (sammenligningseksempel)

In vitro-test av frigjøringen av somatostatin i mikrokapsler fra eksempel 12.

[0072] Testen ble utført på samme måte som beskrevet i eksempel 3, men med mikrokapslene av somatostatin erholdt i eksempel 12. Resultatet av denne analysen er vist på figur 3, som viser hydrolyse av mikrokapslene fra eksempel 12 i henhold til tid.

Eksempel 15 (sammenligningseksempel)

Farmasøytisk preparat av somatostatin i mikrokapsler av PLGA.

[0073] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 12.

Fortykningsmidlene, de lyofiliseringsforbedrende midlene og surfaktantene fra tabell 8 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

Tabell 8

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Somatostatinacetat	40
PLGA	150
Hydroksyetylmetylcellulose	30
Trietylsitrat	7
Sakkarose	90
Polysorbate Tween 80	2

[0074] Dette preparatet ble lagret i en ampulle for improvisert resuspensjon inneholdende 2 ml 0,8 % mannitol i vann.

Eksempel 16 (sammenligningseksempel)

5

Farmasøytisk preparat av somatostatin i mikrokapsler av PLGA-PEG.

[0075] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 13. Oppløsningsmidlene fra tabell 9 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

10

Tabell 9

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Somatostatinacetat	40
PLGA-PEG	160
Glykofurol	1 ml
Tributylsitrat	8

15 [0076] Dette preparatet ble lagret i en sprøyte for å bli injisert intramuskulært for å danne et biodegraderbart og biokompatibelt fast implantat.

Eksempel 17 (sammenligningseksempel)

Fremstilling av mikrokapsler av PLGA inneholdende lanreotid med en 7-dagers frigjøringsprofil.

20

25 [0077] 1,5 g trietylrat, 1,0 g melkesyre-ko-glykolsyrepolymer (mw=35000 med et melkesyre:glykolsyreforhold på 1:1) og 0,6 g polyetylen glykol 200 ble oppløst i 50 ml diklormetan. Så snart polymeren var oppløst ble 0,2 g lanreotidacetat tilsatt og ble suspendert ved sonikering, og så ble 70 g silikon av 350 cts sakte tilsatt under kraftig omrøring.

30 [0078] Innholdet i beholderen ble deretter tilsatt til 2,5 l n-heptan og omrørt i 1 time. Til slutt ble mikrokapslene separert ved hjelp av filtrering og tørket i vakuum i 48 timer.

Eksempel 18 (sammenligningseksempel)**Fremstilling av mikrokapsler av lanreotid med en polymer av PLGA-PEG.**

5 [0079] 1,5 g trietylsitrat, 1,0 g melkesyre-ko-glykolsyrepolymer (mw=35000 med et melkesyre:glykolsyreforhold på 1:1) og 0,6 g polyetylenglykol 200 ble oppløst i 50 ml diklormetan. Så snart polymeren var oppløst ble 0,2 g lanreotidacetat tilsatt og ble suspendert ved sonikering, og så ble 70 g silikon av 350 cts sakte tilsatt under kraftig omrøring.

10

[0080] Innholdet i beholderen ble deretter tilsatt 2,5 l n-heptan og omrørt i 1 time. Til slutt ble mikrokapslene separert ved hjelp av filtrering og tørket i vakuum i 48 timer.

Eksempel 19 (sammenligningseksempel)

15

In vitro-test av frigjøringen av lanreotid i mikrokapsler fra eksempel 17.

[0081] Testen ble utført på samme måte som beskrevet i eksempel 3, men med mikrokapslene av lanreotid erholdt i eksempel 17. Resultatet av denne analysen er vist på figur 4, som viser hydrolyse av mikrokapslene fra eksempel 17 i henhold til tid.

20

Eksempel 20 (sammenligningseksempel)**Farmasøytisk preparat av lanreotid i mikrokapsler av PLGA.**

25

[0082] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 17. Fortykningsmidlene, de lyofiliseringsforbedrende midlene og surfaktantene fra tabell 10 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

30

Tabell 10

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Lanreotidacetat	20
PLGA	150
Hydroksypropylmetylcellulose	30
Trietylsitrat	8
Trehalose	80

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Polysorbate Tween 80	2

[0083] Dette preparatet ble lagret i en ampulle for improvisert resuspensjon inneholdende 2 ml 0,8 % mannitol i vann.

5 Eksempel 21 (sammenligningseksempel)

Farmasøytisk preparat av lanreotid i mikrokapsler av PLGA-PEG.

10 [0084] Mikrokapslene ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 18. Oppløsningsmidlene fra tabell 11 ble tilsatt til disse mikrokapslene i henhold til de vanlige fremgangsmåtene kjent av personer med kunnskaper på fagområdet, for å danne preparatet i dette eksemplet.

Tabell 11

Bestanddeler	Mengde pr. ampulle (mg)
Lanreotidacetat	20
PLGA-PEG	160
Polyetylglykol 200	1 ml
Trietylsitrat	8

15 [0085] Dette preparatet ble lagret i en sprøyte for å bli injisert intramuskulært for å danne et biodegraderbart og biokompatibelt fast implantat.

P a t e n t k r a v

1. Mikro kapselpreparat for vedvarende frigjøring av en terapeutisk effektiv
mengde av oktreotidacetat for en periode på mellom 3 og 10 dager fra administreringen
5 av mikro kapselpreparatet, omfattende melkesyre-ko-glykolsyre-kopolymer (PLGA)
med molekylvekt på 35000 Dalton, 5 vekt% trietylsitrat i forhold til vekten av
mikro kapslene, for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av diare, der
melkesyre:glykolsyreforholdet er 1:1.
- 10 2. Mikro kapselpreparat ifølge krav 1, som har en vedvarende frigjøring over en
periode på mellom 5 og 8 dager fra administrering av mikro kapselpreparatet.
3. Mikro kapselpreparat ifølge krav 2, som har en vedvarende frigjøring over en
periode på 8 dager fra administrering av mikro kapselpreparatet.
- 15 4. Mikro kapselpreparat ifølge ethvert av de foregående krav, hvori preparatet
omfatter minst ett farmasøytisk akseptabelt hjelpemiddel valgt fra gruppen bestående
av fortykningsmidler, lyofiliseringsforbedrende midler og surfaktanter.
- 20 5. Mikro kapselpreparat ifølge ethvert av de foregående krav, hvori diareen er
valgt fra gruppen bestående av diare forbundet med kjemoterapi eller forbundet med
abdominal og/eller pelvisk radioterapi i behandling av kreft, diare som ett av
symptomene på AIDS, diare forbundet med akutt gastrointestinal transplantat-mot-
verts-sykdom, diare forbundet med ulcerøs kolitt, kollagen kolitt, mikroskopisk kolitt,
25 lymfocytisk kolitt, Crohns sykdom og diare av smittsom viral opprinnelse og diare
med en bakteriell opprinnelse.



