



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 505**

51 Int. Cl.:

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02772214 .9**

96 Fecha de presentación : **27.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1423150**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

54

Título: **Liberación sostenida de suspensiones microcristalinas de péptidos.**

30

Prioridad: **06.09.2001 US 317616 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2011

73

Titular/es:
MEDICAL RESEARCH COUNCIL TECHNOLOGY
7th Floor, Lynton House
7-12 Tavistock Square
London WC1H 9LT, GB

72

Inventor/es: **Deghenghi, Romano y**
Boutignon, Francois

74

Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 362 505 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Hay una necesidad frecuente de suministrar péptidos biológicamente activos a animales y humanos en formulaciones que proporcionan una liberación sostenida del principio activo. Tales formulaciones pueden ser proporcionadas mediante la incorporación del principio activo en polímeros biodegradables y biocompatibles en forma de microcápsulas, microgránulos o varillas implantables, o usando alternativamente dispositivos mecánicos tales como microbombas o contenedores no biodegradables. Si el péptido es altamente soluble en medio acuoso, puede formularse como un complejo con polímeros no degradables tal como derivados de celulosa, o mezclado con soluciones de polímero, que forman un gel sobre la inyección parenteral, cuando el péptido activo es lentamente liberado.

Todas las formulaciones anteriormente mencionadas tienen inconvenientes y limitaciones, tal como el gran volumen de fluidos suspendidos o la necesidad de eliminar los dispositivos no degradables. En el caso del gel formador de péptidos, es frecuente un problema de biodisponibilidad, que interfiere con la acción sostenida deseada del principio activo.

Algunos de los problemas debido a los aspectos físico-químicos de los péptidos han sido descritos en el artículo por R. Deghenghi "Antarelix" in Treatment with GnRH Analogs: Controversies and Perspectives", editado por M. Filicori and C. Flamigni, The Parthenon Publishing Group, New York and London 1996, pages 89-91. Problemas adicionales fueron mostrados por J. Rivier "GnRH analogues towards the next millennium" in GnRH Analogues, editado por B. Lunenfeld, The Parthenon Publishing Group, New York and London 1999, pages 31-45 and by other workers such as M.F. Powell et al. "Parenteral Peptide Formulations: Chemical and Physical Properties of Native LHRH and Hydrophobic Analogues in Aqueous Solution" in Pharmaceutical Research, Vol. 8, 1258-1263 (1991).

En consecuencia, hay una necesidad para formulaciones nuevas y métodos de administración que evitan estos problemas y esta necesidad está tratada por la presente invención.

Teverelix and sales del mismo están descritos en WO 92/19651 A.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención trata de un método para evitar la formación de gel de un péptido hidrofóbico, teverelix. Este método comprende ventajosamente el contacto teverelix con un contra ión seleccionado del ión trifluoroacetato e ión sulfato en una cantidad y en una proporción molar suficiente para proporcionar una suspensión fluida acuosa microcristalina lechosa del péptido sin la formación de un gel.

La invención también trata de una suspensión fluida acuosa microcristalina lechosa de teverelix y dicho contra ión en agua, donde el péptido y el contra ión están presentes en cantidades y a una proporción molar suficiente para formar, al mezclar, la suspensión sin formación de un gel.

El eludir un gel permite que sea formulada una suspensión inyectable. Cuando estas suspensiones acuosas son inyectadas parenteralmente (e.d, subcutáneamente o intramuscularmente) en un mamífero, tal como un humano, una liberación sostenida del péptido hidrofóbico es obtenida a lo largo del tiempo.

El contra ión es una sal o un ácido fuerte, concretamente ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico.

La sal péptida hidrofóbica está preferiblemente suspendida en el medio acuoso a una concentración igual o superior que 25 mg/ml y tiene una proporción molar de al menos 1.6:1 de ácido:péptido. La sal péptida está al menos parcialmente en forma de agujas con un tamaño de partícula de entre 5 y 150 μm .

Si se desea, la suspensión acuosa puede contener un agente isotónico, tal como el manitol. También, la suspensión acuosa puede contener un excipiente farmacéuticamente aceptable. Ventajosamente, la suspensión es secada a un estado liofilizado que puede ser reconstituido mediante mezcla con agua o una solución buffer. Las composiciones liofilizadas que comprenden estas suspensiones secas, así como los métodos para hacer suspensiones secas, representan fabricaciones adicionales de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico que muestra el efecto farmacodinámico (supresión de testosterona) obtenido mediante inyección subcutánea en ratas de una suspensión de teverelix® trifluoroacetato de acuerdo con la invención; y

La figura 2 es un gráfico que muestra la liberación sostenida del péptido teverelix® durante varias semanas en ratas inyectadas con la suspensión de teverelix® trifluoroacetato de acuerdo a la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Nosotros hicimos el descubrimiento inesperado de que una suspensión acuosa altamente concentrada del péptido de fórmula Ac-D-Nal-D-pCIPhe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Hci-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂ (teverelix®, un antagonista GnRH) como un trifluoroacetato (TFA) o sal sulfato no forma, como podría esperarse por su propio carácter hidrofóbico, un gel sino en su lugar forma una suspensión lechosa microcristalina que es fácil de inyectar parenteralmente en animales o humanos, y que libera el principio activo durante varias semanas (vea figuras 1 y 2). Tal comportamiento no es suscitado por otras sales como el acetato, que dan lugar a la esperada, pero no deseada, formación de geles con una pobre biodisponibilidad en vivo.

Nuestra invención representa una solución simple y elegante del problema de cómo suprimir la gelación de péptidos hidrofóbicos mientras se obtiene una liberación sostenida prolongada de tales péptidos en forma de suspensiones microcristalinas altamente concentradas.

Una ventaja adicional de nuestro descubrimiento es el volumen pequeño de tales suspensiones, permitiendo inyecciones parenterales a través de una fina aguja fina y así mejorando la tolerancia local del material inyectado. En tales inyecciones, la cantidad de péptidos abarca desde 0.1 a 5 mg por kg de peso corporal del mamífero al que la suspensión debe administrarse.

La cantidad de contra ión está preferiblemente la que está en exceso de la que es necesaria para formar la sal. Esta cantidad es típicamente al menos 1.6 mol ácido/ mol péptido y preferiblemente 2 mol/mol o mayor. Además, la suspensión inyectable debería estar concentrada para obtener los perfiles de liberación más deseables. Por concentrado, queremos decir que la cantidad de péptido debe ser sobre 2.5% en peso de la formulación total.

Las suspensiones pueden ser secadas por liofilización o secado por atomización para formar composiciones liofilizadas que pueden ser almacenadas como están y reconstituidas con agua o soluciones buffer cuando una formulación inyectable debe prepararse.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

200 µL de 5% manitol fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de trifluoroacetato de tenerelix® antagonista de LHRH. La mezcla fue agitada usando vórtice durante un minuto y fue obtenido un fluido lechoso cerca de la suspensión. La suspensión está hecha de microcristales de unos 10 µm de longitud. Los microcristales pueden agruparse juntos para formar estructuras similares a erizos de mar. La suspensión fue inyectada en ratas (1 mg) subcutáneamente y proporcionó los efectos farmacodinámicos de la supresión de testosterona durante más de 45 días (Figura 1). Los análisis farmacocinéticos mostraron una liberación sostenida del péptido durante varias semanas (figura 2).

Ejemplo 2

200 µL de agua fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de trifluoroacetato de tenerelix® antagonista de LHRH. La mezcla fue agitada utilizando vórtice durante un minuto y una suspensión nacarada lechosa fluyente fue obtenida.

Ejemplo 3

200 µL de agua fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de acetato de tenerelix® antagonista de LHRH. La mezcla fue agitada utilizando vórtice durante un minuto y un gel transparente fue obtenido. La adición de 20 µL de TFA (3 mols/mol) al gel resultó en la formación de una suspensión fluido nacarada lechosa.

Ejemplo 4

200 µL de 100 mM TFA fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de acetato de tenerelix® antagonista de LHRH (2 mols/mol) para obtener una suspensión lechosa fluida. Además, mezclando 200 µL de 75 mM TFA con aproximadamente 15 mg de acetato de tenerelix® antagonista de LHRH (1.5 mol/mol) resultó en la obtención de un gel transparente después de la mezcla. En otro estudio, 100 µL de TFA de varias concentraciones fueron añadidos a 7.5 mg de acetato de tenerelix® antagonista de LHRH, con la proporción molar TFA/Teverelix yendo de 1 a 3. Una suspensión lechosa fluida fue obtenida con proporciones molares de ≥1.6 mientras los geles fueron obtenidos a otras proporciones molares.

Ejemplo 5

200 µL de 150 mM TFA fueron añadidos a cantidades de acetato de tenerelix® antagonista de LHRH en el intervalo de 5 a 30 mg (concentración que va desde 25 a 150 mg/ml). Una suspensión lechosa fluida fue obtenida con concentraciones superiores a 100 mg/ml.

Ejemplo 6

200 μ L de 150 mM TFA fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de acetato de teverelix  antagonista de LHRH y una suspensión lechosa fluida fue obtenida después de la mezcla. La suspensión fue liofilizada durante la noche. 200 μ L de agua o 5% de manitol fueron añadidos al liofilizado y la suspensión lechosa fluida fue obtenida después de la mezcla o reconstitución.

5

Ejemplo 7

1 ml de 150 mM TFA fueron añadidos a aproximadamente 75 mg de acetato de teverelix  antagonista de LHRH (3 mols/mol) y una suspensión lechosa fluida fue obtenida después de la mezcla. La suspensión fue liofilizada durante la noche. 1 ml de agua y 0.2 M buffer de acetato pH 4.0 fueron añadidos al liofilizado y la suspensión lechosa fluida fue obtenida después de la mezcla y reconstitución. Estas suspensiones fueron estables durante al menos 3 días a temperatura ambiente.

10

Ejemplo 8

100 μ L de 250m M H_2SO_4 fueron añadidos a 7.5 mg de acetato de teverelix  antagonista de LHRH (5 mols/mol) y una suspensión lechosa fluida fue obtenida después de varias horas. La suspensión está hecha de microcristales de unos 100 μ m de longitud. Los microcristales pueden juntarse para formar estructuras similares a erizos de mar. La suspensión fue liofilizada durante la noche. 100 μ L de agua o 5% manitol fueron añadidos al liofilizado y una suspensión lechosa fluida fue obtenida después de la mezcla y reconstitución.

15

REIVINDICACIONES

1. Un método para evitar la formación de gel de teverelix (Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Hci-Leu-Ilys-Pro-DAla-NH₂) que comprende poner en contacto teverelix con un contra ión seleccionado del ión trifluoroacetato y el ión sulfato en una cantidad y a una proporción molar suficiente para proporcionar una suspensión fluida acuosa microcristalina lechosa de teverelix sin formación de un gel.
- 5 2. El método de la reivindicación 1 en que el contra ión es ión trifluoroacetato.
3. El método de la reivindicación 1 en que el contra ión es ión sulfato.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la sal de teverelix está suspendida en el medio acuoso a una concentración igual a o mayor que 25 mg/ml.
- 10 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la suspensión acuosa contiene un agente isotónico.
6. El método de la reivindicación 5 en el que el agente isotónico es manitol.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la suspensión acuosa contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que la suspensión acuosa es obtenida extemporáneamente de un trifluoroacetato de teverelix liofilizado o sal sulfato de teverelix.
9. Una suspensión fluida acuosa microcristalina lechosa de teverelix (Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Hci-Leu-Ilys-Pro-DAla-NH₂) y un contra ión seleccionado del ión trifluoroacetato e ión sulfato, donde teverelix y contra ión están presentes en cantidades y a una proporción molar suficiente para formar; al mezclar, la suspensión sin la formación de un gel.
- 20 10. La suspensión de la reivindicación 9 en la que el contra ión es ión trifluoroacetato.
11. La suspensión de la reivindicación 9 en la que el contra ión es ión sulfato.
12. La suspensión de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en la que el sal teverelix está suspendido en el medio acuoso a una concentración igual a o mayor que 25 mg/ml.
- 25 13. La suspensión de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 en la que la suspensión acuosa contiene un agente isotónico.
14. La suspensión de la reivindicación 13 en la que el agente isotónico es manitol.
15. La suspensión de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14 que además comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 16. La suspensión de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15 donde los microcristales están en la forma de agujas teniendo un tamaño de partículas entre 5 y 150 µm.
17. Una composición liofilizada que comprende la suspensión seca de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16.
18. Una composición liofilizada que comprende la suspensión seca de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para uso como un medicamento.
- 35 19. Una composición farmacéutica que contiene una composición liofilizada que comprende la suspensión seca de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16.
- 40 20. Un método de preparación de una formulación de liberación sostenida de teverelix (Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Hci-Leu-Ilys-Pro-DAla-NH₂) que comprende el contacto de teverelix con el contra ión seleccionado del ión trifluoroacetato e ión sulfato, donde teverelix y el contra ión están presentes en cantidades y en una proporción molar suficiente para formar, al mezclar, la suspensión sin la formación de gel.
21. El método de la reivindicación 20 en que el contra ión es ión trifluoroacetato.
22. El método de la reivindicación 20 en que el contra ión es ión sulfato.

23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 en el que la sal de teverelix está suspendida en el medio acuoso a una concentración igual a o mayor que 25 mg/ml.
24. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 en el que la suspensión acuosa contiene agente isotónico.
- 5 25. El método de la reivindicación 24 en el que el agente isotónico es manitol.
26. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25 en el que la suspensión acuosa contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable.
27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26 en el que la suspensión acuosa es obtenida extemporáneamente del trifluoroacetato de teverelix liofilizado o sal sulfato de teverelix.
- 10 28. Un método de preparación de una composición liofilizada de trifluoroacetato de teverelix o sulfato de teverelix que comprende un método como se reivindica en las reivindicaciones 20 a 26 seguida de una liofilización o secado por atomización para obtener la composición.
- 15 29. Un método de preparación de una suspensión acuosa fluida inyectable, lechosa, microcristalina de teverelix que comprende la reconstitución con agua o una solución buffer de la composición liofilizada de la reivindicación 17.

