

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 772**

51 Int. Cl.:

C08G 69/10 (2006.01)

C08G 69/40 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2009 E 09769989 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2305275**

54 Título: **Composición líquida que comprende un compuesto de coordinación de cisplatino**

30 Prioridad:

24.06.2008 JP 2008164814

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.10.2013

73 Titular/es:

NANOCARRIER CO., LTD. (50.0%)
4-19, Kashiwanoha 5-chome
Kashiwa-shi, Chiba 277-0882, JP y
THE UNIVERSITY OF TOKYO (50.0%)

72 Inventor/es:

KATAOKA, KAZUNORI;
NISHIYAMA, NOBUHIRO;
TSUCHIYA, CHIEKO y
HAYASHI, TATSUYUKI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 772 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).

DESCRIPCION

Composición líquida que comprende un compuesto de coordinación de cisplatino

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición líquida estable de un compuesto de coordinación del cisplatino.

5 Antecedentes

Aunque el cisplatino (cis-diamino-dicloroplatino (II)) es un fármaco anticanceroso extremadamente útil usado en el ámbito clínico, se conoce por tener unos efectos adversos extremadamente potentes como la nefrotoxicidad. Por consiguiente, se requiere una infusión de líquido de gran volumen antes, durante y después de la administración de cisplatino.

10 Con el fin de resolver este problema, se ha inventado un compuesto de coordinación en el que el cisplatino está unido por coordinación a un copolímero de bloques que consiste en polietilenglicol y ácido poliglutámico.

Documentos de la técnica anterior

15 Yokahama M et al: "Introduction of cisplatin into polymeric Michelle", Journal of Controlled Release, Elsevier, Amsterdam, NL, Vol. 39, no. 2, 1 de Mayo de 1996 (1996-05-01), páginas 351-356, XP004037340, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/0168-3659(95)00165-4 es un estudio que se refiere a la inclusión de cisplatino en micelas poliméricas para el tratamiento del cáncer.

Documentos de patentes

Documento de patente 1: WO 02/26241 (EP132922A1) describe micelas poliméricas que contienen cisplatino.

Sumario de la invención

20 Problemas a resolver por la invención

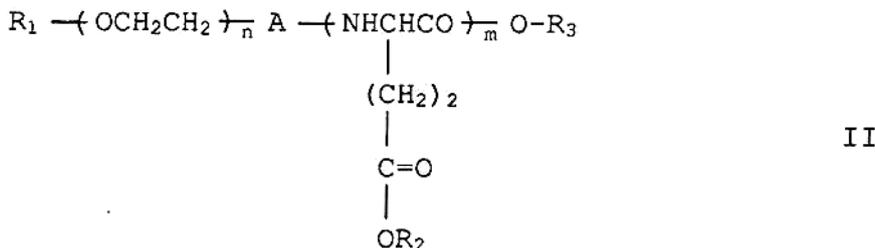
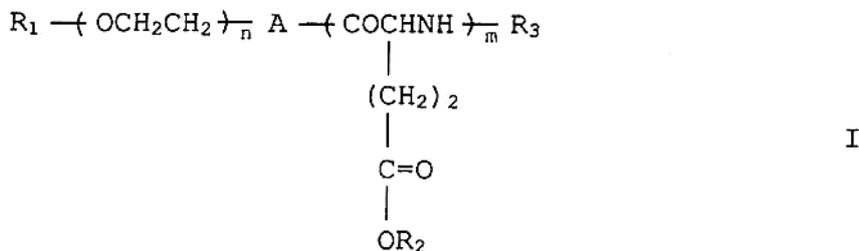
El propósito de la presente invención es estabilizar una composición líquida que contiene un compuesto de coordinación en el que el cisplatino está unido por coordinación a un copolímero de bloques que consiste en polietilenglicol y ácido poliglutámico.

Medios para resolver los problemas

25 Como resultado de emplear intensos esfuerzos para estabilizar un complejo en el que el cisplatino está unido por coordinación a un copolímero de bloques que consiste en polietilenglicol y ácido poliglutámico, los inventores de la presente invención encontraron que el complejo puede ser estabilizado a un pH dentro de un cierto intervalo específico, conduciendo de este modo a la realización de la presente invención.

Concretamente, la presente invención incluye los siguientes aspectos:

30 (1) una composición líquida, que contiene un compuesto de coordinación de un copolímero de bloques representado por la siguiente fórmula I o fórmula II:



(en la que, R₁ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo funcional o sustituyente, A representa independientemente NH, CO, R₅(CH₂)_pR₆ o un enlace directo, en el que R₅ representa O, OCO, OCONH, NHCO, NHCOO, NHCONH, CONH o COO, R₆ representa NH o CO, y p representa un número entero de 1 a 6, R₂ representa independientemente un átomo de hidrógeno o metal alcalino, R₃ representa independientemente un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo o residuo hidrófobo, n representa un número entero de 110 a 340, y m representa un número entero de 20 a 80) y cisplatino, caracterizado porque el pH de la composición líquida es 4,0 a 6,0.

(2) la composición líquida descrita anteriormente, en la que la composición líquida contiene además un azúcar o un alcohol de azúcar;

(3) la composición líquida descrita en (2), en la que el azúcar o alcohol de azúcar es D-manitol; y

(4) la composición líquida descrita en (3), en la que la concentración de D-manitol en la composición líquida es 5% (p/v).

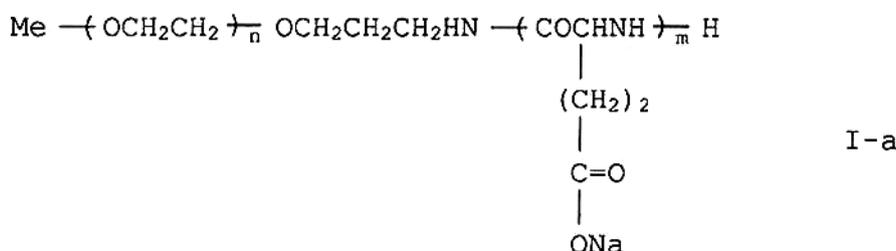
Realizaciones de la invención

Un compuesto de coordinación de un copolímero de bloques y cisplatino como se ha referido en la presente invención se refiere a un compuesto en el que uno o ambos de los dos iones cloro en una molécula de cisplatino están reemplazados con un anión carboxilo de un copolímero de bloques representado por la fórmula I o fórmula II. Un compuesto de coordinación en el que la relación de equivalencia del Pt de cisplatino frente al anión carboxilo del copolímero (Pt/COO-) es 0,3 o más, es preferible como el compuesto de coordinación de la presente invención.

Además, el compuesto de coordinación de la presente invención es capaz de formar micelas poliméricas en un medio acuoso.

Los ejemplos del grupo funcional opcionalmente protegido referido en R₁ incluyen un grupo hidroxilo, acetal, cetal, aldehído, residuo de azúcar, grupo maleimido, grupo carboxilo, grupo amino, grupo tiol y éster activo. Un segmento hidrófilo en el caso de que R₁ representa un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo funcional opcionalmente protegido puede ser acorde con lo descrito en los documentos, por ejemplo, WO 96/33233, WO 96/32434 o WO 97/06202.

Además, es evidente que n y m en el copolímero de bloques representado por la fórmula I o fórmula II de la presente invención representa valores medios, y el copolímero de bloques siguiente es particularmente preferible:



(en el que, aunque n representa un número entero de 110 a 340, representa particularmente y preferiblemente un número entero de 200 a 340, y aunque m representa un número entero de 20 a 80, representa particularmente y preferiblemente un número entero de 30 a 50).

El método para sintetizar el copolímero de bloques representado por la fórmula I, fórmula I-a o fórmula II no está limitado mientras el copolímero de bloques pueda obtenerse. Por ejemplo, el copolímero de bloques representado por la fórmula I-a puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Se añade N-carboxil-γ-bencil-L-glutamato y se deja reaccionar en un disolvente orgánico anhidro para obtener el número deseado de unidades m usando MeO-PEG-OCH₂CH₂CH₂HN₂ como iniciador, y luego se trata un copolímero de bloques sintetizado con un alcalino que hidroliza grupos bencilos en la cadena lateral del ácido poliglutámico que constituye el copolímero de bloques sintetizado.

La composición líquida de la presente invención se refiere a un líquido que contiene dicho compuesto de coordinación, particularmente micelas poliméricas, e incluye su preparación, líquido a granel de tal preparación y tal líquido antes de llevar a cabo la liofilización.

Un análogo de la presente invención se refiere a un pico representado como un pico diferente del de las micelas poliméricas cuando un compuesto de coordinación de un copolímero de bloques y cisplatino, que ha formado micelas poliméricas en un medio acuoso, se ha medido por cromatografía de permeación de gel (GPC), y ha aparecido como un producto de descomposición del copolímero de bloques y/o debido a la desintegración de las micelas poliméricas, y su

cantidad puede representarse como un porcentaje del área total diferente de la atribuible a las micelas poliméricas en una gráfica GPC.

5 El pH de la composición líquida de la presente invención es el pH al que cual la cantidad del análogo generado durante el almacenamiento de las micelas poliméricas a 40°C es 7% o menos, preferiblemente 5% o menos y más preferiblemente 3% o menos, y ese pH es 4,0 a 6,0.

10 La composición líquida puede proporcionarse usando un aditivo que pueda usarse para ajustar el pH de una preparación para inyección mientras el pH de la composición esté entre los intervalos anteriores. Por ejemplo, el pH puede ajustarse añadiendo gradualmente el aditivo. Los ejemplos del aditivo incluyen ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético, ácido tartárico, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, ácido láctico, trietanolamina, ácido fosfórico, hidrogenofosfato de disodio o dihidrogenofosfato de sodio, al líquido que contiene un compuesto de coordinación, particularmente micelas poliméricas mientras se agita. El agua es particularmente preferible para el líquido que contiene las micelas poliméricas, aunque se puede usar una solución tampón diluida para el líquido mientras los enlaces de coordinación del copolímero de bloques y el cisplatino no se rompan.

15 Ejemplos

Lo siguiente proporciona una explicación detallada de la presente invención mediante sus ejemplos. Estos ejemplos no pretenden ser limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1 – Preparación de Micelas Poliméricas

20 Una solución en la cual se disolvieron 70 g de cisplatino en agua para inyección, y una solución en la cual se disolvieron 105 g de un copolímero sintetizado según el método descrito en el Documento de Patente 1 en forma de copolímero de metoxipolietilenglicol-ácido poliglutámico, PEG-p(Glu) (el peso molecular medio de PEG fue 12000; el número medio de residuos de ácido glutámico fue 40; la cadena lateral del ácido glutámico fue ácido carboxílico) en agua para inyección, se mezclaron seguido de la adición de agua para inyección hasta llevar a un volumen de 50 L. Esta solución se dejó reaccionar durante 3 días a 37°C. La solución resultante se purificó y se concentró al someterla repetidamente a ultrafiltración (el peso molecular de la fracción fue 100000) seguido de la adición de D-manitol y agua para inyección para obtener una solución de micelas poliméricas (equivalente a 2,5 mg/mL de cisplatino y que contenía 5% de D-manitol).

Ejemplo 2 – Ensayo de Estabilidad en Micelas Poliméricas

30 Se añadieron 0,01 mol/L de ácido clorhídrico ó 0,01 mol/L de disolución de hidróxido de sodio y agua para inyección gradualmente a 20 mL de la solución de micelas poliméricas preparada (equivalente a 2,5 mg/mL de cisplatino y que contenía 5% de D-manitol) para ajustar el pH a 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0 y 9,0 y llevar a un volumen de 25 mL. Se dispensaron seis mL de cada solución pH en viales topacio, y luego se sellaron y se almacenaron a 5°C. Dos días después, se midió la cantidad de análogo bajo las condiciones indicadas a continuación, y las soluciones restantes se transfirieron a una temperatura de 40°C y se almacenaron durante 20 días adicionales. Después del almacenamiento, se midió la cantidad de análogo bajo las mismas condiciones.

(Condiciones)

Aparato: Sistema GPC Waters

Columna: Aguas Ultrahydrogel 500, 10 μ m, 7,8 ϕ x 300 mm

Temperatura de la columna: Temperatura constante de aproximadamente 40°C

40 Detector: detector de UV (la longitud de onda de detección es 280 nm)

Fase móvil; 2,87 g de dihidrógeno fosfato de sodio (anhidro), 0,24 g de hidrógeno fosfato de disodio dodecahidratado y 2,92 g de cloruro de sodio se disolvieron en agua y se llevaron a un volumen de 1 L

Flujo: aprox. 0,6 mL/min

45 Los resultados de la medición de la cantidad de análogo después del almacenamiento de 2 días a 5°C y de 20 días a 40°C se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1

pH ajustado inicialmente	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	9,0
Cantidad total de análogo (%)	1,6	1,1	0,6	0,46	0,46	1,16

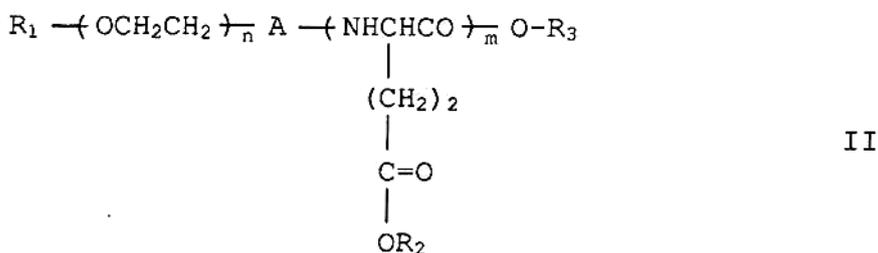
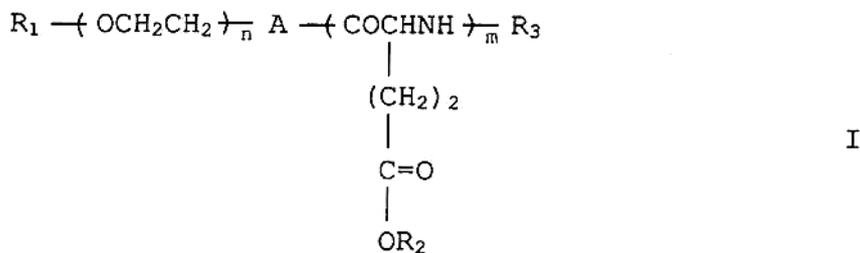
Tabla 2

pH ajustado inicialmente	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	9,0
Cantidad total de análogo (%)	6,8	2,7	1,9	2	5,75	75,63

- 5 Tal se ilustra en los resultados anteriores, las composiciones líquidas que contienen una micela polimérica, que se ha formado a partir de un compuesto de coordinación de un copolímero de bloques y cisplatino a un pH en un intervalo de 3,0 a 7,0, particularmente en el intervalo de 4,0 a 6,0, fueron extremadamente estables incluso si se almacenaron bajo condiciones de almacenamiento severas como 20 días a 40°C.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida, que contiene un compuesto de coordinación de un copolímero de bloques representado por la siguiente fórmula I ó fórmula II:



5

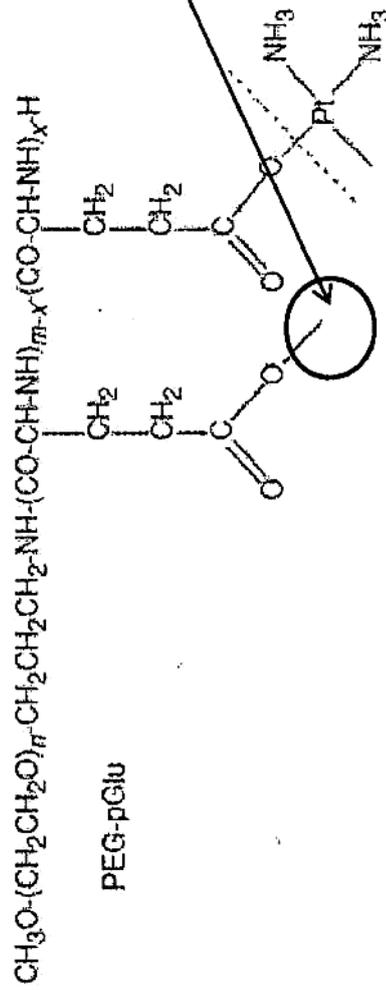
(en la que, R₁ representa independientemente un átomo de hidrógeno o grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo funcional o sustituyente, A representa independientemente NH, CO, R₅(CH₂)_pR₆ o un enlace directo, en el que R₅ representa O, OCO, OCONH, NHCO, NHCOO, NHCONH, CONH o COO, R₆ representa NH o CO, y p representa un número entero de 1 a 6, R₂ representa independientemente un átomo de hidrógeno, o un metal alcalino, R₃ representa independientemente un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo o residuo hidrófobo, n representa un número entero de 110 a 340, y m representa un número entero de 20 a 80) y cisplatino, caracterizado porque el pH de la composición líquida es 4,0 a 6,0.

10

15

2. La composición líquida según la reivindicación 1, en la que la composición líquida contiene además un azúcar o alcohol de azúcar.
3. La composición líquida según la reivindicación 2, en la que el azúcar o azúcar de alcohol es D-manitol.
4. La composición líquida según la reivindicación 3, en la que la concentración de D-manitol en la composición líquida es 5% (p/v).

[Estructura del compuesto de coordinación]



Este brazo representa un residuo de cisplatino que está compartido con una unidad Glu en otro copolímero de bloques o cerca de la unidad Glu en el mismo copolímero de bloques

Principalmente, R2 de la fórmula reivindicada está reemplazado por el residuo de cisplatino en el compuesto de coordinación

Residuo de cisplatino

Figura 1 Estructura del conjugado cisplatino-copolímero de bloques de PEG-poli(ácido glutámico)

PEG-pGlu, PEG-poli(ácido glutámico); n, aproximadamente 268
m, aproximadamente 40; x, aproximadamente 24.