

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 019**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2003 E 03779793 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1565160**

54 Título: **Forma de administración para péptidos farmacéuticamente activos con liberación sostenida del principio activo y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

**27.09.2002 DE 10245525
27.09.2002 US 414225 P
26.04.2003 DE 10320051**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2014

73 Titular/es:

**AETERNA ZENTARIS GMBH (100.0%)
Weismüllerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**BAUER, HORST;
REISSMANN, THOMAS;
ROMEIS, PETER y
ROESSLER, BERTHOLD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 457 019 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

Forma de administración para péptidos farmacéuticamente activos con liberación sostenida del principio activo y procedimiento para su preparación

Campo de la invención

5 La invención se refiere a formas de administración farmacéutica con liberación sostenida del principio activo con al menos un péptido farmacológicamente activo, a un procedimiento para su fabricación, a un kit que comprende un péptido liofilizado y una solución acuosa de una sal inorgánica o una sal de ácido acético, y al uso de una solución acuosa de una sal inorgánica o una sal de ácido acético para preparar una forma de administración farmacéutica que exhibe la liberación sostenida del péptido durante un período prolongado.

10 Descripción del estado de la técnica

En el estado de la técnica se conocen las siguientes formas de administración farmacéuticas con liberación sostenida de un péptido farmacéuticamente activo:

15 1. Formas de administración farmacéuticas con péptidos farmacéuticamente activos microencapsulados y/o incorporados y/o conjugados en una matriz polimérica biológicamente degradable (por ejemplo, descrita en: Maulding, H.V., *J. Controlled Release* (1987), 6, 167-76; Siegel, R.A., Langer, R., *Pharm. Res.* (1984). 1,2-10; Patente WO 9832423, Patente WO 2001078687).

2. Formas de administración farmacéutica compuestas por complejos escasamente hidrosolubles del péptido farmacéuticamente activo y una molécula portadora orgánica tal como, por ejemplo, polisacáridos (por ejemplo, descrito en: Patente WO 2000047234).

20 En ambos casos, la degradación enzimática de la matriz o del complejo da lugar a la liberación sostenida del péptido.

Problemas relacionados con el estado de la técnica

25 Para preparar las microcápsulas o partículas conocidas y los complejos insolubles de los compuestos de péptidos se requieren métodos muy exigentes para obtener formas de administración con liberación sostenida del principio activo. Normalmente, se forman compuestos insolubles o difícilmente solubles por la precipitación del compuesto peptídico con el contraión. El precipitado se recoge por filtración y centrifugación, se lava con agua y se seca. En la mayor parte de los casos, a continuación se pulveriza el material sólido. Cada una de las etapas del procedimiento de fabricación debe llevarse a cabo bajo condiciones de GMP/BPF en un ambiente de trabajo aséptico con el fin de poder garantizar de esta forma la esterilidad del producto final.

30 En los métodos de fabricación de microcápsulas se utilizan disolventes orgánicos más o menos tóxicos para disolver la matriz polimérica biológicamente degradable. A continuación, se emulsionan la sustancia activa disuelta y los polímeros de la matriz. Tras la evaporación del disolvente orgánico, las partículas o las microcápsulas se separan, se lavan y se secan.

Descripción de la invención

35 De manera sorprendente, se ha encontrado ahora que se obtienen formas de administración con liberación sostenida del principio activo para péptidos farmacéuticamente activos por la reconstitución, antes de la administración, de un compuesto peptídico liofilizado con una solución de sal inorgánica de baja concentración, en donde la cantidad de compuesto peptídico liofilizado se selecciona de forma que, después de la reconstitución, se obtenga una solución o suspensión altamente concentrada del péptido.

40 Como posible explicación, se supone que bajo estas condiciones se consigue el desarrollo controlado de agregados de los compuestos peptídicos, cuya disolución se retrasa. La consecuencia es, entonces, la liberación sostenida de este principio activo en la circulación. En este sentido, la formación de los agregados da lugar a una dispersión coloidal, cuya viscosidad está influida por la concentración del compuesto peptídico, la concentración de la sal y el tiempo de permanencia después de la reconstitución.

45 Según la presente invención, se ponen a disposición preparaciones farmacéuticas de gel, que comprenden al menos un compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, en una cantidad predeterminada de valor $X_{\text{óptimo}}$ (en mg de péptido por ml de la preparación), mezclado con una solución acuosa de una sal inorgánica o una sal de ácido acético, en una concentración predeterminada de valor $Y_{\text{óptimo}}$ (en % en peso/volumen), en donde, tras la mezcla, la administración se lleva a cabo de inmediato o se puede mantener durante un tiempo de permanencia de hasta aproximadamente 120 minutos, y en donde el valor $X_{\text{óptimo}}$ se puede seleccionar por un método de ensayo A, que
50 comprende las etapas de administrar diferentes cantidades X_n (número de las diferentes cantidades n , en donde $n \geq 1$) (en mg) del péptido en forma de una mezcla con una solución acuosa isotónica de manitol a o en un sistema de ensayo, y selección de la cantidad $X_{\text{óptima}}$ (en mg de péptido por ml de mezcla) que en el ensayo proporciona la

- concentración plasmática más favorable del péptido en el sistema de ensayo, referido a la C_{\max} (máxima concentración plasmática) y t_{\max} (tiempo hasta alcanzar C_{\max}), y en donde la concentración $Y_{\text{óptima}}$ se selecciona por medio del método de ensayo B, que comprende las etapas de administrar la cantidad $X_{\text{óptima}}$ (en mg de péptido por ml de mezcla) del péptido en forma de una mezcla con soluciones acuosas que se diferencian por la concentración Y_n (número de las diferentes concentraciones n , en donde $n \geq 1$) (en % en peso/volumen), a o en un sistema de ensayo, y la selección de la concentración $Y_{\text{óptima}}$ (en % en peso/volumen) que se ha establecido como la concentración que, en el ensayo, dio el valor máximo de concentración plasmática C_{activa} , en donde $C_{\min} < C_{\text{activa}} > C_{\min}$ (C_{\min} = concentración plasmática mínima del péptido a la que el péptido estudiado conserva todavía una acción farmacéutica suficiente). Al mismo tiempo, influye sobre el tiempo t_{activa} hasta alcanzar la máxima concentración plasmática, en donde $t_{\text{activa}} > t_{\max}$.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es catiónico.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es aniónico.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es un péptido catiónico o aniónico mono-, bi- o multivalente.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es un péptido anfófilo mono-, bi- o multivalente.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, tiene una longitud de 5 hasta 20 aminoácidos.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, tiene una longitud de 8 hasta 12 aminoácidos.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es un análogo de GnRH.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es un antagonista de GnRH.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, se selecciona del grupo consistente en Cetorelix, Teverelix, Abarelix, Ganirelix, Azalina A, Antida, Detirelix, Ramorelix, Degarelix, D-63153, o sus sales farmacéuticamente activas, o sus mezclas. Según una realización adicional, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico farmacéuticamente activo, es el antagonista de GnRH D-63153.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la sal inorgánica o la sal de ácido acético es una sal fisiológicamente aceptable.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la sal inorgánica acuosa o la sal de ácido acético se seleccionan del grupo compuesto por cloruro sódico, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, acetato sódico, acetato de calcio y acetato de magnesio.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la mezcla del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, y la solución de la sal inorgánica o de la sal de ácido acético es una suspensión líquida o una dispersión semisólida.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la cantidad X del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la cantidad X del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la cantidad X del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la cantidad X del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 25 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.

- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153 y la cantidad X se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.
- 5 Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153 y la cantidad X se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153 y la cantidad X se encuentra en el intervalo de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.
- 10 Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153 y la cantidad X se encuentra en el intervalo de aproximadamente 25 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la concentración Y de la solución acuosa de sal inorgánica o sal de ácido acético es igual o menor que 0,9% (en peso/volumen).
- 15 Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la concentración Y de la solución acuosa de sal inorgánica o sal de ácido acético se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 0,9% (en peso/volumen).
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la concentración Y de la solución acuosa de sal inorgánica o sal de ácido acético se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 0,5% (en peso/volumen).
- 20 Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la concentración Y de la solución acuosa de sal inorgánica o sal de ácido acético es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la sal inorgánica es cloruro sódico y por que la concentración Y es igual o menor que 0,9% (en peso/volumen).
- 25 Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la sal inorgánica es cloruro sódico y por que la concentración Y se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 0,9% (en peso/volumen).
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la sal inorgánica es cloruro sódico y por que la concentración Y se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 0,5% (en peso/volumen).
- 30 Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la sal inorgánica es cloruro sódico y por que la concentración Y es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).
- Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que al menos uno de los compuestos peptídicos iónicos, farmacéuticamente activos, es D-63153 y la sal inorgánica es cloruro sódico.
- 35 Según otra realización, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que al menos uno de los compuestos peptídicos iónicos, farmacéuticamente activos, es D-63153 y su cantidad X es de aproximadamente 25 ml por ml de la preparación, y por que la sal inorgánica es cloruro sódico y su concentración Y es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).
- 40 Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica que comprende las etapas de A) juntar una cantidad $X_{\text{óptima}}$ (en mg por ml de la preparación terminada) de al menos un compuesto peptídico farmacéuticamente activo, en forma liofilizada, y una solución acuosa de una sal inorgánica o sal de ácido acético en una concentración con el valor $Y_{\text{óptimo}}$ (% en peso/volumen), y B) mezcla de los componentes.
- 45 Según otra realización, se pone a disposición un procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153 y la sal inorgánica es cloruro sódico.
- Según otra realización, se pone a disposición un procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica que se distingue por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153 y su cantidad es de
- 50

aproximadamente 25 mg, y por que la sal inorgánica es cloruro sódico y su concentración es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).

5 Según otra realización, se pone a disposición un procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica que se distingue por que comprende, además, la etapa de esterilización de la formulación peptídica que se lleva a cabo por radiación de rayos gamma o de electrones.

Según otra realización de la invención, se pone a disposición un procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica que se distingue por que la fabricación de la formulación peptídica se lleva a cabo usando métodos asépticos.

10 Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un kit para fabricar una preparación farmacéutica que comprende una cantidad X previamente determinada (en mg por ml de la preparación terminada) de un compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, en forma liofilizada, y una solución acuosa de una sal inorgánica o una sal de ácido acético, en una concentración Y previamente determinada (% en peso/volumen).

Según otra realización de la invención, se pone a disposición un kit para fabricar una preparación farmacéutica, que se distingue por que el compuesto peptídico farmacéuticamente activo es D-63153 en forma liofilizada.

15 Según otra realización de la invención, se pone a disposición un kit para fabricar una preparación farmacéutica, que se distingue por que el liofilizado de D-63153 contiene adicionalmente manita.

Según otra realización de la invención, se pone a disposición un kit para fabricar una preparación farmacéutica, que se distingue por que la sal inorgánica es cloruro sódico.

20 Según otra realización de la invención, se pone a disposición un kit para fabricar una preparación farmacéutica, que se distingue por que la cantidad X de D-63153 es de aproximadamente 25 mg por preparación terminada, y la concentración de la solución acuosa de cloruro sódico es de aproximadamente 0,1% en peso/volumen.

25 Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar un paciente con un compuesto peptídico farmacéuticamente activo, que se distingue por que se administra al paciente una preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores por vía subcutánea o intramuscular, mediante una inyección.

Según otra realización de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar un paciente con un compuesto peptídico farmacéuticamente activo, que se distingue por que la preparación farmacéuticamente administrada posee una actividad farmacéutica sostenida.

30 Según otra realización de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar un paciente con un compuesto peptídico farmacéuticamente activo, que se distingue por que la preparación farmacéutica administrada posee una actividad farmacéutica sostenida durante al menos 4 semanas.

Según otra realización de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar un paciente con un compuesto peptídico farmacéuticamente activo, que se distingue por que la preparación farmacéutica administrada posee una actividad farmacéutica sostenida durante al menos 8 semanas.

35 Según otra realización de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar un paciente con un compuesto peptídico farmacéuticamente activo, que se distingue por que la preparación farmacéutica administrada posee una actividad farmacéutica sostenida durante al menos 12 semanas.

40 Según otra realización de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar una enfermedad hormono-dependiente en un paciente, mediante la administración subcutánea o intramuscular de las preparaciones farmacéuticas anteriormente descritas, a un paciente que lo requiera.

Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar el cáncer de próstata en un paciente, por medio de la administración subcutánea o intramuscular de la preparación farmacéutica descrita anteriormente, a un paciente que lo requiera.

45 Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar el cáncer de mama en un paciente, por medio de la administración subcutánea o intramuscular de la preparación farmacéutica descrita anteriormente, a un paciente que lo requiera.

Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar miomas uterinos en un paciente, por medio de la administración subcutánea o intramuscular de la preparación farmacéutica descrita anteriormente, a un paciente que lo requiera.

Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar la endometriosis en un paciente, por medio de la administración subcutánea o intramuscular de la preparación farmacéutica según la invención descrita anteriormente, a un paciente que lo requiera.

5 Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un procedimiento para tratar la pubertad precoz en un paciente, por medio de la administración subcutánea o intramuscular de la preparación farmacéutica según la invención descrita anteriormente, a un paciente que lo requiera.

Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un procedimiento para modificar la función reproductiva en un paciente, por medio de la administración subcutánea o intramuscular de la preparación farmacéutica según la invención descrita anteriormente, a un paciente que lo requiera.

10 Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que la mezcla del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo y la solución acuosa de la sal inorgánica o de la sal de ácido acético es una mezcla en forma de dispersión molecular o coloidal, que puede tener una consistencia desde líquida hasta semisólida.

15 Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que, por medio de la reconstitución, se forma una dispersión coloidal.

Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición una preparación farmacéutica que se distingue por que mediante el almacenamiento o la conservación tras la reconstitución, se forma una dispersión coloidal cuya viscosidad se modifica en función del tiempo y mejora, por lo tanto, la reproducibilidad de la liberación retardada del principio activo.

20 Según un aspecto adicional de la invención, se pone a disposición un kit que comprende un péptido farmacéuticamente activo, liofilizado, por ejemplo D-63153, eventualmente junto con uno o múltiples adyuvantes o aditivos, y una solución acuosa de baja concentración de una sal inorgánica, preferiblemente cloruro sódico.

25 En una realización preferida, el compuesto peptídico de la forma de administración es un análogo de GnRH, mejor aún, un antagonista de GnRH, y la sal inorgánica es una sal fisiológica altamente soluble, preferiblemente cloruro sódico.

Debido a la vía parenteral de administración, es recomendable que el compuesto peptídico pulverizado y la solución para la reconstitución sean estériles.

30 La presente invención hace posible la fabricación sencilla de suspensiones con liberación sostenida del principio activo de un compuesto peptídico, preferiblemente un antagonista de GnRH. Esto se logra por la reconstitución de un liofilizado altamente concentrado del compuesto peptídico, que contiene manitol, con una solución salina inorgánica diluida (por ejemplo, solución de cloruro sódico).

Por consiguiente, la formación de la formulación farmacéutica según la invención depende de los parámetros siguientes:

35 1. la concentración del compuesto peptídico en la solución tras la reconstitución;
2. la concentración de la sal inorgánica en el disolvente usado para la reconstitución;
3. el tiempo de permanencia de la solución tras la reconstitución y el nivel de agregación obtenido, que se refleja por el aumento de la viscosidad.

40 La alta concentración del compuesto peptídico conduce a su agregación, la cual se puede controlar por la adición de una solución salina inorgánica. La solubilidad del compuesto peptídico disminuye con una concentración salina creciente. Las propiedades coloidales se enfrentan a las propiedades de la solución en un primer plano, lo cual se manifiesta por una viscosidad creciente hasta formar un gel. El término "gel" hace referencia en este caso a un sistema bicoherente, compuesto por el agregado peptídico como la primera fase y agua como fase líquida.

Las formas de administración según la invención para péptidos farmacéuticamente activos, con liberación sostenida del principio activo, se encuentran siempre en forma de gel antes de la administración.

45 En un intervalo ideal de la concentración salina, combinada con una cantidad adecuada de compuestos peptídicos, se puede obtener una liberación sostenida del principio activo durante un espacio de tiempo de 4 semanas o más.

Para la solución salina inorgánica se puede utilizar cualquier sal inorgánica fisiológicamente aceptable, preferiblemente cloruro sódico.

50 La reconstitución se lleva a cabo con una solución salina de baja concentración. En este caso, la concentración debe ser igual o menor que aproximadamente 0,9% (en peso/volumen), preferiblemente deberá estar en el intervalo de aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 0,9%, de manera especialmente preferida en el intervalo de

aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5% (en peso/volumen) y, de forma muy especialmente preferida, debe ser de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).

5 Se prefiere una solución de cloruro sódico de baja concentración, con una concentración de cloruro sódico en el intervalo de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5% (en peso/volumen), preferiblemente de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).

10 El péptido en la formulación es un compuesto peptídico farmacéuticamente activo, que puede ser un péptido catiónico o aniónico mono-, bi- o multivalente. El péptido puede tener una longitud de 5 hasta 20 aminoácidos, más preferiblemente de 8 hasta 12 aminoácidos de longitud. De manera más detallada, el compuesto peptídico es un análogo de GnRH y el análogo de GnRH es un antagonista de GnRH. Análogos de GnRH son, por ejemplo, Cetrorelix, Teverelix (Deghenghi et al., *Biomed. & Pharmacother.* 1993, 47, 107), Abarelix (Molineaux et al., *Molecular Urology*, 1998, 2, 265), Ganirelix (Nestor et al., *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 3942), Azalina B, Antida, A-75998 (Cannon et al., *J. Pharm. Sci.*, 1995, 84, 953), Detirelix (Andreiko et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74, 399), RS-68439, Ramorelix (Stöckemann y Sandow, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1993, 119, 457), Degarelix (Broqua, P.; Riviere et al., *JPET*, 301, 95), D-63153 (documento PCT: EP00/02165).

15 Las estructuras de los análogos de GnRH descritos anteriormente aparecen representadas, por ejemplo, en las referencias bibliográficas indicadas y en los siguientes artículos de revisión: Behre et al., GnRH antagonists: an overview, *Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction*, The Parthenon Publishing Group Ltd., RU; Kutscher et al., *Angew. Chem.*, 1997, 109, 2240.

20 El compuesto D-63153 está descrito, entre otras, en la solicitud de patente alemana nº DE 199 11 771.3. En la Fig. 6 se resumen los datos físico-químicos.

25 La concentración del péptido farmacéuticamente activo puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 10 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml, de forma especialmente preferida de aproximadamente 20 mg/ml hasta aproximadamente 30 mg/ml y, de manera muy especialmente preferida, es de aproximadamente 25 mg/ml (ml = volumen total de la forma de administración terminada).

Todos los péptidos farmacéuticamente activos pueden ser utilizados a las concentraciones citadas. Se prefiere de forma especial el péptido D-63153.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se pone a disposición un procedimiento para preparar formas de administración para péptidos farmacéuticamente activos, con una liberación sostenida del principio activo.

30 Según la invención, se disuelve completamente la base de la sal de acetato del compuesto peptídico en ácido acético acuoso, hasta obtener una solución clara. La solución se diluye con agua para inyección que contiene la cantidad necesaria de manitol de modo que se forma una solución isotónica, que puede ser administrada. Después de la esterilización por filtración de la solución, esta se envasa en viales y se liofiliza.

35 Para la reconstitución antes de la administración, se usa una solución de cloruro sódico (por ejemplo, al 0,1%) para controlar de esta forma la agregación del péptido y, por lo tanto, también su solubilidad. La reconstitución se lleva a cabo eventualmente mediante cuidadosos movimientos de agitación o giratorios, con el fin de evitar la formación de espuma.

40 Las formas de administración farmacéutica según la invención permiten suministrar el compuesto peptídico de manera sostenida tras la administración de la forma de administración al sujeto. La duración y el grado de suministro pueden ser variados modificando las concentraciones del compuesto peptídico y la concentración de la sal usada.

45 Adicionalmente, el tiempo de permanencia transcurrido tras la reconstitución es importante para la liberación del principio activo peptídico. El tiempo de permanencia puede estar comprendido entre aproximadamente 0 y aproximadamente 120 min, preferiblemente entre aproximadamente 10 hasta aproximadamente 120 minutos y, de manera especialmente preferida, entre aproximadamente 15 hasta 60 minutos. Se observó que el sistema coloidal obtenido por agregación se modifica durante el tiempo de permanencia, y que la viscosidad aumenta. Con un tiempo de permanencia mayor que 120 min ya no se registró ninguna variación significativa de la viscosidad.

50 Las formas de administración farmacéutica según la invención se pueden administrar preferiblemente por vía subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.). En caso de administración intramuscular, la inyección i.m. se realiza en el músculo glúteo mayor, preferiblemente en el cuadrante exterior superior del músculo glúteo mayor. En el caso de la administración subcutánea, la inyección se administra en el tejido subcutáneo del abdomen.

La presente invención se describirá de forma más detallada en los siguientes Ejemplos 1 a 7, sin que la invención esté limitada a ellos.

Ejemplo 1

En 3.386,7 g de ácido acético acuoso al 30% se disuelven 200 g de D-63153 puro (calculado como base libre), de modo que se forma una solución clara. Se agregan 438,4 g de manitol y se disuelve con agitación. La solución se enrasa hasta una cantidad total de 20.320 g con agua para inyección.

- 5 Después de haber filtrado la solución a esterilidad, se envasa en porciones de 10 ml en viales para su liofilización.

Después del procedimiento, cada vial contiene 100 mg de D-63153 (base libre) y 109,6 mg de manitol.

El liofilizado se reconstituye mediante la adición de 4 ml de solución de cloruro sódico al 0,1% y cuidadosa agitación (evitar la formación de espuma), para obtener una suspensión de 25 mg/ml.

Ejemplo 2

- 10 Se prepararon liofilizados que contuvieron 75 mg de D-63153 y se reconstituyeron con 3 ml de disolvente (25 mg de D-63153). La reconstitución se llevó a cabo con agua para inyección (forma de administración de liberación no retardada; véase la tabla 1), o con NaCl al 0,1% (forma de administración de liberación retardada; véase la Tabla 2). Se inyectó por vía subcutánea una única dosis de 1,68 mg/kg a perros Beagle. Después de la administración, se midieron las concentraciones plasmáticas de D-63153 en diferentes puntos de tiempo.

- 15 Con el uso de la forma de administración de liberación retardada ("depot") se pudieron reducir las concentraciones máximas en plasma (C_{max}), en tanto que el área bajo la curva se mantuvo fundamentalmente estable, lo que proporciona un efecto "depot". La biodisponibilidad absoluta se mantiene básicamente inalterada y se estableció en 62% para la forma de administración de liberación no retardada y 64,3% para la forma de liberación retardada, respectivamente (Schwahn y Romeis, 1999).

- 20 Ejemplo 3

Con el objetivo de estudiar el potencial inhibidor de testosterona de la forma de administración "depot" de D-63153, se inyectaron 5 dosis diferentes (5-25 mg/kg) por vía intramuscular (i.m.) a ratas de sexo masculino. La forma de administración "depot" se generó resuspendiendo liofilizado de D-63153 en NaCl al 0,1% estéril. Antes de la administración del medicamento, así como 4 horas, 8 horas y 24 horas después se midieron las concentraciones de testosterona. Adicionalmente, la concentración de testosterona se determinó diariamente tras la inyección en la primera semana y, posteriormente, cada 2 días, durante el tiempo que tardó el nivel de testosterona en volver a su nivel normal. El grupo de control se trató solamente con una solución del vehículo (véase la Figura 1).

- 25 En todos los grupos se demostró una supresión dependiente de la dosis de la concentración de testosterona. La supresión tardó desde 17 días (5 mg/kg) hasta 43 días (20 mg/kg). A continuación, los valores de testosterona recuperaron sus niveles normales al cabo de pocos días.

- 30 Ejemplo 4

Se reconstituyeron liofilizados de 10 mg de D-63153 en 4 ml de agua para inyección estéril (forma de administración "no depot", 2,5 mg/ml de D-63153, Fase Clínica 1a) y liofilizados de 100 mg de D-63153 en 4 ml de NaCl al 1% (forma de administración "depot", 25 mg/ml de D-63153, Fase Clínica 1b). Voluntarios de sexo masculino recibieron inyecciones intramusculares de 10 mg por individuo. En puntos de tiempo determinados después de la administración se midieron las concentraciones plasmáticas de D-63153 (véase la Tabla 3).

- 35 Los resultados muestran que el efecto "depot" se puede confirmar tanto por valores más bajos de C_{min} y AUC_{0-24} de las concentraciones plasmáticas como por una prolongación de t_{max} , $t_{1/2}$ y, sobre todo, por un aumento del MRT (siglas en inglés de tiempo medio de permanencia). La forma de administración "depot" tiene prácticamente la misma $AUC_{0-túltimo}$ que la forma de administración "no depot" (887,44 ng*h/ml, comparado con 1.165,93 ng*h/ml), por lo cual se demuestra que ambas composiciones poseen una disponibilidad biológica similar. La liberación a partir de la forma de administración "depot" es lenta, lo que se demuestra por una concentración C_{max} más baja y más del doble del valor de MRT .

- 40 Ejemplo 5

- 45 Se prepararon liofilizados que contuvieron 65 mg y 100 mg de D-63153 y se reconstituyeron con disolvente de manera que se obtuvo una solución que mostró una concentración de 25 mg de D-63153/ml. Como disolventes, se utilizaron agua para inyección, solución de NaCl al 0,1% y solución de NaCl al 0,2%. Se analizó el grado de variación de las propiedades coloidales de las soluciones a partir de sus viscosidades. Los resultados se resumen en la Figura 2.

- 50

Ejemplo 6

5 Se prepararon liofilizados que contuvieron 100 mg de D-63153 y se les reconstituyó con disolvente de manera que se obtuvo una solución que tuvo una concentración de 25 mg/ml. Para describir las modificaciones del sistema de dispersión coloidal, que se establece después de la reconstitución, en la Figura 3 se representa la viscosidad en función del tiempo de permanencia o reposo tras la reconstitución.

Ejemplo 7

10 Se prepararon liofilizados que contuvieron 65 mg de D-63153 y se reconstituyeron con 2,6 ml de una solución de NaCl al 0,1%; por una parte, la solución obtenida se inyectó de inmediato (tiempo de permanencia: 0 minutos) por vía s.c. a perros (véase la Figura 4); por otra parte, una hora después de la reconstitución (tiempo de permanencia: 60 min) se inyectó por vía s.c. (véase la Figura 5) a perros. Se calculó la concentración plasmática de D-63153 durante un periodo de 72 horas.

15 El sistema coloidal obtenido por agregación se modifica durante el tiempo de permanencia, con un aumento de su viscosidad. En relación con este hecho, se observa una ligera variación de las curvas de concentración plasmática, con el resultado de que disminuye la concentración máxima en plasma y mejora la reproducibilidad de las curvas de concentración plasmática.

Tabla 1 (véase el Ejemplo 2): Parámetros farmacocinéticos de la forma de administración “no depot” de D-63153 en perros Beagle, 1,68 mg/kg, s.c.

Parámetros farmacocinéticos de D-63153				
D = 1,68 mg de base peptídica / kg n = 4	D-63153 en manitol acuoso al 5,2%			
	C _{max}	t _{max}		AUC _{norm}
	[ng/ml]	[h]		[ng·h/ml]
Valor promedio	216,55	5,0		19.434,3
Min	139,16	2,0		15.458,0
Max	251,90	6,0		22.103,9

20 Tabla 2 (véase el Ejemplo 2): Parámetros farmacocinéticos de la forma de administración “depot” de D-63153 en perros Beagle, 1,68 mg/kg, s.c.

Parámetros farmacocinéticos de D-63153				
D = 1,68 mg de base peptídica / kg n = 4	D-63153 en manitol acuoso / NaCl al 0,1%			
	C _{max}	t _{max}		AUC _{norm}
	[ng/ml]	[h]		[ng·h/ml]
Valor promedio	97,44	7,0		17.688,2
Min	64,75	2,0		14.445,6
Max	199,62	8,0		19.676,9

ES 2 457 019 T3

Tabla 3 (véase el Ejemplo 4): Parámetros farmacocinéticos de D-63153: Comparación entre las formas de administración “no depot” y “depot” en voluntarios de sexo masculino, 10 mg/individuo (0,14-0,17 mg/kg), i.m.

Sujeto	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]	t _{último} [h]	AUC _{0-túltimo} [ng*h/ml]	AUC ₀₋₂₄ [ng*h/ml]	AUC ₀₋₂₄ [h]	t _{1/2} [h]	MRT [h]
n	6	6	6	6	6	6	6	6
“No depot”	99,90	0,50	300,00	1.165,93	495,41	42,40	27,60	52,24
“Depot”	11,02	2,50	360,00	887,44	151,05	16,7	50,05	129,36

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación farmacéutica en gel, que comprende una mezcla de al menos un compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, con una longitud de 8 hasta 12 aminoácidos, en forma liofilizada, en una concentración de 5 hasta 50 mg de péptido por ml de la cantidad total de preparación farmacéutica, y una solución acuosa de una sal inorgánica o una sal de ácido acético, en una concentración de 0,01% hasta 0,9% (en peso/volumen), en donde después de mezclar, la preparación farmacéutica en gel se puede administrar de inmediato o después de un tiempo de permanencia de hasta aproximadamente 120 minutos, preferiblemente entre aproximadamente 10 min hasta aproximadamente 120 min.
- 10 2. Preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es catiónico.
3. Preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es aniónico
4. Preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es un péptido catiónico o aniónico, mono- bi- o multivalente.
- 15 5. Preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es un péptido anfóptico, mono- bi- o multivalente.
6. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es un análogo de GnRH.
- 20 7. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es un antagonista de GnRH.
8. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es Cetorelix, Teverelix, Abarelix, Ganirelix, Azalina B, Antida, Detirelix, Ramorelix, Degarelix, D-63153, una sal farmacéuticamente activa de uno de estos compuestos, o una mezcla de los mismos.
- 25 9. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es el antagonista de GnRH D-63153.
10. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sal inorgánica o la sal de ácido acético son sales fisiológicamente aceptables.
- 30 11. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sal inorgánica o la sal de ácido acético se seleccionan del grupo que comprende cloruro sódico, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, acetato sódico, acetato de calcio y acetato de magnesio.
12. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la mezcla del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, y la solución acuosa de la sal inorgánica o de la sal de ácido acético es una suspensión líquida o una dispersión semisólida.
- 35 13. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la concentración del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 50 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica en gel.
- 40 14. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la concentración del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 30 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica en gel.
15. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la concentración del compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 25 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica en gel.
- 45 16. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153, y por que la concentración se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 50 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica en gel.

17. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153, y por que la concentración se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 50 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica en gel.
- 5 18. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153, y por que la concentración se encuentra en el intervalo de aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 30 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica en gel.
- 10 19. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153, y por que la concentración se encuentra en el intervalo de aproximadamente 25 mg por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica en gel.
20. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la concentración de la sal inorgánica o de la sal de ácido acético se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 0,5% (en peso/volumen).
- 15 21. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la concentración de la sal inorgánica o de la sal de ácido acético es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).
22. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sal inorgánica es cloruro sódico, y por que la concentración se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 0,9% (en peso/volumen).
- 20 23. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sal inorgánica es cloruro sódico, y por que la concentración se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 0,5% (en peso/volumen).
24. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sal inorgánica es cloruro sódico, y por que la concentración es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).
- 25 25. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que al menos uno de los compuestos peptídicos iónicos, farmacéuticamente activos, es D-63153, y por que la sal inorgánica es cloruro sódico.
26. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que al menos uno de los compuestos peptídicos iónicos, farmacéuticamente activos, es D-63153, por que su concentración es de aproximadamente 25 mg por ml de la preparación, y por que la sal inorgánica es cloruro sódico, cuya concentración es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).
- 30 27. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la mezcla del compuesto iónico, farmacéuticamente activo, y de la solución acuosa de la sal inorgánica o de la sal de ácido acético es una dispersión molecular o una mezcla coloidal que puede tener una consistencia líquida o semisólida.
- 35 28. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que tras la reconstitución se forma una dispersión coloidal.
29. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se forma una dispersión coloidal por el almacenamiento o el reposo tras la reconstitución, cuya viscosidad varía en función del tiempo y, por lo tanto, mejora la reproducibilidad de la liberación retardada del componente activo.
- 40 30. Procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica en gel, que comprende la etapa de mezclar una cantidad de al menos un compuesto peptídico farmacéuticamente activo, que tiene una longitud de 8 hasta 12 aminoácidos, y que se encuentra en forma liofilizada, y una solución acuosa de una sal inorgánica o una sal de ácido acético, caracterizado por que el al menos un compuesto peptídico farmacéuticamente activo está presente en una concentración de 5 mg hasta 50 mg de péptido por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica, y por que
- 45 la solución acuosa de una sal inorgánica o de una sal de ácido acético se encuentra en una concentración de 0,01% hasta 0,9% (en peso/volumen).
31. Procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 30, caracterizado por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153, y por que la sal inorgánica es cloruro sódico.
- 50 32. Procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 30, caracterizado por que el compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, es D-63153, cuya cantidad es de aproximadamente 25

mg/ml, y por que la sal inorgánica es cloruro sódico, cuya concentración es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).

- 5 33. Procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 30 a 32, que comprende adicionalmente la etapa de esterilización de la preparación farmacéutica en gel por irradiación con rayos gamma o rayos de electrones.
34. Procedimiento para fabricar una preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la fabricación de la formulación peptídica se lleva a cabo bajo el uso de métodos asépticos.
- 10 35. Kit para fabricar una preparación farmacéutica en gel, que comprende una cantidad previamente determinada de un compuesto peptídico iónico, farmacéuticamente activo, en forma liofilizada, y una solución acuosa de una sal inorgánica o de una sal de ácido acético, en donde el al menos un compuesto peptídico farmacéuticamente activo tiene una longitud de 8 a 12 aminoácidos, y la solución acuosa de una sal inorgánica o una sal de ácido acético está presente en una concentración de 0,01% hasta 0,9% (en peso/volumen), caracterizado por que tras la reconstitución con la solución acuosa el al menos un compuesto peptídico farmacéuticamente activo se encuentra presente en una concentración de 5 mg hasta 50 mg de péptido por ml de la cantidad total de la preparación farmacéutica.
- 15 36. Kit según la reivindicación 35, caracterizado por que el compuesto peptídico farmacéuticamente activo D-63153 está presente en forma liofilizada.
37. Kit según la reivindicación 35, caracterizado por que el liofilizado de D-63153 contiene, además, manita.
38. Kit según la reivindicación 35, caracterizado por que la sal inorgánica es cloruro sódico.
- 20 39. Kit según una de las reivindicaciones 35 a 38, caracterizado por que la cantidad de D-63153 es de aproximadamente 25 mg por preparación terminada y la concentración de la solución acuosa de cloruro sódico es de aproximadamente 0,1% (en peso/volumen).
40. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 1 a 29 para usar en el tratamiento de un trastorno hormono-dependiente en un paciente.
- 25 41. Preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 40, caracterizada por que el trastorno hormono-dependiente es cáncer de próstata, cáncer de mama, un mioma uterino, endometriosis o pubertad precoz.
42. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 1 a 29 para usar en la modificación de la función reproductiva de un paciente.
43. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 40 a 42, caracterizada por que la preparación farmacéutica en gel se puede administrar al paciente por vía subcutánea o intramuscular.
- 30 44. Preparación farmacéutica en gel según una de las reivindicaciones 40 a 42, caracterizada por que la preparación farmacéutica en gel tiene una actividad farmacéutica sostenida.
45. Preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 44, caracterizada por que la preparación farmacéutica en gel administrada tiene una actividad farmacéutica sostenida durante un periodo de al menos 4 semanas.
- 35 46. Preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 44, caracterizada por que la preparación farmacéutica en gel administrada tiene una actividad farmacéutica sostenida durante un periodo de al menos 8 semanas.
47. Preparación farmacéutica en gel según la reivindicación 44, caracterizada por que la preparación farmacéutica en gel administrada tiene una actividad farmacéutica sostenida durante un periodo de al menos 12 semanas.

Fig. 1 (véase el Ejemplo 3): Supresión dependiente de la dosis de las concentraciones de testosterona mediante la preparación de liberación sostenida ("depot") de D-63153 en ratas de sexo masculino, 5-25 mg/kg, i.m. Valores promedios.

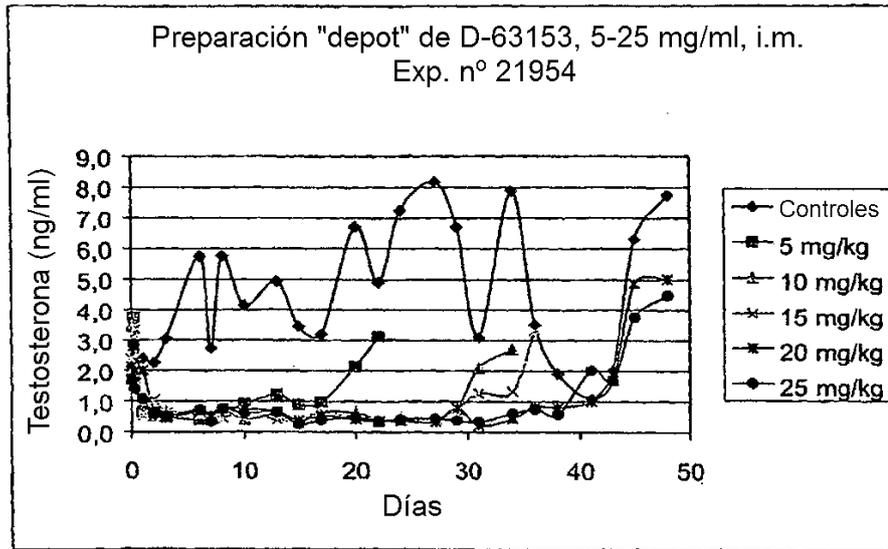


Fig. 2 (véase el Ejemplo 5): Representación de la dependencia de la viscosidad de la preparación de D-63153 del disolvente utilizado (la viscosidad se determinó por medio de un viscosímetro de caída de microbola).

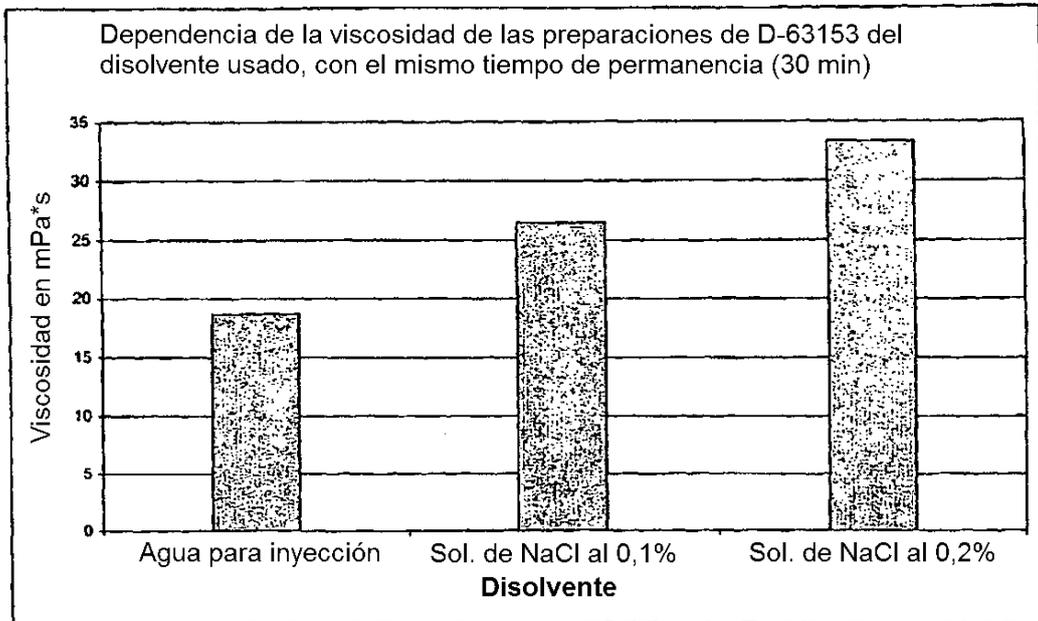


Fig. 3 (véase el Ejemplo 6): Representación de la relación entre la viscosidad de la preparación peptídica y el tiempo de permanencia tras la reconstitución (la viscosidad se determinó por medio de un viscosímetro de caída de microbola).

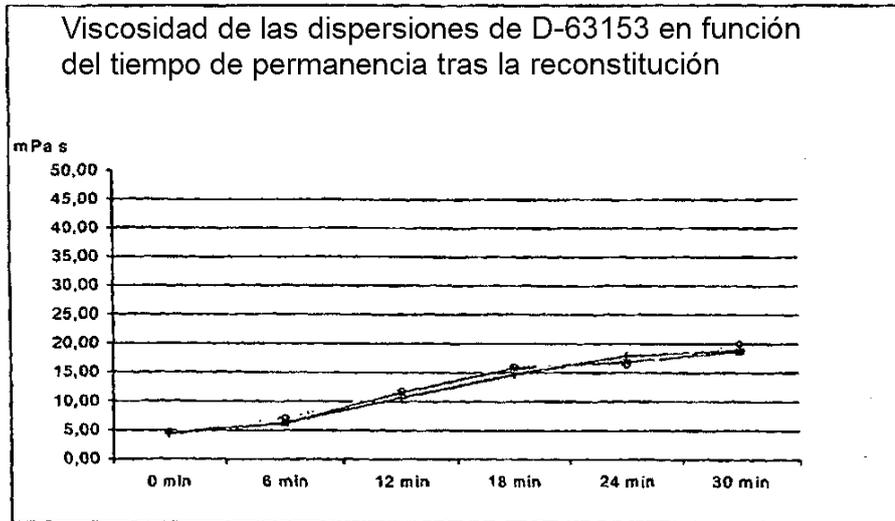


Fig. 4 (véase el Ejemplo 7): Influencia del tiempo de permanencia tras la reconstitución sobre la concentración plasmática después de la inyección s.c.; tiempo de permanencia = 0 min.

Concentración plasmática de D-63153 tras la administración s.c. de 65 mg de D-63153 disuelto en 2,6 ml al 0,1% (en p/v) de solución de NaCl; directamente después de la preparación del compuesto de prueba

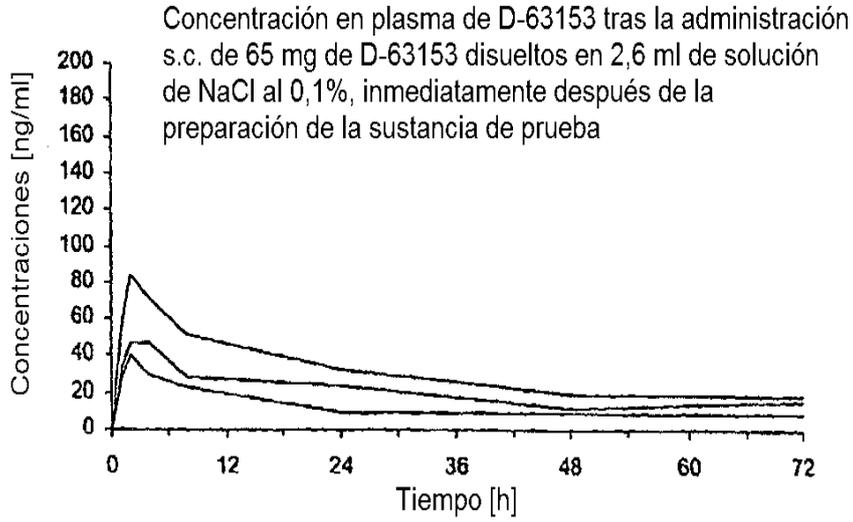


Fig. 5 (véase el Ejemplo 7): Influencia del tiempo de permanencia tras la reconstitución sobre la concentración plasmática después de la inyección s.c.; tiempo de permanencia = 60 min.

Concentración plasmática de D-63153 tras la administración s.c. de 65 mg de D-63153 disuelto en 2,6 ml al 0,1% (en p/v) de solución de NaCl; 1 h (60 min) después de la preparación del compuesto de prueba.

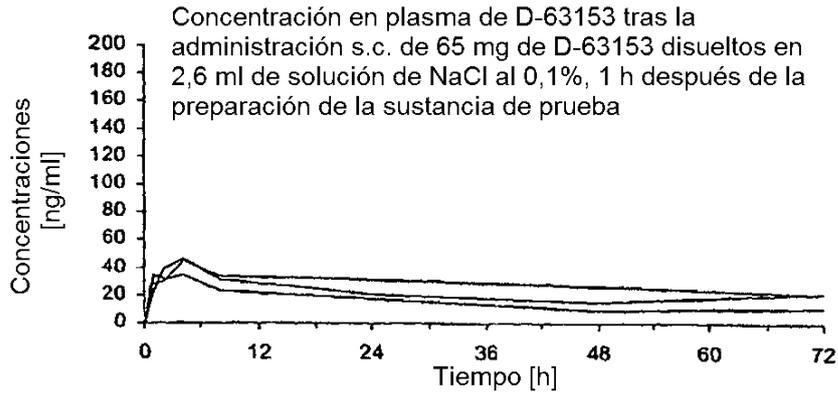


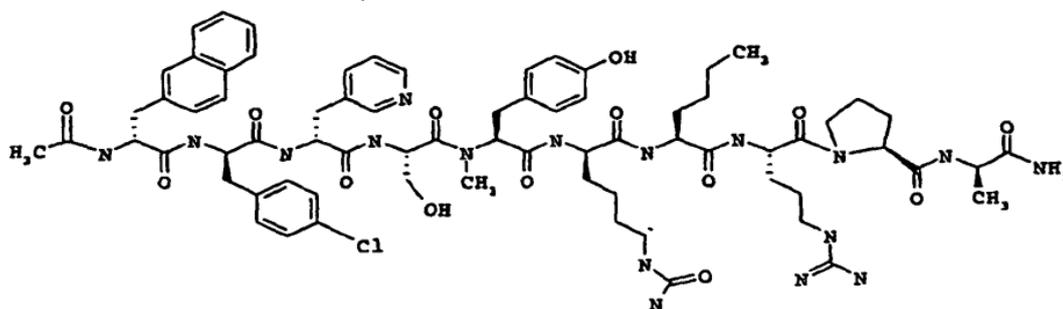
Fig. 6: Datos físico-químicos de D-63153

Secuencia:

Ac-D-Nal(2)-D-Cpa-D-Pal(3)-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH₂

Nombre: D-63153 (por ejemplo, sal acetato)

Fórmula estructural:



Fórmula molecular: C₇₂H₉₆ClN₁₇O₁₄ x C₂H₄O₂

Peso molecular: 1.459,1 g/mol (base libre)

Rotación óptica específica: -47,0 a -57,0 (al 0,25% en MeOH)

Solubilidad: 0,75 mg/ml en agua

Aspecto: Polvo amorfo blanco, inodoro