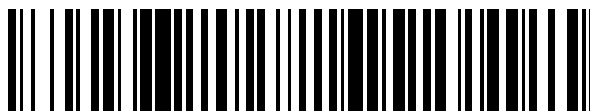


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 020**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2008 PCT/IB2008/052241**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2008 WO08149320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2008 E 08763237 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2164467**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación lenta hecha de micropartículas**

30 Prioridad:

06.06.2007 EP 07109767
27.10.2007 WO PCT/IB2007/054372

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

04.05.2017

73 Titular/es:

DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING SA (100.0%)
Rue de Levant 146
1920 Martigny, CH

72 Inventor/es:

DUCREY, BERTRAND;
GARROUSTE, PATRICK;
CURDY, CATHERINE;
BARDET, MARIE-ANNE;
PORCHET, HERVÉ;
LUNDSTROM, EIJA y
HEIMGARTNER, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 611 020 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

Composición farmacéutica de liberación lenta hecha de micropartículas

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones hechas de micropartículas que se utilizan para la liberación lenta de un principio activo.

Más exactamente se refiere a dichas composiciones que comprenden un copolímero de ácido láctico y glicólico (PLGA) que incorpora, como principio activo, una sal de péptido insoluble en agua.

Estado de la técnica

Las composiciones definidas anteriormente se describen en la patente suiza CH 679.207 A5.

10 El documento US 5.540.937 describe un procedimiento para la preparación de microesferas destinadas a la liberación prolongada de la hormona LHRH y de sus análogos, estando la hormona dispersada en un polímero o matriz de copolímero hidrosoluble, el procedimiento de evaporación del disolvente se caracteriza por la utilización de un par de disolventes orgánicos de los cuales uno hace posible más específicamente obtener una suspensión homogénea de la hormona en estado pulverulento simplemente agitando y del que el otro y de que el otro el
15 ligeramente miscible en agua a fin de permitir más específicamente la microdispersión de la fase orgánica en la fase acuosa en la que se realiza el endurecimiento de las microesferas. Este procedimiento conduce a la preparación de microesferas que contienen LHRH que son destacables por su pureza, especialmente a las microesferas con matrices complejas, así como a formulaciones que comprenden al menos dos tipos de microesferas.

Definiciones

20 En el presente texto, el término "micropartículas" ha de entenderse como un objeto sólido de cualquier forma, p. ej., microesfera o microgránulo, que tienen un diámetro medio de menos de 250 micrómetros.

La expresión $D(v, 0,5)$, también mencionada como "diámetro medio", significa que el 50% de las micropartículas tienen un diámetro que es menor que el valor indicado. Por lo tanto, si $D(v, 0,5) = 55$ micrómetros, el 50% de las micropartículas tienen un diámetro que es menor que 55 micrómetros.

25 De la misma manera, $D(v, 0,1)$ significa que el 10% de las micropartículas tienen un diámetro que es menor que el valor indicado y $D(v, 0,9)$ significa que el 90% de las micropartículas tienen un diámetro que es menor que el valor indicado.

Todos los valores anteriores se miden por difracción de láser.

30 El término "microgránulo" se refiere a un objeto que es el resultado de una operación de molienda en un producto alargado tal como un extruido.

El término PLGA XX/YY se refiere a una poli (D,L lactida-co-glicolida), donde XX representa el contenido de lactida, e YY representa el contenido de glicolida. Estando expresada la relación lactida/glicolida en tanto por ciento en moles.

El término "mes" se refiere a 28 días.

35 Descripción general de la invención

El objetivo de la invención es ofrecer varias mejoras con respecto a la situación actual de la técnica.

Una de estas mejoras es la de proporcionar una liberación lenta continua y eficiente del principio activo durante al menos un período que abarca el 6º mes después de la inyección de la composición.

40 Para este efecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una triptorelina agonista de LHRH, caracterizada por que dicha composición comprende un primer grupo de micropartículas y un segundo grupo de micropartículas, en donde

45 a. las micropartículas de dicho primer grupo están hechas de un copolímero del tipo PLGA que incorpora dicho agonista de LHRH en forma de sal de péptido insoluble en agua; comprendiendo dicho copolímero al menos 85% (molar) de ácido láctico y con una viscosidad intrínseca entre 0,5 y 0,9 dl/g, medida en cloroformo a 25°C y a una concentración de polímero de 0,5 g/dl;

b. las micropartículas de dicho segundo grupo están hechas de un copolímero del tipo PLGA que incorpora dicho agonista de LHRH en forma de sal de péptido insoluble en agua y que comprende una cantidad de ácido láctico entre 70% y 80% (molar);

teniendo además las micropartículas de dicho primer y segundo grupos una distribución de tamaño definido de la manera siguiente:

- D (v, 0,1) está comprendido entre 10 y 30 micrómetros,
- D (v, 0,5) está comprendido entre 30 y 70 micrómetros,
- 5 - D (v, 0,9) está comprendido entre 50 y 110 micrómetros,

liberando dicha composición farmacéutica la triptorelina agonista de LHRH al menos durante un período que abarca el 6° mes después de la inyección de dicha composición.

Según una realización de la presente invención, el copolímero en el primer grupo comprende al menos 85% (molar) de ácido láctico y tiene una viscosidad intrínseca comprendida entre 0,55 y 0,75 dl/g.

- 10 Según otra realización de la presente invención, las micropartículas del primer grupo, o del segundo grupo o de ambos grupos, son microesferas.

Según otra realización todavía de la presente invención, las micropartículas del primer grupo, o del segundo grupo o de ambos grupos, son microgránulos.

- 15 Según otra realización todavía de la presente invención, la viscosidad intrínseca del copolímero en el segundo grupo está comprendida entre 0,5 y 0,9 dl/g, preferiblemente entre 0,60 y 0,70 dl/g.

Según otra realización todavía de la presente invención, ambos grupos de micropartículas están en una relación de dosis, expresada en contenido de péptido, de 50:50.

Según otra realización todavía de la presente invención, al menos uno de los grupos de micropartículas se obtiene mezclando, en un proceso sin disolventes, el PLGA con dicha sal de péptido insoluble en agua.

- 20 Según otra realización todavía de la presente invención, la sal de péptido insoluble en agua es pamoato de triptorelina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de la composición anterior en la preparación de un fármaco para el tratamiento del cáncer de próstata, caracterizado por el hecho de que dicha composición se administra una vez cada 6 meses.

- 25 Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere a la composición farmacéutica anterior para su utilización en el tratamiento del cáncer de próstata, en donde dicha composición se administra una vez cada 6 meses.

En una realización preferida, el principio activo es una triptorelina agonista de LHRH (utilizado como sal insoluble en agua tal como una de sus sales de pamoato) que puede utilizarse de manera eficiente en el tratamiento de cáncer de próstata.

- 30 La triptorelina agonista de LHRH se libera en una cantidad inmediata importante en horas después de la inyección y a continuación presenta una liberación constante y significativa durante un largo período de al menos 168 días, es decir, 6 meses.

Descripción detallada de la invención

- 35 La invención se expone a continuación de manera más detallada con ejemplos, ilustrándose el primero por la siguiente figura:

La figura 1 presenta las concentraciones séricas de triptorelina, agonista de la LHRH, obtenidas con la composición farmacéutica biodegradable del ejemplo 1,

la figura 2 presenta las concentraciones séricas de triptorelina, agonista de la LHRH, obtenidas con la composición farmacéutica biodegradable del ejemplo 3,

- 40 la figura 3 presenta las concentraciones séricas de triptorelina, agonista de la LHRH, obtenidas con la composición farmacéutica biodegradable de ejemplo 4.

En los siguientes ejemplos, la viscosidad se expresa en dl/g y se mide a una concentración de polímero de 0,5 g/dl.

Ejemplo 1

Una formulación de microgránulos de pamoato de triptorelina se prepara con el siguiente procedimiento.

- 45 Aproximadamente el 12% (p/p) de pamoato de triptorelina se mezcla con aproximadamente el 88% (p/p) de PLGA 75/25 con una viscosidad de 0,65 dl/g, a temperatura ambiente. La mezcla dada se homogeneiza debidamente, se

somete a compresión progresiva y simultáneamente a un calentamiento progresivo, antes de la extrusión. El material extruido se corta en gránulos y se muele a una temperatura de aproximadamente -100°C. Los microgránulos obtenidos después de la molienda se tamizan por debajo de 180 micrómetros. Su distribución de tamaño se define de la forma siguiente:

- 5 D (v, 0,1) = 23 micrómetros
 D (v, 0,5) = 55 micrómetros
 D (v, 0,9) = 99 micrómetros

Una formulación de microesferas de pamoato de triptorelina y PLGA 85/15 que tiene una viscosidad intrínseca de 0,68 dl/g se prepara de la manera siguiente:

- 10 La fase acuosa se prepara mezclando, con agitación magnética, a una temperatura de 40°C, 240 g de alcohol polivinílico y 11760 g de agua purificada. En paralelo, se prepara la fase orgánica por disolución total de 12 g de polímero 85/15 poli(D,L lactida-co-glicolida) (PLGA) en 45 g de acetato de etilo con agitación magnética.

- 15 Se ponen en suspensión 3.000 mg de pamoato de triptorelina en 30 g de acetato de etilo y se colocan en agitación magnética. Esta solución se incorpora a la fase orgánica previamente preparada. La fase orgánica se introduce a continuación en una cámara de homogeneización simultáneamente con dicha fase acuosa. Ambas fases se mezclan en orden para obtener una emulsión y la extracción del disolvente de la fase orgánica y aislar una suspensión de microesferas.

Por último, la formulación de microesferas se recupera por filtración y se seca por liofilización.

Las microesferas tienen una distribución de tamaño definida de la manera siguiente:

- 20 D (v, 0,1) = 15,6 micrómetros
 D (v, 0,5) = 33,4 micrómetros
 D (v, 0,9) = 60,8 micrómetros

- 25 La formulación de microesferas y la formulación de microgránulos se mezclan en un vial con el fin de tener una relación de dosis 50:50 de cada formulación. La mezcla se pone en suspensión en un medio acuoso apropiado, se liofiliza y se esteriliza por irradiación gamma.

La pureza medida en la composición biodegradable farmacéutica obtenida es del 98,3% y la rotura evaluada *in vitro* (en un tampón fosfato pH 7,4) durante un período de 6 horas es del 22,1%.

- 30 En este ejemplo, la formulación farmacéutica obtenida se prueba *in vivo* y el modelo animal es la rata. La formulación descrita anteriormente se pone en suspensión en agua para inyectables y se administra a una dosis de concentración de 18 mg/kg a 6 ratas.

La triptorelina agonista de LHRH de dicha composición farmacéutica biodegradable se libera en una importante cantidad inmediata en las horas después de la inyección y a continuación muestra una liberación constante y significativa durante un largo período de al menos 168 días, es decir, 6 meses.

Ejemplo 2

- 35 Se prepara una formulación de microgránulos de pamoato de triptorelina como se ha descrito en el ejemplo 1.

Se prepara una formulación de microesferas de pamoato de triptorelina como se ha descrito en el ejemplo 1 con PLGA 90/10 que tiene una viscosidad intrínseca de 0,7 dl/g. Las microesferas tienen una distribución de tamaño definida de la manera siguiente:

- 40 D (v, 0,1) = 17,6 micrómetros
 D (v, 0,5) = 39,9 micrómetros
 D (v, 0,9) = 84,2 micrómetros

La formulación de microesferas y la formulación de microgránulos se mezclan en un vial con el fin de tener una relación de dosis 50:50 de cada formulación. La mezcla se pone en suspensión en un medio acuoso apropiado, se liofiliza y se esteriliza por irradiación gamma.

- 45 La pureza medida en la composición farmacéutica biodegradable obtenida es del 98,3% y la rotura evaluada *in vitro* (en un tampón fosfato pH 7,4) durante un período de 6 horas es del 19,4%.

La triptorelina agonista de LHRH de dicha composición farmacéutica biodegradable se libera en una importante cantidad inmediata en las horas después de la inyección y a continuación muestra una liberación constante y significativa durante un largo período de al menos 168 días, es decir, 6 meses.

Ejemplo 3

5 Se prepara una formulación de microgránulos de pamoato de triptorelina como se ha descrito en el ejemplo 1.

Se prepara otra formulación de microgránulos como se ha descrito en el ejemplo 1 con PLGA 85/15 que tiene una viscosidad intrínseca de 0,66 dl/g.

10 Aproximadamente el 20% (p/p) de pamoato de triptorelina se mezcla con aproximadamente el 80% (p/p) de PLGA 85/15 a temperatura ambiente. La mezcla dada se homogeneiza debidamente, se somete a compresión progresiva y simultáneamente a un calentamiento progresivo, antes de la extrusión. El material extruido se corta en gránulos y se muele a una temperatura de aproximadamente -100°C. Los microgránulos obtenidos después de la molienda se tamizan por debajo de 180 micrómetros. Su distribución de tamaño se define de la manera siguiente:

$$D(v, 0,1) = 20,5 \text{ micrómetros}$$

$$D(v, 0,5) = 51,7 \text{ micrómetros}$$

15 $D(v, 0,9) = 96,9 \text{ micrómetros}$

Los 2 formulaciones de microgránulos se mezclan en un vial con el fin de tener una relación de dosis 50:50 de cada formulación. La mezcla se pone en suspensión en un medio acuoso apropiado, se liofiliza y se esteriliza por irradiación gamma.

20 La pureza medida en la composición farmacéutica biodegradable obtenida es del 98,8% y la rotura evaluada *in vitro* (en un tampón fosfato pH 7,4) durante un período de 6 horas es del 45,0%.

En este ejemplo, la formulación farmacéutica obtenida se prueba *in vivo* y el modelo animal es la rata. La formulación descrita anteriormente se pone en suspensión en agua para inyectables y se administra a una dosis de concentración de 18 mg/kg a 6 ratas.

25 La triptorelina agonista de LHRH de dicha composición farmacéutica biodegradable se libera en una importante cantidad inmediata en las horas después de la inyección y a continuación, muestra una liberación constante y significativa durante un largo período de al menos 168 días, es decir, 6 meses (véase la Fig. 2).

Ejemplo 4

Se prepara una formulación no reivindicada de microesferas de pamoato de triptorelina y PLGA 95/5 que tiene una viscosidad intrínseca de 0,18 dl/g de la manera siguiente:

30 La fase acuosa se prepara mezclando, con agitación magnética, a una temperatura de 40°C, 800 g de alcohol polivinílico y 40 l de agua purificada. En paralelo, se prepara la fase orgánica por disolución total de 80 g de PLGA 95/5 en 334 g de acetato de isopropilo en agitación magnética.

35 Se ponen en suspensión 20 g de pamoato de triptorelina en 100 g de acetato de isopropilo y se colocan en agitación magnética. Esta solución se incorpora a la fase orgánica previamente preparada. La fase orgánica se introduce a continuación en una cámara de homogeneización simultáneamente con dicha fase acuosa. Ambas fases se mezclan con el fin de obtener una emulsión y la extracción del disolvente de la fase orgánica y aislar una suspensión de microesferas.

Por último, la formulación de microesferas se recupera por filtración y se seca por liofilización.

Las microesferas tienen una distribución de tamaño definida de la manera siguiente:

40 $D(v, 0,1) = 17,8 \text{ micrómetros}$

$$D(v, 0,5) = 37,1 \text{ micrómetros}$$

$$D(v, 0,9) = 74,8 \text{ micrómetros}$$

Esta formulación de microesferas se pone en suspensión en un medio acuoso apropiado, se liofiliza y se esteriliza por irradiación gamma.

45 La pureza medida en la composición farmacéutica biodegradable obtenida es del 99,2% y la rotura evaluada *in vitro* (en un tampón fosfato pH 7,4) durante un período de 6 horas es del 10,9%.

En este ejemplo, la formulación farmacéutica obtenida se prueba *in vivo* y el modelo animal es la rata. La formulación descrita anteriormente se pone en suspensión en agua para inyectables y se administra a una dosis de concentración de 18 mg/kg a 6 ratas.

- 5 La triptorelina agonista de LHRH de dicha composición farmacéutica biodegradable se libera en una importante cantidad inmediata en las horas después de la inyección y a continuación, muestra una liberación constante y significativa durante un largo período de al menos 168 días, es decir, 6 meses (véase la Fig. 3).

Ejemplo 5

- 10 Con el fin de aumentar el cumplimiento terapéutico y la conveniencia de los pacientes los inventores también desarrollaron una formulación como se ha definido en el ejemplo 3 anterior que permite una inyección cada 6 meses (24 semanas). El estudio expuesto en este ejemplo investigó la eficacia y la seguridad de esta formulación después de 2 inyecciones intramusculares consecutivas de pamoato de triptorelina de 22,5 mg en 120 pacientes con cáncer de próstata avanzado. Se llevaron a cabo cuatro evaluaciones semanalmente de testosterona durante 48 semanas.

- 15 Las concentraciones séricas de testosterona cayeron a niveles de esterilización (≤ 1.735 nmol/l) en el 97,5% de los pacientes en D29, y el 93% de los pacientes mantuvieron la esterilización desde la semana 8 a la 48. Cinco de cada 8 pacientes que escaparon de la esterilización sólo tenían una recaída de la testosterona aislada sin aumento de PSA (antígeno específico de la próstata), lo que indica una eficacia mantenida. Sólo una de estas recaídas aisladas fue un verdadero fenómeno "agudo sobre crónico" después de la segunda inyección.

La media relativa disminuye en PSA desde los valores iniciales que eran 96,9% en la semana 24, y 96,4% en la semana 48, cuando el 80,9% de los pacientes tenían un PSA normal.

- 20 El tipo y la incidencia de EA (episodios adversos) fueron comparables con los observados con las formulaciones de triptorelina registradas. Al igual que con otros agonistas de la GnRH, los EA más frecuentes relacionados con fármacos fueron los sofocos (71,7% de los pacientes). El fármaco del estudio fue muy bien tolerado localmente.

- 25 El estudio de expuesto anteriormente demuestra que la formulación de triptorelina durante 6 meses es eficaz y segura en la inducción de la esterilización química en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Esta nueva formulación conveniente requiere sólo 1 inyección cada 24 semanas, y muestra una eficacia comparable y seguridad con las formulaciones comercializadas de 1 y 3 meses.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una triptorelina agonista de LHRH, caracterizada por que dicha composición comprende un primer grupo de micropartículas y un segundo grupo de micropartículas, en donde

- 5 a. las micropartículas de dicho primer grupo están hechas de un copolímero del tipo PLGA que incorpora dicho agonista de LHRH en forma de sal de péptido insoluble en agua; comprendiendo dicho copolímero al menos 85% (molar) de ácido láctico y con una viscosidad intrínseca entre 0,5 y 0,9 dl/g, medida en cloroformo a 25°C y a una concentración de polímero de 0,5 g/dl;
- 10 b. las micropartículas de dicho segundo grupo están hechas de un copolímero del tipo PLGA que incorpora dicho agonista de LHRH en forma de sal de péptido insoluble en agua y que comprende una cantidad de ácido láctico entre 70% y 80% (molar);

teniendo además las micropartículas de dicho primer y segundo grupos una distribución de tamaño definido de la manera siguiente:

- D (v, 0,1) está comprendido entre 10 y 30 micrómetros,
- 15 - D (v, 0,5) está comprendido entre 30 y 70 micrómetros,
- D (v, 0,9) está comprendido entre 50 y 110 micrómetros,

liberando dicha composición farmacéutica la triptorelina agonista de LHRH al menos durante un período que abarca el 6^o mes después de la inyección de dicha composición.

20 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho copolímero en el primer grupo comprende al menos 85% (molar) de ácido láctico y tiene una viscosidad intrínseca comprendida entre 0,55 y 0,75 dl/g.

3. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, en donde dichas micropartículas de dicho primer grupo, o de dicho segundo grupo o de ambos grupos, son microesferas.

4. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, en donde dichas micropartículas de dicho primer grupo, o de dicho segundo grupo o de ambos grupos, son microgránulos.

25 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la viscosidad intrínseca del copolímero en dicho segundo grupo está comprendida entre 0,5 y 0,9 dl/g, preferiblemente entre 0,60 y 0,70 dl/g.

6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde ambos grupos de micropartículas se encuentran en una relación de dosis, expresada en contenido de péptido, de 50:50.

30 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde al menos uno de dichos grupos de micropartículas se obtiene mezclando, en un proceso sin disolventes, dicho PLGA con dicha sal de péptido insoluble en agua.

8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha sal de péptido insoluble en agua es el pamoato de triptorelina.

35 9. Empleo de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un fármaco para el tratamiento de cáncer de próstata, caracterizada por el hecho de que dicha composición se administra una vez cada 6 meses.

10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su empleo en el tratamiento de cáncer de próstata, en donde dicha composición se administra una vez cada 6 meses.

Fig. 1

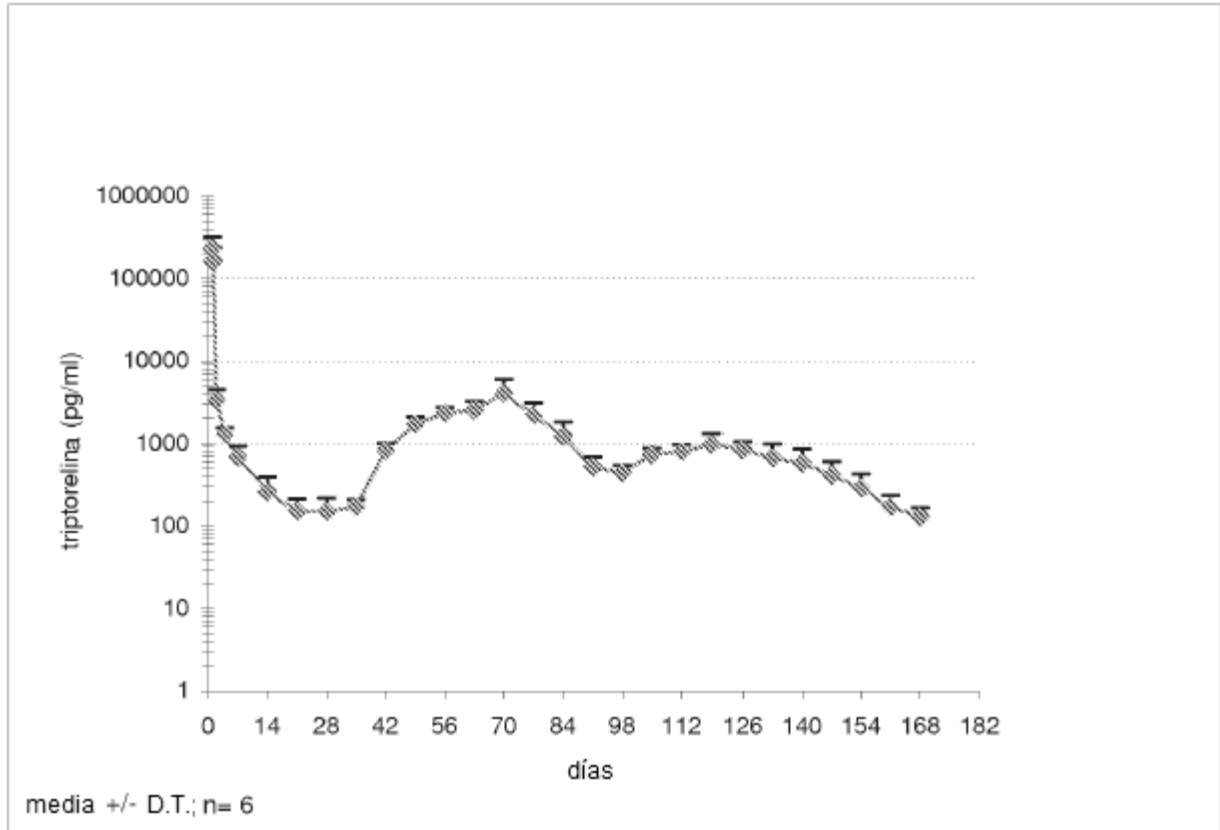


Fig. 2

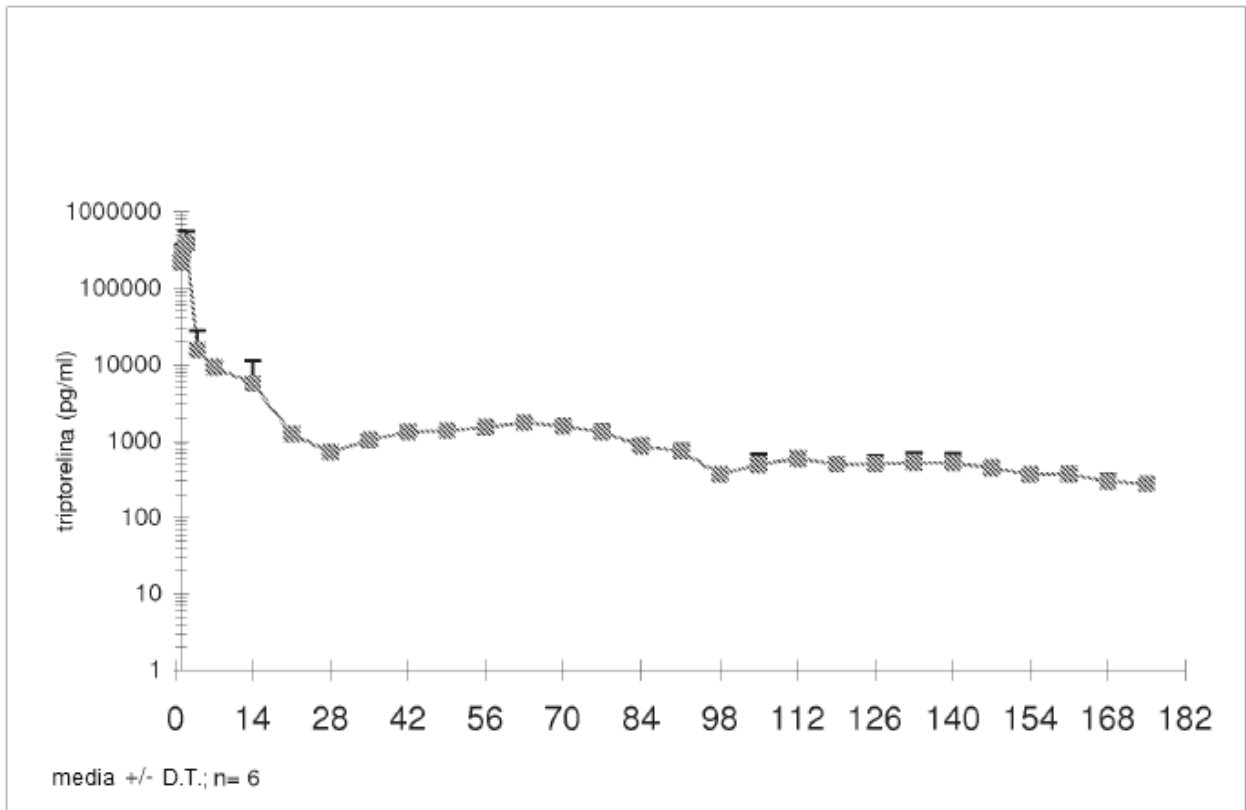


Fig. 3

