

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 777**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/24** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 38/09** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2002 E 10003046 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2198888**

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

30 Prioridad:

**06.09.2001 US 317616 P**

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

**22.06.2017**

73 Titular/es:

**MEDICAL RESEARCH COUNCIL TECHNOLOGY  
(100.0%)  
7TH FLOOR, LYNTON HOUSE 7-12 TAVISTOCK  
SQUARE  
LONDON WC1H 9LT , GB**

72 Inventor/es:

**DEGHENGI, ROMANO y  
BOUTIGNON, FRANCOIS**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 618 777 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**

Liberación sostenida de suspensiones microcristalinas de péptidos

**5 Antecedentes de la invención**

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

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

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

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

El documento DE 42 42 092 da a conocer suspensiones inyectables de acción prolongada que comprenden sales de baja solubilidad de análogos de LHRH, en particular embonato de Cetrorelix.

**35 Sumario de la invención**

La invención trata de un método para evitar la formación de gel tal como se define en la reivindicación 1.

La invención también trata de una suspensión fluida acuosa microcristalina lechosa tal como se define en la reivindicación 2.

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

Preferiblemente, los agonista GnRH se seleccionan de los grupos de Azaline B, Abarelix, Antide, Ganirelix, Teverelix o FE200486 en forma de sales de trifluoroacetato o sulfato. Los compuestos más preferidos son trifluoroacetato de Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Hci-Leu-Ilys-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub> y sulfato de Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Hci-Leu-Ilys-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>.

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

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

**Breve descripción de los dibujos**

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

la figura 2 es un gráfico que muestra la liberación sostenida del péptido teverelix® durante varias semanas en ratas

inyectadas con la suspensión de teverelix® trifluoroacetato de acuerdo a la invención.

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

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

Nuestra invención representa una solución simple y elegante del problema de cómo suprimir la gelación de péptidos hidrofóbicos mientras se obtiene una liberación sostenida prolongada de tales péptidos en forma de suspensiones microcristalinas altamente concentradas.  
15

Una ventaja adicional de nuestro descubrimiento es el volumen pequeño de tales suspensiones, permitiendo inyecciones parenterales a través de una fina aguja fina y así mejorando la tolerancia local del material inyectado. En tales inyecciones, la cantidad de péptidos abarca desde 0.1 a 5 mg por kg de peso corporal del mamífero al que la suspensión debe administrarse.  
20

La cantidad de contra ión está preferiblemente la que está en exceso de la que es necesaria para formar la sal. Esta cantidad es típicamente al menos 1.6 mol ácido/ mol péptido y preferiblemente 2 mol/mol o mayor. Además, la suspensión inyectable debería estar concentrada para obtener los perfiles de liberación más deseables. Por concentrado, queremos decir que la cantidad de péptido debe ser sobre 2.5% en peso de la formulación total.  
25

Las suspensiones pueden ser secadas por liofilización o secado por atomización para formar composiciones liofilizadas que pueden ser almacenadas como están y reconstituidas con agua o soluciones buffer cuando una formulación inyectable debe prepararse.  
30

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

35    2200 µL de 5% manitol fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de trifluoroacetato de teverelix® antagonista de LHRH. La mezcla fue agitada usando vórtice durante un minuto y fue obtenida una suspensión nacarada lechosa fluida. La suspensión está hecha de microcristales de unos 10 µm de longitud. Los microcristales pueden agruparse juntos para formar estructuras similares a erizos de mar. La suspensión fue inyectada en ratas (1 mg) subcutáneamente y proporcionó los efectos farmacodinámicos de la supresión de testosterona durante más de 45 días (Figura 1). Los análisis farmacocinéticos mostraron una liberación sostenida del péptido durante varias semanas (figura 2).  
40

#### Ejemplo 2

45    200 µL de agua fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de trifluoroacetato de teverelix® antagonista de LHRH. La mezcla fue agitada utilizando vórtice durante un minuto y una suspensión nacarada lechosa fluyente fue obtenida.

#### Ejemplo 3

50    200 µL de agua fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de acetato de teverelix® antagonista de LHRH. La mezcla fue agitada utilizando vórtice durante un minuto y un gel transparente fue obtenido. La adición de 20 µL de TFA (3 mols/mol) al gel resultó en la formación de una suspensión fluido nacarada lechosa.

#### Ejemplo 4

55    200 µL de 100 mM TFA fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de acetato de teverelix® antagonista de LHRH (2 mols/mol) para obtener una suspensión lechosa fluida. Además, mezclando 200 µL de 75 mM TFA con aproximadamente 15 mg de acetato de teverelix® antagonista de LHRH (1.5 mol/mol) resultó en la obtención de un gel transparente después de la mezcla. En otro estudio, 100 µL de TFA de varias concentraciones fueron añadidos a  
60 7.5 mg de acetato de teverelix® antagonista de LHRH, con la proporción molar TFA/Teverelix yendo de 1 a 3. Una suspensión lechosa fluida fue obtenida con proporciones molares de ≥1.6 mientras los geles fueron obtenidos a otras proporciones molares.

#### Ejemplo 5

65

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

5 Ejemplo 6

200 µL de 150 mM TFA fueron añadidos a aproximadamente 15 mg de acetato de teverelix® antagonista de LHRH (3 mols/mol) y una suspensión lechosa fluida fue obtenida después de la mezcla. La suspensión fue liofilizada durante la noche. 200 µL de agua o 5% de manitol fueron añadidos al liofilizado y la suspensión lechosa fluida fue obtenida después de la mezcla o reconstitución.

Ejemplo 7

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

20 Ejemplo 8

100 µL de 250 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fueron añadidos a 7.5 mg de acetato de teverelix® antagonista de LHRH (5 mols/mol) y una suspensión lechosa fluida fue obtenida después de varias horas. La suspensión está hecha de microcristales de unos 100 µm de longitud. Los microcristales pueden juntarse para formar estructuras similares a erizos de mar. La suspensión fue liofilizada durante la noche. 100 µL de agua o 5% manitol fueron añadidos al liofilizado y una suspensión lechosa fluida fue obtenida después de la mezcla y reconstitución.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para evitar la formación de gel de un antagonista de GnRH que comprende poner en contacto el antagonista de GnRH con un contra ión derivado de ácido trifluoroacético o de ácido sulfúrico en una cantidad y a una proporción molar suficiente para proporcionar una suspensión fluida acuosa microcristalina lechosa del antagonista de GnRH sin formación de un gel.
- 10 2. Una suspensión fluida acuosa microcristalina lechosa de antagonista de GnRH y un contra ión derivado de ácido trifluoroacético o de ácido sulfúrico en agua, donde el antagonista de péptido GnRH y el contra ión están presentes en cantidades y a una proporción molar suficiente para formar; al mezclar, la suspensión sin formación de un gel.
- 15 3. Un método de preparación de una formulación de liberación sostenida de un antagonista de GnRH que comprende el contacto del antagonista de GnRH con el contra ión derivado de ácido trifluoroacético o de ácido sulfúrico, donde el antagonista de GnRH y el contra ión están presentes en cantidades y a una proporción molar suficiente para formar, al mezclar, la suspensión sin formación de un gel.
- 20 El método según las reivindicaciones 1 ó 3 o la suspensión según la reivindicación 2 en el que el agonista de GnRH se selecciona del grupo de Azaline B, Abarelix, Antide, Ganirelix, Teverelix o FE200486.
- El método según las reivindicaciones 1 ó 3 o la suspensión según la reivindicación 2 en el que la sal de agonista de GnRH está suspendida en el medio acuoso a una concentración igual o superior a 25 mg/ml.
- 25 4. El método según las reivindicaciones 1 ó 3 o la suspensión según la reivindicación 2 en el que la suspensión acuosa contiene un agente isotónico.
5. El método o la suspensión según la reivindicación 6 en el que el agente isotónico es manitol.
- 30 6. El método según las reivindicaciones 1 ó 3 o la suspensión según la reivindicación 2 en el que la suspensión acuosa contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 en el que la suspensión acuosa es obtenida extemporáneamente a partir de una sal de péptido liofilizada.
- 35 8. La suspensión según la reivindicación 2 en la que los microcristales están en forma de agujas que tienen un tamaño de partícula de entre 5 y 150 µm.
9. Una composición liofilizada que comprende la suspensión secada según la reivindicación 2.
- 40 10. Un método de preparación de una composición secada según la reivindicación 11 que comprende un método según la reivindicación 1 seguido de una liofilización o secado por atomización para obtener la composición.
- 45 11. Un método de preparación de una suspensión acuosa fluida inyectable, lechosa, microcristalina de un péptido hidrófobo que comprende la reconstitución con agua o una solución buffer de la composición liofilizada según la reivindicación 11.

