

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 012**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 38/31** (2006.01)

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2011 PCT/EP2011/000069**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11085957**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2011 E 11701938 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2523653**

54 Título: **Proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas para la liberación sostenida de análogos de somatostatina**

30 Prioridad:

**13.01.2010 US 294644 P**

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

**27.07.2018**

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)  
65, Quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**MONTES, MARTIN;  
LOUGHMAN, THOMAS CIARAN;  
ROUME, CHANTAL y  
CHERIF-CHEIKH, ROLAND**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 677 012 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

Proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas para la liberación sostenida de análogos de somatostatina

5 La invención reivindicada se refiere a un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas para la liberación sostenida de análogos de somatostatina, y a las composiciones farmacéuticas preparadas según dicho proceso.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas para la liberación sostenida del análogo de somatostatina lanreótido.

10 Muchos tratamientos con péptidos requieren la administración continua o repetida al paciente a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. Debido a que las inyecciones repetidas provocan inconvenientes y molestias al paciente, las preparaciones de liberación sostenida son deseables, y han sido objeto de intentos de desarrollo.

Se conocen diversos procesos para la preparación de liberación sostenida de péptidos. Sin embargo, los procesos a menudo son relativamente complejos, y no pueden producir sistemáticamente el mismo producto.

15 La publicación de patente internacional WO 2004/030650 describe una preparación para la liberación sostenida de un antagonista de GnRH. En contraste con la presente solicitud es gozarelis [nombre DCI], un antagonista del factor de liberación de hormona luteinizante (LHRH), usado en pacientes que padecen hiperplasia prostática benigna (HPB), previamente conocido por su código de desarrollo D-63153. La publicación describe la reconstitución de un péptido liofilizado con una disolución de sal inorgánica de concentración baja a una concentración de 5 mg a 50 mg de péptido por mililitro. La administración de la preparación resultante se contempla hasta dos horas tras la reconstitución.

La patente de Estados Unidos 5.595.760 describe composiciones farmacéuticas sólidas y semi-sólidas destinadas a la liberación sostenida de péptidos, cuyas composiciones están compuestas por una sal de péptidos gelificable e hidrosoluble combinada opcionalmente con un excipiente monomérico adecuado. Estas composiciones gelifican tras la administración a un paciente, y permiten una liberación sostenida a lo largo de un periodo de al menos tres días.

25 La publicación de patente internacional WO 99/48517 describe una composición farmacéutica sólida o semi-sólida que comprende una sal de péptido gelificable e hidrosoluble. El proceso para la preparación de la composición implica dos etapas de liofilización, y no se describe la adición de un ácido para regular el pH final.

El solicitante ha descubierto que se puede emplear un proceso más simple que implica una única etapa de liofilización para producir las composiciones según la invención.

30 Un objetivo de la invención es proporcionar un proceso más simple para la preparación de composiciones inyectables para la liberación sostenida de análogos de somatostatina. Otro objetivo de la invención es producir composiciones que tengan sistemáticamente un pH dentro de un intervalo relativamente estrecho.

Un objetivo de la invención reivindicada, por lo tanto, es un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de liberación sostenida inyectable, que comprende las etapas de:

- 35
- combinar una sal de análogo de somatostatina gelificable y una disolución ácida acuosa;
  - liofilizar la mezcla resultante solamente una vez; y
  - hidratar el liofilizado;

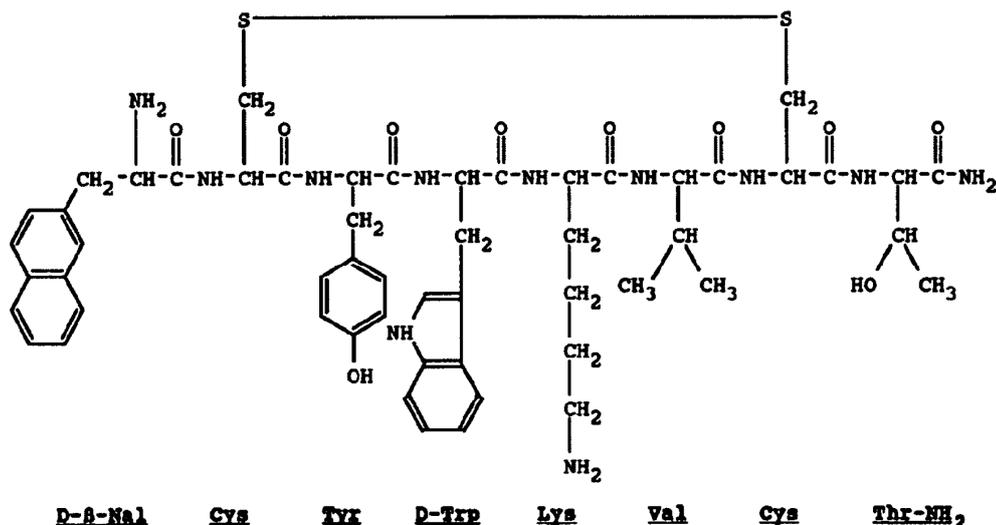
40 en el que el pH final de la composición oscila entre un pH 5,5 y 6,5, el análogo de somatostatina es lanreótido, y durante la etapa de liofilización, la temperatura de la mezcla se reduce inicialmente desde la temperatura ambiente hasta una temperatura entre 1 y 5°C, y después se mantiene constante durante al menos una hora, se reduce adicionalmente desde 1 a 5°C a una temperatura menor de -30°C a lo largo de hasta 15 minutos, y después se mantiene a una temperatura constante durante al menos 2 horas. A menos que se indique de otra manera, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y el alcance de las diversas expresiones usadas para describir la invención en la presente memoria.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa, en este contexto, bien tolerado fisiológicamente por un mamífero o un ser humano.

50 El término "gelificable" significa la capacidad de un compuesto de formar productos semi-sólidos, con una viscosidad adecuada para la administración parenteral, cuando se mezcla con agua pura, disoluciones acuosas que contienen un agente ácido o básico adecuado para ajustar el pH, u otros disolventes adecuados para la administración parenteral en seres humanos.

Se entiende que el análogo de somatostatina significa un derivado o análogo de somatostatina que es lanreótido

5 como se describe en la patente europea EP 215171, o un análogo de somatostatina tal como el descrito en la patente de Estados Unidos US 5.552.520. Las sales del lanreótido que se pueden usar para la invención son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de ácidos orgánicos, tales como las de los ácidos acético, láctico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, metanosulfónico o toluenosulfónico, o sales farmacéuticamente aceptables de ácidos inorgánicos, tales como las de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o fosfórico. En particular, es acetato de lanreótido. El análogo de somatostatina lanreótido, también conocido por el código de desarrollo BIM 23014, se comercializa en forma de acetato de lanreótido bajo la marca comercial SOMATULINE®. El acetato de lanreótido es un análogo octapeptídico cíclico sintético de la hormona natural somatostatina. El acetato de lanreótido se conoce químicamente como [cicloS-S]-3-(2-naftil)-D-alanil-L-cisteinil-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-valil-L-cisteinil-L-treoninamida, sal de acetato. Su peso molecular es 1096,34 (base) y su fórmula desarrollada es:



El análogo de somatostatina BIM 23244 es el compuesto DPhe-c(Cys-3I Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub> (C<sub>50</sub> H<sub>66</sub> I N<sub>11</sub> O<sub>10</sub> S<sub>2</sub>).

15 En una realización preferida, el análogo de somatostatina usado para la invención se selecciona del grupo que comprende lanreótido [BIM 23014]. El análogo de somatostatina es lanreótido.

En una realización preferida, el ácido es ácido acético.

En una realización preferida, el análogo de somatostatina es lanreótido y el ácido es ácido acético.

20 El ácido acético usado en una realización preferida de la invención puede estar en forma de ácido acético glacial, y puede tener una pureza del 95% al 99,7% o mayor, preferiblemente tiene una pureza del 95%, 98%, 99%, 99,7% o mayor, y más preferiblemente 99,7% o mayor. La etapa final del proceso inventivo posibilita la adición de ácido, según sea necesario, para producir composiciones de pH relativamente coherente. Por lo tanto, el agua usada para hidratar el liofilizado contiene preferiblemente ácido a una concentración adecuada para proporcionar el pH final requerido. Más preferiblemente, el agua usada para hidratar el liofilizado contiene preferiblemente ácido acético a una concentración adecuada para proporcionar el pH final requerido, y/o para hacer que el contenido de acetato anhidro de la composición farmacéutica sea del 9±2% en peso. Más preferiblemente, el agua usada para hidratar el liofilizado contiene preferiblemente ácido acético a una concentración adecuada para proporcionar el pH final requerido, y/o para hacer que el contenido de acetato anhidro de la composición farmacéutica sea del 9,7 ± 0,3% en peso.

30 Este aspecto de la invención tiene la ventaja de facilitar un mejor control sobre el pH, lo que proporciona composiciones de un pH final más coherente. La reducción de las desviaciones experimentales en el pH final es importante. El pH controla varios parámetros clave, que incluyen la solubilidad del IFA (ingrediente farmacéutico activo) en la composición farmacéutica. Por lo tanto, la viscosidad de la formulación también depende del pH y, por lo tanto, la fuerza necesaria para inyectar la composición y la solubilidad de la sustancia farmacológica en la composición farmacéutica. La reducción de la fuerza necesaria para inyectar la composición facilita el uso de agujas de jeringa de un diámetro más pequeño que mejoran la comodidad de uso. La solubilidad de la sustancia farmacológica controla la formación del depósito en el sitio de inyección. Una vez formado, el IFA (ingrediente farmacéutico activo) se libera lentamente desde el depósito mediante disolución y difusión pasiva hacia el tejido circundante.

40 En la etapa de liofilización, la temperatura de la mezcla durante la liofilización preferiblemente:

## ES 2 677 012 T3

- se reduce inicialmente desde la temperatura ambiente hasta  $2^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , y después se mantiene durante al menos una hora,
  - se reduce adicionalmente desde  $2 \pm 1^{\circ}\text{C}$  hasta  $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ , y después se mantiene constante durante al menos 2 horas;
- 5
- se incrementa inicialmente desde  $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$  hasta  $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$  y después se mantiene constante; y
  - se incrementa adicionalmente hasta  $35 \pm 5^{\circ}\text{C}$  y después se mantiene constante.

En una realización preferida adicional, la temperatura de la mezcla durante la etapa de liofilización, sucesivamente:

- etapa a: se reduce inicialmente desde la temperatura ambiente hasta  $2^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  y después se mantiene constante;
- 10
- etapa b: se reduce adicionalmente desde  $2 \pm 1^{\circ}\text{C}$  hasta  $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$  y después se mantiene constante;
  - etapa c: se incrementa inicialmente desde  $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$  hasta  $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$  y después se mantiene constante; y
  - etapa d: se incrementa adicionalmente hasta  $35 \pm 5^{\circ}\text{C}$  (etapa d) y después se mantiene constante.

Con respecto a la presión durante la liofilización, después de reducir la temperatura de la mezcla, la presión atmosférica se reduce preferiblemente hasta  $20 \pm 5 \mu\text{bar}$  y la presión atmosférica preferiblemente permanece constante a medida que se incrementa la temperatura de la mezcla.

15

Con respecto al tiempo, la duración del proceso de liofilización reivindicado es preferiblemente al menos 60 horas. De manera más específica, durante la etapa de liofilización, la temperatura de la mezcla preferiblemente:

- se reduce inicialmente a lo largo de hasta 30 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, y después se mantiene constante durante  $3 \pm 1$  horas;
- 20
- se reduce adicionalmente a lo largo de hasta 15 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, y después se mantiene constante durante  $3,5 \pm 1$  horas;
  - se incrementa inicialmente a lo largo de  $20 \pm 5$  horas, y después se mantiene constante durante al menos 40 horas; y
- 25
- se incrementa adicionalmente a lo largo de  $1 \pm 0,5$  horas, y después se mantiene constante durante al menos 16 horas;

De manera más específica, durante la etapa de liofilización, la temperatura de la mezcla preferiblemente:

- durante la etapa a: se reduce inicialmente a lo largo de hasta 30 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, y después se mantiene constante durante  $3 \pm 1$  horas;
- 30
- durante la etapa b: se reduce adicionalmente a lo largo de hasta 15 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, y después se mantiene constante durante  $3,5 \pm 1$  horas;
  - durante la etapa c: se incrementa inicialmente a lo largo de  $20 \pm 5$  horas, y después se mantiene constante durante al menos 40 horas; y
  - durante la etapa d: se incrementa adicionalmente a lo largo de  $1 \pm 0,5$  horas, y después se mantiene constante durante al menos 16 horas;

35 En otra realización preferida, se combinan  $25 \pm 2 \text{ g/l}$  de base de lanreótido y  $15 \pm 2\%$  en peso de ácido acético en la primera etapa.

En otra realización preferida, la composición comprende agua en una cantidad menor del 50% de la cantidad necesaria para disolver completamente la sal de lanreótido, y la proporción de agua se adapta para proporcionar a la composición una consistencia semi-sólida.

40 Preferiblemente, cuando sea posible, la cantidad de agua añadida será menor del 30%, y más preferiblemente menor del 10% de la cantidad necesaria para disolver completamente la sal de análogo de somatostatina. El pH final de la composición oscilará en un pH de 5,5 a 6,5. Más preferiblemente, oscilará en un pH de 5,8 a 6,4. Más preferiblemente, oscilará en un pH de 5,9 a 6,1.

45 Otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica preparada según el proceso descrito anteriormente.

La composición tiene preferiblemente un contenido de acetato anhidro del  $7,5 \pm 2,5\%$  en peso. Preferiblemente, la

composición tiene un contenido de acetato anhidro del  $9 \pm 2\%$ , y más preferiblemente, la composición tiene un contenido de acetato anhidro del  $9,7 \pm 0,3\%$  en peso. Más preferiblemente, la composición tiene un contenido de acetato anhidro del 9,1 al 10,5% en peso.

5 En una realización preferida, la composición es capaz de liberar el lanreótido a lo largo de un periodo de al menos 15 días. Preferiblemente, la composición es capaz de liberar el lanreótido a lo largo de un periodo de al menos 28 días. En una realización preferida, la composición es capaz de liberar el lanreótido a lo largo de un periodo de al menos 1 mes, y más preferiblemente aproximadamente 2 meses (56 días), y más preferiblemente 2 meses.

10 En otra realización preferida, la composición comprende del 15 al 35% en peso de base de lanreótido. En otra realización preferida, la composición comprende del 20 al 35% en peso de base de lanreótido. Preferiblemente, la composición comprende un  $25 \pm 5\%$  en peso de base de lanreótido. Más preferiblemente, la composición comprende un  $24,6 \pm 2,5\%$  en peso de base de lanreótido. Más preferiblemente, la composición comprende aproximadamente un 24,6% en peso de base de lanreótido.

15 La composición es adecuada preferiblemente para el uso tras el almacenamiento a entre 2 y 8°C durante más de 12 meses, preferiblemente durante más de 24 meses. La composición es adecuada preferiblemente para el uso tras el almacenamiento a 25°C durante 6 meses.

Como se describió anteriormente, la invención se refiere en un aspecto a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de liberación sostenida inyectable que comprende una sal de análogo de somatostatina gelificable y un ácido acuoso. El proceso reivindicado usado para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención implica una única liofilización.

20 Se ha descubierto que el pH de la composición tiene efecto tanto sobre su inyectabilidad como sobre su velocidad de liberación. La inyectabilidad se puede medir con respecto a la viscosidad (una viscosidad mayor da como resultado una disminución de la inyectabilidad), o con respecto al caudal (un caudal mayor da como resultado un incremento de la inyectabilidad). La velocidad de liberación se puede medir llevando a cabo ensayos de liberación *in vitro* para determinar el porcentaje del análogo de somatostatina liberado a lo largo del tiempo.

25 El estudio de la viscosidad, el caudal y la velocidad de liberación de una composición que contiene un análogo de somatostatina concreto posibilita determinar un intervalo de pH aceptable para ese análogo de somatostatina.

30 Como se mencionó previamente, el análogo de somatostatina es lanreótido, y el ácido acuoso es ácido acético acuoso. En esta realización, se ha descubierto que el pH de la composición es directamente proporcional a la concentración de ácido acético. Se deduce que la concentración óptima de ácido acético se puede calcular a partir del pH óptimo. El proceso reivindicado de la invención implica combinar la base de lanreótido y el ácido acético, liofilizar la mezcla resultante una vez, e hidratar el liofilizado.

Las condiciones detalladas en las que se puede llevar a cabo el proceso se exponen más adelante; sin embargo, las condiciones pueden variar, por ejemplo, cuando se emplean diferentes análogos de somatostatina.

35 La base de lanreótido y el ácido acético se combinan en una mezcla de pre-liofilización que se carga después en bandejas. En un aspecto preferido, las bandejas tienen un grosor de 1,5 o 2 mm y la profundidad de la disolución en las bandejas tiene un grosor de 1,2 mm o menos. Se debe controlar la profundidad de la disolución en las bandejas, ya que tiene influencia sobre la concentración de acetato final de la composición farmacéutica.

40 Antes de la liofilización, la concentración de la base de lanreótido es preferiblemente entre 20 y 30 g/l, más preferiblemente entre 23 y 27 g/l, y lo más preferiblemente 25 g/l, y la concentración de ácido acético es preferiblemente menor del 20%, más preferiblemente entre un 13 y 17%, y lo más preferiblemente del 15%.

45 La liofilización se puede llevar a cabo en condiciones convencionales conocidas para una persona experta en la técnica. El proceso de liofilización puede comenzar con el enfriamiento de la disolución en las bandejas hasta una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura a la que se congela la disolución, preferiblemente entre 1 y 5°C, o más preferiblemente 2°C. La temperatura puede permanecer constante después durante al menos una hora, preferiblemente entre 2 y 4 horas, o lo más preferiblemente 3 horas. Esta etapa de enfriamiento preliminar posibilita que la etapa de congelación posterior se dé más rápidamente, lo que, a su vez, asegura que la estructura del hielo congelado sea más homogénea.

50 Las bandejas del liofilizador se pueden enfriar después adicionalmente, preferiblemente a menos de -30°C, y lo más preferiblemente a  $-40 \pm 5^\circ\text{C}$ . Esta etapa de enfriamiento se debería completar tan rápidamente como sea posible, preferiblemente durante hasta 15 minutos, y más preferiblemente durante hasta 10 minutos o menos. El sólido resultante se mantiene preferiblemente a una temperatura constante durante al menos 2 horas, preferiblemente entre 2,5 y 4,5 horas, y lo más preferiblemente durante 3,5 horas. La mezcla se debe enfriar durante un tiempo suficiente, de forma que toda la mezcla se congele antes de la sublimación.

55 El proceso de sublimación puede comenzar con la aplicación de un vacío, preferiblemente entre 15 y 25  $\mu\text{bar}$ , o más preferiblemente a 20  $\mu\text{bar}$ . Después se puede incrementar inicialmente la temperatura de las bandejas,

preferiblemente a lo largo de al menos 10 horas, más preferiblemente entre 15 y 25 horas, y lo más preferiblemente 20 horas, preferiblemente a entre 20 y 30°C, más preferiblemente a 25°C. Después se puede mantener constante la temperatura de la disolución, preferiblemente durante al menos 20 horas, más preferiblemente durante al menos 40 horas. Esta etapa primaria de secado elimina la humedad sin absorber y el ácido acético.

5 Después se puede incrementar adicionalmente la temperatura de la mezcla, preferiblemente a lo largo de al menos 15 minutos, más preferiblemente entre 0,5 y 1,5 horas, lo más preferiblemente 1 hora, hasta una temperatura preferiblemente entre 30 y 40°C, más preferiblemente 35°C. Para completar la etapa de liofilización, la temperatura de la mezcla se puede mantener constante, preferiblemente durante al menos 10 horas, más preferiblemente al menos 16 horas. Esta etapa secundaria de secado elimina la humedad absorbida y el ácido acético.

10 El liofilizado resultante de este proceso preferido es acetato de lanreótido que tiene un contenido de acetato anhidro de menos del 10% en peso, y preferiblemente menos del 9,6%.

La etapa final del proceso implica hidratar el liofilizado con agua, preferiblemente agua para inyección.

15 Se puede emplear un equipo que consiste en dos jeringas (cilindros) conectados por medio de una válvula de tres vías para mezclar el agua para inyección opcionalmente acidificada y el acetato de lanreótido. Con respecto al dispositivo, una persona experta en la técnica también puede consultar de manera útil la publicación de patente internacional WO 96/07398. Si se emplea tal equipo, se aplica un vacío por medio de la válvula de tres vías a la jeringa (cilindro) que contiene el liofilizado en polvo de acetato de lanreótido para reducir el contenido de aire en el polvo. El agua del segundo cilindro se puede introducir después en la jeringa (cilindro) que contiene el acetato de lanreótido, a través de la válvula de tres vías. El acetato de lanreótido puede experimentar después una hidratación estática, preferiblemente durante al menos dos horas. Para homogeneizar la dispersión resultante, el contenido de la jeringa (cilindro) se hace pasar a través de la válvula hacia la otra jeringa (cilindro), y este proceso se puede repetir con el movimiento recíproco de los dos pistones asistido por un mezclador eléctrico. La fuerza usada para presionar cada pistón se puede incrementar durante el proceso de mezcla, a medida que la disolución se hace más saturada.

20 Como se mencionó previamente, si el pH del liofilizado está por encima del pH seleccionado, se puede añadir ácido al agua para inyección antes de la hidratación, en una cantidad adecuada para proporcionar el pH requerido en la composición farmacéutica. El ácido usado para este fin es preferiblemente ácido acético.

25 Un aspecto importante de la invención es la selección del pH objetivo más adecuado para la composición. Los experimentos han demostrado que el pH está asociado directamente a la concentración de ácido acético, y que estos factores relacionados influyen tanto en la inyectabilidad como en la solubilidad de la sustancia farmacológica en la composición farmacéutica. Con respecto a la inyectabilidad, un incremento del pH conduce a una disminución del caudal y un incremento de la fuerza de inyección de la jeringa (FIJ), las cuales dan como resultado una inyectabilidad disminuida. Con respecto a la velocidad de liberación, la concentración de acetato de lanreótido (y consecuentemente el pH) influye en la solubilidad de la sustancia farmacológica de la composición. La solubilidad de la sustancia farmacológica controla la formación del depósito en el sitio de inyección. Un incremento del pH conduce a una formación más rápida del depósito, y por lo tanto a un mejor control del efecto de liberación rápida en el perfil farmacocinético. Además, el efecto del pH sobre la solubilidad de la sustancia activa tiene impacto sobre el ensayo de liberación *in vitro* desarrollado para el control de calidad rutinario del producto farmacológico. Un incremento del pH conduce a una disminución del perfil de liberación de la composición.

30 Se deduce que para producir una composición que sea fácil de inyectar y que libere el ingrediente activo a lo largo de un periodo prolongado de tiempo, se debe seleccionar un pH que proporcione un compromiso adecuado entre los factores competitivos de la inyectabilidad y la velocidad de liberación.

35 En la realización en la que el análogo de somatostatina es lanreótido y el ácido es ácido acético, los experimentos han determinado que el intervalo de pH más adecuado es de 5,8 a 6,4, que corresponde a un contenido de acetato anhidro de la composición farmacéutica del 9,1 al 10,5% en peso. El agua se puede acidificar convenientemente de la manera descrita anteriormente si la concentración de acetato en el liofilizado sólido fuera tal que el pH de la composición farmacéutica estuviera de otra manera por encima del intervalo de pH aceptable. La adición de ácido acético al agua posibilita que el contenido de acetato anhidro se incremente hasta la concentración seleccionada como objetivo.

40 La proporción del análogo de somatostatina en las composiciones según la invención se determinará mediante el tiempo de liberación que se desea conseguir, pero no puede superar un valor máximo que corresponde a la concentración limitante a la que se puede inyectar la composición sólida o semi-sólida con una jeringa equipada con una aguja de un diámetro habitual.

45 Preferiblemente, las composiciones de la invención comprenden del 18,3 al 42,7% en peso de acetato de lanreótido. Preferiblemente, las composiciones de la invención basadas en acetato de lanreótido comprenderán del 25 al 35%, preferiblemente del 25 al 30%, que corresponden del 20,5 al 24,6% en peso de lanreótido puro. En una realización preferida, las composiciones de la invención comprenderán un  $30 \pm 3\%$  en peso de acetato de lanreótido, que corresponde a un  $24,6 \pm 2,5\%$  en peso de base de lanreótido.

5 Un intervalo del 25 al 35% en peso de acetato de lanreótido en la composición corresponde a un intervalo del 20,5 al 28,7% en peso de base de lanreótido puro en la composición. Un intervalo del 24,4 al 42,7% en peso de acetato de lanreótido en la composición corresponde a un intervalo del 20 al 35% en peso de base de lanreótido puro en la composición. Un intervalo del 24,4 al 36,6% en peso de acetato de lanreótido en la composición corresponde a un intervalo del 20 al 30% en peso de base de lanreótido puro en la composición.

10 Las composiciones semi-sólidas según la invención son para el uso en el campo farmacéutico. Las composiciones según la invención se pueden administrar a un paciente, por ejemplo, por medio de una inyección mediante el uso de un dispositivo tal como los descritos en la patente de Estados Unidos 6.953.447. Las composiciones según la invención se pueden inyectar fácilmente con agujas de aproximadamente 1,4 o 1,2 mm de diámetro externo, que corresponden a un diámetro interno de alrededor de 1 mm.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un especialista habitual en el campo al que pertenece esta invención.

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar los procedimientos anteriores, y no se deben considerar limitantes del alcance de la invención.

### Parte experimental

Las etapas generales empleadas en los ejemplos se exponen más adelante. No todas las etapas se emplearon en todos los ejemplos. Las etapas generales van seguidas de información detallada en cada uno de los ejemplos.

### Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 es una representación de la fuerza de inyección de jeringa (FIJ) (en Newtons) frente al pH para las composiciones preparadas mediante un proceso según la invención, que incluye una única liofilización (se representa mediante círculos oscuros) y las composiciones preparadas mediante un proceso que incluye dos liofilizaciones (se representa mediante cuadrados oscuros).

25 La Figura 2 es una representación del caudal (microlitros por minuto) frente al pH para las composiciones preparadas mediante un proceso según la invención, que incluye una única liofilización (se representa mediante círculos oscuros) y las composiciones preparadas mediante un proceso que incluye dos liofilizaciones (se representa mediante cuadrados oscuros).

30 La Figura 3 es una representación que muestra el porcentaje de acetato de lanreótido liberado después de 2,75 horas frente al pH durante un ensayo *in vitro* de composiciones preparadas mediante un proceso según la invención que incluye una única liofilización (se representa mediante círculos oscuros) y composiciones preparadas mediante un proceso que incluye dos liofilizaciones (se representa mediante cuadrados oscuros).

35 La Figura 4 es una representación que muestra el porcentaje de acetato de lanreótido liberado después de 9,25 horas frente al pH durante un ensayo *in vitro* de composiciones preparadas mediante un proceso según la invención que incluye una única liofilización (se representa mediante círculos oscuros) y composiciones preparadas mediante un proceso que incluye dos liofilizaciones (se representa mediante cuadrados oscuros).

La Figura 5 es una representación que muestra el porcentaje de acetato de lanreótido liberado después de 24,25 horas frente al pH durante un ensayo *in vitro* de composiciones preparadas mediante un proceso según la invención que incluye una única liofilización (se representa mediante círculos oscuros) y composiciones preparadas mediante un proceso que incluye dos liofilizaciones (se representa mediante cuadrados oscuros).

40 La Figura 6 es una representación que muestra la relación entre el contenido de acetato (nivel de AcOH) y el pH de la composición. Los datos de pH se representan en función del contenido de acetato en % (p/p) de la sustancia activa.

Combinación de acetato de lanreótido y ácido acético acuoso, seguido de la primera liofilización

45 Se preparó una mezcla de pre-liofilización ajustando la concentración de Lanreótido puro [BIM 23014] a  $25 \pm 2$  g/l en una disolución acuosa del 15% de ácido acético. La mezcla se cargó en una bandeja metálica y se colocó en un liofilizador cuyas bandejas se enfriaron desde la temperatura ambiente hasta 2°C a lo largo de 10 minutos, y después se mantuvieron a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla enfriada se congeló después a -40°C a lo largo de 10 minutos, y después se mantuvo a esta temperatura durante 2,75 horas.

50 Para llevar a cabo la liofilización, se aplicó un vacío de 20  $\mu$ bar y se mantuvo mientras las bandejas del liofilizador se calentaron desde -40°C hasta 25°C a lo largo de 20 horas, se mantuvieron a esta temperatura durante otras 63,3 horas, y se calentaron adicionalmente a 35°C durante 23 horas.

Acidificación opcional

Se acidificó agua para inyección con ácido acético glacial.

Hidratación del liofilizado

5 El polvo de liofilizado de acetato de lanreótido se combinó con agua para inyección acidificada a una concentración especificada de lanreótido puro mediante el uso de las siguientes etapas. El acetato de lanreótido y el agua se pesaron y se colocaron en dos cilindros diferentes, equipados con pistones y conectados entre sí por medio de una válvula de tres vías. Antes de la hidratación, se aplicó un vacío de entre 100 y 600  $\mu$ bar en el cilindro que contenía el polvo de acetato de lanreótido a través de la válvula de tres vías. El agua se introdujo después en el cilindro que contenía el acetato de lanreótido, de nuevo a través de la válvula de tres vías. El acetato de lanreótido se sometió después a hidratación estática durante al menos dos horas. La dispersión se homogeneizó después haciendo pasar el contenido de un lado a otro entre los dos cilindros a través de la válvula de tres vías, mediante el uso de los pistones. El proceso produjo un gel supersaturado de acetato de lanreótido.

Sumario de los Ejemplos 1 a 9

En la Tabla 1, a continuación, aparece un resumen de las condiciones específicas de cada ejemplo.

15

Tabla 1

Ejemplo nº	Lote	AcOH (% p/p)			Lanreótido (% p/p)	pH
		IFA	Añadido	Total		
1	04K TS 2202	9,9	0,0	9,9	24,83	6,01
2	DS 361/022	9,5	0,0	9,5	24,82	6,25
3	04K TS 2205	9,2	0,0	9,2	24,75	6,41
4	04K TS 2204	8,2	0,0	8,2	24,70	6,86
5	04K TS 2204	8,2	0,5	8,7	24,73	6,61
6	04K TS 2204	8,2	2,5	10,7	24,60	5,78
7	FFD 04K TS 2205	7,5	1,2	8,7	24,88	6,51
8	N006.21 00006	9,7	1,3	11,0	24,88	5,73
9	FFD 04K TS 2205	7,5	0,0	7,5	24,87	6,95

20

Se presentan tres columnas bajo el encabezamiento "AcOH", cada una de las cuales se refiere al porcentaje en peso de ácido acético. La columna "IFA" identifica la cantidad de ácido acético en el liofilizado (también denominado ingrediente principal activo), antes de la hidratación. La columna "Añadido" identifica la cantidad añadida de ácido acético, si se añadió, al agua usada en el proceso de hidratación. Un cero en la columna IFA indica que no se empleó la etapa de acidificación opcional. La columna Total proporciona la cantidad total de ácido acético presente en la composición, constituida por la suma de las columnas IFA y Añadido.

La columna Lanreótido proporciona el porcentaje en peso del péptido lanreótido en la composición acabada. La columna pH proporciona el valor de pH de la composición acabada.

25

Los ejemplos 1-6 corresponden a composiciones preparadas mediante un proceso según la presente invención, y que incluyen una única liofilización; los ejemplos 7-9 corresponden a composiciones preparadas mediante un proceso que incluye dos liofilizaciones según el proceso descrito en la solicitud PCT WO 99/48517.

Características de las composiciones preparadas en los Ejemplos 1 a 9

Las propiedades de las composiciones preparadas según los Ejemplos 1 a 9 se exponen en la Tabla 2, a continuación, y se representan gráficamente en las Figuras 1 a 6.

30

Tabla 2

Ejemplo nº	FIJ, Media (N)	Caudal, Media ( $\mu$ l/min)	EIV rutinario, Media (% liberado)		
			Q(2,75 h)	Q(9,25 h)	Q(24,25 h)
1	18,9	96,8	18,7	53,3	92,5
2	21,4	83,0	17,5	51,2	91,6

Ejemplo nº	FIJ, Media (N)	Caudal, Media (µl/min)	EIV rutinario, Media (% liberado)		
			Q(2,75 h)	Q(9,25 h)	Q(24,25 h)
3	21,8	83,5	17,3	48,8	89,4
4	30,3	9,9	15,8	46,0	87,1
5	25,4	34,0	18,4	52,1	92,0
6	17,2	144,8	19,5	54,7	94,7
7	24,4	56,1	17,0	48,2	88,3
8	17,3	136,9	20,7	57,6	95,2
9	26,7	1,0	15,7	45,5	84,5

Se midió la inyectabilidad de las composiciones desde el punto de vista tanto de la fuerza necesaria para descargar la jeringa (fuerza de inyección de jeringa o FIJ) como de la viscosidad de las composiciones, medidas desde el punto de vista del caudal.

5 El método del caudal se desarrolló basándose en los principios de la referencia NF EN ISO 1133: "*Determinación del índice de fluidez de materiales termoplásticos, en masa (MFR) y en volumen (MVR)*". En esta técnica, se determina indirectamente la viscosidad de la disolución, en condiciones de temperatura controlada, midiendo el flujo a lo largo de una jeringa de ensayo de acero inoxidable estandarizada mientras se aplica una presión constante. El flujo del gel supersaturado a través de la jeringa (que es proporcional a la viscosidad) se mide y se expresa como un caudal (µl/min).

10 El ensayo de la fuerza de inyección de jeringa (FIJ) se desarrolló para determinar la fuerza máxima necesaria para descargar, a una velocidad de desplazamiento constante (200 mm/min), la formulación contenida en la jeringa del producto farmacológico acabado mantenida en posición vertical.

15 La liberación del ingrediente activo se midió mediante el uso de un ensayo *in vitro* (EIV), en el que se midió el porcentaje del componente activo liberado (Q) después de 2,75 h, 9,25 h y 24,25 h. El ensayo de liberación *in vitro* fue objeto de un desarrollo específico teniendo en cuenta las características especiales de la formulación, para la cual no fue aplicable ninguno de los aparatos de disolución *in vitro* convencionales. Como resultado, se desarrolló un pequeño dispositivo para albergar el producto farmacológico para retener la formulación en una membrana de diálisis. El perfil de disolución *in vitro* se obtiene en solución salina mediante el uso del aparato de disolución de la farmacopea (cesta), como se describe en el ensayo de la USP <711> Disolución, aparato 1, y en la monografía de la Farm. Eur. 2.9.3.

20 En la Figura 1, la fuerza de inyección de jeringa (FIJ) se representa frente al pH. El gráfico demuestra que, a medida que el pH se incrementa, la FIJ también se incrementa, y el grado del incremento de FIJ no depende de si se empleó el proceso de liofilización simple o el proceso de liofilización doble.

25 En la Figura 2, se representa el caudal frente al pH. El caudal es inversamente proporcional al pH ya que, a medida que se incrementa el pH, disminuye el caudal. Como con la concentración de ácido acético y la FIJ, el parámetro de caudal no se vio influido si se empleó el proceso de liofilización simple o el proceso de liofilización doble.

30 En las Figuras 3, 4 y 5, la proporción del ingrediente activo liberado se representa frente al pH durante un ensayo *in vitro* de las composiciones, medidas después de 2,75 horas, 9,25 horas y 24,25 horas, respectivamente. Los gráficos demuestran que la velocidad de liberación disminuye con el pH creciente cuando la concentración se mantiene constante.

Ejemplo 10: Procedimiento preferido para la preparación de composiciones según la invención

35 Se preparó una mezcla de pre-liofilización disolviendo 25 g/l de lanreótido puro [BIM-23014] en una disolución acuosa del 15% de ácido acético. La mezcla se cargó en una bandeja metálica hueca y se enfrió desde la temperatura ambiente hasta 2°C a lo largo de 10 minutos, y después se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla enfriada se congeló después a -40°C a lo largo de 10 minutos, y después se mantuvo a esta temperatura durante 2,75 horas. Se aplicó un vacío de 20 µbar y se mantuvo mientras la mezcla se calentó desde -40°C hasta 25°C a lo largo de 20 horas, y se calentó adicionalmente hasta 35°C durante 16,75 horas.

40 El agua para inyección se acidificó con ácido acético glacial suficiente para proporcionar un contenido de acetato anhidro final del 9,6% al 10%. El agua acidificada y el acetato de lanreótido se combinaron después hasta una concentración del 24,6% de lanreótido puro y del 9,6% al 10% de acetato anhidro como sigue: el acetato de lanreótido y el agua se pesaron y se colocaron en dos cilindros diferentes, equipados con pistones y conectados entre sí por medio de una válvula de tres vías. Antes de la hidratación, se aplicó un vacío de entre 100 y 600 µbar en el cilindro que contenía el polvo de acetato de lanreótido a través de la válvula de tres vías. El agua se introdujo

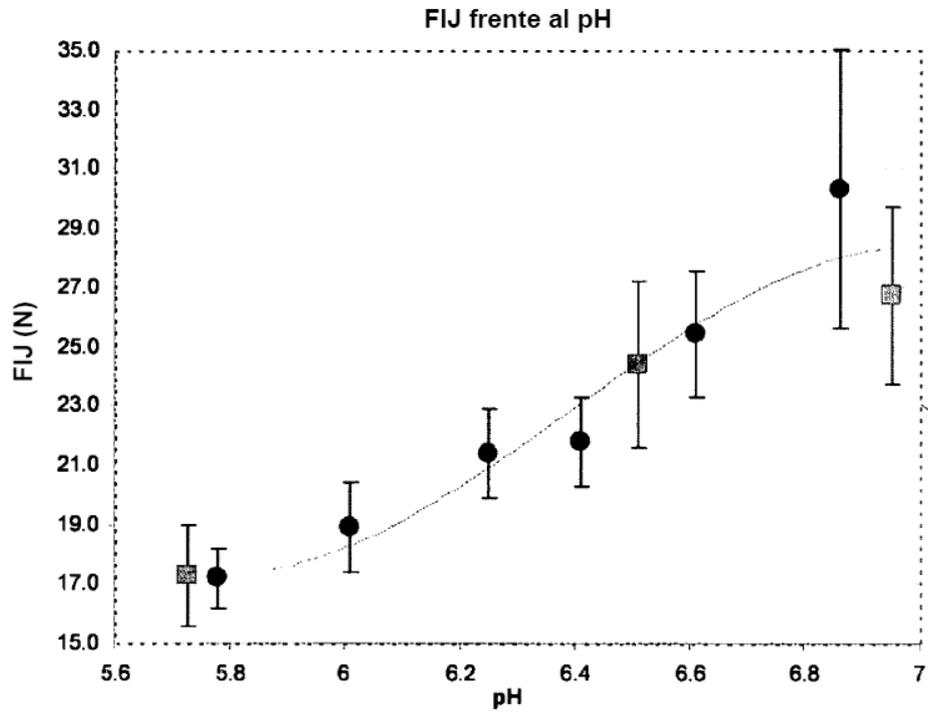
después en el cilindro que contenía el acetato de lanreótido, de nuevo a través de la válvula de tres vías. El acetato de lanreótido se sometió después a hidratación estática durante al menos dos horas. La dispersión se homogeneizó después haciendo pasar el contenido de un lado a otro entre los dos cilindros, mediante el uso de los pistones. El proceso produjo un gel supersaturado de acetato de lanreótido de pH 6,2.

**REIVINDICACIONES**

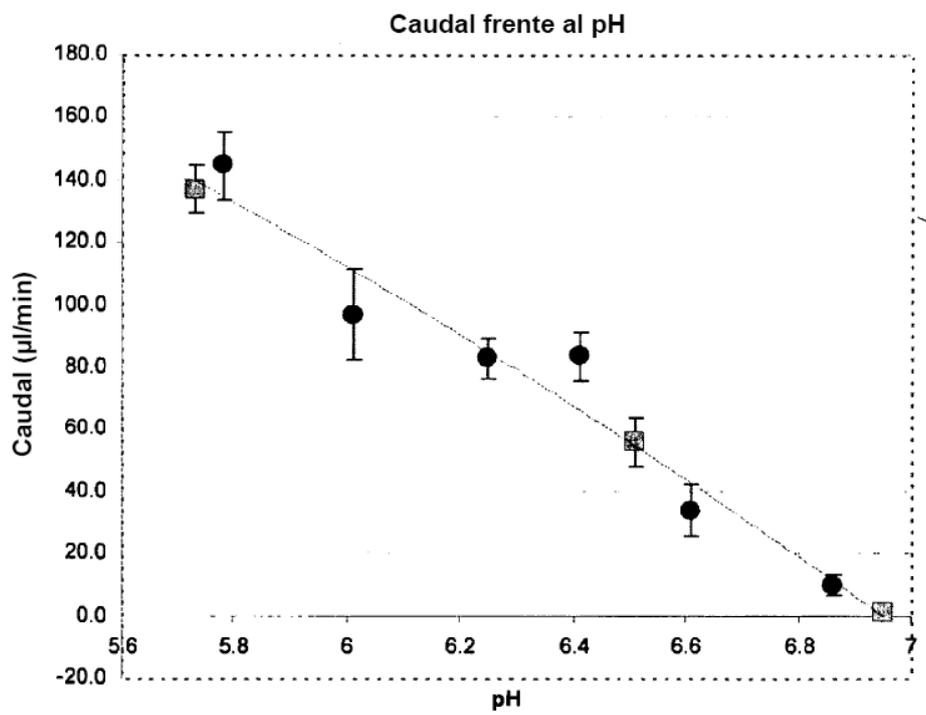
1. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de liberación sostenida inyectable, que comprende las etapas de:
    - combinar una sal de análogo de somatostatina gelificable y una disolución ácida acuosa;
  - 5 • liofilizar la mezcla resultante solamente una vez; y
  - hidratar el liofilizado;
- en el que el pH final de la composición oscila de pH 5,5 a 6,5, el análogo de somatostatina es lanreótido, y durante la etapa de liofilización, la temperatura de la mezcla
- 10 • se reduce inicialmente desde la temperatura ambiente hasta una temperatura entre 1 y 5°C, y después se mantiene constante durante al menos una hora,
  - se reduce adicionalmente desde 1 a 5°C hasta una temperatura menor de -30°C a lo largo de hasta 15 minutos, y después se mantiene a una temperatura constante durante al menos 2 horas.
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el ácido es ácido acético.
  3. El proceso de la reivindicación 1, en el que el pH final de la composición oscila de 5,8 a 6,4.
  - 15 4. El proceso de la reivindicación 1, en el que la disolución ácida acuosa contiene ácido acético a una concentración adecuada para proporcionar el pH final requerido.
  5. El proceso de la reivindicación 1, en el que la disolución ácida acuosa usada para hidratar el liofilizado contiene ácido acético a una concentración adecuada para proporcionar un contenido de acetato anhidro del 9,1 al 10,5% en peso.
  - 20 6. El proceso de la reivindicación 1, en el que se combinan  $25 \pm 2$  g/l de lanreótido y  $15 \pm 2\%$  en peso de ácido acético en la primera etapa.
  7. El proceso de la reivindicación 1, en el que, durante la etapa de liofilización, la temperatura de la mezcla:
    - se reduce inicialmente desde la temperatura ambiente hasta  $2^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$  y después se mantiene constante;
    - se reduce adicionalmente desde  $2 \pm 1^\circ\text{C}$  hasta  $-40 \pm 5^\circ\text{C}$  y después se mantiene constante;
    - 25 • se incrementa inicialmente desde  $-40 \pm 5^\circ\text{C}$  hasta  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  y después se mantiene constante; y
    - se incrementa adicionalmente hasta  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  y después se mantiene constante.
  8. El proceso de la reivindicación 6, en el que la duración de la etapa de liofilización es de al menos 40 horas, más preferiblemente al menos 60 horas.
  9. El proceso de la reivindicación 6, en el que, durante la etapa de liofilización, la temperatura de la mezcla:
    - 30 • se reduce inicialmente a lo largo de hasta 30 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, y después se mantiene constante durante  $3 \pm 1$  horas;
    - se reduce adicionalmente a lo largo de hasta 15 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, y después se mantiene constante durante  $3,5 \pm 1$  horas;
    - se incrementa inicialmente a lo largo de  $20 \pm 5$  horas, y después se mantiene constante durante al menos 40 horas; y
    - 35 • se incrementa adicionalmente a lo largo de  $1 \pm 0,5$  horas, y después se mantiene constante durante al menos 16 horas;
  10. El proceso de la reivindicación 6, en el que, después de disminuir la temperatura de la mezcla, la presión atmosférica se reduce hasta  $20 \pm 5$   $\mu\text{bar}$ , y la presión atmosférica permanece constante a medida que se incrementa la temperatura de la mezcla.
  - 40 11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la cantidad de agua en la que se disuelve el liofilizado es menor del 50%, preferiblemente menor del 30%, más preferiblemente menor del 10%, de la cantidad necesaria para disolver completamente la sal de lanreótido, y se adapta para proporcionar a la composición una consistencia semi-sólida.
  - 45 12. El proceso según las reivindicaciones 1-11, en el que la composición farmacéutica de liberación sostenida es

capaz de liberar el lanreótido in vivo a lo largo de un periodo de al menos 15 días, preferiblemente 1 mes, y más preferiblemente 2 meses.

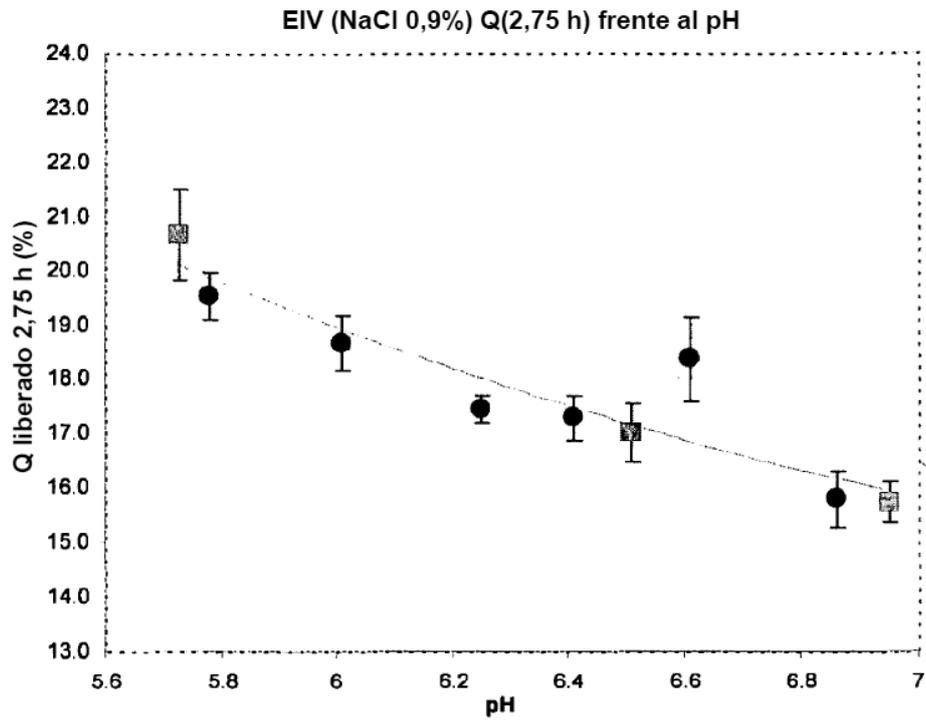
- 5 13. El proceso según las reivindicaciones 1-12, en el que la composición farmacéutica de liberación sostenida comprende entre un 15 y 35% en peso, preferiblemente un  $25 \pm 5\%$  en peso, y más preferiblemente aproximadamente un  $24,6 \pm 2,5\%$  en peso, de base de lanreótido.
14. El proceso según las reivindicaciones 1-13, en el que la composición farmacéutica de liberación sostenida es adecuada para el uso tras el almacenamiento entre 2 y 8°C durante más de 12 meses, preferiblemente durante más de 24 meses.
15. El proceso de la reivindicación 1, en el que se usa agua para hidratar el liofilizado.
- 10 16. El proceso de la reivindicación 15, en el que el agua usada para hidratar el liofilizado contiene además ácido.
17. El proceso de la reivindicación 16, en el que el agua usada para hidratar el liofilizado contiene además ácido acético a una concentración adecuada para proporcionar un contenido de acetato anhidro del  $9 \pm 2\%$  en peso de la composición.
- 15 18. El proceso de la reivindicación 16, en el que el agua usada para hidratar el liofilizado contiene además ácido acético a una concentración adecuada para proporcionar un contenido de acetato anhidro del  $9,7 \pm 0,3\%$  en peso de la composición.



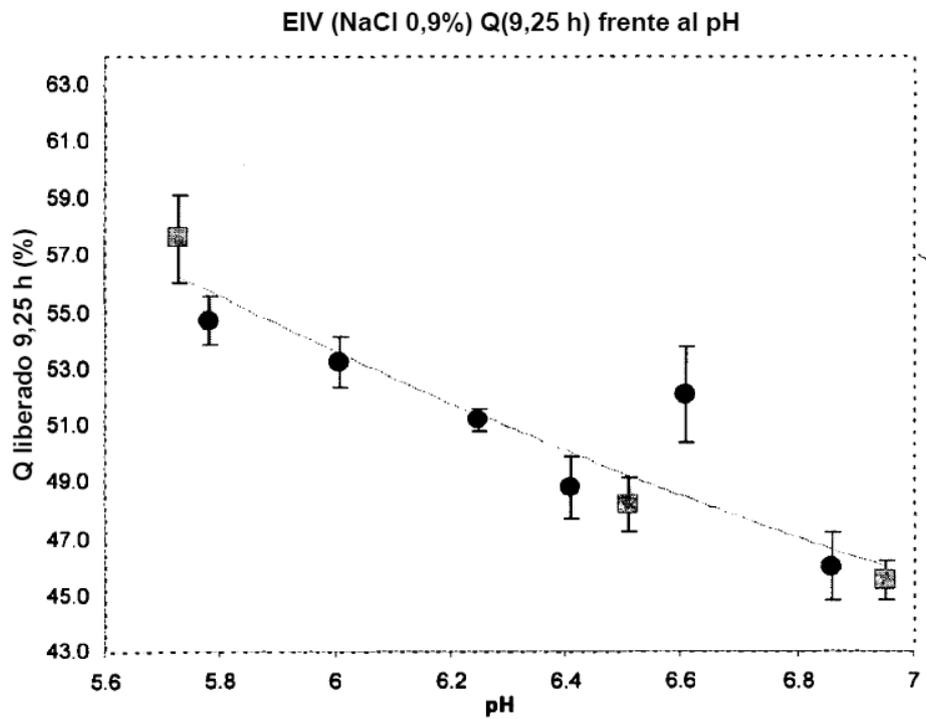
**Fig. 1**



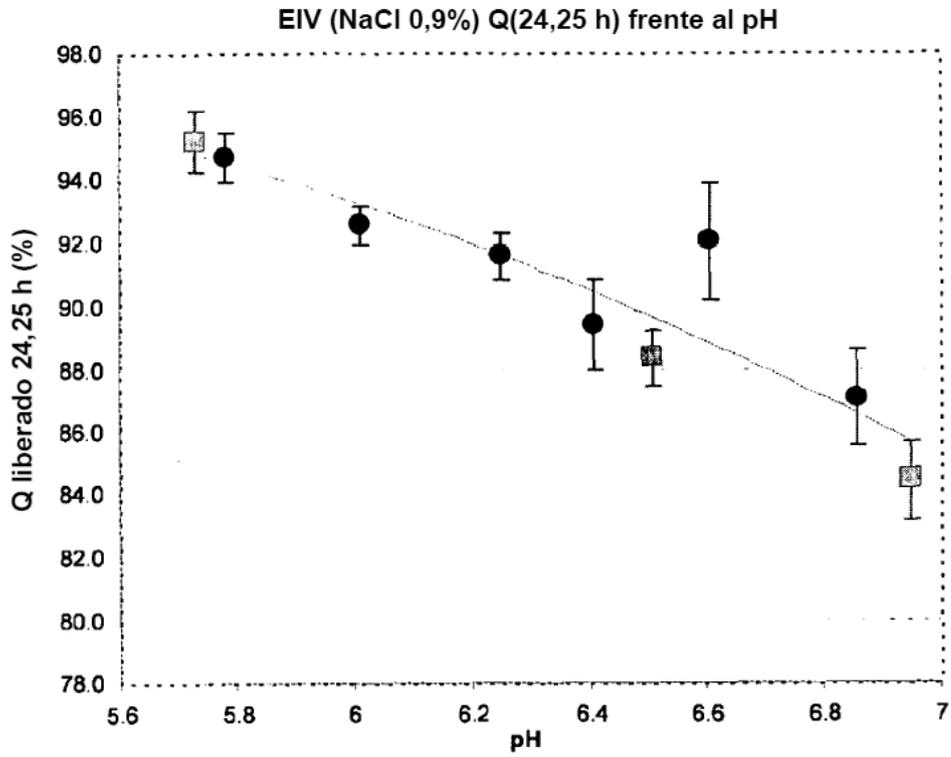
**Fig. 2**



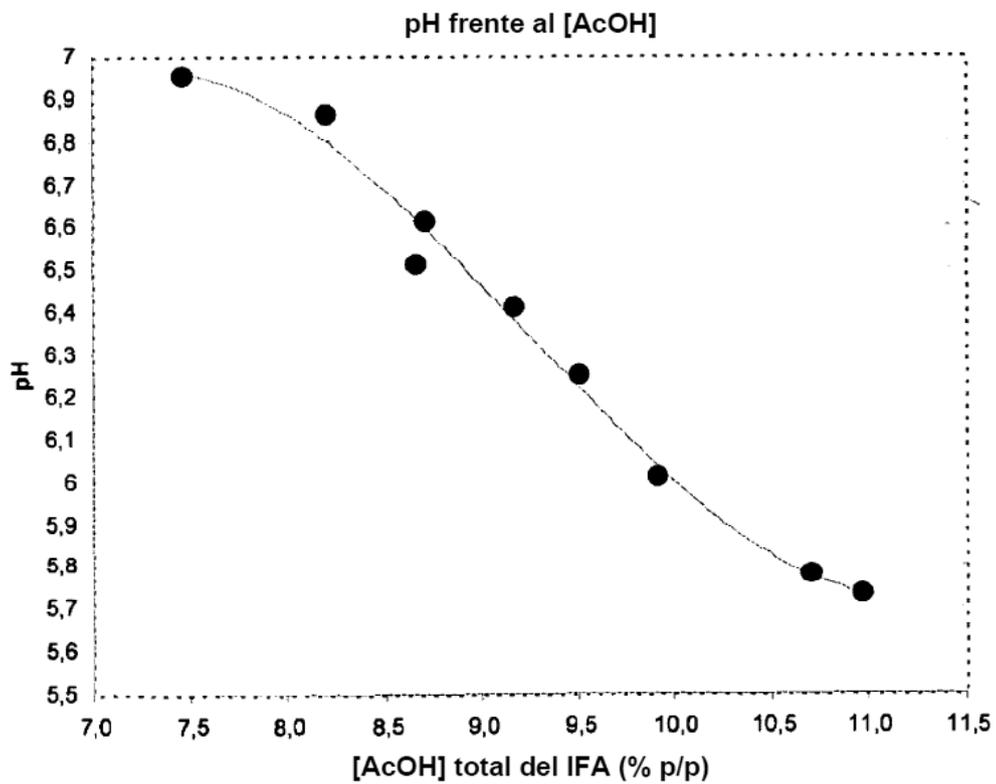
**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**



**Fig.6**