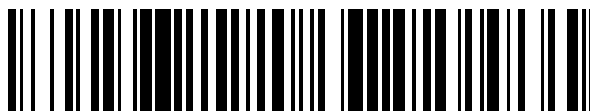


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 655**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/33 (2006.01)

A61K 38/35 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2012** **PCT/IB2012/001588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012** **WO12172433**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2012** **E 12758603 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019** **EP 2720684**

54 Título: **Composición de liberación sostenida que contiene péptidos como ingrediente activo**

30 Prioridad:

14.06.2011 EP 11290270

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RICHARD, JOËL;
LAREDJ, FAÏZA;
BARONNET, MARIE-MADELEINE;
NOURRISSON, DIDIER;
HARNETT, JEREMIAH;
HACHER, BÉATRICE;
MONDOLY, NATHALIE y
BERTOCCHI, LAURENT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 718 655 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 de liberación sostenida que contiene péptidos como ingrediente activo

La presente invención se refiere a una composición de fármaco de liberación sostenida que consiste esencialmente en micropartículas de un polímero soluble en agua biocompatible y un péptido como sustancia activa, en particular un péptido como ligando del receptor de melanocortina. La presente invención se refiere también a una formulación inyectable que comprende la composición de fármaco de liberación sostenida suspendida en un medio inyectable.

Las melanocortinas son una familia de péptidos reguladores que se forman mediante el procesamiento postraducciona de la pro-hormona pro-opiomelanocortina. Se han encontrado melanocortinas en una amplia variedad de tejidos humanos normales incluyendo el cerebro, las glándulas suprarrenales, la piel, los testículos, el bazo, los riñones, los ovarios, los pulmones, la tiroides, el hígado, el colon, el intestino delgado y el páncreas. Se ha demostrado que los péptidos de melanocortina muestran una amplia variedad de actividades fisiológicas, incluyendo el control del comportamiento y la memoria, que afectan a las propiedades neurotróficas y antipiréticas, así como a la modulación del sistema inmunitario, el control del sistema cardiovascular, la analgesia, la termorregulación y la liberación de otros agentes neurohumorales que incluyen prolactina, hormona luteinizante y aminas biogénicas. Hasta la fecha se han caracterizado cinco receptores de melanocortina (MC-R): el receptor específico de melanocitos (MC1-R), el receptor de ACTH específico de la corteza suprarrenal (MC2-R), el receptor de melanocortina-3 (MC3-R), de melanocortina-4 (MC4-R) y de melanocortina-5 (MC5-R). Ha habido un gran interés en los receptores de melanocortina (MC-R) como dianas para el diseño de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de los trastornos del peso corporal, tales como la obesidad y la caquexia. Tanto la evidencia genética como la farmacológica apuntan hacia los receptores centrales de MC4-R como diana principal. El progreso actual con los agonistas y antagonistas selectivos de receptores evidencia el potencial terapéutico de la activación del receptor de melanocortina, concretamente MC4-R. Debido a este potencial terapéutico, existe la necesidad de nuevas formulaciones para este tipo de compuestos, en particular la necesidad de formulaciones inyectables.

La inyección parenteral de un ingrediente farmacéutico activo soluble en solución salina conduce clásicamente a un alto valor de la concentración pico del fármaco en plasma (C_{max}) y a una alta tasa de variación inicial de la concentración plasmática del fármaco que da como resultado un corto espacio de tiempo (T_{max}) para alcanzar la concentración máxima C_{max} , es decir, el efecto de ráfaga. Estas dos características del perfil farmacocinético (PK) pueden inducir efectos secundarios, que pueden poner en peligro el desarrollo y el uso del fármaco.

La composición de acuerdo con la presente invención pretende reducir estos inconvenientes y permitir una liberación sostenida del ingrediente activo durante al menos 3 horas.

De acuerdo con la invención, la composición de fármaco de liberación sostenida consiste esencialmente en micropartículas de un péptido como sustancia activa y un polímero soluble en agua biocompatible.

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención en la presente memoria.

A menos que se establezca lo contrario, todos los porcentajes mencionados en la presente invención son porcentajes en peso (p/p).

El término "micropartículas" significa partículas con un tamaño entre 1 y 100 μm .

El término "polímero" significa un polímero o copolímero o una mezcla de los mismos. El término "biopolímero" significa una sustancia polimérica formada en un sistema biológico.

El término "biocompatible" significa biológicamente compatible al no producir una respuesta tóxica, perjudicial o inmunológica en tejidos vivos, sistemas biológicos o funciones biológicas.

El término "biodegradable" significa que puede ser descompuesto por agentes biológicos, microorganismos biológicos o cuando se coloca en fluidos biológicos.

Péptido significa un péptido que contiene hasta 50 aminoácidos y/o con un peso molecular de hasta aproximadamente 6.000 Da (6.000 ± 200 Da).

Liberación sostenida significa una liberación de fármaco que puede ocurrir durante al menos 2 horas.

Se entiende que el término polisacárido de "alto peso molecular" significa que el polisacárido utilizado en la composición de acuerdo con la presente invención tiene un peso molecular (P_m) superior a 1.000 kDa.

Una composición de fármaco de liberación sostenida consiste esencialmente en micropartículas de un péptido como sustancia activa y un polímero soluble en agua biocompatible. Según la presente invención, el término "esencialmente" significa que el porcentaje (en peso) del péptido como ingrediente activo y del polímero soluble en agua biocompatible es al menos 90% de la composición total de las micropartículas.

El objeto de la presente invención es una composición de fármaco de liberación sostenida que consiste en micropartículas de un péptido como sustancia activa y un polímero soluble en agua biocompatible, representando el péptido y el polímero soluble en agua biocompatible al menos 90% en peso de las micropartículas y seleccionándose la sustancia activa entre un ligando de uno o más de los receptores de melanocortina (MC),

5 en donde el péptido es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y la sustancia activa está presente a una concentración de 20 y 70% (p/p) de las micropartículas, y

el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido que tiene un peso molecular (Pm) inferior a 2.000 kDa y se selecciona entre ácido hialurónico o una sal del mismo.

10 Esto significa que las micropartículas de acuerdo con la invención comprenden un péptido como sustancia activa y un polímero soluble en agua biocompatible, representando el péptido y el polímero soluble en agua biocompatible al menos 90% en peso de las micropartículas.

De acuerdo con la invención, el porcentaje del péptido y del polímero soluble en agua biocompatible es al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% (p/p) de la composición total de las micropartículas.

15 De acuerdo con la invención, el porcentaje (en peso) del péptido y del polímero soluble en agua biocompatible es al menos 95% de la composición total de las micropartículas, y preferiblemente al menos 99%, y más preferiblemente al menos 99,5%.

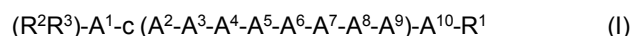
Se describe una formulación de una sal pamoato del péptido Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ con polietilenglicol (PEG) en el documento WO2011/060. Sin embargo, una formulación de la presente invención permite aumentar la biodisponibilidad.

20 El ingrediente activo de la composición de fármaco de la presente invención es un péptido. De acuerdo con la invención, el péptido es un ligando de uno o más de los receptores de melanocortina (MC-R). El receptor de melanocortina se puede seleccionar entre el receptor específico de melanocitos (MC1-R), el receptor de ACTH específico de la corteza suprarrenal (MC2-R), el receptor de melanocortina-3 (MC3-R), de melanocortina-4 (MC4-R) y de melanocortina-5 (MC5-R).

25 El ingrediente activo del fármaco de la composición de la presente invención se puede seleccionar entre los descritos en las solicitudes PCT WO 2007/008704 o WO 2008/147556.

De acuerdo con la invención, el péptido es un ligando del receptor de melanocortina-4 (MC4-R).

De acuerdo con la invención, el péptido es un compuesto de fórmula (I):



30 en donde:

A¹ es Acc, HN-(CH₂)_m-C(O), L- o D-aminoácido o está eliminado;

A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu;

A³ es Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib, D-aminoácido o está eliminado;

A⁴ es His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi o (X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe;

35 A⁵ es D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe, L-Phe o D-(Et)Tyr;

A⁶ es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-CO);

A⁷ es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip;

A⁸ es Gly, D-Ala, Acc, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, HN-(CH₂)_s-C(O) o está eliminado;

A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys;

40 A¹⁰ es Acc, HN-(CH₂)_t-C(O), L- o D-aminoácido o está eliminado;

R¹ es -OH o -NH₂;

R² y R³ son, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₃₀, heteroalquilo C₁-C₃₀, acilo C₁-C₃₀, alquenilo C₂-C₃₀, alquinilo C₂-C₃₀, arilalquilo C₁-C₃₀, arilacilo C₁-C₃₀, alquilo C₁-C₃₀ sustituido, heteroalquilo C₁-C₃₀ sustituido, acilo C₁-C₃₀ sustituido, alquenilo C₂-C₃₀ sustituido, alquinilo C₂-C₃₀ sustituido, arilalquilo C₁-C₃₀ sustituido o arilacilo C₁-C₃₀ sustituido;

45

R⁴ y R⁵ son, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁-C₄₀, heteroalquilo C₁-C₄₀, acilo C₁-C₄₀, alquenilo C₂-C₄₀, alquinilo C₂-C₄₀, arilalquilo C₁-C₄₀, arilacilo C₁-C₄₀, alquilo C₁-C₄₀ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄₀ sustituido, acilo C₁-C₄₀ sustituido, alquenilo C₂-C₄₀ sustituido, alquinilo C₂-C₄₀ sustituido, arilalquilo C₁-C₄₀ sustituido, arilacilo C₁-C₄₀ sustituido, alquil(C₁-C₄₀)sulfonilo o -C(NH)-NH₂;

5 m es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4 o 5;

s es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

t es, independientemente en cada caso, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; y

10 X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₁₀ sustituido, alquenilo C₂-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ sustituido, alquinilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀ sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂, o CN;

siempre que:

15 (I). cuando R⁴ es acilo C₁-C₄₀, arilacilo C₁-C₄₀, acilo C₁-C₄₀ sustituido, arilacilo C₁-C₄₀ sustituido, alquil(C₁-C₄₀)sulfonilo o -C(NH)-NH₂, en ese caso R⁵ es H, alquilo C₁-C₄₀, heteroalquilo C₁-C₄₀, alquenilo C₂-C₄₀, alquinilo C₂-C₄₀, aril alquilo C₁-C₄₀, alquilo C₁-C₄₀ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄₀ sustituido, alquenilo C₂-C₄₀ sustituido, alquinilo C₂-C₄₀ sustituido o arilalquilo C₁-C₄₀ sustituido;

20 (II). cuando R² es acilo C₁-C₃₀, arilacilo C₁-C₃₀, acilo C₁-C₃₀ sustituido o arilacilo C₁-C₃₀ sustituido, en ese caso R³ es H, alquilo C₁-C₃₀, heteroalquilo C₁-C₃₀, alquenilo C₂-C₃₀, alquinilo C₂-C₃₀, arilalquilo C₁-C₃₀, alquilo C₁-C₃₀ sustituido, heteroalquilo C₁-C₃₀ sustituido, alquenilo C₂-C₃₀ sustituido, alquinilo C₂-C₃₀ sustituido o arilalquilo C₁-C₃₀ sustituido;

(III). o bien A³ o A⁸ o ambos deben estar presentes en dicho compuesto;

(IV). cuando A² es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen, en ese caso A⁹ es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen o D-Pen;

(V). cuando A² es Asp o Glu, en ese caso A⁹ es Dab, Dap, Orn o Lys;

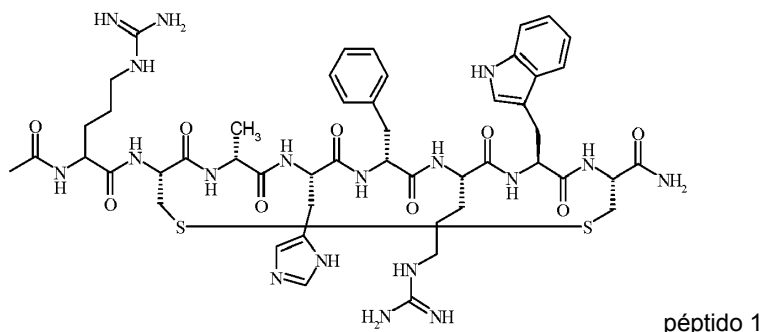
25 (VI). cuando A⁸ es Ala o Gly, en ese caso A¹ no es Nle; y

(VII). cuando A¹ es suprimido, en ese caso R² y R³ no pueden ser ambos H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la invención, el péptido es un compuesto de fórmula (I) en donde A¹ es Arg, D-Arg, hArg o D-hArg; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La sustancia activa de la composición de fármaco de la presente invención es el péptido de fórmula:

30 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (péptido 1)

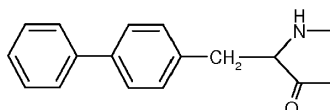


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

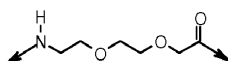
35 La nomenclatura utilizada para definir los péptidos es la que se utiliza típicamente en la técnica en donde el grupo amino en el extremo N terminal aparece a la izquierda y el grupo carboxilo en el extremo C terminal aparece a la derecha. Cuando el aminoácido tiene formas isoméricas, es la forma L del aminoácido la que se representa a menos que se indique explícitamente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Además, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras

referencias mencionadas en la presente memoria se incorporan como referencia. El significado de los diferentes símbolos utilizados anteriormente es el siguiente:

Abu: ácido α -aminobutírico; Ac: grupo acilo; Acc: ácido 1-amino-1-cicloalquil(C_3 - C_9)carboxílico; A3c: ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico; A4c: ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico; A5c: ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico; A6c: ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico; Aha: ácido 7-aminoheptanoico; Ahx: ácido 6-aminohexanoico; Aib: ácido α -aminoisobutírico; Ala o A: alanina; β -ala: β -alanina; Apn: ácido 5-aminopentanoico ($HN-(CH_2)_4-C(O)$); Arg o R: arginina; hArg: homoarginina; Asn o N: asparragina; Asp o D: ácido aspártico; Bal: 3-benzotienilalanina; Bip: 4,4'-bifenilalanina, representada por la estructura:

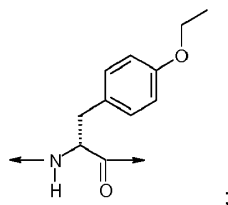


Bpa: 4-benzoilfenilalanina; 4-Br-Phe: 4-bromo-fenilalanina; Cha: β -ciclohexilalanina; hCha: homo-ciclohexilalanina; Chg: ciclohexilglicina; Cys o C: cisteína; hCys: homocisteína; Dab: ácido 2,4-diaminobutírico; Dap: ácido 2,3-diaminopropiónico; Dip: β , β -difenilalanina; Doc: ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico con la estructura:



2-Fua: β -(2-furil)alanina; Gaba: ácido 4-aminobutírico; Gln o Q: glutamina; Glu o E: ácido glutámico; Gly o G: glicina; His o H: histidina; 3-Hyp: trans-3-hidroxi-L-prolina, es decir, ácido (2S, 3S)-3-hidroxipirrolidino-2-carboxílico; 4-Hyp: 4-hidroxiprolina, es decir, ácido (2S, 4R)-4-hidroxipirrolidino-2-carboxílico; Ile o I: isoleucina; Leu o L: leucina; hLeu: homoleucina; Lys o K: lisina; Met o M: metionina; β -hMet: β -homometionina; 1-Nal: β -(1-naftil)alanina; 2-Nal: β -(2-naftil)alanina; Nip: ácido nipecótico; Nle: norleucina; Oic: ácido octahidroindol-2-carboxílico; Orn: ornitina; 2-Pal: β -(2-piridil)alanina; 3-Pal: β -(3-piridil)alanina; 4-Pal: β -(4-piridil)alanina; Pen: penicilamina; Phe o F: fenilalanina; hPhe: homofenilalanina; Pro o P: prolina; hPro: homoprolina.

Ser o S: serina; Tle: terc-leucina; Taz: β -(4-tiazolil)alanina; 2-Thi: β -(2-tienil)alanina; 3-Thi: β -(3-tienil)alanina; Thr o T: treonina; Trp o W: triptófano; Tyr o Y: tirosina; D-(Et)Tyr con la estructura:



Val o V: valina.

Las siguientes son definiciones de los términos utilizados en esta memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en la presente memoria se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente memoria descriptiva, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior, es decir, los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, son los más preferidos. Cuando se utiliza un subíndice en referencia a un grupo alquilo u otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, ciano, ceto ($=O$), $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-(C=O)R_a$, $-CO_2R_a$,

$-C(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_cC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_d$, $-SO_2R_d$,

$-SO_3R_d$, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, en donde los grupos R_a , R_b y R_c se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o alquilo C_1 - C_6 sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, nitro, amino, ciano, $-(C=O)H$, $-CO_2H$, $-(C=O)alquilo$, $-CO_2alquilo$, $-NH(alquilo)$, $-NH(cicloalquilo)$, $-N(alquilo)_2$, carboxi, acilo, $-C(=O)H$, $-C(=O)fenilo$, $-CO_2$ -alquilo, cicloalquilo, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NH(alquilo)$, $-(C=O)NH(cicloalquilo)$,

$-(C=O)N(alquilo)_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH(alquilo)$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N(alquilo)_2$, $-NH-CH_2$ -carboxi,

$-NH-CH_2-CO_2$ -alquilo, fenilo, bencilo, feniletilo o feniloxi. El grupo R_d se puede seleccionar entre los mismos grupos que R_a , R_b y R_c pero no es hidrógeno. Alternativamente, los grupos R_a y R_b pueden formar juntos un anillo de heterociclo o heteroarilo. Se debe entender que cuando un grupo alquilo sustituido está sustituido con un arilo,

cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo, tales anillos se definen a continuación y, por lo tanto, pueden tener de uno a tres sustituyentes como se establece a continuación en las definiciones de estos términos. Cuando el término "alquilo" se utiliza como un sufijo que sigue a otro grupo específicamente designado, por ejemplo, arilalquilo o heteroarilalquilo, el término define, con más especificidad, al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, arilalquilo se refiere a un arilo unido a través de un alquilo, o en otras palabras, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y al menos un sustituyente que es arilo (p. ej., bencilo o bifenilo). "Arlalquilo inferior" se refiere a grupos alquilo sustituidos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y al menos un sustituyente arilo. El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los grupos alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace son los más preferidos. El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los grupos alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un enlace triple son los más preferidos. Un alquenilo o alquinilo sustituidos contendrán uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo. El término "alquilenilo" se refiere a grupos hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, p. ej., $\{-CH_2-\}_n$, en donde n es de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 8. Los grupos alquilenilo inferiores, es decir, los grupos alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono, son los más preferidos. Los términos "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a radicales bivalentes de grupos alquenilo y alquinilo, respectivamente, como se define anteriormente. Los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno sustituidos pueden tener sustituyentes como los definidos anteriormente para los grupos alquilo sustituidos. El término "alcoxi" se refiere al grupo OR_e en donde R_e es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heterociclo o cicloalquilo. Por lo tanto, un alcoxi incluye grupos tales como metoxi, etoxi, ciclopropiloxi, pirrolidiniloxi, etc. El término "ariloxi" se refiere a los grupos $O(arilo)$ u $O(heteroarilo)$, en donde arilo y heteroarilo se definen a continuación.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente unido a través de uno o más átomos de azufre ($-S-$), p. ej., $-S(alquilo)$ o $-S(alquilo-R_a)$.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente unido a través de uno o más grupos nitrógeno ($-NR_F-$), en donde R_F es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o cicloalquilo. El término "acilo" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente unido a través de uno o más grupos carbonilo $\{-C(=O)-\}$. Cuando el término acilo se usa junto con otro grupo, como en acilamino, esto se refiere al grupo carbonilo $\{-C(=O)-\}$ unido al segundo grupo nombrado. Por lo tanto, acilamino se refiere a $-C(=O)NH_2$, acilamino sustituido se refiere al grupo $-C(=O)NRR$, y acilarilo se refiere a $-C(=O)(arilo)$.

El término "aminoacilo" se refiere al grupo $-NR_iC(=O)R_g$, en donde R_g es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido, y R_i es como se ha definido anteriormente para los grupos alquilamino.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo. A menos que se indique lo contrario, cualquier grupo haloalquilo, haloalcoxi o haloalquiltio contiene uno o más átomos de halógeno, cuyos átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

El término "carboxi" cuando se utiliza solo se refiere al grupo CO_2H . Carboxialquilo se refiere al grupo CO_2R , en donde R es alquilo o alquilo sustituido.

El término "sulfonilo" se refiere a un grupo sulfóxido (es decir, $-S(O)_{1,2}-$) unido a un radical orgánico que incluye un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido o alquinilo sustituido, como se ha definido anteriormente. El radical orgánico al que está unido el grupo sulfóxido puede ser monovalente (p. ej., $-SO_2-alquilo$), o bivalente (p. ej., $-SO_2-alquilenilo$, etc.).

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos sustituidos y no sustituidos de 3 a 9 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados o parcialmente insaturados, incluyendo un anillo de arilo fusionado, por ejemplo, un indano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más (tal como uno a tres) sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, aminoalquilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, alquilamino, sulfonilo, $-SO_2(arilo)$, $-CO_2H$, $-CO_2-alquilo$, $-C(=O)H$, ceto, $-C(=O)-(CH_2)_{1,2}NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1,2}NH(alquilo)$, $-C(=O)-(CH_2)_{1,2}N(alquilo)_2$, acilo, arilo, heterociclo, heteroarilo u otro anillo de cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. El término "cicloalquilenilo" se refiere a un cicloalquilo que forma un enlace o espaciador entre otros dos grupos, es decir, un cicloalquilenilo es un cicloalquilo que está unido a al menos otros dos grupos. El término cicloalquilo incluye anillos carbocíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen un puente carbono-carbono de tres a cuatro átomos de carbono o que tienen un anillo de benceno unido al mismo. Cuando el grupo cicloalquilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo adicional puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre R_k , en donde R_k es alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro y alquilo inferior sustituido con uno a dos grupos hidroxilo, alcoxi inferior, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y/o nitro.

El término "arilo" se refiere a fenilo sustituido y no sustituido, 1-naftilo y 2-naftilo, siendo preferido fenilo. El grupo arilo puede tener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alquiltio, halo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, sulfonilo, $-SO_2(arilo)$,

-NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi, acilo, -C(=O)H, -C(=O)fenilo, -CO₂-alquilo, cicloalquilo,

-(C=O)NH₂, -(C=O)NH(alquilo), -(C=O)NH(cicloalquilo), -(C=O)N(alquilo)₂, -NH-CH₂-carboxi, -NH-CH₂-CO₂-alquilo,

-C(=O)-(CH₂)₁₋₂NH₂, -C(=O)-(CH₂)₁₋₂NH (alquilo), -C(=O)-(CH₂)₁₋₂N(alquilo)₂, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, feniltio, heterociclo, heteroarilo o un anillo de cicloalquilo C₃-C₇. El término "arileno" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente que forma un enlace o espaciador entre otros dos grupos, es decir, un grupo arileno es un grupo arilo que está unido a al menos otros dos grupos. Cuando el grupo arilo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo adicional puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre R_k, donde R_k se define como anteriormente.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros no aromáticos sustituidos y no sustituidos, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y adicionalmente siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. El grupo heterociclo puede estar anclado a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El anillo de heterociclo puede contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, ciano, alquilo, alquilo sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, sulfonilo,

-SO₂(arilo), -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, nitro, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, feniltio, carboxi, -CO₂-alquilo, cicloalquilo, -C(=O)H, acilo, -(C=O)NH₂, -(C=O)NH(alquilo), -(C=O)NH(cicloalquilo),

-(C=O)N(alquilo)₂, -NH-CH₂-carboxi, -NH-CH₂-CO₂-alquilo, -C(=O)-(CH₂)₁₋₂NH₂, -C(=O)-(CH₂)₁₋₂NH (alquilo),

-C(=O)-(CH₂)₁₋₂N(alquilo)₂, heterociclo, heteroarilo, un anillo de cicloalquilo C₃-C₇, ceto, =N-OH, =N-O-alquilo inferior, o un cetal de cinco o seis miembros, es decir, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano. Cuando el grupo heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo adicional puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre R_k, en donde R_k se define como anteriormente. Los grupos monocíclicos ilustrativos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 ó 6 miembros aromáticos sustituidos y no sustituidos, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar anclado a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema anular de heteroarilo puede contener uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, ciano, alquilo, alquilo sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, sulfonilo, -SO₂(arilo), -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, nitro, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, feniltio, carboxi, -CO₂-alquilo, cicloalquilo, -C(=O)H, acilo,

-(C=O)NH₂, -(C=O)NH(alquilo), -(C=O)NH(cicloalquilo), -(C=O)N(alquilo)₂, -NH-CH₂-carboxi, -NH-CH₂-CO₂-alquilo,

-C(=O)-(CH₂)₁₋₂NH₂, -C(=O)-(CH₂)₁₋₂NH(alquilo), -C(=O)-(CH₂)₁₋₂N(alquilo)₂, heterociclo, heteroarilo o un anillo de cicloalquilo C₃-C₇. El anillo de heterociclo puede tener un heteroátomo de azufre que está sustituido con uno o más átomos de oxígeno (=O). Los grupos heteroarilo monocíclicos ilustrativos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Los grupos heteroarílicos bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares. Los grupos heteroarilo tricíclicos ilustrativos incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El péptido de la composición de fármaco de la presente invención puede estar en forma de una sal o en forma de una base libre. El péptido de la composición de fármaco está presente a una concentración de 20 a 70% (p/p) de las micropartículas. En una realización preferida, el péptido de la composición de fármaco es un ligando del receptor de

melanocortina MC4 y está presente a una concentración que oscila entre 25 y 60% (p/p) y más preferiblemente a una concentración de 30 a 50% de las micropartículas.

Una composición de fármaco de acuerdo con la presente invención comprende un polímero que es biocompatible y soluble en agua (miscible al menos a una concentración de 5% en agua a 25°C). El polímero biocompatible y soluble en agua se puede seleccionar entre mono- o poli-sacáridos, polivinilpirrolidona (PVP), celulosa y derivados de celulosa, proteínas naturales o recombinantes y derivados de proteínas. Los mono- o poli-sacáridos se pueden seleccionar entre ácido hialurónico o una sal del mismo, dextranos o dextranos modificados, quitosanos, almidón o almidones modificados, ácido algínico o sales de los mismos. El polímero soluble en agua biocompatible puede ser biodegradable. Cuando el polímero biocompatible es biodegradable, se puede seleccionar entre ácido hialurónico o una sal del mismo, dextranos o dextranos modificados, ácido algínico o sales del mismo. El polímero soluble en agua biocompatible puede ser un biopolímero. Cuando el polímero biodegradable es un biopolímero, se puede seleccionar entre ácido hialurónico o sales inorgánicas del mismo, tales como hialuronato de sodio, ácido algínico o sales inorgánicas del mismo tales como alginato de sodio o quitosano.

De acuerdo con la invención, el polímero soluble en agua biocompatible es biodegradable y más preferiblemente es un biopolímero.

De acuerdo con la invención, el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido. De acuerdo con la invención, el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido que tiene un peso molecular (Pm) inferior a 2.000 kDa, preferiblemente inferior a 1.800 kDa.

De acuerdo con la invención, el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido de elevado peso molecular.

De acuerdo con la invención, el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido que tiene un peso molecular (Pm) superior a 1.000 kDa, preferiblemente superior a 1.200 kDa.

De acuerdo con la invención, el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido que tiene un peso molecular (Pm) entre 1.000 kDa y 2.000 kDa, y preferiblemente entre 1.200 kDa y 1.800 kDa.

De acuerdo con la invención, el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido seleccionado entre ácido hialurónico o una sal del mismo. En una realización preferida, el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido seleccionado entre sales de ácido hialurónico y más preferiblemente es hialuronato de sodio (SH).

De acuerdo con la invención, el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido seleccionado entre sales de ácido hialurónico y que tiene un peso molecular (Pm) entre 1.000 kDa y 2.000 kDa. En una realización preferida, el polímero soluble en agua biocompatible es hialuronato de sodio (SH), que tiene un peso molecular (Pm) entre 1.000 kDa y 2.000 kDa, más preferiblemente entre 1.200 kDa y 1.800 kDa.

De acuerdo con la invención, la razón en peso de péptido/polímero en las micropartículas está comprendida entre 3:1 y 1:4.

En una realización más preferida, el péptido es el péptido 1 como se ha descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el polímero miscible con agua biocompatible es hialuronato de sodio y la razón en peso está entre 3 y 0,25, preferiblemente entre 1,5 y 0,33, y más preferiblemente entre 1 y 0,33.

Las micropartículas pueden contener opcionalmente aditivos tales como tensioactivos. Estos aditivos incluyen ácidos grasos y sales de los mismos, polioles, polioxiéteres, poloxámeros, polisorbatos y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.

De acuerdo con la invención, las micropartículas contienen cualquier aditivo. En otra realización preferida, las micropartículas contienen cualquier tensioactivo. De acuerdo con la invención, las micropartículas no contienen tensioactivo. De acuerdo con la invención, las micropartículas comprenden solamente el péptido como sustancia activa y el polímero biocompatible.

Las micropartículas de la presente invención se pueden preparar mezclando el péptido, el polímero soluble en agua y los aditivos opcionales (si los hay) en agua, secando después por pulverización. El polvo recuperado se puede cargar en viales e irradiar con rayos gamma para obtener un producto inyectable estéril.

En otro aspecto de la presente invención, las micropartículas de la presente invención se obtienen mediante secado por pulverización, preferiblemente a una temperatura entre 130 y 170°C, y más preferiblemente mediante secado por pulverización sin disolventes orgánicos.

El tamaño promedio de la micropartícula así obtenida varía de 2 a 50 µm, preferiblemente de 5 a 30 µm y más preferiblemente de 6 a 24 µm.

Otro objeto de la presente invención es una formulación inyectable que comprende la composición de fármaco como se describe anteriormente, estando dicha composición de fármaco suspendida en un vehículo líquido inyectable.

El vehículo líquido inyectable se puede seleccionar entre propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal, aceite mineral, escualeno, glicerol, mono-, di- o tri-glicéridos o mezclas de los mismos. El medio de suspensión para la administración de la composición del fármaco puede ser un líquido inyectable no acuoso de baja viscosidad, tal como mezclas de triglicéridos de cadena media (ésteres de ácidos grasos de glicerol). Los triglicéridos de cadena media preferidos son Miglyol® 812 (de Sasol GmbH, Alemania), Labrafac® WL1349 (triglicérido de ácido caprílico de la compañía Gattefosse, Francia), o Lipoid MCT (de la compañía Lipoid, Alemania). El medio de suspensión inyectable no acuoso puede contener coadyuvantes adicionales tales como tensioactivos adecuados (Poloxamer 188, Solutol® HS 15, Cremophor®, Tween® 20, 40 y 80, lecitina).

En una realización preferida, el medio inyectable es un medio de suspensión lipófilo.

El vehículo líquido inyectable utilizado como medio de suspensión se puede seleccionar entre mono-, di- y tri-glicéridos o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con la invención, el vehículo de la formulación inyectable consiste en mono, di y triglicéridos o una mezcla de los mismos. De acuerdo con la invención, el vehículo consiste en triglicéridos o una mezcla de los mismos, y preferiblemente triglicéridos de cadena media (MCT) o una mezcla de los mismos.

El triglicérido de cadena media (MCT) se puede seleccionar entre Miglyol® 810 (triglicérido caprílico/cáprico; Número de registro (NR) = 8540909-2), Miglyol® 812 (triglicérido caprílico/cáprico; Número de registro (NR) = 8540909-2), Miglyol® 818 (Número de registro (NR) = 308067-10-9), Miglyol® 829 (Número de registro (NR) = 97708-73-1), Miglyol® 840 (Número de registro (NR) = 77466-09-2), o una mezcla de los mismos. En una realización más preferida, el triglicérido utilizado como vehículo líquido en la formulación inyectable es Miglyol® 812.

La formulación inyectable puede comprender otros aditivos tales como un agente dispersante. Los agentes dispersantes incluyen lípidos anfífilos, fosfolípidos, ácidos grasos, polisacáridos, polioles, polioxiéteres, poloxámeros, polisorbatos y ésteres de ácidos grasos de polioxiétileno.

El agente dispersante se puede seleccionar, por ejemplo, entre fosfolípidos y preferiblemente lecitina. La concentración del agente dispersante (si existe) es inferior a 5% (p/p) del medio de suspensión.

En una realización preferida, el vehículo de la formulación inyectable comprende un agente dispersante. De acuerdo con la invención, el vehículo de la formulación inyectable comprende un agente dispersante que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) inferior a 17. De acuerdo con la invención, el agente dispersante se selecciona entre lecitina.

De acuerdo con la invención, el vehículo es una mezcla de triglicéridos de cadena media (MCT) y lecitina, y más preferiblemente, el vehículo es una mezcla de Miglyol® 812 y lecitina.

De acuerdo con la invención, el vehículo es una mezcla de Miglyol® 812 y lecitina, y la razón en peso lecitina/Miglyol® 812 oscila entre aproximadamente 0,1% ($0,1 \pm 0,1$) y 2% ($2 \pm 0,1$), más preferiblemente entre 0,1 y 1%.

De acuerdo con la invención, la formulación inyectable comprende:

- micropartículas que comprenden solamente el péptido 1 como ingrediente activo y un biopolímero, y
 - una mezcla de un triglicérido de cadena media y un agente dispersante como medio de suspensión;
- y más preferiblemente
- micropartículas que comprenden solamente el péptido 1 como ingrediente activo y hialuronato de sodio como biopolímero, y
 - una mezcla de un triglicérido de cadena media y lecitina como medio de suspensión.

La formulación inyectable se puede preparar mezclando las micropartículas y el medio de suspensión. Los diferentes constituyentes del medio de suspensión se pueden mezclar y después esterilizar mediante filtración, por ejemplo, y se pueden cargar en un vial. Las micropartículas se pueden cargar en viales y después se pueden esterilizar mediante irradiación gamma. Las micropartículas y el medio de suspensión se pueden mezclar extemporáneamente para suspender las micropartículas en el vehículo para su inyección antes de la administración.

La formulación inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser útil para una administración parenteral con una liberación sostenida del péptido durante al menos 3 horas. La formulación inyectable de acuerdo con la presente invención puede ser útil para una administración parenteral con una liberación sostenida del péptido durante al menos 4 horas, 5 horas, 6 horas, 12 horas o 24 horas. En una realización preferida, una formulación inyectable de acuerdo con la presente invención permite una liberación sostenida durante al menos 3 horas. En otra realización preferida, una formulación inyectable de acuerdo con la presente invención permite una liberación sostenida durante al menos 6 horas. En una realización más preferida, una formulación inyectable de acuerdo con la

presente invención permite una liberación sostenida durante al menos 12 horas y más preferiblemente 24 horas.

Una formulación inyectable de acuerdo con la presente invención es particularmente útil para tratar trastornos del peso corporal tales como obesidad y caquexia.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y no deben considerarse limitantes del alcance de la invención.

Parte experimental

Ejemplo 1:

Preparación de micropartículas

Las micropartículas se obtuvieron mediante secado por pulverización utilizando una minisecadora por pulverización tal como una secadora por pulverización BUCHI 190, Micro SD o BUCHI B-290.

El hialuronato de sodio (SH) se disolvió asépticamente en agua para inyectables (WFI) ($\approx 0,4\%$ p/v) con un agitador magnético durante 2 h.

El péptido 1 se pesó con precisión y se disolvió en agua con un agitador magnético.

La homogeneización de la preparación final se completó utilizando una turbina Ultraturax durante 30 min. El pH de la mezcla final osciló entre 4 y 5.

Se preparó una provisión de partida a una concentración de sólidos no superior a $0,33\%$ p/v, que contenía 3,325 g de sólidos totales por litro para permitir una nebulización eficaz de la mezcla. La homogeneidad de esta preparación se mantuvo aplicando una agitación moderada mientras se alimentaba la secadora por pulverización.

Los parámetros operativos de secado por pulverización utilizados fueron los siguientes: Temperatura de entrada: $130 - 170^{\circ}\text{C}$; Caudal de alimentación: $5 - 6 \text{ mL/min}$; Velocidad de gas del atomizador: $2 - 4 \text{ kg/h}$; Aspiración: $30 \text{ m}^3/\text{h}$; Caudal de aire: $650 - 700 \text{ NI/h}$.

El polvo recuperado se cargó en viales y se pudo irradiar con rayos gamma a 25 kGy .

Preparación de la formulación inyectable

El polvo se suspendió en un vehículo que contenía 99% de MCT (Miglyol® 812N) y 1% de lecitina (Epikuron 200) antes de su uso. El vehículo se fabricó de la siguiente manera: la lecitina se disolvió en Miglyol® 812 N a $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ con agitación magnética, hasta obtener una dispersión homogénea. La solución obtenida se filtró a continuación en un filtro de $0,22 \mu\text{m}$ para esterilización antes de la carga aséptica del vial.

Ejemplo 2: Estudio de inyectabilidad y medición de distribución del tamaño de partículas.

El estudio de inyectabilidad se realizó en una composición inyectable que comprendía:

- micropartículas de péptido 1/hialuronato de sodio 40/60 (p/p), y
- un medio de suspensión que contenía Miglyol® 812 y lecitina (1%).

Las micropartículas se fabricaron como se describe en el ejemplo 1, utilizando un equipo de secado por pulverización más grande, a saber, el equipo de secado por pulverización ASD-1. Las micropartículas así obtenidas se caracterizaron en cuanto a su distribución de tamaño de partícula (PSD) antes y después de aplicar una etapa de tamizado en seco (Tabla 1).

Tabla 1:

	Distribución del tamaño de micropartículas - Lote C15	
	ultrasonido 1 minuto - sin tamiz	después de tamizar en malla de $63 \mu\text{m}$
D10 (μm)	4,79	8,84
D50 (μm)	21,33	32,23
D90 (μm)	68,88	64,94
Tamaño promedio (μm)	30,63	35,11

Se obtuvo una buena dispersión sin la necesidad de un tratamiento con ultrasonido para las micropartículas tamizadas.

La inyectabilidad se evaluó utilizando una máquina de tracción/compresión que mide la fuerza de la inyección durante la extrusión de la formulación desde una jeringa de 1 mL equipada con una aguja. La resistencia máxima tolerada es de 15 N, y los diámetros de aguja sometidos a prueba aceptables para una inyección subcutánea diaria son al menos de calibre 25 - 27. La inyectabilidad se evaluó a 50 mg/mL o 20 mg/mL de ingrediente activo para prototipos de micropartículas libres de lecitina. Los resultados de la inyectabilidad se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2:

Prototipo	1		2	3
Contenido teórico de péptidos puros (% p/p)	30		40	30
SH (% p/p)	61,4		48,5	60
Medio de suspensión	Miglyol® 812 N	Miglyol® 812 N + Lecitina al 1%	Miglyol® 812 N + Lecitina al 1%	Miglyol® 812 N + Lecitina al 1%
Concentración de ingrediente activo (mg/mL)	50	50	50	20
Cantidad de polvo por mL (mg)	167	167	125	70
Fuerza de inyección para aguja 25 G (N)	< 15			

Para un alto contenido de micropartículas en el vehículo inyectable oleoso, la inyección de la suspensión de micropartículas a través de una aguja de calibre 25 permitió suministrar la suspensión con una fuerza de inyección aceptable cuando las micropartículas prototipo se fabricaron con un contenido de péptido de 30 a 40%.

Los resultados obtenidos para las pruebas de inyectabilidad "manuales" se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3:

Lote C15	Concentración de péptido (mg/mL)	Inyectabilidad	
		25 G	27 G
Antes de tamizar	10	sí	no
	20	sí	no
Después de tamizar	20	sí	sí

"Sí" significa que la suspensión es inyectable a través de la aguja con el número de calibre especificado; "no" significa que la suspensión no es inyectable a través de la aguja con el número de calibre especificado.

Este estudio de inyectabilidad mostró resultados muy prometedores del material a gran escala después de la etapa de tamizado en seco en un tamiz de malla de 63 µm. A 20 mg/mL, la suspensión fue inyectable a través de una aguja de calibre 27.

Ejemplo 3: Pruebas *in vivo*

Los perfiles PK de los prototipos seleccionados con péptido 1 como ingrediente activo se evaluaron en ratas (Figuras 1 y 2). Se utilizaron ocho ratas divididas en dos grupos de cuatro por prototipo. Cada una de ellas recibió una inyección subcutánea de micropartículas dispersas en un medio de suspensión (Miglyol® 812 N con o sin lecitina al

1% filtrada a través de 0,22 μ m) a una dosis de 0,5 mg/kg y después a 0,3 mg/kg. La muestra de sangre se realizó a través de un catéter yugular en diferentes puntos de tiempo en cada grupo alternativamente. Las concentraciones plasmáticas del péptido se determinaron mediante la técnica LC-MS.

- 5 Los valores PK se compararon con el obtenido después de la inyección del péptido en una solución salina en las mismas condiciones; esto fue elegido como referencia ya que el péptido suspendido en Miglyol® 812 N no se puede inyectar porque conduce visualmente a suspensiones altamente heterogéneas, poco estables. Los parámetros PK de las micropartículas y la referencia de solución salina se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4:

Composición	Núm.	C _{max} (ng/mL)	% C _{max} vs. Ref	AUC _{final} (min*ng/mL)	% AUC _{final} vs Ref.	MRT (min)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)
Referencia NaCl al 0,9%	/	346	/	29,6	/	75	30	49.4
Micropartículas: Péptido/SH: 1:2 Vehículo:Miglyol	2	162	47	41,6	141	187	120	71
Péptido/SH 1:2 Vehículo:Miglyol + Lecitina al 1%	4	239	69	53,3	180	171	60	90
Micropartículas: Péptido/SH/Lecitina 1:1/3:2 Vehículo:Miglyol	10	216	62	49,5	167	215	60	129

(C_{max}: concentración plasmática máxima del fármaco que aparece en el perfil pK; AUC: Área bajo la curva; MRT: Tiempo de residencia medio; T_{max}: tiempo correspondiente al valor de C_{max}; T_{1/2}: semivida).

- 10 A continuación, se llevó a cabo una nueva prueba *in vivo* para evaluar la posibilidad de inyectar una dosis más baja para la misma exposición al fármaco. Las pruebas *in vivo* en ratas se realizaron utilizando micropartículas prototipo a una dosis de 0,3 mg/kg (60% de la dosis inicial). El perfil y los parámetros PK se presentan en la Figura 2 (perfil PK en ratas - 270 nmoles/kg, 0,3 mg/kg frente a 450 nmoles/kg, 0,5 mg/kg, SC) y en la Tabla 5 (parámetros de PK de micropartículas y referencia de solución salina) respectivamente.

15 **Tabla 5:**

Composición	C _{max} (ng/mL)	% C _{max} vs. Ref	AUC _{final} (min*ng/mL)	% AUC _{final} vs Ref.	MRT (min)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)
Referencia NaCl al 0,9% 0,5 mg/kg.	346	/	29,6	/	75	30	49
Prototipo 10 0,5 mg/kg	216	62	49,5	167	215	60	129
Prototipo 10 0,3 mg/kg	54,6	16	26,7	90	360	60	218

- 20 El perfil de liberación tiende a una cinética de orden cero durante al menos 6 horas, presentando un comportamiento similar al de una bomba con la misma exposición que la obtenida con el péptido en solución salina a una dosis más alta (0,5 mg/kg). Esto sugiere la posibilidad de una dosis terapéutica más baja para la misma exposición al fármaco y la posibilidad de evitar efectos secundarios y aumentar la tolerancia al tratamiento.

Este estudio PK demuestra las propiedades de liberación sostenida (SR).

Ejemplo 4: Estudio de estabilidad

El estudio de estabilidad se llevó a cabo con el péptido 1 (en forma de sal acetato). Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6:

Ejemplo	Punto temporal	Pureza (%)	Desviación/T0 (%)	Suma de impurezas (%)
Péptido/SH1700 51,5/48,5	T0	98,4	/	/
	5M, 5°C	97,2	- 1,21	1,7
	13M, 5°C	97,4	1,06	1,6
Péptido/SH 1700 38,5/61,5	T0	97,5	/	1,8
	5M, 5°C	96,7	- 0,81	1,8
	13M, 5°C	96,9	- 0,63	1,8
Péptido/SH 50/50	T0	97,3	/	2,0
	4,5M, 5°C	97,5	0,21	2,2
	4,5M, 25°C/60% RH	97,3	0,00	2,3
	4,5M, 40°C/75% RH	96,8	- 0,51	2,7
Péptido/SH 40/60	T0	97,4	/	2,3
	4,5M, 5°C	97,4	0,00	2,1
	4,5M, 25°C/60% RH	97,1	-0,31	2,2
	4,5M, 40°C/75% RH	96,8	-0,62	2,6
Péptido/Dextrano 40/60	T0	29,1	97,1	2,3
	4,5M, 5°C	30,4	97,3	2,1
	4,5M, 25°C/60% RH	30,0	97,2	2,1
	4,5M, 40°C/75% RH	29,5	96,9	2,5
Péptido/SH/Kollidon 17PF 40/50/10	T0	29,5	97,5	2,1
	4,5M, 5°C	30,7	97,1	2,2
	4,5M, 25°C/60% RH	30,4	97,0	2,4
	4,5M, 40°C/75% RH	29,4	96,6	2,6

Todos los ejemplos anteriores fueron estables durante al menos 4,5 meses a 5°C y 25°C.

Ejemplo 5:

Se preparó una composición que comprendía la hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) y el hialuronato de sodio de acuerdo con el mismo procedimiento de preparación que se ilustra en el ejemplo 1, con rhGH como ingrediente activo en lugar de péptido 1.

5 La hormona de crecimiento humana recombinante en tampón de carbonato de sodio se disolvió en agua. El hialuronato de sodio estaba presente en la composición a una concentración de 2 mg/mL y rhGH a una concentración de 1 mg/mL. La razón en peso proteína/hialuronato de sodio fue igual a 0,5.

La composición se secó después por pulverización con una temperatura de entrada de 130°C.

10 Se realizó un análisis de cromatografía líquida de intercambio iónico de alto rendimiento (IE-HPLC) para evaluar la desaminación de rhGH y se realizó un análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento - cromatografía de exclusión por tamaño (SEC-HPLC) para evaluar la agregación de esta proteína.

Los datos de degradación de la composición mencionada anteriormente antes y después del secado por centrifugación se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7:

		Especificación	Lote 1	Lote 2
Caudal			5 mL/min	6 mL/min
Área de superficie del pico principal (desamidación)	Antes del secado por pulverización	≥ 94%	99,2 %	98,6 %
	Después del secado por pulverización	≥ 94 %	93,8 %	91,2 %
Monómero rhGH (agregación)	Antes del secado por pulverización	≥ 98 %	99,9%	
	Después del secado por pulverización	≥ 98 %	89,7%	85,9 %

15 A 130°C, la proteína no es estable en el procedimiento de acuerdo con la invención, ya que se desamina o se agrega. Contrariamente al péptido 1, la rhGH se degrada por el procedimiento de secado por pulverización de acuerdo con la invención.

20 Cuando la proteína se agrega, se forman oligómeros, lo que significa que la proteína ya no está activa y se puede volver inmunogénica.

El procedimiento de acuerdo con la invención no es aplicable a proteínas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de fármaco de liberación sostenida que consiste en micropartículas de un péptido como sustancia activa y un polímero soluble en agua biocompatible, representando el péptido y el polímero soluble en agua biocompatible al menos 90% en peso de las micropartículas y seleccionándose la sustancia activa entre un ligando de uno o más de los receptores de melanocortina (MC),
5 en donde el péptido es Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y la sustancia activa está presente a una concentración de 20 a 70% (p/p) de las micropartículas, y el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido que tiene un peso molecular (Pm) inferior a 2.000 kDa, y se selecciona entre ácido hialurónico o una sal del mismo.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en donde la sustancia activa está presente a una concentración de 25 a 60% y preferiblemente de 30 a 50% de las micropartículas.
3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido que tiene un peso molecular (Pm) inferior a 1.800 kDa.
- 15 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido seleccionado entre sales de ácido hialurónico.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polímero soluble en agua biocompatible es un polisacárido seleccionado entre hialuronato de sodio (SH).
6. La composición según la reivindicación 5, en donde el polímero soluble en agua biodegradable es hialuronato de sodio (SH), que tiene un peso molecular (Pm) entre 1.200 kDa y 1.800 kDa.
- 20 7. La composición de la reivindicación 5, en donde la razón en peso de péptido/hialuronato de sodio en las micropartículas varía de 3 a 0,25, preferiblemente entre 1 y 0,33.
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las micropartículas se obtienen mediante secado por pulverización.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño promedio de las micropartículas varía de 2 a 50 µm, preferiblemente de 5 a 30 µm.
- 25 10. Una formulación inyectable que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, suspendida en un vehículo inyectable líquido utilizado como un medio de suspensión.
11. Una formulación inyectable de la reivindicación 10, en donde el vehículo es un medio de suspensión lipófilo.
12. La formulación inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en donde el vehículo comprende un agente dispersante.
- 30 13. La formulación inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que proporciona una liberación sostenida del péptido durante al menos 3 horas, y preferiblemente durante al menos 6 horas.

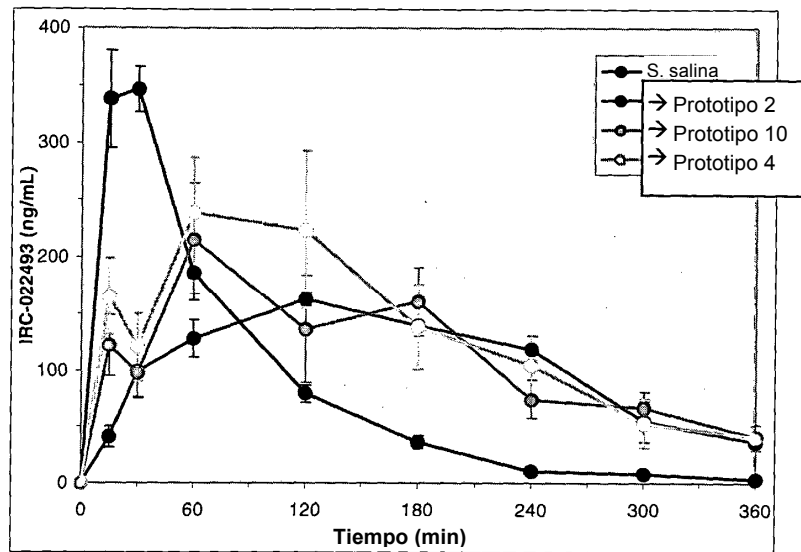


Figura 1

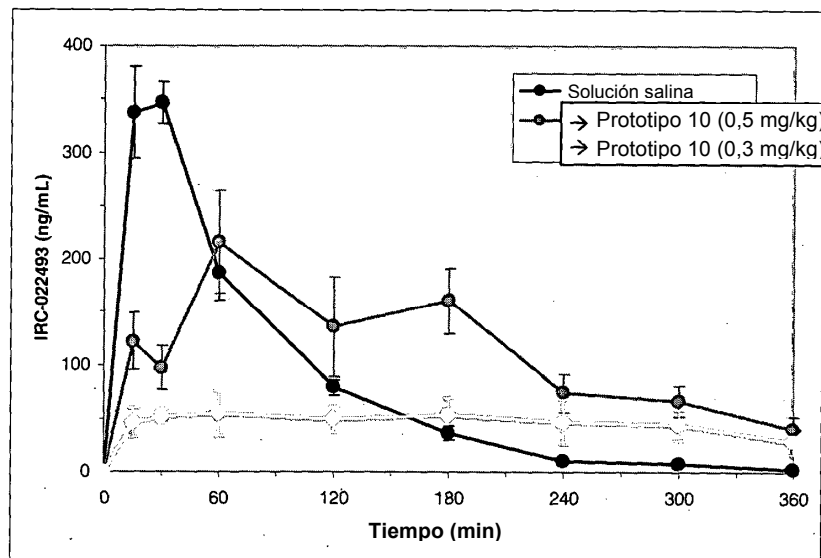


Figura 2