

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0612745-2 A2**

(22) Data de Depósito: 23/05/2006
(43) Data da Publicação: 30/11/2010
(RPI 2082)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 38/22

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS, TAMPONADAS QUE INCLUEM PEPTÍDEOS TIPO MOTILINA**

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2005 US 11/196,926,
17/06/2005 US 60/691,555

(73) Titular(es): BAXTER HEALTHACARE S.A., BAXTER INTERNATIONAL INC

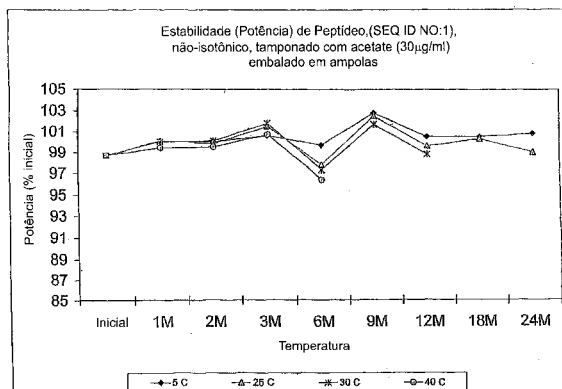
(72) Inventor(es): Navneet Puri, Ralph A. Lessor, Satish K. Pejaver, Varun Sethi

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006019934 de 23/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/138023 de 28/12/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS, TAMPONADAS QUE INCLUEM PEPTÍDEOS TIPO MOTILINA. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável que inclui um peptídeo sintético tipo motilina em uma solução tamponada. A composição proporciona um peptídeo que permanece estável e retém substancialmente sua potência inicial durante armazenamento prolongado e após esterilização a vapor.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS, TAMPONADAS QUE INCLUEM PEPTÍDEOS TIPO MOTILINA**".

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

- 5 Este pedido reivindica o benefício de Pedido Provisório No. U.S. 60/691.555, depositado em 17 de junho de 2005, cujo conteúdo está incorporado à guisa de referência.

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que incluem um peptídeo tipo motilina. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que incluem um peptídeo tipo motilina que permanece estável e mantém sua potência e afinidade de ligação após períodos prolongados de armazenamento.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- 15 O peptídeo motilina é um hormônio polipeptídeo linear gastrointestinal, que estimula a atividade motora gastrointestinal em mamíferos. A motilina exerce uma função no aumento de motilidade gástrica ao regular o complexo mioelétrico interdigestivo. A administração de motilina em indivíduos humanos acelera o trânsito intestinal e aumenta o esvaziamento gástrico [Christofides et al., Gastroenterology 76, 903-907 (1979)]. Estudos in vitro
- 20 mostraram que a motilina estimula contrações de faixas de músculo liso duodenal e células do músculo liso gastrointestinal isoladas de ser humano e coelho. A motilina foi indicada para estimular o esvaziamento de sólidos e líquidos em pacientes com gastroparesia diabética [Peeters et al., Gastroenterology 100, A480 (1991)], e vem sendo usada para tratar pacientes com
- 25 íleo paralítico causado por carcinoma do trato gastrointestinal [Meyer et al., Med. Klin. 86, 515-517 (1991)].

- Uma das desvantagens da motilina é sua meia-vida relativamente curta in vivo (Christofides, 1979, op. cit.), que torna necessário administrar o hormônio por infusão contínua para induzir um efeito terapêutico. Em resposta a esta desvantagem, peptídeos tipo motilina sintéticos, que imitam a
- 30 atividade de motilina ao mesmo tempo em que têm estabilidade metabólica aumentada, foram desenvolvidos. Estes peptídeos estão indicados e descri-

tos no Pedido de patente U.S. Nº 5.422.341, incorporada aqui à guisa de referência.

Os peptídeos tipo motilina sintéticos descritos no Pedido de patente U.S. Nº 5.422.341 foram considerados eficazes na estimulação de atividade gastrointestinal, e mostram estabilidade aumentada à biodegradação em homogenatos de tecido de órgão relativos. Entretanto, conforme com motilina naturalmente ocorrente, os compostos sintéticos tipo motilina são potencialmente submetidos à degradação rápida do peptídeo devido à hidrólise, oxidação, ou outros processos químicos antes da administração. A motilina e compostos sintéticos tipo motilina em soluções que contêm baixas concentrações podem ser instáveis durante o armazenamento, mesmo quando armazenados em recipientes vedados.

Sabe-se que certos peptídeos normalmente propensos à degradação durante o armazenamento podem ser estabilizados e, desta maneira, armazenados durante períodos prolongados sem perda de atividade biológica, ao preparar o peptídeo como uma composição aquosa. Por exemplo, o Pedido de patente U.S. Nº 5.482.931 descreve uma composição aquosa para administração de peptídeos tais como oxitocina, vasopressina e análogos e derivados destes, que podem manter a estabilidade ao longo do tempo em temperatura ambiente. A solução contém um tampão, um conservante de amina quaternária ou desinfetante e um agente de controle osmótico. De acordo com o Pedido de patente U.S. Nº 5.482.931, a composição peptídica aquosa manteve o prazo de validade útil após algumas semanas de armazenamento em temperatura ambiente.

Outros exemplos de formulação peptídica aquosa estável são descritos no Pedido de patente U.S. Nº 5.916.582 e 6.068.850. Estes pedidos de patente descrevem formulações peptídicas aquosas de hormônio liberador do hormônio luteneizante de alta concentração (LHRH), que podem ser armazenadas em temperaturas elevadas (por exemplo, 37°C) durante longos períodos de tempo.

Um exemplo de uma composição de motilina "estável" é descrito e EP 437,621 A1. As soluções aquosas de motilina e composições secadas

por congelamento mostraram estabilidade em uma solução em um pH de 4,0 a 5,5. As motilinas descritas no presente documento incluíram motilina canina, motilina suína, motilina humana, e certos derivados de motilina (por exemplo, ¹³motilina suína-leucina). Estas motilinas e derivados de motilina
5 retiveram aproximadamente 94% de teor de motilina após 7 dias de armazenamento a 60°C.

Embora a técnica anterior reconheça o efeito estabilizante de certas soluções sobre peptídeos selecionados, e EP 437,621 A1 sugira que a motilina nativa (comprimento total) pode ser preparada como composições
10 secadas por congelamento ou aquosas estáveis, os resultados proporcionados neste não prevêem o modo que outros derivados de motilina ou peptídeos tipo motilina se comportam em soluções aquosas similares ou composições liofilizadas. Isto se deve a certas diferenças na estrutura peptídica e a presença ou ausência de grupos funcionais carregados e de ácido/base para
15 um dado peptídeo que podem afetar significativamente a solubilidade, pH/perfil de solubilidade, ponto isoelétrico, e valores pKa, desta maneira tornando um peptídeo suficientemente diferente de outros peptídeos relacionados. Conseqüentemente, uma pessoa não pode prever com certeza se uma
20 formulação aquosa estável ou liofilizada de um derivado de motilina pode ser preparada.

Como descrito no Pedido de patente U.S. Nº 5.422.341, os peptídeos tipo motilina são estruturalmente diferentes da motilina nativa. Estas diferenças estruturais, que são descritas em mais detalhe abaixo, realizam a determinação se o peptídeo tipo motilina pode manter sua estabilidade em
25 uma solução aquosa ou liofilizada difícil.

Devido às vantagens descritas acima proporcionadas pelos peptídeos tipo motilina, poderia ser desejado proporcionar composições farmacêuticas que incluem tais peptídeos tipo motilina. Também poderia ser desejado proporcionar composições que incluem tais peptídeos tipo motilina que
30 podem ser administrados em um paciente após armazenamento a longo prazo. Ademais, poderia ser desejado proporcionar composições que impedem substancialmente a degradação do peptídeo tipo motilina, porém quan-

do são mantidos máximos níveis de potência do composto durante o período de armazenamento.

Também poderia ser desejado proporcionar uma composição de peptídeo aquosa pronta para uso que permaneça estável (e mantenha a potência) após o armazenamento em condições de temperatura ambiente, bem como após a exposição a temperaturas elevadas, tal como, porém sem caráter limitativo, a temperatura de esterilização a vapor. Também poderia ser desejado proporcionar tais peptídeos sintéticos tipo motilina como composições aquosas em concentrações variadas, ou em uma forma liofilizada. Por fim, poderia ser desejado proporcionar uma composição que inclui um peptídeo sintético tipo motilina que, se necessário, possa ser armazenado e permaneça estável durante períodos prolongados de tempo em qualquer um dos vários recipientes diferentes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas que compreendem aproximadamente 0,5 µg/ml a 100 mg/ml de um peptídeo sintético tipo motilina que possui não mais que 16 aminoácidos e a estrutura descrita abaixo. Tais composições incluem adicionalmente 5 a 250 mM de um tampão, e possuem um pH entre 3 e 9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10 a 500 mOsm/kg.

Em um aspecto adicional, a presente invenção se refere a composições que incluem o peptídeo sintético tipo motilina que pode ser esterilizado por esterilização a vapor a 120°-128°C onde o peptídeo retém pelo menos aproximadamente 95% de sua potência inicial.

Em um aspecto adicional, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas prontas para uso que incluem o peptídeo sintético tipo motilina onde o peptídeo pode ser armazenado durante pelo menos 18 meses a 4° a 37°C e retém pelo menos aproximadamente 90% de sua potência inicial.

Ainda em um aspecto adicional, a presente invenção se refere a composições que incluem um peptídeo sintético tipo motilina que possui a estrutura descrita abaixo e inclui não mais que 16 aminoácidos, onde a com-

posição é proporcionada em uma forma concentrada que inclui uma quantidade selecionada de peptídeo e tampão por meio do qual mediante diluição a composição aquosa inclui 0,5 µg/ml a 100 µg/ml do peptídeo, 10 a 100 mM de um tampão, que possui um pH entre 3 a 9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10 a 500 mOsm/kg.

Ainda em um aspecto adicional, a presente invenção se refere a composições liofilizadas que incluem um peptídeo sintético tipo motilina que possui a estrutura como descrito abaixo e inclui não mais que 16 aminoácidos mediante reconstituição, a composição reconstituída inclui 0,5 µg/ml a 100 µg/ml do peptídeo e possui um pH entre 3 a 9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10 a 500 mOsm/kg. Opcionalmente, a composição também pode incluir 10 a 200 mM de um tampão.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é um gráfico que mostra a estabilidade do peptídeo em uma composição que concretiza a presente invenção em até 24 meses de armazenamento.

A Figura 2 é um gráfico que mostra a estabilidade do peptídeo em uma composição que concretiza a presente invenção após a autoclavagem.

A Figura 3 é um gráfico que mostra o perfil de estabilidade do peptídeo sintético tipo motilina em uma concentração de 5 µg/ml em uma composição que concretiza a presente invenção quando esta for armazenada em um recipiente de vidro selecionado.

A Figura 4 é um gráfico que mostra o perfil de estabilidade do peptídeo sintético tipo motilina em uma concentração de 30 µg/ml em uma composição que concretiza a presente invenção quando esta for armazenada em um recipiente de vidro selecionado.

A Figura 5 é um gráfico que mostra a estabilidade do peptídeo em uma composição que concretiza a presente invenção após o armazenamento, onde a composição é liofilizada, armazenada em sua forma liofilizada, e subsequente reconstituída.

DESCRIÇÃO DETALHADA

As composições farmacêuticas da presente invenção incluem um peptídeo sintético tipo motilina que pode ser eficaz no tratamento de distúrbios gastrointestinais tais como, porém sem caráter limitativo, íleo pós-operatório, gastroparesia diabética e íleo paralítico. As composições farmacêuticas da presente invenção incluem um peptídeo sintético tipo motilina, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em um tampão selecionado em uma concentração selecionada. As composições farmacêuticas possuem um pH e osmolalidade também selecionados para manter a estabilidade do peptídeo durante um período prolongado de tempo.

As composições farmacêuticas da presente invenção permanecem estáveis durante o armazenamento a longo prazo, tal como pelo menos 12 meses, e de preferência pelo menos 18 meses, e até 24 meses em temperaturas comumente encontradas durante o armazenamento, tal como, porém sem caráter limitativo, entre aproximadamente 4°C e aproximadamente 30°C. As composições farmacêuticas da presente invenção mostram degradação mínima e perda da potência de peptídeo durante tais períodos de tempo e em tais temperaturas. O peptídeo tipo motilina das composições farmacêuticas da presente invenção permanece quimicamente estável e biologicamente potente mesmo após a exposição a temperaturas elevadas, tal como, porém sem caráter limitativo, a temperatura de esterilização a vapor (por exemplo, 121°C). Como usado aqui, as referências à estabilidade se dirigem ao grau de degradação de peptídeo e potência residual do peptídeo como determinado por análises biológicas.

Por exemplo, um peptídeo tipo motilina que é 95% não-degradado após o armazenamento, como determinado por análise de pureza química, mantém 95% de potência em análises biológicas. Nas composições farmacêuticas da presente invenção, o peptídeo tipo motilina não se degrada substancialmente e permanece substancialmente potente e eficaz no tratamento de distúrbios gastrointestinais.

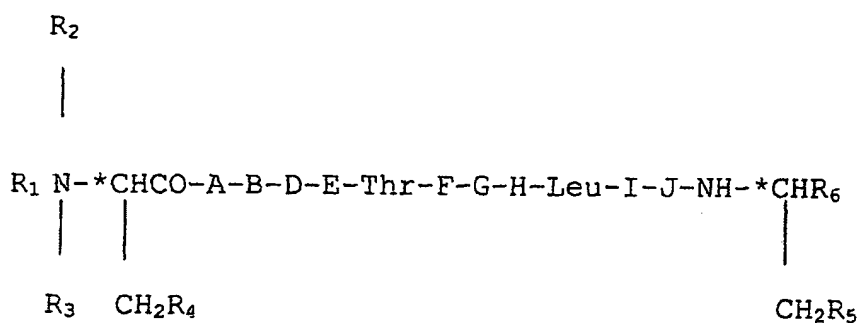
As composições farmacêuticas da presente invenção incluem, em geral, uma quantidade selecionada de um polipeptídeo sintético tipo motilina. O peptídeo sintético pode ser um peptídeo tipo motilina que é eficaz no

tratamento ou estimulação de atividade motora gastrointestinal.

Os peptídeos tipo motilina para estimular a atividade gastrointestinal mostram uma alta afinidade com o receptor de motilina. Exemplos de tais polipeptídeos tipo motilina são descritos no Pedido de patente U.S. Nº 5.422.341, anteriormente incorporada à guisa de referência, que mostra seqüências de aminoácido de peptídeos sintéticos tipo motilina.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, o peptídeo sintético tipo motilina contido nas composições da presente invenção está truncado. De preferência, o peptídeo sintético tipo motilina irá incluir tipicamente não mais que 16 aminoácidos e, mais preferivelmente, 11 a 16 aminoácidos.

Em uma modalidade, o peptídeo tipo motilina possui a seguinte estrutura:



onde:

- 15 A é o L-estereoisômero de um aminoácido lipofílico alifático;
 B é L-prolina ou L-alanina;
 D é o L-estereoisômero de um aminoácido lipofílico alifático;
 E é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático, lipofílico,
 alifático ou alicíclico;
 20 F é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático ou heteroaromático;
 G é glicina ou D-alanina;
 H é ácido L-glutâmico ou L-glutamina;
 I é L-glutamina;
 25 J é selecionado do grupo que consiste em Z, Z-Leu, Z-Leu- Gln, Z-Leu-Gln-Glu, Z-Leu-Gln-Glu-Lys, onde Z é selecionado do grupo que con-

siste em D-arginina, D- homoarginina, D-glutamina, D-asparagina e D-alanina;

R_1 é alquila inferior ou alila;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, propargila e alila;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior e alila;

R_4 é cicloalquila ou arila que pode ser não-substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidróxi e alcóxi inferior;

R_5 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2 \text{CONH}_2$, grupos aminoalquila que contêm de 1 a 3 átomos de carbono, e grupos guanidinoalquila que contêm 2 ou 3 átomos de carbono;

R_6 é $-\text{COOH}$ ou $-\text{CONH}_2$; e

o símbolo * representa um átomo de carbono assimétrico que pode estar na configuração D ou L, e cada grupo alquila inferior contém de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição que:

(i) R_5 seja $-\text{CH}_2 \text{CONH}_2$ apenas quando J for Z-Leu.

Em uma modalidade preferida, o peptídeo contido na composição farmacêutica da presente invenção pode incluir adicionalmente D-Arginina na posição 12. O peptídeo da presente invenção também pode incluir um N-terminal alquilado e, de preferência, trialquilado (por exemplo, metilado). Adicionalmente, o peptídeo sintético tipo motilina pode incluir um grupo amida ($-\text{CONH}_2$) na funcionalidade de ácido carboxílico C terminal da cadeia de polipeptídeo, que altera o perfil de pKa e a carga do peptídeo tipo motilina (como comparado com motilina nativa) e também acredita-se que afeta a solubilidade.

Uma modalidade particularmente preferida da presente invenção inclui o agonista receptor de peptídeo sintético tipo motilina que inclui SEQ ID NO.: 1 e está representado pela seguinte fórmula:

$(\text{Me}_3\text{N})^+ \text{Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-D-Arg-Leu-Lys-NH}_2$, onde as seguintes abreviações representam os aminoácidos:

- Phe - L-Fenilalanina
- Tyr - L-Tirosina
- Leu - L-Leucina
- Val - L-Valina
- 5 Pro - L-Prolina
- Ile - L-Isoleucina
- Thr - L-Treonina
- Gly – Glicina
- Glu – Ácido L-Glutâmico
- 10 Gln - L-Glutamina
- D-Arg - D-Arginina
- Lys - L-Lisina.

Os peptídeos tipo motilina, que incluem SEQ ID NO.: 1, são particularmente eficazes e apresentam estabilidade aumentada, potência pro-

15 longada e adequabilidade à esterilização por autoclavagem (descrita abaixo), quando tais peptídeos forem incluídos nas composições da presente invenção. Também incluídos dentro do escopo da presente invenção estão todos os sais farmaceuticamente aceitáveis do peptídeo identificado acima.

Outros peptídeos, que incluem aqueles descritos no Pedido de

20 patente U.S. Nº 5.422.341, que são substancialmente similares ao peptídeo que incluem SEQ ID NO.: 1 descrito acima, também podem apresentar estabilidade aumentada nas composições da presente invenção. Estes podem incluir, por exemplo, outros peptídeos sintéticos tipo motilina descritos nos pedidos de patente referidos que possuem homologia substancial (ou seja,

25 mais de 50% e, de preferência, pelo menos 60% a 70%) com a sequência N-terminal do peptídeo motilina humano.

O peptídeo tipo motilina contido nas composições da presente invenção é proporcionado em uma quantidade entre aproximadamente 0,5 µg/ml a 100 mg/ml. Mais preferivelmente, quando a composição for "pronta

30 para uso", (ou seja, que não requer diluição ou reconstituição adicional) a quantidade de peptídeo tipo motilina pode estar entre aproximadamente 1 µg/ml e 1 mg/ml, ainda mais preferivelmente 1 µg/ml a 50 µg/ml e tipicamen-

te na faixa de 1 µg/ml a 30 µg/ml.

Devido à potência dos peptídeos, as composições de baixa concentração podem ser vantajosas na administração controlada da quantidade desejada dos peptídeos. Naturalmente, uma composição mais concentrada do peptídeo, que ainda concretiza a presente invenção, pode ser diluída para produzir uma solução para administração conveniente.

Em uma modalidade, quando a composição for proporcionada em uma forma "pronta para uso", o peptídeo tipo motilina é dissolvido em uma solução tampão para proporcionar uma composição aquosa. O tampão é selecionado para manter o pH da composição farmacêutica entre aproximadamente 3 e 9, em tal pH o peptídeo mostra estabilidade substancialmente aumentada e retenção de potência. Mais preferivelmente, o pH das composições farmacêuticas está entre aproximadamente 4 e 6, mais preferivelmente 4,5 e 5,5 e, mais preferivelmente, entre aproximadamente 4,8 a 5,2. Nestes níveis de pH, o peptídeo de SEQ. ID. 1, um exemplo preferido de um peptídeo tipo motilina, mostra apenas degradação mínima durante o armazenamento. (O pH preferido da composição também pode ser determinado, em parte, baseado na possibilidade de a composição ser preparada como uma composição aquosa ou uma formulação liofilizada, discutida abaixo).

As soluções tampão adequadas para uso com as composições farmacêuticas da presente invenção incluem tampões tais como, tampões acetato de sódio/ácido acético, hidrogênio fosfato de sódio e citrato de sódio/ácido cítrico. Outros sistemas de tampão conhecidos pelo versado na técnica, tais como, porém sem caráter limitativo, tartarato, succinato, TRIS, histidina e glicina, também podem proporcionar tamponamento adequado das composições dentro da faixa de pH identificada acima.

Como indicado acima, em uma modalidade, o tampão acetato de sódio/ácido acético é combinado com o peptídeo tipo motilina para proporcionar uma composição aquosa. Quando proporcionado como uma solução pronta para uso, a concentração do tampão na composição farmacêutica pode estar entre 5 e 250 mM e, mais preferivelmente, entre 5 e 50 mM, com uma concentração de aproximadamente 5 a 25 mM considerada a mais pre-

ferida em muitas modalidades, para atingir e manter o pH preferido.

Quando a composição for proporcionada como uma solução concentrada que requer diluição, a concentração de tampão pode ser significativamente maior, tal como, porém sem caráter limitativo, até 10 vezes maior ou até 2 a 3 M. (Em tais soluções concentradas, a concentração de peptídeo também será correspondentemente maior). As composições concentradas são então diluídas com um diluente para chegar na concentração e quantidades preferidas de tampão (por exemplo, 5 a 250 mM) e peptídeos (por exemplo, 1 µg/ml a 100 µg/ml) em uma tonicidade adequada para administração. Os diluentes farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem, porém sem caráter limitativo, água estéril, solução de cloreto de sódio estéril, soluções estéreis de dextrose (por exemplo, 5%) e outros açúcares, e similares.

As composições farmacêuticas aquosas da presente invenção podem ser tanto hipotônicas, substancialmente isotônicas como hipertônicas, que possuem uma osmolalidade entre 10 a 500 mOsm. Mais preferivelmente, entretanto, a composição é isotônica, ou suavemente hipotônica ou suavemente hipertônica, embora as composições hipotônicas com uma osmolalidade abaixo de 100 mOsm e ainda abaixo de 50 mOsm também possam ser eficazes. Tipicamente, entretanto, a tonicidade da composição farmacêutica pode estar entre 270 a 320 mOsm. A tonicidade da composição farmacêutica pode ser ajustada utilizando cloreto de sódio (NaCl) ou outros aditivos ajustadores de tonicidade tais como, glicerina, manitol, sacarose e outros açúcares reduzidos, ou outros agentes conhecidos pelo versado na técnica, se necessário.

A Tabela I, abaixo, resume os constituintes e condições preferidas das composições farmacêuticas da presente invenção em formas pronta para uso e concentrada.

Tabela I	
Componente/Propriedade	Quantidade
Peptídeo (µg/ml)	0,5-100,000
Tampão (mM)	5-2500

Tabela I	
Componente/Propriedade	Quantidade
pH	3-9
Osmolalidade (mOsm/kg)	10-1000

Em uma modalidade pronta para uso preferida, as composições farmacêuticas aquosas da presente invenção incluem 1 µg/ml a 100 µg/ml do peptídeo sintético tipo motilina de SEQ. ID. No. 1 em aproximadamente 10 mM de tampão acetato de sódio/ácido acético em um pH de aproximadamente 4,8 a 5,2 e uma osmolaridade de aproximadamente 300±20 mOsm.

Além das composições aquosas, prontas para uso ou concentradas que requerem diluição, a composição da presente invenção também pode ser armazenada em uma forma liofilizada (secada por congelamento). A composição, em sua forma liofilizada, pode incluir as quantidades relativas de peptídeo e tampão estabelecidas na Tabela I acima (bem como outros agentes). Será avaliado que quando a composição foi armazenada em uma forma liofilizada, a administração da composição pode ocorrer imediatamente mediante reconstituição, tornando a estabilidade de armazenamento a longo prazo da composição reconstituída menos crucial, desta maneira, a presença de um tampão, opcional. Em qualquer caso, em uma modalidade da formulação liofilizada, o tampão opcional pode ser citrato/ácido cítrico em um pH preferido de aproximadamente 4,7 e mais preferivelmente, 6,0. Ademais, a formulação liofilizada pode incluir adicionalmente um ou mais agentes de volume, porém sem caráter limitativo, sacarose, manitol e glicina e/ou combinações destes. Os agentes de volume podem estar incluídos em uma concentração de 0,5 a 15% p/v.

As composições farmacêuticas aquosas da presente invenção proporcionam benefícios anteriormente desconhecidos. O peptídeo tipo motilina de composições farmacêuticas da presente invenção permanece estável quando armazenado sobre uma ampla faixa de temperaturas durante períodos prolongados de tempo. Por exemplo, quando armazenado em temperatura ambiente ou em sua temperatura de armazenamento inferior preferida de 4°C a 5°C, a estabilidade substancial é mantida durante períodos significativos de tempo. Por exemplo, em uma temperatura de armazenamento de

aproximadamente 25°C, o peptídeo contido na composição da presente invenção permanece estável durante pelo menos 12 meses, e mais preferivelmente pelo menos aproximadamente 18 meses e, ainda mais preferivelmente, até e ainda além de aproximadamente 24 meses, retendo uma potência de 90% ou mais como mostrado, por exemplo, na Figura 1. Em uma temperatura de armazenamento de 5°C, o armazenamento apenas com degradação mínima (e uma potência de pelo menos 90 a 95%) de até pelo menos 18 meses é regularmente observado.

Uma vantagem adicional da composição farmacêutica da presente invenção é sua estabilidade peptídica quando a composição for submetida a temperaturas elevadas tal como a temperatura de esterilização a vapor. Muitos peptídeos são inerentemente instáveis e, quando submetidos ao calor, são conhecidos por se degradarem muito rapidamente, tipicamente em poucos minutos ou menos. Ao contrário, em composições da presente invenção, o peptídeo mantém substancialmente sua estabilidade (ou seja, permanece substancialmente não-degrado e retém uma porcentagem substancial de sua potência inicial), mesmo após a composição ser (1) submetida à esterilização a vapor (durante pelo menos 10 minutos e até 60 minutos em temperaturas de aproximadamente 100°C a 128°C e tipicamente 121°C), e (2) subsequente armazenada em um recipiente adequado (descrito abaixo) em temperaturas inferiores tipicamente encontradas por uma composição farmacêutica, tal como cerca de 4°C a 5°C até cerca de 25°C. Como mostrado na Figura 2 e descrito no Exemplo 1 abaixo, em amostras de uma composição farmacêutica da presente invenção que foram submetidas à esterilização a vapor em um recipiente de vidro Tipo I, e subsequente armazenadas em tal recipiente, o peptídeo reteve uma porcentagem significativa de sua potência inicial (e afinidade de ligação) após períodos prolongados de armazenamento a 5°C, 25°C, 40°C, e ainda a 55°C.

A prevenção da degradação do peptídeo e, desse modo, retenção de potência e afinidade de ligação podem ser adicionalmente aumentadas ao armazenar as composições da presente invenção em um recipiente adequado. Embora muitos tipos diferentes de vidro e alguns plásticos te-

nham provado ser satisfatórios, para armazenamento a longo prazo, os frascos de silício tratados a vapor são preferidos. Tais frascos de silício tratados a vapor Tipo 1 Plus estão disponíveis, por exemplo, junto a Schott of Lebanon, Pennsylvania, sob o nome de produto frascos cobertos com sílica Schott Tipo 1 Plus. Outros recipientes de armazenamento adequados incluem frascos Tipo 1 USP, ampola de vidro Tipo I e seringas de vidro pré-embaladas.

Alguns plásticos também provaram ser eficazes para auxiliar na estabilização da composição peptídica. Sob este aspecto, os plásticos preferidos são copolímeros de olefina cíclicos, disponíveis, por exemplo, junto a West Pharmaceuticals sob o nome de produto frascos de resina CZ, ou junto a Schott sob o nome de produto frascos TopPac, ou junto a Alcan packaging sob o nome de produto frascos de soro Ticona Topas. As composições da presente invenção também podem ser armazenadas em PVC, bem como sacos flexíveis de não-PVC. Quando armazenadas nos recipientes de vidro ou plástico descritos acima, os tempos de armazenamento descritos acima nas temperaturas de armazenamento descritas acima podem ser atingidos, embora durante períodos de armazenamento de pelo menos 18 meses, frascos Tipo I Plus (silício tratado a vapor) e ampolas de vidro Tipo I Plus são preferidos. Como mostrado, por exemplo nas Figuras 3 e 4, o armazenamento de uma composição aquosa da presente invenção que incluiu aproximadamente 5 µg/ml (Figura 3) ou 30 µg/ml (Figura 4) do peptídeo sintético tipo motilina de sequência SEQ ID 1 em frascos Schott Tipo 1 mostrou estabilidade (e manutenção de altos níveis de potência) durante diversos meses quando armazenada em temperaturas de 5°C a 55°C. Será avaliado pelo versado na técnica que a estabilidade medida de composições farmacêuticas em temperaturas elevadas, tal como 40°C ou mais, pode servir como a base de previsão de estabilidade durante períodos mais longos em temperaturas de armazenamento típicas, tal como 20°-25°C ou 4°-8°C, por exemplo. Tais estudos de "armazenamento acelerado" são comuns no campo da presente invenção.

Exemplo 1

Estabilidade de Peptídeo tipo Motilina após Autoclavagem e Armazenamento

O peptídeo tipo motilina de SEQ ID NO. : 1 foi dissolvido em uma concentração de 30 µg/ml em 10 mM de tampão acetato de sódio, pH 5,0. As amostras da solução peptídica armazenadas em frascos de vidro Tipo I foram autoclavadas a 121°C durante 15 minutos e as amostras autoclavadas foram incubadas a 5°C, 25°C, 40°C, ou 55°C. A potência do peptídeo após o armazenamento em cada temperatura foi medida ao longo do tempo ao testar amostras após incubação de uma semana, duas semanas, três semanas, um mês e três meses. A potência foi determinada utilizando HPLC para medir a quantidade de peptídeo não-degradado que permanece em cada amostra.

Como mostrado na Figura 2, o peptídeo reteve mais de 90% de potência após a autoclavagem e armazenamento durante 3 meses mesmo em uma temperatura de armazenamento elevada de 55°C. A composição farmacêutica da presente invenção mostra estabilidade excelente durante o período de armazenamento mesmo em temperatura de armazenamento elevada. Será avaliado pelo versado na técnica que os dados de estabilidade obtidos em tais temperaturas elevadas (ou seja, condições de armazenamento aceleradas) podem ser usados para prever a estabilidade em temperaturas de armazenamento inferiores mais típicas durante períodos prolongados de tempo.

Exemplo 2

Estabilidade de Formulações Liofilizadas de Composições de Peptídeo Tipo

Motilina

O peptídeo tipo motilina que inclui SEQ ID NO. : 1 foi dissolvido em uma concentração de 30 µg/ml em 10 mM de tampão citrato e 1% p/v de sacarose (agente de volume) em pH 6,0. A composição foi liofilizada por técnicas padrão e armazenada em um frasco de 20 ml a 40°C. A potência do peptídeo tipo motilina foi medida nos intervalos de tempo indicados na Figura 5, ao reconstituir a composição em água. A potência foi determinada utilizando HPLC para medir a quantidade de peptídeo não-degradado que per-

manece em cada amostra. Como mostrado na Figura 5, o peptídeo tipo motilina liofilizado reteve um nível significativo de potência (ou seja, mais de 90%) durante diversos meses. Resultados similares foram obtidos quando o agente de volume sacarose foi substituído por um agente de volume de 0,04% p/v de glicina e 0,4% p/v de manitol combinado. Novamente, será avaliado pelo versado na técnica que a estabilidade de composições farmacêuticas em temperaturas elevadas, tal como 40°C como na Figura 5, pode servir como a base de previsão de estabilidade durante períodos mais longos em temperaturas de armazenamento mais típicas, tal como aproximadamente 20°C-25°C ou 4°C-8°C, por exemplo.

Se preparadas e armazenadas como uma solução aquosa tamponada, composição pronta para uso ou concentrada, ou liofilizada que é subsequente reconstituída, as composições farmacêuticas da presente invenção permanecem potentes durante o armazenamento durante períodos prolongados de tempo. A potência de peptídeo mantida em torno de 90 a 100%, e em alguns casos, mais de 95% durante o armazenamento a 5, 25, 40 e 55°C durante pelo menos 18 meses, torna a composição farmacêutica da presente invenção um meio preferido para a entrega terapêutica de peptídeos tipo motilina.

Embora a presente invenção seja descrita no contexto de suas modalidades preferidas, inúmeras modificações em tais modalidades são possíveis sem que se abandone o espírito da presente invenção, que está estabelecido nas reivindicações em anexo.

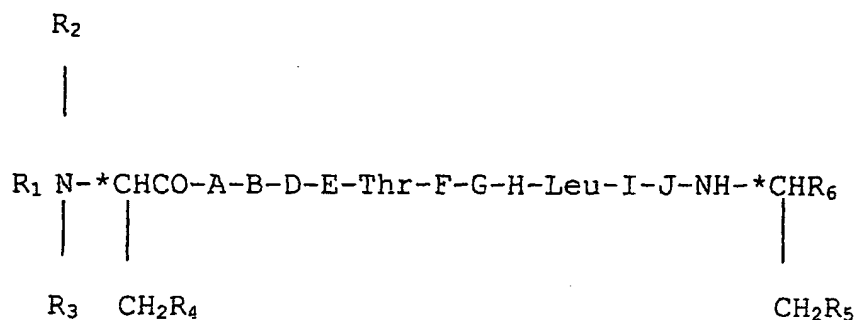
LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> Baxter International Inc.
 <120> COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS, TAMPONADAS QUE INCLUEM PEPTÍDEOS TIPO MOTILINA
 <130> CPANA 6214-PCT
 <150> US 11/196,326
 <151> 2005-08-04
 <160> 1
 <170> PatentIn versão 3.3
 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Peptídeo relacionado a Motilina
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Sintetizado quimicamente
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa é D-arginina
 <400> 1
 phe val pro ile phe thr tyr gly glu leu gln xaa leu lys
 1 5 10

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica que compreende:

- (a) aproximadamente 0,5 µg/ml a 100 mg/ml de um peptídeo sintético tipo motilina que possui não mais que 16 aminoácidos e possui a seguinte estrutura:



em que:

- A é o L-estereoisômero de um aminoácido lipofílico alifático;
 B é L-prolina ou L-alanina;
 D é o L-estereoisômero de um aminoácido lipofílico alifático;
 10 E é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático, lipofílico, alifático ou alicíclico;
 F é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático ou heteroaromático;
 G é glicina ou D-alanina;
 15 H é ácido L-glutâmico ou L-glutamina;
 I é L-glutamina ou L-alanina;
 J é selecionado do grupo que consiste em Z, Z-Leu, Z-Leu- Gln, Z-Leu-Gln-Glu, Z-Leu-Gln-Glu-Lys, em que Z é selecionado do grupo que consiste em D-arginina, D- homoarginina, D-glutamina, D-asparagina e D-
 20 alanina;
 R₁ é alquila inferior ou alila;
 R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, aquila inferior, propargil e alila;
 R₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior e alila;
 25 R₄ é cicloalquila ou arila que pode ser não-substituída ou substi-

tuída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidróxi e alcóxi inferior;

R_5 é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CH}_2 \text{CONH}_2$, grupos aminoalquila que contêm de 1 a 3 átomos de carbono, e grupos guanidinoalquila que contêm 2 ou 3 átomos de carbono;

R_6 é $-\text{COOH}$ ou $-\text{CONH}_2$; e

o símbolo * representa um átomo de carbono assimétrico que pode estar na configuração D ou L, e cada grupo alquila inferior contém de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição que:

(i) R_5 seja $-\text{CH}_2 \text{CONH}_2$ apenas quando J for Z-Leu ou Z-Leu-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly;

(b) 5 a 250 mM de um tampão,

sendo que a dita composição possui um pH entre 3 e 9 e possui uma osmolalidade de aproximadamente 10 a 500 mOsm/kg.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o dito peptídeo sintético tipo motilina possui 14 aminoácidos.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o dito peptídeo sintético tipo motilina é $(\text{Me}_3\text{N})^+ \text{Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-D-Arg-Leu-Lys-NH}_2$.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o aminoácido na posição 12 de dito peptídeo tipo motilina é D-Arginina.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o dito tampão compreende acetato de sódio/ácido acético.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, que compreende:

(a) entre 1 $\mu\text{g/ml}$ e 100 $\mu\text{g/ml}$ microgramas por mililitro do dito peptídeo sintético tipo motilina; e

(b) 10 a 100 mM de dito tampão, sendo que a dita composição possui um pH de aproximadamente 4,5 a 5,5.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o dito peptídeo sintético tipo motilina permanece estável durante pelo menos 18 meses quando armazenado a 4°C a 5°C .

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, que foi esterilizada por autoclavagem em uma temperatura de aproximadamente 121°C a 128°C.

5 9. Composição, de acordo com a reivindicação 6, em que a dita composição pode ser armazenada em um frasco Tipo I a 55°C durante pelo menos 3 meses e retém pelo menos 90% de sua potência peptídica.

10 10. Composição farmacêutica aquosa, que compreende um peptídeo sintético tipo motilina que possui não mais que 16 aminoácidos em um tampão acetato de sódio/ácido acético esterilizado por esterilização a vapor a 120-128°C em que o dito peptídeo retém pelo menos aproximadamente 95% de sua potência inicial após a dita esterilização.

15 11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, em que a dita composição pode ser armazenada a uma temperatura de até 55°C durante até aproximadamente 3 meses e retém pelo menos 90% de sua potência inicial após o dito armazenamento.

20 12. Composição farmacêutica aquosa estável, que compreende um peptídeo sintético tipo motilina que possui não mais que 16 aminoácidos em um tampão acetato de sódio/ácido acético, em que a dita composição pode ser armazenada durante pelo menos 9 meses a aproximadamente 5°C a 37°C e retém pelo menos aproximadamente 90% de sua potência inicial.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 12, que inclui 1 µg/ml a 100 µg/ml de dito peptídeo tipo motilina em aproximadamente 10 mM de dito tampão.

25 14. Composição, de acordo com a reivindicação 1, preparada a partir de uma formulação liofilizada de dita composição que foi reconstituída, sendo que a dita composição inclui adicionalmente um agente de volume.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 14, que inclui adicionalmente agentes de volume selecionados do grupo que consiste em sacarose, glicina e manitol.

30 16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, em que o dito agente de volume está presente em uma concentração de 1% p/v ou menos.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 15, que compreende adicionalmente um agente de volume que inclui a combinação de glicina e manitol.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 12, armazenada
5 em um frasco coberto com sílica tratado a vapor.

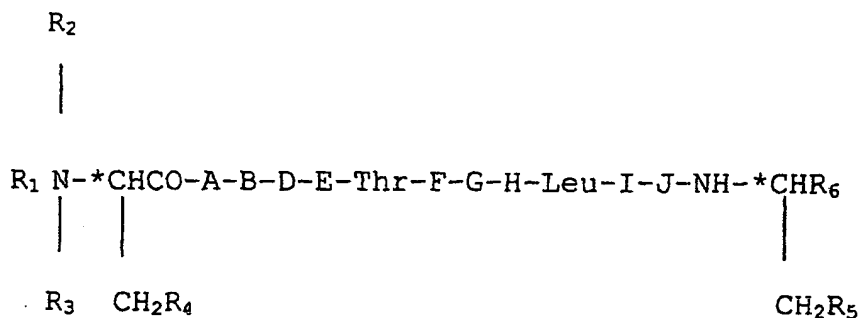
19. Composição, de acordo com a reivindicação 12, armazenada em um recipiente plástico feito de um material que compreende um copolímero olefina cíclico.

20. Composição, de acordo com a reivindicação 1, preparada a
10 partir de uma solução concentrada do dito peptídeo sintético tipo motilina e
dito tampão que foi diluído.

21. Composição, de acordo com a reivindicação 20, em que a dita solução concentrada inclui até 10 vezes a quantidade do dito peptídeo e dito tampão.

15 22. Composição farmacêutica aquosa concentrada, que inclui:

a) uma quantidade selecionada de um peptídeo sintético tipo motilina que possui não mais que 16 aminoácidos e possui a estrutura:



em que:

A é o L-estereoisômero de um aminoácido lipofílico alifático;

20 B é L-prolina ou L-alanina:

D é o L-estereoisômero de um aminoácido lipofílico alifático;

E é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático, lipofílico, alifático ou alicíclico;

25 F é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático ou heteroaromático:

G é glicina ou D-alanina;

H é ácido L-glutâmico ou L-glutamina;

I é L-glutamina ou L-alanina;

J é selecionado do grupo que consiste em Z, Z-Leu, Z-Leu- Gln, Z-Leu-Gln-Glu, Z-Leu-Gln-Glu-Lys, em que Z é selecionado do grupo que
5 consiste em D-arginina, D- homoarginina, D-glutamina, D-asparagina e D-alanina;

R₁ é alquila inferior ou alila;

R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, aquila inferior, propargila e alila;

10 R₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior e alila;

R₄ é cicloalquila ou arila que pode ser não-substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidróxi e alcóxi inferior;

15 R₅ é selecionado do grupo que consiste em -CH₂ CONH₂, grupos aminoalquila que contêm de 1 a 3 átomos de carbono, e grupos guanidinoalquila que contêm 2 ou 3 átomos de carbono;

R₆ é -COOH ou -CONH₂; e

o símbolo * representa um átomo de carbono assimétrico que
20 pode estar na configuração D ou L, e cada grupo alquila inferior contém de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição que:

(i) R₅ seja -CH₂ CONH₂ apenas quando J for Z-Leu ou Z-Leu-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly;

e

25 (b) uma quantidade selecionada de um tampão, que mediante diluição, a dita composição farmacêutica aquosa diluída compreende:

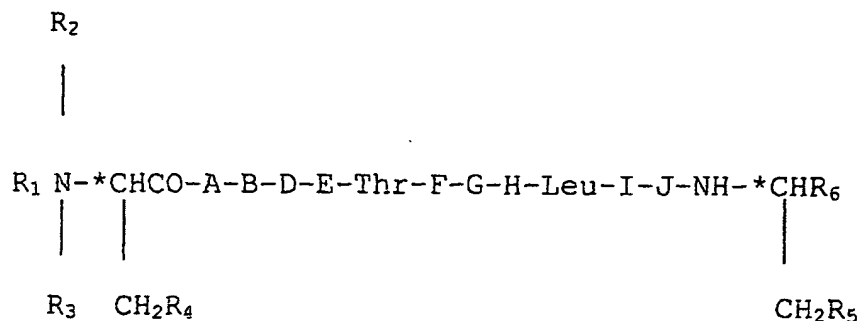
i) 0,5 µg/ml a 100 µg/ml do dito peptídeo;

ii) 10 a 100 mM do dito tampão;

30 iii) possui um pH entre 3 a 9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10 a 500 mOsm/kg.

23. Composição farmacêutica liofilizada, que inclui:

a) um peptídeo sintético tipo motilina que possui não mais que 16 aminoácidos que possui a estrutura:



em que:

- 5 A é o L-estereoisômero de um aminoácido lipofílico alifático;
 B é L-prolina ou L-alanina;
 D é o L-estereoisômero de um aminoácido lipofílico alifático;
 E é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático, lipofílico,
 alifático ou alicíclico;
 F é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático ou heteroa-
 10 romático;
 G é glicina ou D-alanina;
 H é ácido L-glutâmico ou L-glutamina;
 I é L-glutamina ou L-alanina;
 J é selecionado do grupo que consiste em Z, Z-Leu, Z-Leu- Gln,
 15 Z-Leu-Gln-Glu, Z-Leu-Gln-Glu-Lys, em que Z é selecionado do grupo que
 consiste em D-arginina, D- homoarginina, D-glutamina, D-asparagina e D-
 alanina;
 R₁ é alquila inferior ou alila;
 R₂ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, aquila
 20 inferior, propargila e alila;
 R₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila
 inferior e alila;
 R₄ é cicloalquila ou arila que pode ser não-substituída ou substi-
 tuída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em
 25 halogênio, hidróxi e alcóxi inferior;
 R₅ é selecionado do grupo que consiste em -CH₂ CONH₂, gru-

pos aminoalquila que contêm de 1 a 3 átomos de carbono, e grupos guanidinoalquila que contêm 2 ou 3 átomos de carbono;

R_6 é $-\text{COOH}$ ou $-\text{CONH}_2$; e

o símbolo * representa um átomo de carbono assimétrico que
5 pode estar na configuração D ou L, e cada grupo alquila inferior contém de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição que:

(i) R_5 seja $-\text{CH}_2 \text{ CONH}_2$ apenas quando J for Z-Leu ou Z-Leu-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly;

mediante reconstituição, a dita composição aquosa reconstituída
10 compreende:

i) 0,5 $\mu\text{g/ml}$ a 100 $\mu\text{g/ml}$ do dito peptídeo;

ii) 10 a 200 mM de um tampão;

iii) possui um pH entre 3 a 9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10 a 500 mOsm/kg.

Estabilidade (Potência) de Peptídeo, (SEQ ID NO:1),
não-isotônico, tamponado com acetate (30 μ g/ml)
embalado em ampolas

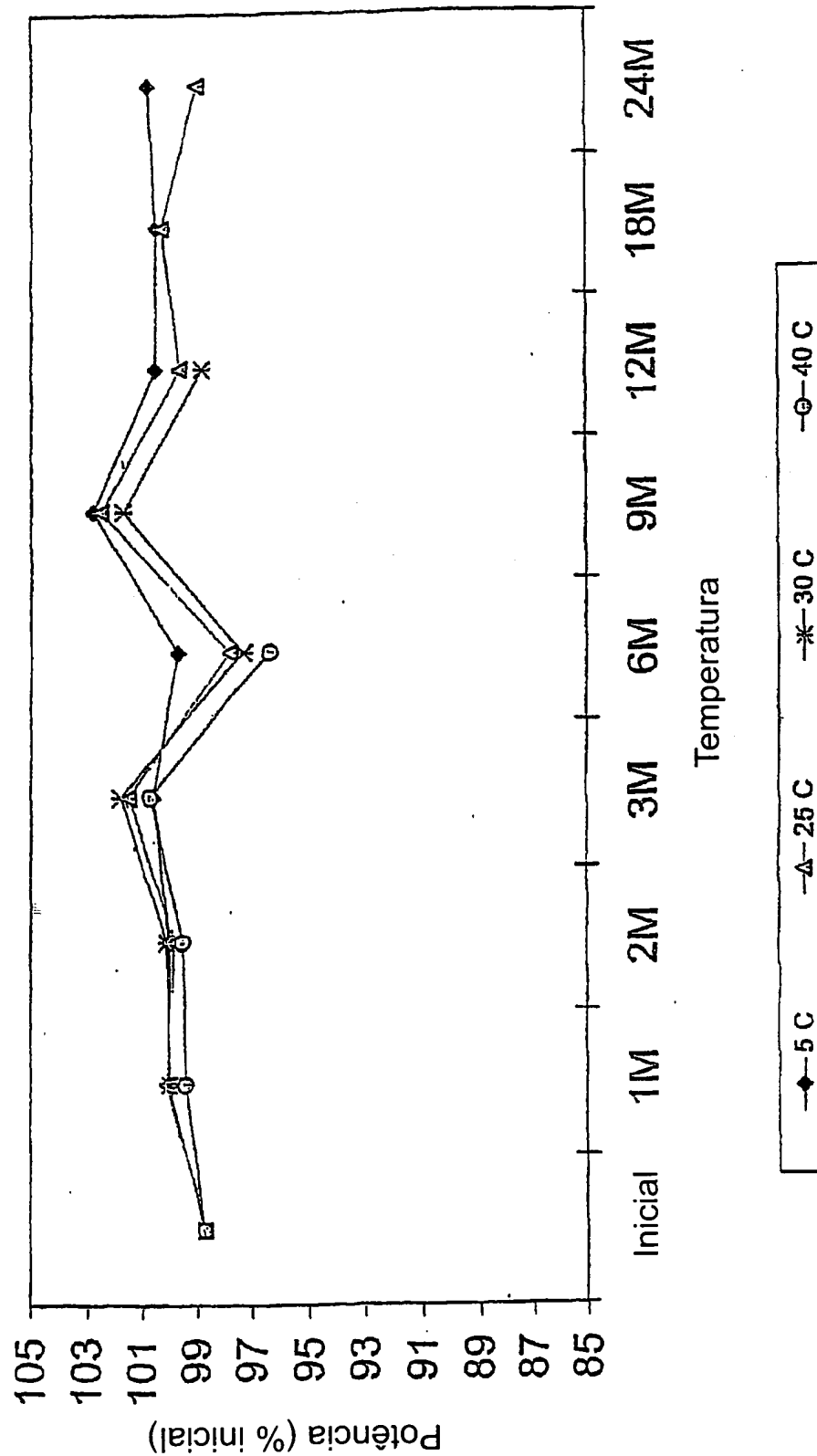


FIG 1

Estabilidade (Potência) de Peptídeo (SEQ ID NO: 1) em tampão
acetate após Autoclavagem e Armazenamento

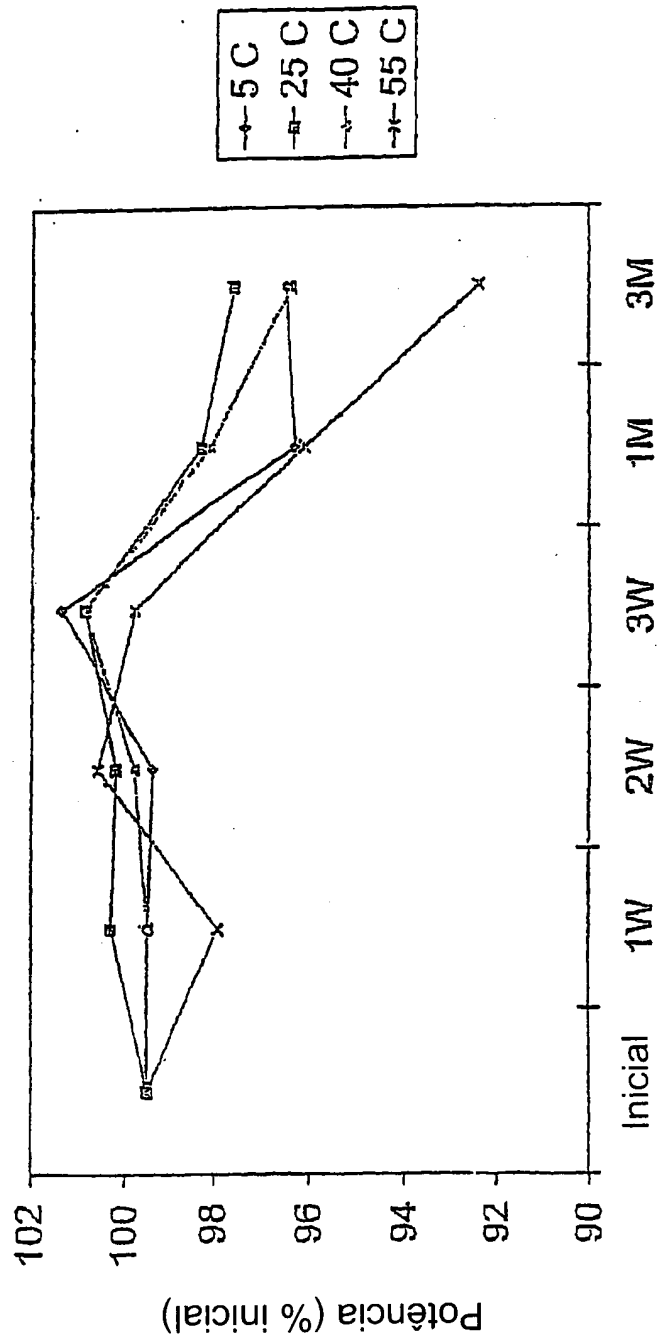


FIG 2

Estabilidade (Potência) de Peptídeo (SEQ ID NO: 1), formulação isotônica tamponada com acetate (5µg/ml) embalada em frascos Tipo I, armazenados na vertical e invertidos

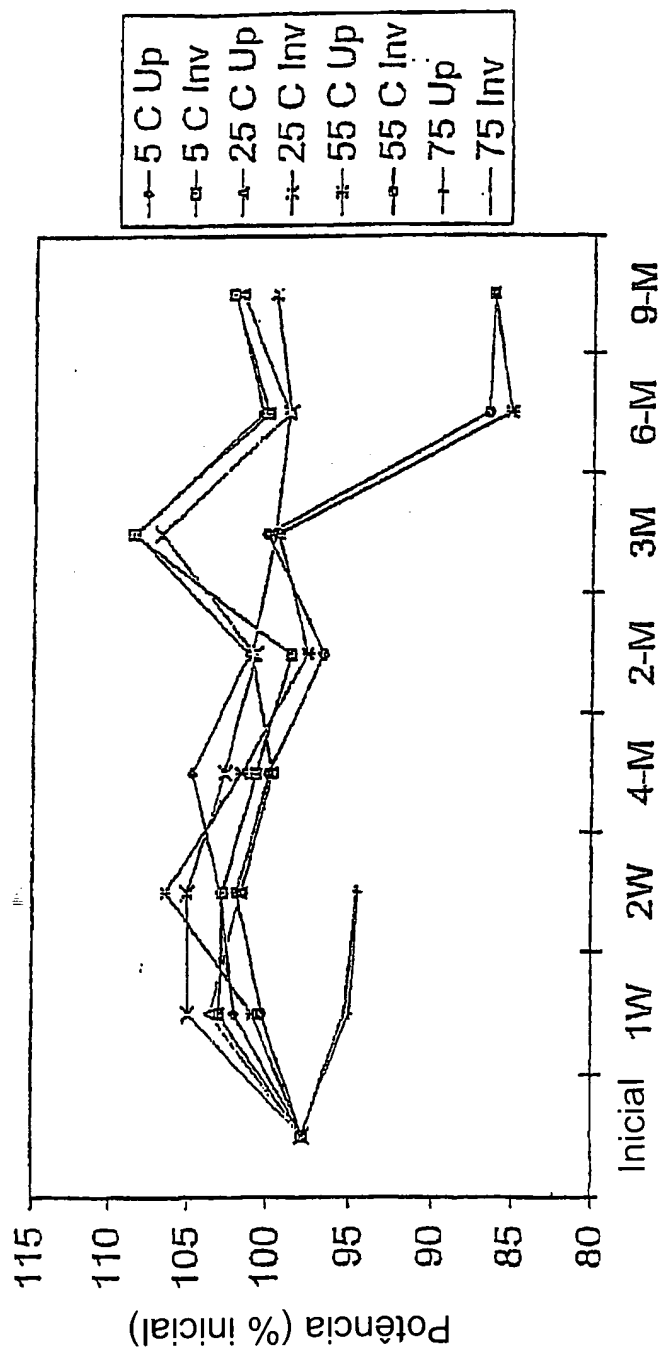


FIG 3

Estabilidade (Potência) de Peptídeo (SEQ ID NO: 1), formulação isotônica tamponada com acetate (30 µg/ml) embalada em frascos Tipo I, armazenados na vertical e invertidos

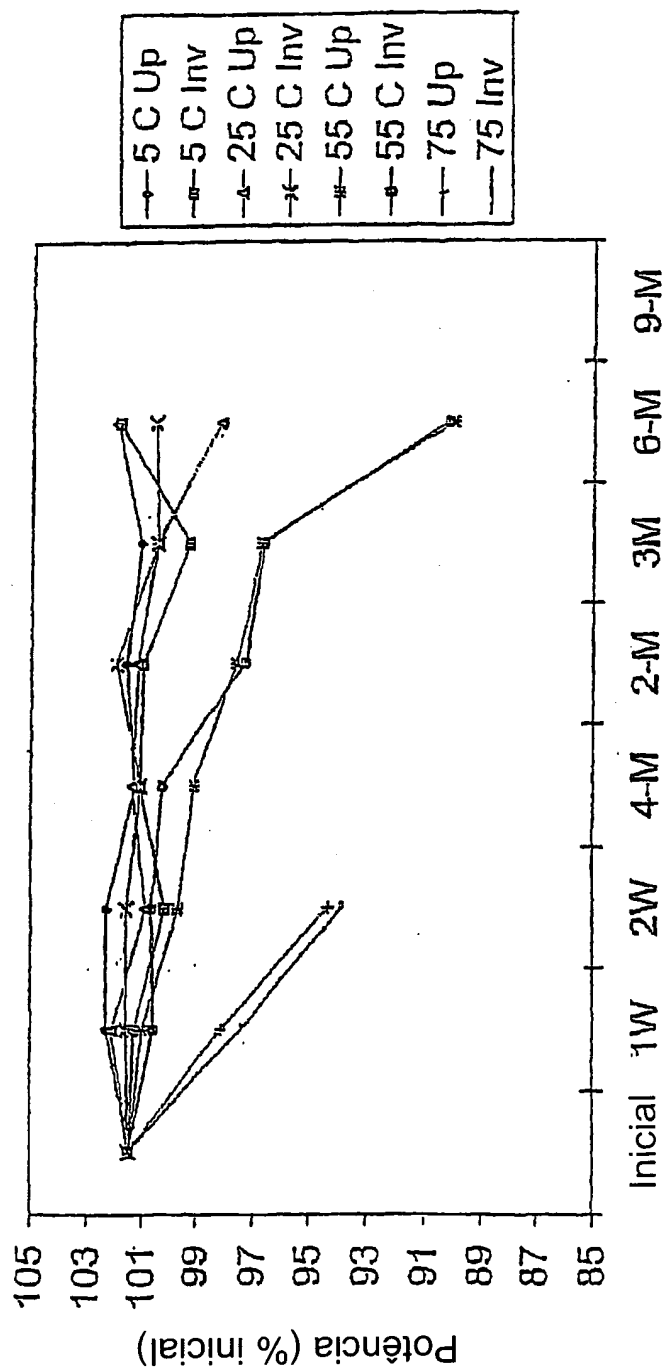
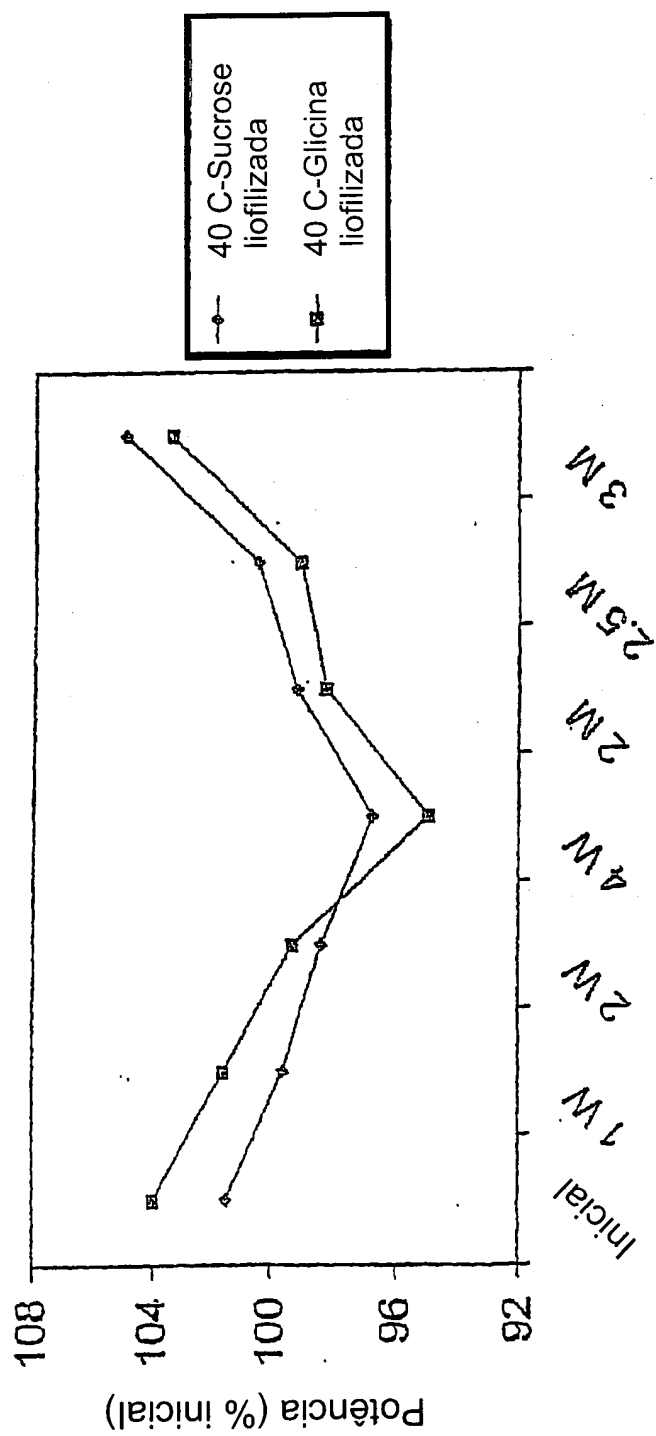


FIG 4

Estabilidade de formulações liofilizadas
(SEQ ID NO..1) após armazenamento



Pontos de tempo

FIG 5

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS, TAMPONADAS QUE INCLUEM PEPTÍDEOS TIPO MOTILINA".**

- 5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável que inclui um peptídeo sintético tipo motilina em uma solução tamponada. A composição proporciona um peptídeo que permanece estável e retém substancialmente sua potência inicial durante armazenamento prolongado e após esterilização a vapor.