



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 217**

51 Int. Cl.:  
**A61K 38/08** (2006.01)  
**A61P 5/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02749000 .2**  
96 Fecha de presentación : **08.07.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1404357**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

54 Título: **Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en concentraciones formadoras de gel.**

30 Prioridad: **12.07.2001 GB 0117057**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.05.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.05.2010**

73 Titular/es: **Ferring B.V.**  
**Polaris Avenue 144**  
**2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es: **Lück, Martin y**  
**Broqua, Pierre**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en concentraciones formadoras de gel.

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración de un péptido antagonista de GnRH útil en el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales.

## Antecedentes

- 10 El descubrimiento y caracterización de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina, previamente hormona liberadora de la hormona luteinizante, LHRH) como primer mediador en el eje hipotalámico-pituitaria-gonadal ha abierto nuevas posibilidades para el tratamiento de afecciones dependientes de hormonas sexuales tales como cáncer de próstata y pubertad precoz. Una primera generación de agentes terapéuticos fueron los superagonistas de GnRH. Estos actuaban mediante estimulación continua del receptor de GnRH, produciendo la desensibilización de la vía. Sin embargo, estos agentes tienden a provocar una reacción "en llamarada" y por lo tanto están siendo desplazados por una segunda generación, los antagonistas de GnRH.

- Se produce un problema debido a la necesidad de una administración crónica de los agentes terapéuticos. Como los superagonistas antes que ellos, la generación actual de antagonistas de GnRH son péptidos que no son adecuados para la administración oral. La inyección subcutánea o intramuscular funciona bien con los compuestos, pero la población de pacientes no aceptaría inyecciones diarias y por lo tanto la investigación actual se dirige al desarrollo de formulaciones en depósito de los antagonistas. Para los superagonistas tal tecnología de depósito está bien establecida. El péptido se libera de una matriz polimérica biodegradable durante un periodo de (típicamente) uno o tres meses. La transferencia de esta tecnología a los antagonistas es complicada por la necesidad de administrar cantidades mayores del fármaco. Como resultado, se ha hecho un esfuerzo significativo para desarrollar antagonistas que sean más potentes (requiriendo de esta manera que se incluya menos fármaco en el depósito) o que tengan propiedades fisicoquímicas compatibles con relaciones fármaco/polímero mayores, así como esfuerzos dirigidos al desarrollo de tecnologías en depósitos más sofisticadas.

- 30 La patente de los Estados Unidos número 5925730 (que corresponde a la solicitud internacional PCT/US98/07438, EP 1 003 774) divulga, entre otros, péptidos antagonistas de GnRH según la fórmula general 1.

1 **Ac-DNal-DCpa-DPal-Ser-Aph(X<sup>1</sup>)-DAph(X<sup>2</sup>)-Leu-Lys(iPr)-Pro-DAla-NH<sub>2</sub>**

- 35 US 5925730 también divulga soluciones acuosas de los péptidos para inyección subcutánea a concentraciones de 0,75 mg/ml ó 1,0 mg/ml, sin peligro de gelificación en el punto de inyección.

- 40 FR-A-2 776 520 divulga composiciones farmacéuticas sólidas o semisólidas de una sal peptídica soluble o gelificable que, después de la inyección al cuerpo de un sujeto, forma un gel que proporciona una liberación del péptido a largo plazo.

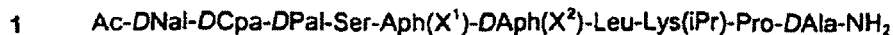
- Estos péptidos tienen una gran afinidad por el receptor de GnRH y son mucho más solubles en agua que los análogos de GnRH previamente descritos. En la divulgación se sugirió que el aumento en la solubilidad de estos compuestos es, al menos en parte, responsable de la larga duración de acción de hasta tres o cuatro días en algunos modelos *in vivo*. También se ha sugerido que la duración de acción de estos compuestos está relacionada con la dosis, es decir, que la duración de acción depende de la cantidad de péptido que se da. Sin embargo, no se discutieron las condiciones óptimas para formular estos péptidos.

50 **Compendio de la invención**

- Se ha descubierto ahora que un péptido según la fórmula general 1 es capaz de formar un gel después de la inyección subcutánea, y que este gel puede actuar como un depósito del que se libera el péptido durante un periodo de semanas o incluso meses. También se ha encontrado que la variable clave es la concentración de la solución más que la cantidad de sustancia administrada. La concentración de la solución debe estar dentro de un intervalo funcional. Si la solución está muy diluida, entonces no se forma depósito y se pierde la larga duración de acción, sin importar cuánto fármaco se administra. Si la solución está muy concentrada, entonces la formación de gel se producirá antes de que se pueda administrar el fármaco. Según esto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de ciertos trastornos del aparato genitourinario y otras afecciones dependientes de hormonas sexuales, composición que es una solución administrada mediante inyección subcutánea o intramuscular y proporciona la liberación continua del péptido antagonista de GnRH durante un periodo (por ejemplo, de más de dos semanas). La composición se puede presentar como una solución que está lista para la administración, pero preferiblemente se presenta como un kit de partes que comprenden componentes de péptido (por ejemplo, como un sólido) y solvente de modo que se puede preparar la solución inmediatamente antes de la administración. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el uso del péptido para la preparación de tales composiciones en el tratamiento de enfermedades.

**Descripción detallada de la invención**

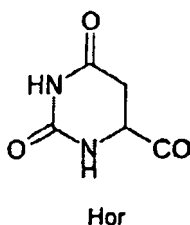
La presente invención comprende una composición farmacéutica. La composición es una solución para inyección, preferiblemente para inyección subcutánea. Un primer componente esencial de la composición es el péptido antag-



En esta fórmula general las abreviaturas tienen los siguientes significados:

Ac	acetilo
DNal	<i>D</i> -β-(2-naftil)alanina
DCpa	<i>D</i> -4-clorofenilalanina
DPal	<i>D</i> -β-(3-piridil)alanina
Ser	serina
Aph(L-Hor)	4-aminofenilalanina en donde el grupo ω-amino tiene un sustituyente L-Hor
DAph(CONH <sub>2</sub> )	<i>D</i> -4-aminofenilalanina en donde el grupo ω-amino tiene un sustituyente CONH <sub>2</sub>
Leu	Leucina
Lys(iPr)-	N <sup>ω</sup> -isopropilisina
DAla-NH <sub>2</sub>	<i>D</i> -alanina amida

El sustituyente L-Hor es L-hidroorotilo:



El péptido según la definición anterior es capaz de formar sales. En particular, es capaz de formar sales de adición con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido acético y ácido trifluoroacético. Siempre que sean farmacéuticamente aceptables, todas esas sales se incluyen en el ámbito de la presente divulgación. Las sales de acetato y clorhidrato son particularmente preferidas.

Un segundo componente esencial de la composición es un solvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo, etanol), N-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido. En una forma de realización preferida de la invención el solvente es agua o una mezcla de agua y alcohol, N-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido de modo que el agua constituya al menos el 90% en peso de la mezcla de solvente. La composición puede contener otros componentes tales como agentes reguladores de la presión osmótica, por ejemplo cloruro de sodio y manitol, conservantes, agentes tamponadores y similares. En una forma de realización preferida de la invención, la concentración de cloruro de sodio está por debajo de 2 mg/ml. En una forma de realización más preferida, el cloruro de sodio está ausente de la composición y se usa manitol para ajustar la osmolaridad de la solución.

La composición puede incluir además agentes farmacéuticamente activos adicionales, pero se prefiere que dicho péptido antagonista de GnRH sea el único de tales agentes.

La composición según la presente invención se puede presentar en una forma que está lista para su uso inmediato, tal como una solución en un envase sellado o una jeringuilla ya llena. Alternativa y preferiblemente, la composición se puede presentar en una forma que requiere alguna preparación antes de la administración. Por ejemplo, la composición se puede presentar como un kit de partes, que incluye un envase sellado que contiene el péptido como un polvo

lioofilizado y un segundo envase que contiene el solvente o diluyente. El péptido puede estar liofilizado. Se pueden incluir componentes adicionales junto con la parte sólida o líquida. De esta manera el kit puede comprender un primer envase que contiene el péptido y un segundo que contiene solución salina isotónica, o un primer envase que contiene el péptido y manitol y un segundo envase que contiene agua estéril. Antes de la administración el solvente se añade al envase que contiene el componente péptido para producir la solución para inyección. El kit puede prevenir los problemas producidos por la falta de estabilidad a largo plazo de soluciones que contienen el péptido.

Una propiedad esencial de la composición de la presente invención es que la solución debe ser estable antes de la administración pero se debe convertir en un gel pronto (preferiblemente de inmediato) después de la administración. Esta propiedad es una función de la concentración del péptido. El intervalo preciso de concentración eficaz para los fines de la invención puede variar de alguna manera de caso a caso, por ejemplo, según las identidades del péptido y solvente y de ingrediente(s) secundario(s) cuando está(n) presente(s), y el tiempo de almacenamiento deseado. Es evidente que en cualquier caso determinado el resultado a ser alcanzado y el intervalo de concentración eficaz para ello son verificables directa y positivamente mediante las pruebas más sencillas y observaciones que requieren experimentación mínima. La concentración del péptido en solución es al menos de 25 mg/ml en la composición farmacéutica inyectable. Cuando la composición se presenta como un kit de partes a ser administrada inmediatamente después de mezclar (por ejemplo, a los 30 minutos de la mezcla), la concentración del péptido en la solución final puede ser mayor, por ejemplo tanto como 120 mg/ml. En una forma de realización preferida de la presente invención, la concentración del péptido es de no más de 80 mg/ml. En una forma de realización más preferida, la concentración del péptido es de no más de 40 mg/ml.

Se puede usar el péptido a concentraciones de por ejemplo 25 mg/ml para formar un gel después de la administración que libera el péptido durante un periodo de al menos dos semanas, preferiblemente durante un periodo de tres meses.

La composición según la presente invención libera el péptido antagonista de GnRH a la circulación general durante un periodo de varios días, semanas o incluso meses. Según esto, causa un bloqueo a largo plazo del receptor de GnRH, que produce una profunda supresión de la liberación de LH y FSH. Esto a su vez produce una supresión de la función gonadal, incluyendo la supresión de la liberación de hormonas sexuales esteroideas de las gónadas. Por lo tanto, las composiciones según la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades que implican la estimulación de un tejido por hormonas sexuales esteroideas o directamente por LH o FSH. Tales enfermedades incluyen hiperplasia benigna de la próstata, cáncer de próstata, cáncer de mama dependiente de estrógenos, endometriosis y pubertad precoz. En un segundo aspecto, por lo tanto, la presente invención comprende un método de tratar estas enfermedades mediante la administración a un individuo en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición como se ha descrito anteriormente. Las composiciones también se pueden usar como agentes anticonceptivos, particularmente agentes anticonceptivos masculinos. Cuando se usan para este propósito puede ser necesario administrar testosterona para mantener la libido. Los usos adicionales de las composiciones incluyen la regulación de la función ovárica en el contexto de un programa de fertilización *in vitro* y como agentes modificadores del comportamiento para el tratamiento de delinquentes sexuales.

En general el médico decidirá los detalles de la posología considerando el desenlace terapéutico deseado y los antecedentes médicos y estado actual del paciente. El volumen de composición administrado será en general desde 1 a 10 ml, que da por ejemplo una dosis de péptido de 0,3 a 1200 mg. La administración será mediante inyección subcutánea o intramuscular, preferiblemente mediante inyección subcutánea, en un sitio único o dividida entre dos o más sitios. La administración se repetirá a intervalos apropiados de dos semanas a tres meses durante la duración del tratamiento.

El método de tratamiento según la presente invención se puede usar como el único tratamiento para la enfermedad. De forma alternativa, el médico puede elegir combinar el método con otros tratamientos que se den de forma simultánea o en serie. Los otros tratamientos pueden incluir la administración de otros agentes farmacéuticos, incluyendo los que actúan por mecanismos independientes de la vía GnRH-LH/FSH-gónada, y tratamientos no farmacéuticos tal como cirugía.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un uso para los péptidos antagonistas de GnRH, uso que es como un componente para la producción de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente.

La presente invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### *Preparación de péptidos*

Los péptidos usados en las composiciones de la presente invención se pueden preparar según los métodos descritos en la patente de EE. UU. No. 5925730. En particular, el péptido Ac-DNal-DCpa-DPal-Ser-Aph(L-Hor)-DAph(CONH<sub>2</sub>)-Leu-Lys(iPr)-Pro-DAla-NH<sub>2</sub> ("péptido 1") se preparó según el método del ejemplo 1 de la patente de EE. UU. y se aisló como su sal de acetato.

## Ejemplo 2

*Estabilidad de la solución acuosa*

- 5 Se disolvió el péptido 1 en agua a varias concentraciones, y las soluciones resultantes se dejaron reposar a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado. Se determinó la formación de gel mediante examen visual. Las observaciones se resumen en la tabla 1.

10

15

20

25

30

<b>Tabla 1. Estabilidad de soluciones acuosas</b>	
<b>Concentración*</b> <b>(mg/ml)</b>	<b>Estabilidad</b>
0,25	Sin formación de gel después de 6 meses
1,0	Sin formación de gel después de 6 meses
5,0	Formación de gel después de 4 semanas
10,0	Formación de gel después de 2 semanas
30,0	Formación de gel después de 48 horas
40,0	Formación de gel después de 24 horas
60,0	Formación de gel después de 8 horas
80,0	Formación rápida de gel a los 60 minutos
120,0	Formación rápida de gel a los 30 minutos

\* calculado como base libre.

## 35 Ejemplo 3

*Concentración mínima necesitada para formar gel in vivo*

- 40 Se disolvió el péptido 1 en manitol al 5% a varias concentraciones y se inyectó por vía subcutánea en ratas. Los animales se sacrificaron después de 24 horas y se disecó y examinó el sitio de la inyección. Cuando se encontraron depósitos de gel estos se retiraron y se pesaron para evaluar la integridad de la formación de gel. Se observó formación significativa de gel con concentraciones de péptido mayores de 0,3 mg/ml.

## 45 Ejemplo 4

*Eficacia de la formulación in vivo*

- 50 Se disuelve el péptido 1 en manitol al 5% (25 mg/ml). Se tratan tres monos Rhesus ovariectomizados con esta solución (80  $\mu$ l/kg) mediante inyección subcutánea. Se miden los niveles en suero de LH durante los siguientes 101 días. Los resultados se resumen en la tabla 2.

55

60

65

<b>Tabla 2. Acción biológica</b>	
<b>Tiempo</b>	<b>LH en suero (ng/ml), media <math>\pm</math> ee</b>
0	60,1 $\pm$ 7,5
Hora 6	16,2 $\pm$ 1,9
Día 1	10,5 $\pm$ 1,5
Día 2	11,8 $\pm$ 2,6
Día 7	6,7 $\pm$ 1,2
Día 14	5,8 $\pm$ 0,9
Día 21	6,6 $\pm$ 1,0
Día 28	9,4 $\pm$ 1,3
Día 35	8,8 $\pm$ 1,0
Día 42	11,8 $\pm$ 2,3
Día 72	29,5 $\pm$ 4,3
Día 101	48,9 $\pm$ 8,3

## Ejemplo 5

*Composiciones según la invención**5A - Solución para inyección*

Se prepara una disolución disolviendo 51,84 g del péptido acetato de Ac-DNal-DCpa-DPal-Ser-Aph(L-Hor)-DAph (CONH<sub>2</sub>)-Leu-Lys(iPr)-Pro-DAla-NH<sub>2</sub> (péptido 1, véase el ejemplo 1) y 500 g de manitol en 10 litros de agua estéril para dar una concentración final de 5 mg/ml de péptido (calculado como base libre) en manitol acuoso al 5%. La solución se filtra a través de un filtro de 0,2 micrómetros y se divide en 5000 viales de vidrio para proporcionar 5000 dosis individuales de la solución, cada una de 2 ml.

*5B - Kit de dos componentes*

Se prepara una solución disolviendo 414,7 g del péptido acetato de Ac-DNal-DCpa-DPal-Ser-Aph(L-Hor)-DAph (CONH<sub>2</sub>)-Leu-Lys(iPr)-Pro-DAla-NH<sub>2</sub> (péptido 1, véase el ejemplo 1) y 250 g de manitol en 10 litros de agua estéril. La solución se filtra a través de un filtro de 0,2 micrómetros y se divide en 5000 viales de vidrio, después se congela y liofiliza.

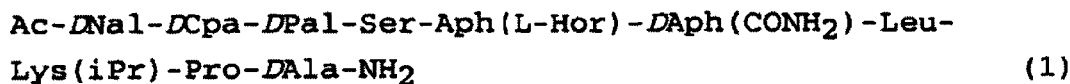
Se prepara una segunda solución disolviendo 250 g de manitol en 10 de agua estéril. Esta solución se filtra a través de un filtro de 0,2 micrómetros y se divide en 5000 viales de vidrio. Después se hace un kit con un vial del liofilizado y uno de la solución de manitol, de modo que cuando el liofilizado se disuelve en la solución de manitol antes de la administración se produce una dosis de 2 ml de una solución del péptido de 40 mg/ml en manitol acuoso al 5%.

Los datos presentados en el ejemplo 2 establecen una concentración máxima por encima de la cual los péptidos forman geles demasiado rápido para ser administrados de forma conveniente en una situación clínica. El ejemplo 3 establece una concentración mínima por debajo de la cual los péptidos no forman geles después de la administración y así no darían la larga duración de acción deseada. El ejemplo 4 demuestra que las composiciones según la presente invención son eficaces en bloquear la liberación de LH y testosterona en un modelo animal. Tales resultados son ampliamente aceptables como un indicador de eficacia clínica en patología humanas dependientes de esteroides. Por lo tanto, son ilustrativos de la utilidad clínica de las composiciones de la invención tales como, pero no limitadas a, las del ejemplo 5.

El análisis de la farmacocinética del péptido 1 después de la administración subcutánea o intramuscular a perros Beagle indica que si son necesarias concentraciones iniciales altas en un marco clínico, se pueden alcanzar mediante la administración de la dosis por vía intramuscular en oposición a la vía subcutánea. Si el foco es obtener un perfil de liberación extendida, una inyección subcutánea producirá una fracción mayor de la dosis total que se absorbe (casi dos veces mayor comparada con la administración intramuscular).

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica inyectable que comprende una solución en un solvente farmacéuticamente aceptable de un péptido antagonista de GnRH según la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



la concentración del péptido en la solución es de al menos 25 mg/ml, de modo que el péptido no está en forma de gel pero forma un gel después de la inyección.

2. La composición según la reivindicación 1 en donde la concentración del péptido en la solución no es más de 120 mg/ml.

3. La composición según la reivindicación 1 ó 2 en donde la concentración del péptido en la solución no es más de 80 mg/ml.

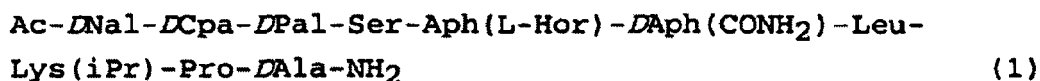
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la concentración del péptido no es más de 40 mg/ml.

5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el solvente es agua o una mezcla de agua y un segundo solvente de modo que al menos el 90% en peso del solvente sea agua.

6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el péptido está en forma de su sal de clorhidrato o acetato.

7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es para el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata, cáncer de mama dependiente de estrógenos, endometriosis o pubertad precoz, para su uso como un agente anticonceptivo o en un programa de fertilización *in vitro*, o para el tratamiento de criminales sexuales.

8. Uso de un péptido antagonista de GnRH según la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata, cáncer de mama dependiente de estrógenos, endometriosis o pubertad precoz, para proporcionar anticoncepción, para controlar la función ovárica en un programa de fertilización *in vitro* o para el tratamiento de criminales sexuales, donde la composición comprende una solución del péptido antagonista de GnRH en un solvente farmacéuticamente aceptable a una concentración del péptido de al menos 25 mg/ml y la composición se debe inyectar por vía subcutánea o intramuscular, de modo que el péptido forme espontáneamente un gel después de la administración y el gel actúe como un depósito que libera el péptido durante un periodo de al menos dos semanas.

# ES 2 338 217 T3

## LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Ferring BV
- 5 <120> Composición farmacéutica
- <130> 43315wo01
- 10 <140>  
<141>
- <150> GB 0117057.0
- 15 <151> 12/07/2001
- <160> 1
- 20 <170> PatentIn Ver. 2.1
- <210> 1
- <211> 10
- 25 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 30 <221> SITIO
- <222> (1)
- <223> Xaa en la posición 1 es acetil DNal
- 35 <220>
- <221> SITIO
- <222> (2)
- 40 <223> Xaa en la posición 2 es DCpa
- <220>
- <221> SITIO
- 45 <222> (3)
- <223> Xaa en la posición 3 es DPal
- <220>
- 50 <221> SITIO
- <222> (5)
- <223> Xaa en la posición 5 es 4-aminofenilalanina con el sustituyente en el grupo omega amino X1, donde X1 es D-  
o L-Hor
- 55 <220>
- <221> SITIO
- <222> (6)
- 60 <223> Xaa en la posición 6 es D-4-aminofenilalanina en donde el grupo omega amino tiene un sustituyente X2, en  
donde X2 es un grupo carbamoilo
- <220>
- 65 <221> SITIO
- <222> (8)



## ES 2 338 217 T3

<223> Lys en la posición 8 es isopropilisina

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 1

	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Ser</b>	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Leu</b>	<b>Lys</b>	<b>Pro</b>	<b>Ala</b>	
10		<b>1</b>				<b>5</b>				<b>10</b>	

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65