

(11) Número de Publicação: PT 657170 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

A61K038/04 A A61K038/09 B
 A61K009/00 B A61K009/22 B
 A61K009/52 B A61K009/19 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1994.11.24	(73) Titular(es): ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT AN DER PIKARDIE 10 D-01277 DRESDEN DE
(30) Prioridade: 1993.12.09 DE 4342091	
(43) Data de publicação do pedido: 1995.06.14	(72) Inventor(es): PETER HILGARD JURGEN ENGEL THOMAS REISSMANN DE DE DE
(45) Data e BPI da concessão: 2000.03.15	(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PRODUTOS PARA A APLICAÇÃO DE ELEVADAS DOSES INICIAIS DE CETRORELIX E PREPARAÇÃO DE UMA EMBALAGEM COMBINADA PARA A UTILIZAÇÃO EM TRATAMENTO DE DOENÇAS

(57) Resumo:



657170

f L A

DESCRIÇÃO

"PRODUTOS PARA A APLICAÇÃO DE ELEVADAS DOSES INICIAIS DE CETRORELIX E PREPARAÇÃO DE UMA EMBALAGEM COMBINADA PARA A UTILIZAÇÃO EM TRATAMENTO DE DOENÇAS "

Para a terapia de doenças malignas dependentes de hormonas encontram-se hoje disponíveis as substâncias Zoladex® (INN: Goserelin) e Decapeptyl® (INN: Triptorelin). O Zoladex® é injectado, na forma de um cilindro com 1 cm de comprimento e 1 mm de diâmetro, por baixo da pele através de um aplicador especial. Decapeptyl® encontra-se na forma de uma emulsão numa micro-cápsula, que também é administrada subcutaneamente. Ambas as formas permitem uma libertação continuada e segura do princípio activo nas áreas adjacentes dos tecidos. O mecanismo de actividade de ambas as substâncias é a de um superagonista. A substância Cetorelix® (INN) é um antagonista de LHRH. O mecanismo de actividade diferencia-se completamente dos superagonistas conhecidos. A síntese e alguns dados de actividade farmacológica importantes, são descritos na EP 299 402. Assim, são necessárias outras doses, para a terapia com Cetorelix. Para se pressionar completamente a concentração de hormonas a níveis de castração, é necessária uma dose diária de 10 mg da amostra. Esta elevada dose diária não pode ser administrada através de formas retardadas, que têm um efeito prolongado durante um longo espaço de tempo, por exemplo de vários meses. O depósito para injeção colocado por baixo da pele seria tão volumoso que deixaria de ser aceitável. Assim o objectivo da presente invenção é disponibilizar um produto que permita uma aplicação segura e compatível. Em carcinomas da mama induzidos por DMBA em ratos, foi descoberto que ao administrar uma dose inicial elevada e uma dose seguinte, que dada por si só não é activa, se obteve um bom resultado do tratamento.

f l A

A surpreendente descoberta em animais pode também ser confirmada em seres humanos. Em experiências com amostras foi verificado que depois da injeção de uma dose inicial de 10 mg, que conduziu a uma supressão de LH, FSH e testosterona, seguida de doses de manutenção de 1 mg todas as 12 horas, 2 mg todas as 24 horas e 1 mg todas as 24 horas também se verificou uma supressão de LH, FSH e testosterona. A experiência foi executada durante três semanas. As doses de manutenção acima administradas, não são adequadas quando administradas individualmente no sentido de alcançar uma supressão de LH, FSH e testosterona.

Assim abre-se uma resolução simples e segura do objectivo em disponibilizar uma embalagem de medicamento que contém as substâncias activas

- na dose inicial na quantidade de 1-60 mg em ampolas de liofilisato e as doses de manutenção em uma ou mais
 - ampolas de liofilisato possuindo uma forma retardada com uma taxa de libertação de 0,1-10 mg/dia para a duração completa do tratamento ou
 - ampolas de liofilisato possuindo a quantidade em substância activa que não se encontra na forma retardada, na quantidade de 0,1-10 mg/dia.

Produtos similares para a aplicação na terapia de doenças tumorais com alquilatos do tipo Oxazafosforina, que contêm o agente de desintoxicação Mesna numa embalagem combinada com o citostático, são conhecidos da EP-A-000 2495. Aqui depende do médico disponibilizar um produto para evitar de uma forma segura, o efeito secundário urotóxico da Oxazafosforina citotástica.

Aqui surge outro objectivo. Não se pretende disponibilizar um produto medicamentoso que pressione os efeitos secundários de uma terapia citotástica, mas sim um

f. L. A.

produto medicamentoso que disponibilize a dose inicial e as doses de manutenção recomendadas pelo médico numa embalagem. Assim consegue-se,

- um aumento da segurança da terapia,
- evitam-se equívocos na rotina da clínica e
- aumenta-se a condescendência.

Para além disso existe ainda a possibilidade, através do pequeno teor de substância biológica activa, de diminuir os custos da terapia e reduzir os efeitos secundários.

A dose inicial de produto encontra-se na forma de sal facilmente solúvel, por exemplo como acetato. O acetato é preparado por exemplo da forma seguinte:

Num balão de vidro adequado são colocados 1,5 litros de água para fins de injeção. Num outro balão de vidro são colocados 210 g de água para fins de injeção e 91,17 g de ácido acético. A quantidade calculada de acetato de cetorelix (1,62-1,695 g, de acordo com o teor da carga utilizada) é dissolvida na solução de 30% de ácido acético preparada sob agitação. A solução é colocada num balão de vidro com 1,5 litros de água para fins de injeção, sendo adicionados 82,2 g de manitol, dissolve-se e adiciona-se água com fins de injeção até 3039 g.

Controlos do processo:

Valor de pH: 2,5-3,0

Densidade 1,009-1,017 g/cm³ a 20°C

Índice de cálculo: 1,227-1,340 a 440 nm e 20°C.

A esterilização da solução é executada através de filtração através de um filtro de membrana (diâmetro de poro 0,2 µm sob condições asépticas). Os 100 ml iniciais são desprezados. Os filtros são esterilizados com vapor de água.

Solução liofilizada de Cetorelix é mantida protegida de recontaminação. A solução é imediatamente doseada para frascos DIN 2R incolores, da classe hidrolítica I sob condições asépticas, sendo tapados com tampas esterilizadas de liofilização. A quantidade deve ser de 2,0 mL = 2,026 g.

Os frascos de injeção de 2 mL são lavados antes numa máquina de lavar frascos de injeção, sendo secos com ar quente e esterilizados. As tampas de liofilização lavadas foram autoclavadas. Os frascos de injeção previamente fechados foram conduzidos a uma instalação de liofilização e liofilizados a uma temperatura que se elevou de -40°C a $+20^{\circ}\text{C}$. De seguida, a instalação foi arejada com azoto esterilizado, os frascos fechados na instalação, e as tampas seguras com cápsulas.

Os frascos de injeção foram controlados visualmente no que diz respeito a defeitos na tampa e a defeitos exteriores. Frascos de injeção com defeitos foram retirados e rejeitados.

O liofilisato de Cetorelix de 1 mg, encontra-se na forma de uma amalgama sólida de cor branca, num frasco de injeção incolor de 2 mL, que se encontra fechado com tampas cinzentas de liofilização e cápsulas amarelas.

A dose de manutenção pode ser formulada no produto também na forma de acetato, como embonato ou na forma de micropartículas de acordo com a DE-OS 42 23 282.1 ou E. Korkut, L. Bokser, A.M. Comaru-Schally, K. Groot e A.V. Schally: "Inhibition of growth of experimental prostate cancer with sustained delivery systems (microcapsules and microgranules) of the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist SB-75, Proc. Natl. Accad. Sci. USA, Volume 88, página 844-848 (1991). O embonato pode ser preparado da forma seguinte:

Numa relação equimolar de peptídeo (calculado como base livre) em relação a ácido embónico, são misturadas uma solução aquosa alcalina em excesso contendo ácido embónico com uma

solução de acetato de cetorelix acidificada com ácido acético, em que o ácido embónico precipita na forma de um cristal amarelo. Por adição de uma solução básica diluída de sódio até pH 7-7,5, dissolve-se o ácido embónico e precipita com o decapeptídeo na forma de um sal de embonato de cetorelix de cor branca em que a composição molar de peptídeo:ácido embónico é de 2:1 (mole/mole). O precipitado é filtrado, lavado com água e seco.

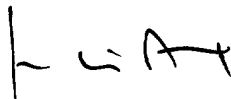
A dose inicial e a dose de manutenção são embaladas em conjunto numa embalagem comum, de forma que esteja disponibilizada uma quantidade suficiente de substância para, por exemplo, um tratamento de uma semana ou um tratamento de um mês. Uma embalagem para um tratamento de um mês é dimensionado da seguinte forma.

- Um frasco contendo a dose inicial de liofilisato de acetato de cetorelix. A quantidade de liofilisato é entre 1 mg e 60 mg
- Até 30 outros frascos são cheios com a dose de manutenção de liofilisato de acetato de cetorelix. A quantidade é entre 0,1 mg a 10 mg. A dose de manutenção pode também encontrar-se na forma retardada.

A embalagem de medicamento de acordo com a presente invenção encontra aplicação na terapia do cancro da próstata, endometriose, hipertrofia da próstata benigna, carcinoma da mama, carcinoma dos ovários, fibroma do útero, puberdade precoce. A embalagem de acordo com a presente invenção pode ser aplicada em tratamento humano.

Lisboa, 27 de Abril de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



REIVINDICAÇÕES

1. Embalagem farmacêutica, caracterizada por conter um recipiente com a dose inicial e outro ou mais recipientes com a dose de manutenção de um antagonista de LH-RH, em que a dose inicial é de 1 a 60 mg por dia e é mais elevada que a dose de manutenção que se situa entre 0,1 e 10 mg por dia, e que, por si só, não é suficiente activa.
2. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o antagonista de LH-RH ser um liofilisato de cetorelix.
3. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por o antagonista de LH-RH, que é utilizado como dose de manutenção ser uma forma retardada de cetorelix.
4. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por o antagonista de LH-RH que é utilizado como dose de manutenção se encontrar na forma de embonato de cetorelix.
5. Processo para a preparação de uma embalagem de medicamento de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se encher um recipiente com uma solução de liofilisato de cetorelix, seguindo-se uma liofilização e o fecho do recipiente.
6. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para ser utilizada na terapia do cancro da próstata.
7. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para ser utilizada na terapia de endometriose.

8. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para ser utilizada na terapia da hipertrofia da próstata benigna.
9. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para ser utilizada na terapia do carcinoma da mama.
10. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para ser utilizada na terapia do carcinoma dos ovários.
11. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para ser utilizada na terapia do fibroma do útero.
12. Embalagem farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para ser utilizada na terapia da puberdade precoce.
13. Embalagem para ser utilizada na profilaxia masculina caracterizada por conter num recipiente a dose inicial e em um ou mais recipientes a dose de manutenção de um antagonista de LH-RH, em que a dose inicial é de 1 a 60 mg por dia e é mais elevada que a dose de manutenção que se situa entre 0,1 e 10 mg por e dia, que por só si é são suficientemente activa.

Lisboa, 27 de Abril de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

h - A