



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0314546-8 B1



(22) Data do Depósito: 26/09/2003

(45) Data de Concessão: 07/04/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE GEL FARMACÊUTICO COMPREENDENDO PEPTÍDEOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA, MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DOS MESMOS KIT.

(51) Int.Cl.: A61K 38/24; A61K 9/36; A61K 9/38; A61P 5/06.

(30) Prioridade Unionista: 26/04/2003 DE 103 20 051.7; 27/09/2002 DE 102 45 525.2; 27/09/2002 US 60/414,225.

(73) Titular(es): ZENTARIS GMBH.

(72) Inventor(es): HORST BAUER; THOMAS REISSMANN; PETER ROMEIS; BERTHOLD ROESSLER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2003010732 de 26/09/2003

(87) Publicação PCT: WO 2004/030650 de 15/04/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/03/2005

(57) Resumo: "FORMA DE ADMINISTRAÇÃO PARA PEPTÍDEOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA, E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DOS MESMOS". A presente invenção refere-se a formas de administração farmacêutica com liberação sustentada compreendendo no mínimo um peptídeo farmacologicamente ativo. A invenção também refere-se a um método para a produção do mesmo, a um kit compreendendo um peptídeo liofilizado e uma solução aquosa de um sal inorgânico ou sal de ácido acético e à aplicação de uma solução aquosa de um sal inorgânico ou sal de ácido acético para produzir uma forma de administração farmacêutica a qual libera peptídeos em uma maneira contínua durante um longo período de tempo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSIÇÃO DE GEL FARMACÊUTICO COMPREENDENDO PEPTÍDEOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS COM LIBERAÇÃO SUSTENTADA, MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DOS MESMOS E KIT".

Campo da Invenção

[001] A presente invenção refere-se a formas de administração farmacêutica com liberação sustentada de ingrediente ativo tendo no mínimo um peptídeo farmaceuticamente ativo, a um método para a produção do mesmo, a um kit incluindo um peptídeo liofilizado e uma solução aquosa de um sal inorgânico ou sal de ácido acético e à aplicação de uma solução aquosa de um sal inorgânico ou sal de ácido acético para produzir uma forma de administração farmacêutica a qual apresenta liberação sustentada de peptídeos durante um período prolongado.

Descrição da Técnica Anterior

[002] As formas de administração farmacêutica seguintes de liberação sustentada do peptídeo farmaceuticamente ativo são conhecidas na técnica:

1. Formas de administração farmacêutica com peptídeos farmaceuticamente ativos microencapsulados e/ou incorporados e/ou conjugados em uma matriz polimérica biodegradável (por exemplo, descritas em: Maulding, H. V., J. Controlled Release (1987), 6, 167-76; Siegel, R. A., Langer, R. Pharm. Res. (1984), 1, 2-10; Patente Mundial Nº WO 9832423, Patente Mundial Nº WO 2001078687).

2. Formas de administração farmacêutica inclusive de complexos escassamente hidrossolúveis do peptídeo farmaceuticamente ativo e uma molécula de veículo orgânico, tal como, por exemplo, polissacarídeos (por exemplo, descritas na: Patente Mundial Nº WO 2000047234).

[003] Em ambos os casos, a degradação enzimática da matriz ou

do complexo leva à liberação sustentada do peptídeo.

Problemas associados com a técnica anterior

[004] A produção das microcápsulas ou partículas conhecidas e dos complexos insolúveis dos compostos de peptídeos requer procedimentos muito exigentes de modo a obter formas de administração com liberação sustentada de ingrediente ativo. Normalmente, compostos insolúveis ou ligeiramente solúveis são produzidos através de precipitação do composto de peptídeo com o contra-íon. O precipitado é coletado por meio de filtração e centrifugação, lavado com água e seco. Na maioria dos casos, o material sólido é em seguida pulverizado. Todas as etapas individuais no método de produção podem ser realizadas sob condições de GMP em uma área de trabalho asséptica de modo a tornar possível deste modo garantir a esterilidade do produto final.

[005] Nos procedimentos para a produção de microcápsulas, são usados solventes orgânicos mais ou menos tóxicos de modo a dissolver a matriz de polímero biodegradável. A substância ativa dissolvida e os polímeros da matriz são em seguida emulsificados. Depois da evaporação do solvente orgânico, as partículas ou as microcápsulas são separadas, lavadas e secas.

Descrição da invenção

[006] Foi agora descoberto de modo surpreendente que formas de administração com liberação sustentada de ingrediente ativo para peptídeos farmacologicamente ativos são obtidas reconstituindo um composto de peptídeo liofilizado com uma solução de baixa concentração de sal inorgânico antes da administração, com a quantidade do composto de peptídeo liofilizado sendo escolhido de modo que a solução ou suspensão de peptídeo depois da reconstituição é altamente concentrada.

[007] Como uma explicação possível, presume-se que sob estas

condições haja desenvolvimento controlado dos agregados dos compostos de peptídeos, que mostra ou mostram dissolução retardada. O resultado é então a liberação sustentada encontrada deste ingrediente ativo na circulação. Neste caso, a formação dos agregados leva a uma dispersão coloidal cuja viscosidade é influenciada pela concentração do composto de peptídeo, pela concentração de sal e pela reconstituição depois do tempo de repouso.

[008] De acordo com a presente invenção, preparações de gel farmacêutico incluindo no mínimo um composto de peptídeo iônico farmacêuticamente ativo são misturadas em uma quantidade predeterminada do valor $X_{\text{ótimo}}$ (em mg de peptídeo por ml da preparação) com uma solução aquosa de um sal inorgânico ou de ácido acético em uma concentração predeterminada do valor $Y_{\text{ótimo}}$ (em % peso/volume), sendo possível depois de misturar ocorrer a administração imediatamente ou por um período de repouso de até cerca de 120 minutos a ser observado, e sendo possível para o valor $X_{\text{ótimo}}$ ser selecionado por meio de um método de teste A incluindo os estágios de administração de várias quantidades X_n (número de diferentes quantidades n , onde $n \geq 1$) (em mg) do peptídeo como uma mistura com uma solução aquosa isotônica de manitol sobre ou para um sistema de teste e seleção da quantidade $X_{\text{ótimo}}$ (em mg de peptídeo por ml de mistura) a qual proporcionou no experimento os níveis plasmáticos sanguíneos mais favoráveis do peptídeo no sistema de teste em relação a C_{max} (concentração plasmática sanguínea máxima) e t_{max} (tempo até ser atingida a C_{max}), e a concentração $Y_{\text{ótimo}}$ sendo selecionada por meio de um método de teste B incluindo os estágios de administração da quantidade $X_{\text{ótimo}}$ (em mg de peptídeo por ml de mistura) do peptídeo como uma mistura com soluções aquosas as quais diferem na concentração Y_n (número de diferentes concentrações n , onde $n \geq 1$) (em % peso/volume) sobre ou para um sistema de teste e seleção da concen-

tração $Y_{ótimo}$ (em % em peso/ volume) foi fixada como a concentração a qual no experimento resultou no valor mais elevado para a C_{ativa} da concentração plasmática, onde $C_{min} < C_{ativa} > C_{max}$ (C_{min} = menor concentração plasmática do peptídeo na qual o peptídeo ainda tem um efeito farmacêutico adequado no experimento). Ao mesmo tempo, tem uma influência sobre o tempo t_{ativo} até ser alcançada a maior concentração no plasma, onde $t_{ativo} > t_{max}$, proporcionada.

[009] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é catiônico.

[0010] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é aniônico.

[0011] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é um peptídeo catiônico ou aniônico mono-, di- ou multivalente.

[0012] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é um peptídeo anfótero mono-, di- ou multivalente.

[0013] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo tem uma extensão de a partir de 5 até 20 aminoácidos.

[0014] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo tem uma extensão de a partir de 8 até 12 aminoácidos.

[0015] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação

farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é um análogo de GnRH.

[0016] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é um antagonista de GnRH.

[0017] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo foi selecionado entre o grupo consistindo em cetorelix, teverelix, abarelix, ganirelix, azaline B, antide, detirelix, ramorelix, degarelix, D-63153 ou seu sal farmaceuticamente ativo ou misturas dos mesmos.

[0018] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é o antagonista de GnRH D-63153.

[0019] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o sal inorgânico ou o sal de ácido acético é um sal tolerado fisiologicamente.

[0020] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que sal inorgânico aquoso ou sal de ácido acético foi selecionado entre o grupo consistindo em cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, acetato de sódio, acetato de cálcio e acetato de magnésio.

[0021] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a mistura do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo e a solução aquosa do sal inorgânico ou do sal de ácido acético é uma suspensão líquida ou uma dispersão semi-sólida.

[0022] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a quantidade X do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo está dentro do al-

cance de a partir de cerca de 5 a cerca de 50 mg por ml da quantidade total da preparação farmacêutica.

[0023] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a quantidade X do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo está dentro do alcance de a partir de cerca de 10 a cerca de 50 mg por ml da quantidade total da preparação farmacêutica.

[0024] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a quantidade X do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo está dentro do alcance de a partir de cerca de 20 a cerca de 30 mg por ml da quantidade total da preparação farmacêutica.

[0025] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a quantidade X do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo está dentro do alcance de a partir de cerca de 25 mg por ml da quantidade total da preparação farmacêutica.

[0026] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que D-63153 é o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo, e a quantidade X está dentro do alcance de a partir de cerca de 5 a cerca de 50 mg por ml da quantidade total da preparação farmacêutica.

[0027] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que D-63153 é o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo, e a quantidade X está dentro do alcance de a partir de cerca de 10 a cerca de 50 mg por ml da quantidade total da preparação farmacêutica.

[0028] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que D-63153 é o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo, e a quantidade X está dentro

do alcance de a partir de cerca de 20 a cerca de 30 mg por ml da quantidade total da preparação farmacêutica.

[0029] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que D-63153 é o composto de peptídeo iônico farmacêuticamente ativo, e a quantidade X está dentro da região de cerca de 25 mg por ml da quantidade total da preparação farmacêutica.

[0030] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a concentração Y da solução aquosa de sal inorgânico ou de ácido acético é igual a ou menor que 0,9% (peso/ volume).

[0031] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a concentração Y da solução aquosa de sal inorgânico ou de ácido acético está dentro do alcance de a partir de cerca de 0,01% a cerca de 0,9% (peso/ volume).

[0032] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a concentração Y da solução aquosa de sal inorgânico ou de ácido acético está dentro do alcance de a partir de cerca de 0,05% a cerca de 0,5% (peso/ volume).

[0033] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que a concentração Y da solução aquosa de sal inorgânico ou de ácido acético é de cerca de 0,1% (peso/ volume).

[0034] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o sal inorgânico é cloreto de sódio e pelo fato de que a concentração Y é igual a ou menor do que cerca de 0,9% (peso/ volume).

[0035] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o sal inorgânico é cloreto de sódio e pelo fato de que a concentração Y está dentro do alcance

de a partir de cerca de 0,01% a cerca de 0,9% (peso/ volume).

[0036] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o sal inorgânico é cloreto de sódio e pelo fato de que a concentração Y está dentro do alcance de a partir de cerca de 0,05% a cerca de 0,5% (peso/ volume).

[0037] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que o sal inorgânico é cloreto de sódio e pelo fato de que a concentração Y está dentro do alcance de cerca de 0,1% (peso/ volume).

[0038] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que no mínimo um do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é D-63153, e o sal inorgânico é cloreto de sódio.

[0039] Uma modalidade adicional proporciona uma preparação farmacêutica caracterizada pelo fato de que no mínimo um do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é D-63153, e a quantidade X do mesmo é cerca de 25 ml por ml da preparação, e pelo fato de que o sal inorgânico é cloreto de sódio, e a concentração Y do mesmo é cerca de 0,1% (peso/ volume).

[0040] Um aspecto adicional da invenção proporciona um método para produzir uma preparação farmacêutica incluindo as etapas A) trazer juntas uma quantidade $X_{\text{ótimo}}$ (em mg por ml da preparação acabada) de no mínimo um composto de peptídeo farmaceuticamente ativo em forma liofilizada e uma solução aquosa de um sal inorgânico ou de ácido acético em uma concentração com o valor $Y_{\text{ótimo}}$ (% peso/ volume) e A) misturando os componentes.

[0041] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para produzir uma preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é D-63153, e o sal inorgânico é cloreto de sódio.

[0042] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para produzir uma preparação farmacêutica, caracterizado pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é D-63153, e a quantidade do mesmo é de cerca de 25 mg/ml, e pelo fato de que o sal orgânico é cloreto de sódio, e a concentração do mesmo é de cerca de 0,1% (peso/ volume).

[0043] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para produzir uma preparação farmacêutica, caracterizado por incluir adicionalmente a etapa de esterilização da formulação de peptídeos por irradiação com raios gama ou ocorre feixes de elétrons.

[0044] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para produzir uma preparação farmacêutica, caracterizado pelo fato de que a produção da formulação de peptídeos ocorre com aplicação de procedimentos assépticos.

[0045] Um aspecto adicional da invenção proporciona um kit para produzir uma preparação farmacêutica, incluindo uma quantidade fixada previamente X (em mg por ml da preparação acabada) de um composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo em forma liofilizada e de uma solução aquosa de um sal inorgânico ou de ácido acético em uma concentração fixada previamente Y % (peso/ volume).

[0046] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um kit para produzir uma preparação farmacêutica, caracterizado pelo fato de que o composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo é D-63153 em forma liofilizada.

[0047] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um kit para produzir uma preparação farmacêutica, caracterizado pelo fato de que o liofilizado de D-63153 compreende adicionalmente manitol.

[0048] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um kit para produzir uma preparação farmacêutica, caracterizado pelo fato de que o sal inorgânico é cloreto de sódio.

[0049] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um kit para produzir uma preparação farmacêutica, caracterizado pelo fato de que a quantidade X de D-63153 é de cerca de 25 mg por preparação acabada e a concentração da solução aquosa de cloreto de sódio é de cerca de 0,1% em peso/ volume.

[0050] Um aspecto adicional da invenção proporciona um método para tratar um paciente com um composto de peptídeos farmacêuticamente ativo, caracterizado pelo fato de que a preparação farmacêutica conforme reivindicada em qualquer uma das reivindicações mencionadas acima neste relatório é administrada por via subcutânea ou por via intramuscular ao paciente por meio de uma seringa.

[0051] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para tratar um paciente com um composto de peptídeos farmacêuticamente ativo, caracterizado pelo fato de que a preparação farmacêutica administrada apresenta uma atividade farmacêutica sustentada.

[0052] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para tratar um paciente com um composto de peptídeos farmacêuticamente ativo, caracterizado pelo fato de que a preparação farmacêutica administrada apresenta uma atividade farmacêutica sustentada por no mínimo 4 semanas.

[0053] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para tratar um paciente com um composto de peptídeos farmacêuticamente ativo, caracterizado pelo fato de que a preparação farmacêutica administrada apresenta uma atividade farmacêutica sustentada por no mínimo 8 semanas.

[0054] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para tratar um paciente com um composto de peptídeos farmacêuticamente ativo, caracterizado pelo fato de que a preparação farmacêutica administrada apresenta uma atividade farmacêutica susten-

tada por no mínimo 12 semanas.

[0055] Uma modalidade adicional da invenção proporciona um método para tratar um distúrbio hormônio-dependente de um paciente por meio da administração subcutânea ou intramuscular das preparações farmacêuticas mencionadas acima a um paciente que necessite desta.

[0056] Um aspecto adicional da invenção proporciona um método para tratar câncer de próstata em um paciente por meio da administração subcutânea ou intramuscular da preparação farmacêutica da invenção descrita acima a um paciente que necessite desta.

[0057] Um aspecto adicional da invenção proporciona um método para tratar câncer de mama em um paciente por meio da administração subcutânea ou intramuscular da preparação farmacêutica da invenção descrita acima a um paciente que necessite desta.

[0058] Um aspecto adicional da invenção proporciona um método para tratar miomas uterinos em uma paciente por meio da administração subcutânea ou intramuscular da preparação farmacêutica da invenção descrita acima a uma paciente que necessite desta.

[0059] Um aspecto adicional da invenção proporciona um método para tratar endometriose em uma paciente por meio da administração subcutânea ou intramuscular da preparação farmacêutica da invenção descrita acima a uma paciente que necessite desta.

[0060] Um aspecto adicional da invenção proporciona um método para tratar puberdade precoce em um paciente por meio da administração subcutânea ou intramuscular da preparação farmacêutica da invenção descrita acima a um paciente que necessite desta.

[0061] Um aspecto adicional da invenção proporciona um método para modificar a função reprodutiva em um paciente por meio da administração subcutânea ou intramuscular da preparação farmacêutica da invenção descrita acima a um paciente que necessite desta.

[0062] Um aspecto adicional da invenção proporciona uma prepa-

ração farmacêutica, caracterizada pelo fato de que a mistura do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo e da solução aquosa do sal inorgânico ou do sal de ácido acético é uma mistura coloidal ou dispersada molecular a qual pode ser de consistência líquida a semi-sólida.

[0063] Um aspecto adicional da invenção proporciona uma preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que se forma uma dispersão coloidal por meio de reconstituição.

[0064] Um aspecto adicional da invenção proporciona uma preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que se forma uma dispersão coloidal por armazenamento ou deixando descansar depois da reconstituição e muda sua viscosidade como uma função do tempo e deste modo melhora a reprodutibilidade da liberação retardada do ingrediente ativo.

[0065] Um aspecto adicional da invenção proporciona um kit incluindo um peptídeo farmaceuticamente ativo liofilizado, por exemplo, D-63153, onde apropriado junto com um ou mais excipientes ou aditivos farmaceuticamente aceitáveis, e uma solução aquosa em baixa concentração de um sal inorgânico, preferencialmente cloreto de sódio.

[0066] Em uma modalidade preferencial, o composto de peptídeo da forma de administração é um análogo de GnRH, ainda melhor um antagonista de GnRH, e o sal inorgânico é um sal fisiológico altamente solúvel, preferencialmente cloreto de sódio.

[0067] Devido à administração parenteral, é necessário para o composto de peptídeo em pó e a solução para a reconstituição serem esterilizados.

[0068] A presente invenção torna possível produzir facilmente suspensões com liberação sustentada de um ingrediente ativo de composto de peptídeo, preferencialmente de um antagonista de GnRH. Este é obtido por meio de reconstituição de um liofilizado alta-

mente concentrado do composto de peptídeo compreendendo manitol com uma solução diluída de sal inorgânico (por exemplo, solução de cloreto de sódio).

[0069] A formação da formulação farmacêutica da invenção é além disso dependente dos seguintes parâmetros:

1. a concentração do composto de peptídeo na solução depois da reconstituição
2. a concentração do sal inorgânico no solvente empregado para a reconstituição
3. o tempo de repouso da solução depois da reconstituição e o grau de agregação obtido por meio deste, o qual é refletido pelo aumento da viscosidade.

[0070] A alta concentração do composto de peptídeo leva a agregação do mesmo, a qual pode ser controlada adicionando uma solução de sal inorgânico. A solubilidade do composto de peptídeo diminui à medida que aumenta a concentração de sal. As propriedades coloidais se tornam mais proeminentes do que as propriedades da solução, conforme é evidente a partir da crescente viscosidade mesmo tanto quanto um gel. O "gel" nesta conexão representa um sistema bicoerente consistindo do agregado de peptídeo como a fase sólida e água como a fase líquida.

[0071] As formas de administração da invenção para peptídeos farmaceuticamente ativos com liberação sustentada de ingrediente ativo são sempre sob a forma de um gel antes da administração.

[0072] Em um alcance ideal de concentração de sal, combinada com uma quantidade adequada de composto de peptídeos, pode ser obtida liberação sustentada de ingrediente ativo por um período de 4 semanas ou mais.

[0073] Pode ser usado qualquer sal inorgânico fisiologicamente tolerado para a solução de sal inorgânico, preferencialmente cloreto de

sódio.

[0074] A reconstituição ocorre com uma solução de baixa concentração de sal. A concentração deve ser, neste caso, igual a ou menor do que cerca de 0,9% (peso/ volume), preferencialmente dentro do alcance de a partir de cerca de 0,01% a cerca de 0,9%, de modo particularmente preferencial dentro do alcance de a partir de cerca de 0,05 a cerca de 0,5% (peso/ volume), muito preferencialmente cerca de 0,1% (peso/ volume).

[0075] É preferencial uma solução de baixa concentração de cloreto de sódio com uma concentração de cloreto de sódio dentro do alcance de a partir de cerca de 0,05 a cerca de 0,5% (peso/ volume), preferencialmente de cerca de 0,1% (peso/ volume).

[0076] O peptídeo na formulação é um composto de peptídeo farmacologicamente ativo o qual pode ser um peptídeo catiônico ou aniônico mono-, di- ou multivalente. O peptídeo pode consistir em a partir de 5 a 20 aminoácidos de extensão, mais preferencialmente a partir de 8 a 12 aminoácidos de extensão. Mais em detalhes, o composto de peptídeo é um análogo de GnRH e o análogo de GnRH é um antagonista de GnRH. Exemplos de análogos de GnRH são cetorelix, teverelix (Deghenghi et al., Biomed & Pharmacother 1993, 47, 107), abarelix (Molineaux et al., Molecular Urology 1998, 2, 265), ganirelix (Nestor et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 3942), azaline B, antide, A-75998 (Cannon et al., J. Pharm. Sci. 1995, 84, 953), detirelix (Andreyko et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 399), RS-68439, ramorelix (Stöckemann e Sandow, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1993, 119, 457), degarelix (Broqua, P.: Riviere et al., JPET 301, 95), D-63153 (PCT: EPOO/02165).

[0077] As estruturas dos análogos de GnRH mencionados acima são representadas, por exemplo, nas referências mencionadas acima e nos seguintes artigos de retrospecto: Behre et al., GnRH antago-

nists: an overview, Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction, The Parthenon Publishing Group Ltd, UK; Kutscher et al., Angew. Chem. 1997, 109, 2240.

[0078] O composto D-63 153 é descrito entre outros no requerimento de patente alemã N° DE 199 11 771.3. Os dados físicoquímicos estão resumidos na Figura 6.

[0079] A concentração do peptídeo farmacologicamente ativo pode estar dentro do alcance de a partir de cerca de 5 mg/ml a cerca de 50 mg/ml, preferencialmente cerca de 10 mg/ml a cerca de 50 mg/ml, de modo particularmente preferencial cerca de 20 mg/ml a cerca de 30 mg/ml e de modo muito particularmente preferencial cerca de 25 mg/ml (ml = volume total da forma de administração acabada).

[0080] Todos os peptídeos farmacologicamente ativos podem ser empregados nas concentrações mencionadas. É particularmente preferencial o peptídeo D-63 153.

[0081] Um aspecto adicional da presente invenção proporciona um método para produzir formas de administração para peptídeos farmacologicamente ativos com liberação sustentada de ingrediente ativo.

[0082] De acordo com a invenção, a base de sal de acetato do composto de peptídeo é completamente dissolvida em ácido acético aquoso até ser formada uma solução transparente. A solução é diluída com água para injeções, a qual recebe a quantidade necessária de manitol de modo que se forma uma solução isotônica a qual pode ser administrada.

[0083] Depois de esterilização por filtração da solução, é dispensada em frascos e liofilizada.

[0084] Uma solução de cloreto de sódio (por exemplo, 0,1%) é usada para reconstituição antes da administração de modo portanto a controlar a agregação do peptídeo e deste modo também a solubilidade. A reconstituição ocorre onde apropriado por meio de cuidadosa cen-

trifusão ou agitação, sendo necessário evitar espumação.

[0085] As formas de administração farmacêutica da invenção permitem aliberação sustentada do composto de peptídeo depois da administração da forma de administração no paciente. A duração e a extensão da liberação pode ser variada alterando as concentrações do composto de peptídeo e a concentração do sal usado.

[0086] O tempo de repouso depois da reconstituição também é importante para a liberação do ingrediente ativo de peptídeo. O tempo de repouso pode ser entre cerca de 0 a cerca de 120 minutos, preferencialmente entre cerca de 10 a cerca de 120 minutos, de modo particularmente preferencial entre cerca de 15 a 60 minutos. Foi visto que o sistema coloidal obtido por meio de agregação se altera durante o tempo de repouso, e que a viscosidade aumenta. Com um tempo de repouso de mais de cerca de 120 minutos, não devia ser observada alteração significativa adicional na viscosidade.

[0087] As formas de administração farmacêutica da invenção podem ser administradas preferencialmente por via subcutânea (s.c.) ou por via intramuscular (i.m.). No caso de administração intramuscular, a injeção ocorre, por exemplo, no músculo gluteus maximus, preferencialmente no quadrante superior externo do músculo gluteus maximus. No caso de administração subcutânea, a injeção ocorre, por exemplo, no tecido subcutâneo do abdômen.

[0088] A presente invenção é descrita em detalhes nos exemplos 1 a 7 abaixo sem restringir a invenção aos mesmos.

Exemplo 1

[0089] 200 g de D-63153 puro (calculado como base livre) são dissolvidos em 3386,7 g de ácido acético aquoso a 30% de potência para formar uma solução clara. 438,4 g de manitol é adicionado e dissolvido por meio de agitação. A solução é composta até uma quantidade total de 20 320 g com água para injeções.

[0090] Depois da solução ter sido esterizada por meio de filtração, é dispensada em porções de 10 mL dentro de frascos para liofilização.

[0091] Depois do método, cada frasco contém 100 mg de D-63153 (base livre) e 109,6 mg de manitol.

[0092] O liofilizado é reconstituído por meio da adição de 4 mL de solução de cloreto de sódio a 0,1% de potência e agitando cuidadosamente (evitando espumação) de modo a obter uma suspensão de 25 mg/mL.

Exemplo 2

[0093] Liofilizados os quais contêm 75 mg de D-63153 foram produzidos e reconstituídos com 3 mL de solvente (25 mg de D-63153/mL). A reconstituição ocorreu com água esterilizada para injeções (forma de administração não-depósito; veja a tabela 1) ou com NaCl a 0,1% (forma de administração de depósito; veja a tabela 2). Uma única dose de 1,68 mg/kg foi injetada por via subcutânea em cães beagle. Os níveis plasmáticos de D-63153 foram medidos em vários momentos depois da administração.

[0094] Foi possível através do uso da forma de administração de depósito reduzir os níveis plasmáticos máximos (C_{max}), ao passo que a área sob a curva permaneceu mantida essencialmente de modo estável, o que resulta em um efeito de depósito. A biodisponibilidade absoluta permaneceu essencialmente inalterada e foi calculada como sendo de 62% para a forma de administração não-depósito, e de 64,3% para a forma de depósito [Schwahn e Romeis, 1999].

Exemplo 3

[0095] De modo a reduzir o depósito de D-63153 para seu potencial de supressão de testosterona, este foi injetado em 5 doses diferentes (de 5 a 25 mg/kg) por via intramuscular (i.m.) em ratos machos. A forma de administração de depósito foi produzida ressuspensando o liofilizado de D-63153 em NaCl estéril de 0,1% de potência. O nível de

testosterona foi medido antes de administrar o medicamento e em cada caso 4 horas, 8 horas e 24 horas depois disso. Além disso, o nível de testosterona foi determinado uma vez ao dia na primeira semana depois da injeção e em seguida a cada 2 dias, em cada caso até o nível de testosterona estar novamente dentro do alcance normal. O grupo de controle foi tratado somente com uma solução de veículo (veja a Figura 1). Foi detectável uma supressão dose-dependente dos níveis de testosterona em todos os grupos. A supressão durou por a partir de 17 dias (5 mg/kg) até 43 dias (20 mg/kg). Os níveis de testosterona estavam em seguida novamente dentro do alcance normal dentro de uns poucos dias.

Exemplo 4

[0096] 10 mg de liofilizados de D-63153 foram reconstituídos em 4 mL de água estéril para injeções (forma de administração não-depósito, 2,5 mg/mL de D-63153, fase clínica 1a) e 100 mg de liofilizados de D-63153 foram dissolvidos em 4 mL de NaCl a 0,1% (forma de administração de depósito, 25 mg/mL de D-63153, fase clínica 1b). Indivíduos voluntários para o teste do sexo masculino receberam injeções intramusculares de 10 mg por pessoa. Os níveis plasmáticos de D-63153 foram medidos em vários momentos depois da administração (veja a tabela 3).

[0097] Os resultados mostram que o efeito de depósito pode ser confirmado tanto através de menores níveis plasmáticos de C_{max} e AUC_{0-24} quanto através de um prolongamento de t_{max} , $t_{1/2}$ e em particular um aumento na duração da permanência média. A forma de administração de depósito foi quase a mesma $AUC_{0-tlast}$ que a forma de administração não-depósito (887,44 ng*h/ml comparado com 1165,93 ng*h/ml), portanto mostrando que as duas composições têm biodisponibilidades semelhantes. A liberação é mais lenta a partir da forma de administração de depósito, indicada por um menor nível de C_{max} e um

valor para a duração da permanência média o qual é mais de duas vezes tão elevado.

Exemplo 5

[0098] Liofilizados contendo 65 mg e 100 mg de D-63153 foram produzidos e reconstituídos com solvente para resultar em uma solução a qual tem uma concentração de 25 mg de D-63153/ml. Os solventes usados foram água para injeções, solução de NaCl a 0,1% e solução de NaCl a 0,2%. A extensão das alterações nas propriedades coloidais das soluções foi investigada por meio das viscosidades dos mesmos. Os resultados estão resumidos na Figura 2.

Exemplo 6

[0099] Liofilizados contendo 100 mg de D-63153 foram produzidos e reconstituídos com solvente para resultar em uma solução a qual tem uma concentração de 25 mg/ml. Para descrever a alteração no sistema coloidal que surge depois da reconstituição, a Figura 3 representa a viscosidade como uma função do tempo de repouso ou tempo de armazenamento depois da reconstituição.

Exemplo 7

[00100] Liofilizados contendo 65 mg de D-63153 foram produzidos e reconstituídos com 2,6 mL de uma solução de NaCl a 0,1% de potência, e a solução resultante em um caso foi administrada por via subcutânea aos cães imediatamente (duração da permanência: 0 minutos) (veja a Figura 4) e em outro caso foi administrada por via subcutânea (veja a Figura 5) aos cães depois de uma hora depois da reconstituição (duração da permanência: 60 minutos). Os níveis plasmáticos de D-63153 foram medidos durante um tempo de 72 horas.

[00101] Os sistema coloidal obtido por agregação muda durante o tempo de repouso devido ao fato de que sua viscosidade aumenta. Isto está associado com uma ligeira alteração nas plotagens dos níveis plasmáticos, com o resultado de que a concentração plasmática má-

xima é reduzida e a reprodutibilidade das plotagens dos níveis plasmáticos é aprimorada.

Tabela 1 [cf. o exemplo 2]: Parâmetros farmacocinéticos da forma de administração não-depósito de D-63153 em cães beagle, 1,68 mg/kg por via subcutânea.

Parâmetros farmacocinéticos de D-63153				
D = 1,68 mg de peptídeo base/kg n = 4	D-63153 em manitol aquoso a 5,2%			
	C _{max}	t _{max}		AUC _{norm}
	[ng/ml]	[h]		[ng.h/ml]
Médio	216,55	5,0		19434,3
Mín.	139,16	2,0		15358,0
Máx.	251,90	6,0		22103,8

Tabela 2 [cf. o exemplo 2]: Parâmetros farmacocinéticos da forma de administração de depósito de D-63153 em cães beagle, 1,68 mg/kg por via subcutânea.

Parâmetros farmacocinéticos de D-63153				
D = 1,68 mg de peptídeo base/kg n = 4	D-63153 em manitol aquoso a 5,2%/ NaCl a 0,1%			
	C _{max}	t _{max}		AUC _{norm}
	[ng/ml]	[h]		[ng.h/ml]
Médio	97,44	7,0		17688,2
Mín.	64,75	2,0		14445,6
Máx.	199,62	8,0		19676,9

Tabela 3 [cf. o exemplo 4]: Parâmetros farmacocinéticos de D-63153: comparação entre forma de administração não-depósito e de depósito em indivíduos voluntários do teste ddo sexo masculino, 10 mg/pessoa (0,14-0,17 mg/kg) por via intramuscular.

Pessoa	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]	t_{last} [h]	AUC_{D-tlast} [ng*h/ml]	AUC_{D-24} [ng*h/ml]	AUC_{D-24} [%]	t_{1/2} [h]	Duração da permanência média [h]
n	6	6	6	6	6	6	6	6
Não-depósito	99,90	0,50	300,00	1165,93	495,41	42,40	27,60	52,24
Depósito	11,02	2,50	360,00	887,44	151,05	16,7	50,05	129,36

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de gel farmacêutico, caracterizado pelo fato de que compreende peptídeo D-63153 na forma liofilizada a uma concentração de 25 mg de peptídeo por ml da quantidade total da composição farmacêutica em uma solução aquosa de cloreto de sódio a 0,1%(peso/volume), em que após misturar a composição de gel farmacêutico a composição pode ser administrada imediatamente, ou após um período de repouso de até 120 minutos, preferivelmente entre 20 a 120 minutos.

2. Método para produzir uma composição farmacêutica que compreende peptídeo D-63153 presente na forma liofilizada e uma solução aquosa de cloreto de sódio são misturados juntos, em que o peptídeo está presente a uma concentração de 25 mg de peptídeo por ml da quantidade total da composição farmacêutica, e em que a solução aquosa de cloreto de sódio está presente em uma concentração de 0,1% (peso/volume).

3. Método para produzir uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente a etapa de esterilização da formulação de peptídeos por irradiação com raios gama ou ocorre feixes de elétrons.

4. Método para produzir uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que a produção da composição de peptídeos ocorre com aplicação de procedimentos assépticos.

5. Kit para produzir uma composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende peptídeo D-63153, uma solução aquosa de cloreto de sódio presente em uma concentração de 0,1% (peso/volume), em que na reconstituição com a solução aquosa o peptídeo está presente em uma concentração de 25mg de peptídeo por ml da quantidade total da composição de gel farmacêutico.

6. Kit de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o liofilizado de D-63153 compreende adicionalmente manitol.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a mistura do composto de peptídeo iônico farmaceuticamente ativo e da solução aquosa do sal inorgânico ou do sal de ácido acético é uma mistura coloidal ou dispersada molecular a qual pode ser de consistência líquida a semi-sólida.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 7, caracterizada pelo fato de que se forma uma dispersão coloidal por meio de reconstituição.

9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 7 e 8, caracterizada pelo fato de que se forma uma dispersão coloidal por armazenamento ou deixando descansar depois da reconstituição e muda sua viscosidade como uma função do tempo e deste modo melhora a reprodutibilidade da liberação retardada do ingrediente ativo.

P10314548

38
M

1/6

FIG 1

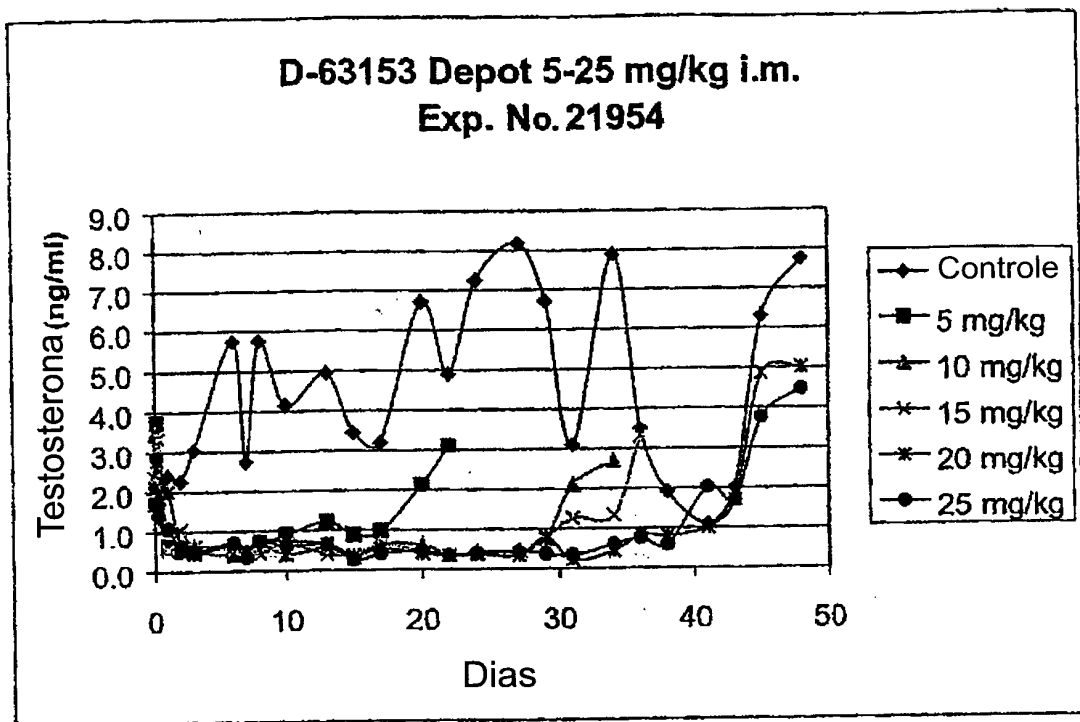
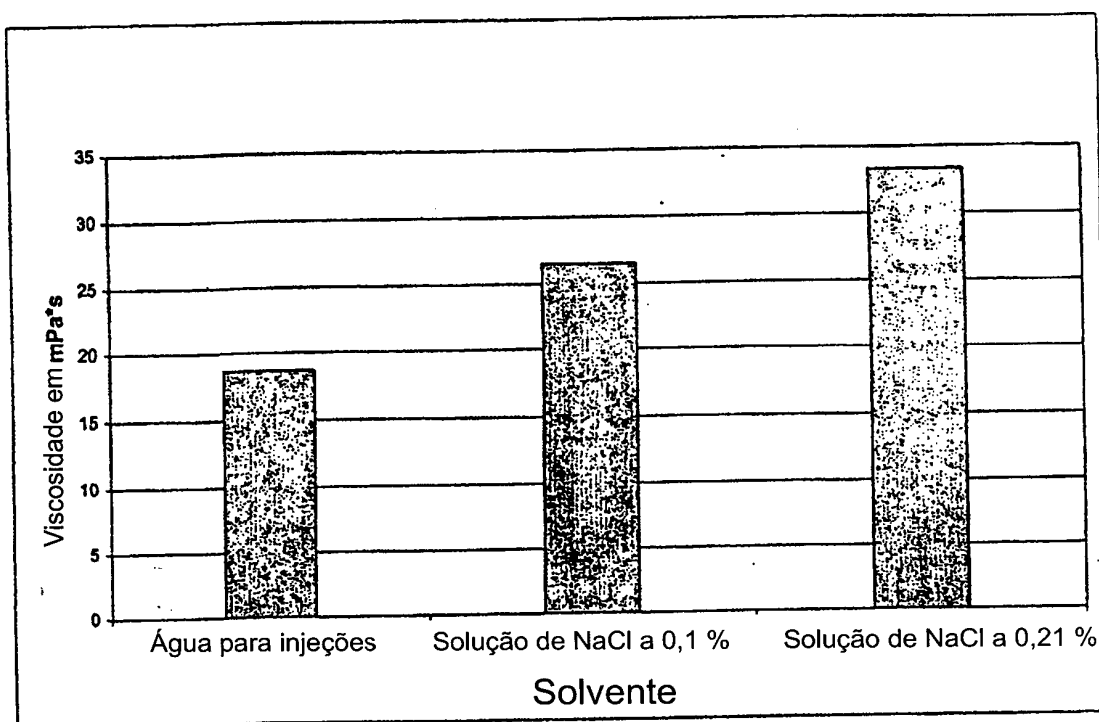


FIG 2

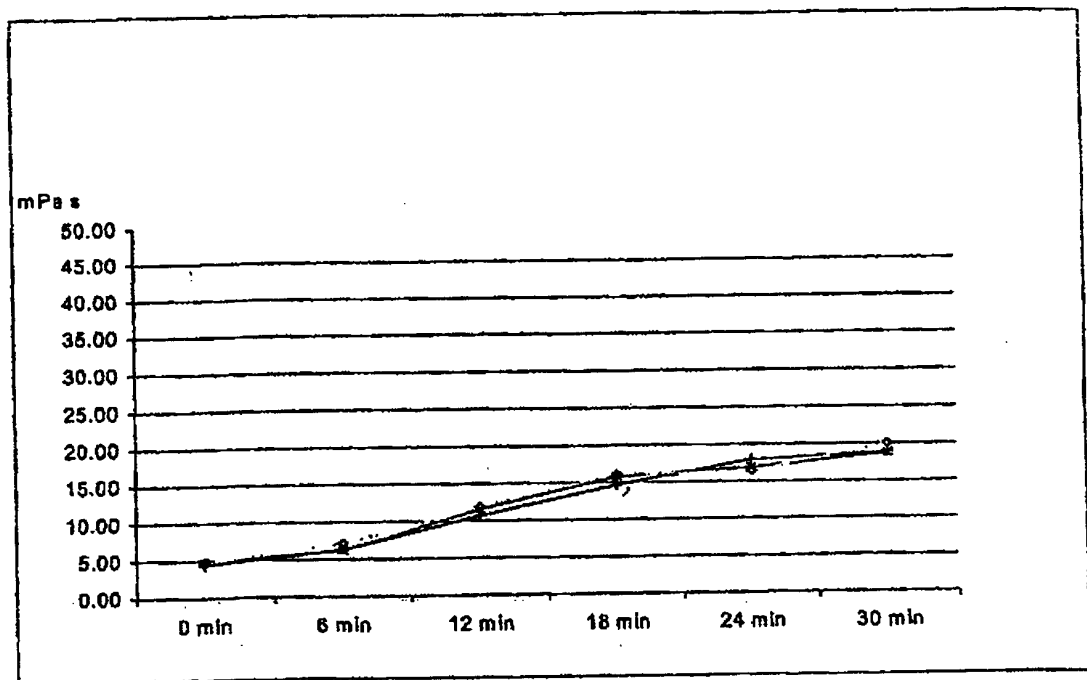


P10314546

40
D

3/6

FIG 3

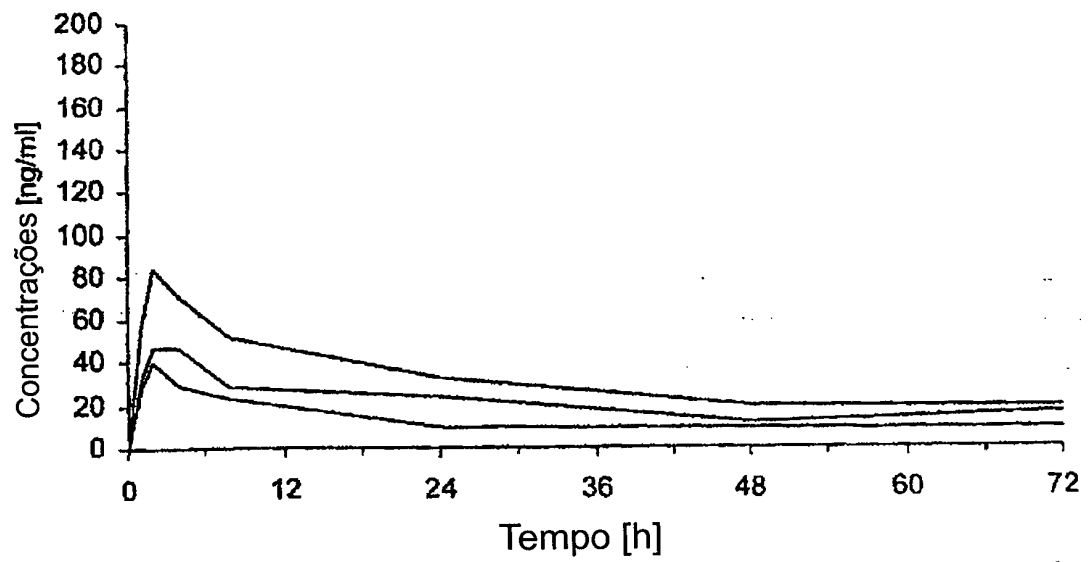


P10314548

41
25

4/6

FIG 4

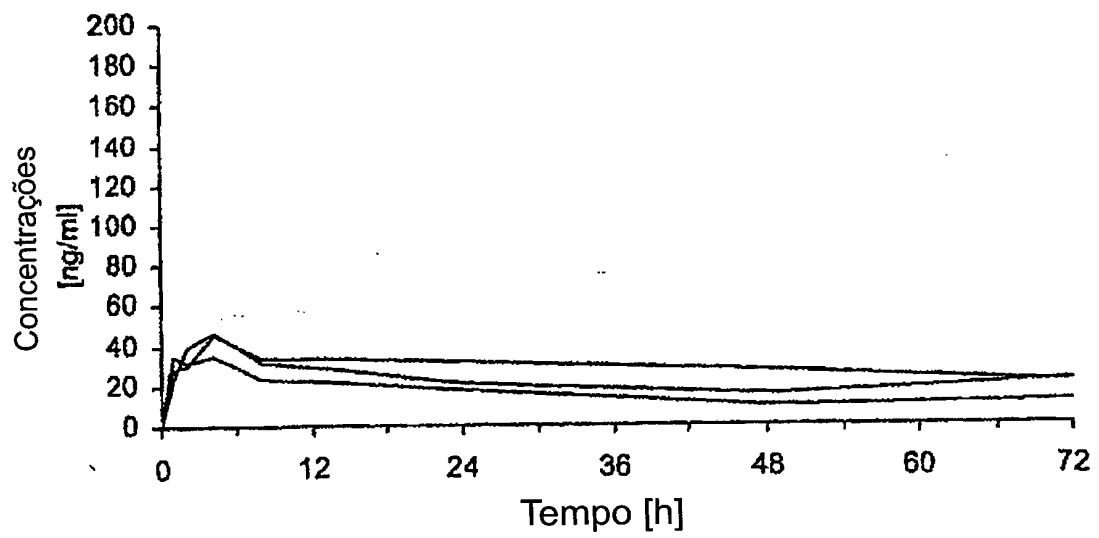


P10314546

42
D

5/6

FIG 5



P 10314546

43
m

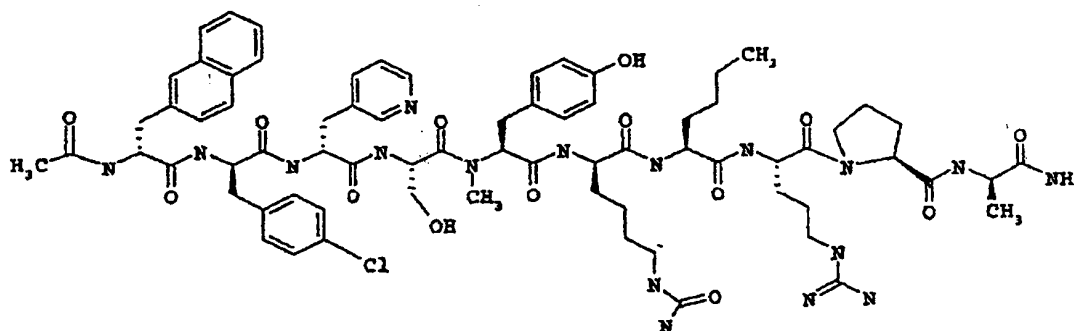
6/6

FIG 6

Seqüência: Ac-D-Nal(2)-D-Cpa-D-Pal(3)-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH₂

Nome: D-63153 (por exemplo, sal de acetato)

Fórmula estrutural:



Fórmula molecular: C₇₂ H₉₆ Cl N₁₇ O₁₄ × C₂ H₄ O₂

Peso molecular: 1459.1 g/mol (Base livre)

Rotação ótica espec.: -47.0 to -57.0 (0.25% em MeOH)

Solubilidade: 0.75 mg/ml em água

Aspecto: Pó amorfo branco e inodoro