

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 994**

51 Int. Cl.:

A61K 38/29 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.1998 E 03104219 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **22.08.2018 EP 1417972**

54 Título: **Soluciones estabilizadas de teriparatide**

30 Prioridad:

09.12.1997 US 69075 P

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

30.01.2019

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, CHIN-MING y
HAVEL, HENRY A**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 405 994 T5

DESCRIPCIÓN

Soluciones estabilizadas de teriparatida

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una hormona paratiroidea. Más particularmente, la invención se refiere a formulaciones de soluciones estabilizadas de teriparatida, PTH (1-34).

Antecedentes de la invención

10 La hormona paratiroidea (PTH) es un producto de 84 aminoácidos secretado por la glándula paratiroidea de mamíferos, que controla las concentraciones de calcio sérico por medio de su acción en diversos tejidos, incluyendo el hueso. Los estudios en seres humanos con determinadas formas de PTH han demostrado un efecto anabólico en el hueso, y han alentado un interés significativo en su uso para el tratamiento de la osteoporosis y los trastornos relacionados con el hueso.

15 Por ejemplo, usando los 34 aminoácidos N-terminales de las hormonas bovina y humana, que según todos los informes publicados se consideran biológicamente equivalentes a la hormona completa, se ha demostrado en los seres humanos que la hormona paratiroidea aumenta el crecimiento del hueso, particularmente cuando se administra de una forma pulsátil a través de la vía subcutánea. Una forma un poco diferente de PTH, PTH (1-38) humana, ha mostrado resultados similares.

20 Las preparaciones de PTH se han reconstituido a partir de hormona recién preparada o liofilizada e incorporan diversas formas de cargas, excipientes y vehículos. La mayoría se preparan en vehículos a base de agua, tales como solución salina o con agua acidificada, generalmente, con ácido acético, para solubilizar la hormona. La mayoría de las formulaciones publicadas también incorporan albúmina como estabilizante (véase, por ejemplo, Reeve y col., Br. Med. J., 1980, 280: 6228; Reeve y col., Lancet, 1976, 1: 1035; Reeve y col., Calcif. Tissue Res., 1976, 21: 469; Hodsman y col., Bone Miner, 1990, 9 (2): 137; Tsai y col., J. Clin. Endocrinol Metab., 1989, 69 (5): 1024; Isaac y col., Horm. Metab. Res., 1980, 12 (9): 487; Law y col., J. Clin. Invest., 1983, 72 (3): 1106; y Hulter, J. Clin. Hypertens, 1986, 2 (4): 360). Otras formulaciones publicadas han incorporado un excipiente tal como el manitol, que está presente o bien con la hormona liofilizada o bien en el vehículo de reconstitución. Las formulaciones representativas de aquellas empleadas para estudios en seres humanos incluyen una preparación de PTH (1-34) humana (SEQ ID NO: 2) que consiste, tras la reconstitución, en manitol, seroalbúmina humana inactivada por calor, y ácido caproico (un inhibidor de proteasas) como intensificador de la absorción (véase Reeve y col., 1976, Calcif. Tissue Res., 21, suplemento, 469-477); una preparación de PTH (1-38) humana reconstituida en un vehículo de solución salina (véase Hodsman y col., 1991, 14 (1), 67-83); y una preparación de PTH (1-34) bovina en un vehículo acuoso con pH ajustado con ácido acético y que contiene albúmina. También hay una preparación de un Antecedente Internacional para PTH (1-84) humana (SEQ ID NO: 1) que consiste en 100 ng de hormona en ampollas con 250 µg de seroalbúmina humana y 1,25 mg de lactosa (1981) y para PTH (1-84) bovina que consiste en 10 µg de hormona liofilizada en ácido acético 0,01 M y manitol 0,1% peso / vol. (véase Martindale, The Extra Pharmacopeia, The Pharmaceutical Press, Londres, edición 29ª, 1989, pág. 1338).

35 Se informa de una tentativa reciente para mejorar la estabilidad de la preparación liofilizada de h-PTH (1-34) (SEQ ID NO: 2) en el documento EP 619.119, con una combinación de azúcar y cloruro sódico. La patente de Estados Unidos N.º 5.496.801 también describe una composición liofilizada de la hormona natural, PTH (1-84), que contiene manitol como excipiente y una fuente de citrato como agente amortiguador no volátil.

40 La explotación comercial de la hormona paratiroidea requiere el desarrollo de una formulación que sea aceptable en términos de estabilidad durante el almacenamiento y facilidad de preparación. Sin embargo, como es una proteína y, de este modo, mucho más lábil que los fármacos de pequeño peso molecular tradicionales, la formulación de la hormona paratiroidea presenta retos que no se encuentran normalmente en la industria farmacéutica. Además, como otras proteínas que se han formulado con éxito, la PTH es particularmente sensible a la oxidación, desaminación e hidrólisis y requiere que sus secuencias N-terminal y C-terminal permanezcan intactas para preservar su bioactividad.

45 Es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación de PTH farmacéuticamente útil, particularmente una que comprenda, como ingrediente activo, teriparatida, PTH (1-34) (SEQ ID NO: 2).

Sumario de la invención

50 La presente invención proporciona una composición farmacéutica en la forma de una solución estabilizada que contiene una hormona paratiroidea (PTH) en una cantidad terapéuticamente eficaz. La solución es estable durante el almacenamiento y, en su forma estéril, se puede almacenar en viales o cartuchos preparados para la administración parenteral en pacientes humanos. La ventaja de la presente solución es la eliminación de la necesidad de liofilización.

55 Por lo tanto, la invención proporciona:

Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica en la forma de una solución estéril preparada para la administración parenteral, comprendiendo dicho procedimiento: una mezcla de PTH humana, un agente tampón y un excipiente para formar una solución acuosa que contiene PTH en un intervalo de concentración de 25 µg / ml a 1000 µg / ml, que se esteriliza a continuación mediante filtración y se rellena un vial o cartucho para el uso, en el que el excipiente comprende un agente estabilizante poliol, y en la que dicha composición comprende adicionalmente un conservante parenteralmente aceptable.

- Una composición farmacéutica en la forma de una solución estabilizada, que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de PTH (1-34) humana; (b) una cantidad efectiva de un agente estabilizante poliol; (c) un agente tampón en una cantidad suficiente para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 3-7; (d) un conservante parenteralmente aceptable; y (e) siendo el resto agua.

Descripción detallada

La invención se refiere a soluciones de hormona paratiroidea que presentan estabilidad durante el almacenamiento en términos de composición y actividad hormonales.

La hormona es la PTH (1-34) humana (SEQ ID NO: 2), también conocida como teriparatida. Las hormonas se pueden obtener mediante procedimientos recombinantes o sintéticos conocidos, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos N.º 4.086.196.

El agente estabilizante incorporado en la solución o composición incluye un poliol que incluye un sacárido, preferentemente un monosacárido o disacárido, por ejemplo, glucosa, trehalosa, rafinosa o sacarosa; un alcohol derivado de un azúcar tal como, por ejemplo, manitol, sorbitol o inositol y un alcohol polihídrico tal como glicerol o propilenglicol o mezclas de los mismos. Un poliol preferente es el manitol o propilenglicol. La concentración del poliol puede variar de, aproximadamente, 1 a, aproximadamente, 20% en peso, preferentemente, aproximadamente 3 a 10% en peso de la solución total.

El agente tampón empleado en la solución o composición de la presente invención puede ser cualquier combinación de ácido o sal que sea farmacéuticamente aceptable y capaz de mantener la solución acuosa a un pH que varía de 3 a 7, preferentemente, 3 a 6. Son sistemas tampón útiles, por ejemplo, las fuentes de acetato, tartrato o citrato. Los sistemas tampón preferentes son las fuentes de acetato o tartrato; una fuente de acetato es la más preferente. La concentración del tampón puede estar en el intervalo de, aproximadamente, 2 mM a, aproximadamente, 500 mM, preferentemente, aproximadamente de 2 mM a 100 mM.

La solución o composición estabilizada de la presente invención también puede incluir un conservante parenteralmente aceptable. Tales conservantes incluyen, por ejemplo, cresoles, alcohol de benzoílo, fenol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, alcohol feniletílico, metilparaben, propilparaben, timerosal y nitrato y acetato fenilmercúrico. Un conservante preferente es el m-cresol o el alcohol de benzoílo; el m-cresol es el más preferente. La cantidad de conservante empleada puede variar de, aproximadamente, 0,1 a, aproximadamente, 2% en peso, preferentemente, aproximadamente, 0,3 a, aproximadamente, 1,0% en peso de la solución total.

De este modo, la presente invención ha proporcionado, por ejemplo, una solución estabilizada de teriparatida que contiene manitol, acetato y m-cresol con una semivida predicha de hasta 13 meses a 5 °C.

La solución y composición de PTH de la presente invención incorpora PTH en una cantidad médicamente eficaz, un término usado en referencia a las cantidades útiles o bien de un modo terapéutico o bien en el diagnóstico médico. La cantidad particular de hormona paratiroidea incorporada en la preparación se puede predeterminar en base al tipo de PTH seleccionada y en base al uso final destinado de la preparación. En una aplicación, las preparaciones se explotan con fines terapéuticos y, particularmente, para el tratamiento de la osteoporosis. La terapia contra la osteoporosis conlleva la administración de la preparación reconstituida mediante inyección, de un modo deseable, inyección subcutánea, en dosis unitarias que reflejen el régimen de tratamiento prescrito pero, a modo de ejemplo, para la PTH (1-34) humana (SEQ ID NO: 2), están dentro del intervalo de 25 µg de PTH / ml de solución inyectada a 1000 µg / ml de solución inyectada por paciente, con volúmenes de inyección, de un modo deseable, de 0,02 a 1,3 ml. De acuerdo con esto, la PTH purificada, de un modo deseable, se incorpora con el agente de amortiguación y el excipiente para formar una solución acuosa que contiene PTH en un intervalo de concentración de 25 µg / ml a 1000 µg / ml, preferentemente, 100 µg / ml a 500 µg / ml, que, seguidamente, se esteriliza mediante filtración y se rellenan viales o cartuchos para su uso.

Una vez que se obtiene la preparación en forma de una solución acuosa que contiene las cantidades y concentraciones deseadas del agente de amortiguación, del excipiente y de la PTH, se rellenan viales individuales con la solución hasta el volumen deseado. La ventaja de la presente invención es que la solución anterior se puede preparar con agua estéril sin la necesidad de un procedimiento de liofilización.

Además de su uso terapéutico, la presente composición de PTH se puede formular y administrar para ayudar en el diagnóstico médico y, particularmente, para asistir en el establecimiento del diagnóstico del hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo en pacientes hipocalcémicos. Excepto en la dosis de PTH, la composición de la preparación de PTH permanecerá según se describe en el presente documento para el uso terapéutico. Una dosis

única de infusión intravenosa de PTH (1-34) humana (SEQ ID NO: 2) que sea igual a 200 unidades internacionales de actividad PTH es apropiada para este fin diagnóstico. Seguidamente, el diagnóstico se hace determinando el efecto de la PTH administrada en la concentración de AMPc de la orina, indicando, la elevación de la concentración de AMPc, el estado de hipoparatiroidismo, más bien que el de la forma pseudo.

- 5 Los ejemplos que siguen son ilustrativos de la invención y no tienen la intención de ser limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se mezclaron 0,1 mg de rh-PTH (1-34) (SEQ ID NO: 2), 50 mg de manitol, 2,5 mg de m-cresol, 0,52 mg de ácido acético y 0,12 mg de acetato sódico en una solución con 1 ml de agua destilada.

10 Ejemplo 2

Se mezclaron 0,25 mg de rh-PTH (1-34) (SEQ ID NO: 2), 45,4 mg de manitol, 3 mg de m-cresol, 0,41 mg de ácido acético y 0,1 mg de acetato sódico en una solución con 1 ml de agua destilada.

- 15 Las formulaciones de la presente invención, ejemplos 1 y 2, se compararon con soluciones que no contenían estabilizante y que contenían NaCl 0,9%, acetato 20 mM y acetato 10 mM como estabilizante primario. La estabilidad se midió determinando la cantidad en porcentaje de rh-PTH (1-34) (SEQ ID NO: 2) que permanecía después de cierto tiempo. La medida se hizo mediante HPLC. Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1

<u>Efecto del estabilizante primario sobre la estabilidad química de rh-PTH (1-34) a 50 °C</u>				
	Agua	NaCl 0,9%	Acetato 20 mM	Acetato 10 mM
Tiempo, días	% que permanece			
Inicial	100	100	100	100
7	74	81	84	80
14	55	58	67	71

Tabla 2

<u>Comparación de la estabilidad de rh-PTH (1-34) a 30 °C</u>				
	Acetato 20 mM	Acetato 10 atentamente	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Tiempo, días	% que permanece			
Inicial	100	100	100	100
7	96	94	100	--
14	94	92	96	100
21	90	93	97	--
30	--	1	96	96

20

Ejemplo 3 (de referencia)

El siguiente experimento se llevó a cabo para mostrar que las formulaciones de polvo liofilizado preparadas a partir de soluciones estabilizadas de la presente invención son más estables que un control que se preparó a partir de PTH (1-34) y manitol solos.

- 25 Se prepararon una solución control y soluciones de las muestras A a O como se describe previamente con los ingredientes y concentraciones mostrados en la tabla 3. Seguidamente, las soluciones se liofilizaron y las formulaciones de polvo liofilizado resultantes se guardaron a 40 °C durante un periodo de un mes. Seguidamente, se midió mediante HPLC la cantidad de PTH (1-34) que permanece en cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

30

Tabla 3

Estabilidad de las formulaciones liofilizadas de PTH (1-34) a 40 °C durante un mes						
Muestra	PTH (1-34) mg / ml	Agente formador de masa	Conc. del agente formador de masa mg / ml	Tampón	Conc. del tampón mM	% de PTH que permanece
Control	0,2	Manitol	40	--	--	78
A	0,5	Manitol	30	Acetato	5	90
B	0,5	Glicina	30	Acetato	5	98
C	0,5	Sacarosa	30	Acetato	5	98
D	0,5	Trehalosa	30	Acetato	5	97
E	0,5	Rafinosa	30	Acetato	5	99
F	0,75	Manitol	30	Tartrato	15	95
G	1,5	Sacarosa y manitol	5/25	Tartrato	5	99
H	0,75	Sacarosa y manitol	5/25	Tartrato	15	99
I	1,5	Manitol	30	Tartrato	5	96
J	1,5	Sacarosa	30	Tartrato	15	100
K	1,5	Manitol	30	Tartrato	15	99
L	0,75	Sacarosa	30	Tartrato	15	100
M	0,75	Sacarosa	30	Tartrato	5	100
N	1,5	Sacarosa y manitol	5/25	Tartrato	15	99
O	1,5	Sacarosa y manitol	5/25	acetato	5	91*
* La estabilidad a 2 meses fue del 96%						

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly and Company

5 <120> Soluciones de teriparatida estabilizadas

<130> 3797.16WO01

<140> Nueva presentación

<141> 08-12-1998

<150> 60/069.075

10 <151> 09-12-1997

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 84

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
 1 5 10 15
 Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
 20 25 30
 Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
 35 40 45
 Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu
 50 55 60
 Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asn Val Asp Val Leu Thr Lys
 65 70 75 80
 Ala Lys Ser Gln

<210> 2
 <211> 34
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 2

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
 1 5 10 15
 Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
 20 25 30
 Asn Phe

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly and Company
 10 <120> Soluciones de teriparatida estabilizadas
 <130> 3797.16WO01
 <140> Nueva presentación
 <141> 08-12-1998
 15 <150> 60/069.075
 <151> 09-12-1997
 <160> 2
 <170> PatentIn Ver. 2.0
 <210> 1
 <211> 84
 20 <212> PRT
 <213> *Homo Sapiens*
 <400> 1

```

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
 1              5              10              15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
          20              25              30

Asn Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser
          35              40              45

Gln Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu
 50              55              60

Lys Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asn Val Asp Val Leu Thr Lys
 65              70              75              80

Ala Lys Ser Gln

```

<210> 2

<211> 34

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 2

```

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn
 1              5              10              15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His
          20              25              30

Asn Phe

```

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica en forma de una solución estéril preparada para la administración parenteral, comprendiendo dicho procedimiento: una mezcla de PTH (1-34) humana, un agente tampón y un excipiente para formar una solución acuosa que contiene PTH en un intervalo de concentración de 25 $\mu\text{g} / \text{ml}$ a 1000 $\mu\text{g} / \text{ml}$, que se esteriliza a continuación mediante filtración y se rellena en un vial o cartucho para su uso, en el que el excipiente comprende un agente estabilizante poliol y en el que dicha composición comprende adicionalmente un conservante parenteralmente aceptable.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente tampón está seleccionado de citrato, tartrato o acetato.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho agente tampón es acetato.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la concentración de dicho agente tampón en dicha composición está en el intervalo de 2mM a 500mM.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho agente tampón mantiene un pH de 3 a 6.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho agente estabilizante poliol es un sacárido, un alcohol de azúcar, tal como manitol, o un alcohol polihídrico.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho agente estabilizante poliol está presente en una cantidad de 1-20 % en peso de la composición.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho conservante es m-cresol o alcohol de benzoílo.
9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que dicho conservante está presente en una cantidad de 0,1-2 % en peso de la composición.
10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la concentración de dicha PTH (1-34) está en el intervalo de 100 $\mu\text{g} / \text{ml}$ a 500 $\mu\text{g} / \text{ml}$.
11. Una composición farmacéutica en forma de una solución estabilizada, que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de PTH (1-34) humana; (b) una cantidad efectiva de un agente estabilizante poliol; (c) un agente tampón en una cantidad suficiente para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 3-7; (d) un conservante parenteralmente aceptable; y (e) siendo el resto agua.