



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 013**

51 Int. Cl.:
A61K 31/785 (2006.01)
C08F 26/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02721716 .5**
86 Fecha de presentación : **10.04.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1379258**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

54 Título: **Formas de polialilamina bajas en sal.**

30 Prioridad: **18.04.2001 US 284445 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **GENZYME CORPORATION**
500 Kendall Street
Cambridge, Massachusetts 02142, US

72 Inventor/es: **Petersen, John, S.;**
Burke, Steven, Keith y
Holmes-Farley, Stephen, Randall

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

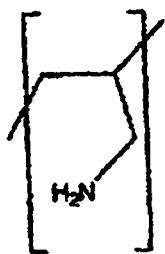
DESCRIPCIÓN

Formas de polialilamina bajas en sal.

5 Fundamento de la invención

Los polímeros de polialilamina han encontrado muchos usos en los últimos años como agentes terapéuticos. Por ejemplo, se ha encontrado que las polialilaminas son efectivas para tratar pacientes con elevados niveles de fosfato sérico e hiperfosfatemia (véase Patente de EE.UU. N° 5.496.545 y 5.667.775). Fosfato sérico elevado está presente a menudo en pacientes con insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, acromegalia no tratada aguda y sobremedicación con productos terapéuticos que comprenden sales de fosfato. También se han encontrado usos de las polialilaminas como secuestrantes de ácido biliar (véase Patente de EE.UU. N° 5.624.963, 5.703.188, 5.840.766 y 6.060.517) y para disminuir los niveles de ácido úrico (Patente de EE.UU. N° 5.985.938). De particular interés es el fármaco Sevelamer Hydrochloride (Sevelamer), que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para tratar la hiperfosfatemia.

La propiedad estructural característica de un polímero de polialilamina es la presencia de unidades de repetición a partir de un monómero de alilamina polimerizado. Por ejemplo, Sevelamer es un homopolímero que comprende unidades de repetición en las que el nitrógeno de la amina del monómero de alilamina polimerizado no está sustituido. La estructura de la unidad de repetición del homopolímero Sevelamer se muestra a continuación en la Fórmula Estructural (I):



(I).

En otras polialilaminas, el nitrógeno de la amina en las unidades de repetición del monómero de alilo polimerizado está sustituido. Sustituyentes convenientes se describen a continuación.

Para mantener la potencia y prevenir efectos secundarios indeseados, es sumamente importante que los ingredientes en un producto farmacéutico, incluyendo el ingrediente farmacológicamente activo, sean estables químicamente durante períodos de tiempo prolongados, típicamente durante al menos 2 años. Durante este tiempo, las tasas de descomposición deben estar dentro de límites aceptables. Sin embargo, los compuestos de amina son susceptibles de descomposición oxidativa. Por esta razón, los fármacos que contienen grupos funcionales amina se almacenan y se administran generalmente en forma de sal, típicamente una sal hidrocloreto (HCl), que en la mayoría de los casos, es más estable que la correspondiente amina libre. Sevelamer, por ejemplo, se almacena y administra como una sal en la que el 40% de los grupos amina están protonados como la sal hidrocloreto.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los polímeros que contienen amina en los que significativamente menos del 40% del grupo amina está protonado, se descomponen a velocidades que están dentro de límites aceptables para los fines de estabilidad del fármaco. La técnica ha establecido directrices para comprobar la estabilidad del fármaco que incluyen: Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), Sección Q1A "Ensayo de estabilidad de nuevos fármacos y productos" (Revisado) y el Código de Regulaciones Federales CFR), 21CFR 211.166 "Directriz para someter Documentación sobre la Estabilidad de Fármacos Humanos y Biológicos". Por ejemplo, se ha demostrado que bajo condiciones de ensayo de estabilidad aceleradas, el hidrocloreto de polialilamina con 4,0% en peso de cloruro a 12% en peso de cloruro puede almacenarse durante al menos dos años con descomposición mínima. Además, esta forma "baja en cloruro" o "baja en sal" del hidrocloreto de polialilamina posee las mismas propiedades terapéuticas y de formulación que los polímeros correspondientes con niveles más altos de cloruro. Basándose en los descubrimientos precedentes, se describen aquí formulaciones farmacéuticas estables de polímeros de polialilamina con bajos niveles de protonación y medicamentos nuevos que comprenden esos polímeros. Como se usa aquí, el término "estable" con referencia al polímero y su formulación farmacéutica significa que la formulación farmacéutica del polímero se descompone a velocidades que están dentro de límites aceptables para fines de estabilidad del fármaco, manteniendo además la efectividad terapéutica.

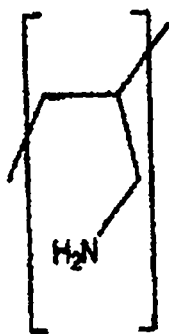
Una realización de esta invención es un polímero de polialilamina en que 9,0% a 27,0% de los grupos amina en el polímero de polialilamina están protonados (por ejemplo, hidrocloreto de polialilamina en que 4,0% en peso a 12,0% en peso del polímero es anión cloruro). Más preferiblemente, entre 11% a 20% de los grupos amina en el polímero de polialilamina están protonados (por ejemplo, hidrocloreto de polialilamina en que entre 5,0% en peso y 9,0% en peso del polímero es anión cloruro). Los grupos amina están preferiblemente protonados como una sal hidrocloreto.

Otra realización de esta invención es un medicamento que comprende el polímero de polialilamina estable descrito antes y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La forma baja en sal de polialilamina tiene importantes ventajas de formulación del fármaco y terapéuticas en comparación con el correspondiente polímero que tiene elevados niveles de sal. Por ejemplo, las polialilaminas se usan comúnmente para reducir los niveles de fosfato sérico en pacientes con insuficiencia renal. Desgraciadamente, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal también sufren de pH bajo en sangre o "acidosis". Las formas de polialilamina tienen menos aniones para liberar a la sangre y poseen un aumento en el número de aminas básicas no protonadas, en comparación con formas más altas en sal del polímero, y por consiguiente tenderían a aumentar el pH de la sangre. En segundo lugar, el contenido bajo en sal disminuye el peso y masa a granel de la forma de dosificación, haciendo por lo tanto más fácil formular y administrar.

Descripción detallada de la invención

Una polialilamina es un polímero que tiene unidades de repetición de monómeros de alilamina polimerizados. El grupo amina de un monómero alilo puede estar sustituido o no sustituido con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo de cadena recta o ramificada C_1 - C_{10} . El grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, amina, halo, fenilo, amida o nitrilo. Preferiblemente, los polímeros de polialilamina de esta invención comprenden unidades de repetición representados por la Fórmula estructural (I):



(I).

Una polialiamina puede ser un copolímero que comprende unidades de repetición de dos o más unidades de repetición de monómero(s) alilo polimerizado(s) y unidades de repetición de monómero(s) no-alilo polimerizado(s). Ejemplos de monómeros no-alilo convenientes incluyen monómeros de acrilamida, monómero de acrilato, ácido maleico, monómeros de malimida, monómeros de vinilacetato y olefinas alquil sustituidas. Preferiblemente, sin embargo, las polialilaminas de esta invención comprenden unidades de repetición únicamente de monómero de alilamina polimerizado. Más preferiblemente, los polímeros de polialilamina de esta invención son homopolímeros. Aún más preferiblemente, los polímeros de polialilamina de esta invención son homopolímeros de unidades de repetición representadas por la Fórmula estructural (I).

Aunque una polialilamina puede estar no reticulada, está preferiblemente reticulada. Los agentes de reticulación convenientes incluyen epíclorhidrina, 1,4 butanodiodiglicidil éter, 1,2 etanodiodiglicidil éter, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1,3 dibromopropano, 1,2-dibromoetano, succinildicloruro, dimetil succinato, tolueno diisocianato, acrilol cloruro y dianhidrido piromelítico. La epíclorhidrina es un agente de reticulación preferido. Típicamente, entre 9% y 30% de los átomos de nitrógeno alílicos están unidos a un grupo de reticulación, preferiblemente entre 15% y 21%. Preferiblemente, la epíclorhidrina es el agente de reticulación, dando lugar a grupos de reticulación de 2-hidroxipropilo.

Las polialilaminas pueden ser protonadas con ácidos orgánicos o inorgánicos que comprenden aniones fisiológicamente aceptables. Los aniones pueden ser total o parcialmente reemplazados con otros aniones fisiológicamente aceptables por varios medios, que incluyen pasar el polímero a través de una resina de intercambio aniónico antes de la reticulación. Un polímero de polialilamina puede comprender más de un tipo de anión. Ejemplos de aniones inorgánicos convenientes incluyen haluros (especialmente cloruros), carbonatos, bicarbonatos, sulfatos, bisulfatos, hidróxidos, nitratos, persulfatos y sulfitos. Iones orgánicos convenientes incluyen acetato, ascorbato, benzoato, citrato, dihidrógenocitrato, oxalato, succinato, tartrato, taurocolato, glicocolato, y colato. El cloruro es un anión preferido.

En una realización preferida, el polímero de polialilamina se reticula con epíclorhidrina y entre 9% a 30% (preferiblemente 15% a 21%) de los átomos de nitrógeno alílicos se unen a un grupo de reticulación y el anión es cloruro. Más preferiblemente, el polímero de polialilamina es un homopolímero. Aún más preferiblemente, el polímero de polialilamina es un homopolímero que comprende unidades de repetición representadas por la Fórmula Estructural (I).

ES 2 268 013 T3

En la realización más preferida, el polímero de polialilamina es homopolialilamina reticulada con 9,0-9,8% de epiclorhidrina, preferiblemente 9,3-9,5%, y es el componente químico activo del fármaco conocido como Sevelamer HCl.

Los polímeros de polialilamina descritos aquí son útiles para tratar una variedad de condiciones, que incluyen hiperfosfatemia (por ejemplo, pacientes con altos niveles de fosfato sérico como los pacientes con enfermedad renal en estado terminal, hipoparatiroidismo, acromegalia, y sobremedicación con sales fosfato). Los polímeros descritos aquí son también convenientes como secuestrantes de ácidos biliares, en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, para disminuir los niveles de ácido úrico en un paciente, y en la prevención de trombosis de derivaciones como las que se usan en conjunción con la diálisis renal. Son típicas dosificaciones entre 0,5 g /día y 10 g/ día, y preferiblemente entre 3 g/día y 6 g/día.

El polímero puede administrarse solo o en un medicamento que comprende el polímero, un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, uno o más fármacos adicionales. Los polímeros se administran preferiblemente oralmente e incluso más preferiblemente se administran oralmente con una comida. Los excipientes y diluyentes convenientes son evidentes para las personas expertas en la técnica. Estos materiales excipientes o diluyentes, de naturaleza orgánica o inorgánica, incluyen, por ejemplo, óxido de silicio, ácido esteárico, gelatina, albúmina, lactosa, almidón, conservantes de estearato de magnesio (estabilizadores), agentes de fusión, agentes emulsificantes, sales y tampones. La cantidad terapéuticamente efectiva puede administrarse en una serie de dosis separadas por intervalos de tiempo apropiados como minutos u horas.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de Sevelamer hidrocloreto bajo en cloruro (homopolímero de polialilamina)

Sevelamer HCl de varios niveles de cloruro (~1%, ~5%, ~9% en peso) se preparó a partir de Sevelamer comercial a granel (~18% de cloruro en peso) fabricado por Dow Chemicals (Midland, Michigan). El Sevelamer a granel se mezcló con agua, y después se neutralizó con solución de hidróxido sódico (NaOH) acuoso al 50%. Se añadieron cantidades variables de NaOH para conseguir la deseada reducción en el nivel de cloruro en peso del polímero. Por ejemplo, 0,5 equivalentes de NaOH añadidos con respecto al cloruro total en Renagel (~18%), produce una reducción del 50% de cloruro dando lugar a Sevelamer que tiene 9% de cloruro en peso del polímero, 0,75 equivalentes de NaOH producen una reducción del 75% en cloruro dando lugar a Sevelamer que tiene 5% de cloruro en peso, y 0,95 equivalentes o más dan lugar a Sevelamer que tiene 1% de cloruro en peso.

El Sevelamer neutralizado se filtró y se resuspendió en una cantidad adecuada de agua tal que el lodo conductivo es menos de 1 mS/cm. La suspensión se filtró y se situó en un horno de aire forzado a 70° hasta sequedad. El Sevelamer desecado se molió después y se pasó por un tamiz.

Alternativamente, polímeros de polialilamina reticulados con epiclorhidrina pueden sintetizarse como se describe en las Patentes de EE.UU. n° 5.496.545, 5.667.775, 6.083.495, 5.702.696 y 5.487.999, y se neutralizaron como se ha descrito antes para producir el deseado porcentaje de cloruro en peso del polímero.

Ejemplo 2

Estudios de estabilidad con Sevelamer HCl bajo en cloruro

Los polímeros de Sevelamer Hydrochloride bajos en cloruro (un homopolímero de polialilamina) descritos en el Ejemplo 1 que tienen 9%, 5% y 1% de cloruro en peso del polímero respectivamente, se ensayaron respecto a estabilidad acelerada incluyen situar cada una de las muestras de polímero bajo en cloruro respectivamente, en un horno a 40° C con humedad relativa del 75% durante 1, 2, 3 y 6 meses. En cada período, la porción de cada muestra de polímero respectiva se separó y analizó utilizando dos ensayos, el ensayo de unión de fosfato y el ensayo de oligómeros solubles. Se ha demostrado que ambos ensayos son ensayos indicadores de estabilidad para polímeros de polialilamina.

El ensayo de unión a fosfato determina la capacidad de unión a fosfato de Sevelamer Hydrochloride, que es un indicador de su efectividad terapéutica. El ensayo se realiza mezclando las muestras de Sevelamer Hydrochloride con una solución de concentración de fosfato conocida, filtrando el complejo polímero-fosfato y determinando cuantitativamente la concentración de fosfato no unida por cromatografía de iones.

El ensayo de oligómeros solubles determina la cantidad de oligómeros solubles en cada muestra de Sevelamer Hydrochloride. El contenido de oligómeros solubles y las aminos valorables son indicativos de la estabilidad del polímero en cada período de tiempo. El ensayo se realiza haciendo reaccionar ninhidrina con oligómeros que se han extraído de muestras de Sevelamer Hydrochloride en cada período de tiempo respectivo. El análisis espectrofotométrico para

ES 2 268 013 T3

determinar la cantidad de oligómeros solubles residuales se llevó a cabo comparando la absorbancia del extracto de la muestra derivatizado con la absorbancia de estándares conocidos.

5 Los resultados del ensayo de estabilidad demuestran que las muestras con composición de 9% y 5% de cloruro en peso, tienen muy buenos perfiles de estabilidad (lo que significa que retienen la capacidad de unirse a fosfato y los niveles de oligómeros solubles residuales están dentro de límites aceptables para cada muestra). Los resultados de este estudio indican que las versiones bajas en cloruro de Sevelamer Hydrochloride con composición de cloruro de 9% y 5% en peso respectivamente, tienen perfiles de estabilidad que son similares a Sevelamer Hydrochloride que tiene un contenido de cloruro de 18% (el contenido de cloruro encontrado en el fármaco Sevelamer comercializado actualmente). Los resultados de estabilidad acelerados además indican que la vida en anaquel de un fármaco Sevelamer Hydrochloride bajo en cloruro es el equivalente a al menos 2 años.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

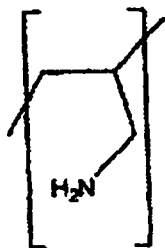
REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un polímero de de polialilamina hidrocloreto estable, en que entre 45 a 12% en peso del polímero es anión cloruro.

2. El medicamento de la reivindicación 1, en que de 5% a 9% en peso del polímero es anión cloruro.

3. El medicamento de la reivindicación 2, en que el polímero es un homopolímero.

4. El medicamento de la reivindicación 3, en que el polímero comprende una unidad de repetición representada por la Fórmula Estructural (I).

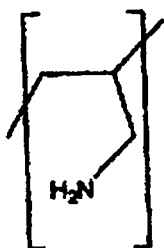


(I).

5. El medicamento de la reivindicación 4, en que el polímero está reticulado.

6. El medicamento de la reivindicación 5, en que el polímero está reticulado con grupos de reticulación de 2-hidroxipropilo.

7. El medicamento de la reivindicación 6, que comprende un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un homopolímero de polialilamina estable que comprende unidades de repetición representadas por la Fórmula estructural (I):



(I).

en que el homopolímero está reticulado con grupos 2-hidroxipropilo, entre 9% y 30% de los grupos amina en el homopolímero están unidos a uno de los grupos de reticulación 2-hidroxipropilo, y entre 5% y 9% en peso del homopolímero es anión cloruro.