

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0613707-5 A2**

(22) Data de Depósito: 23/05/2006
(43) Data da Publicação: 01/02/2011
(RPI 2091)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 38/10
A61K 9/19

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS INCLUINDO PEPTÍDEOS SIMILARES À MOTILINA**

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2005 US 11/197,378,
17/06/2005 US 60/691,599

(73) Titular(es): BAXTER HEALTHCARE SA., BAXTER
INTERNATIONAL INC.

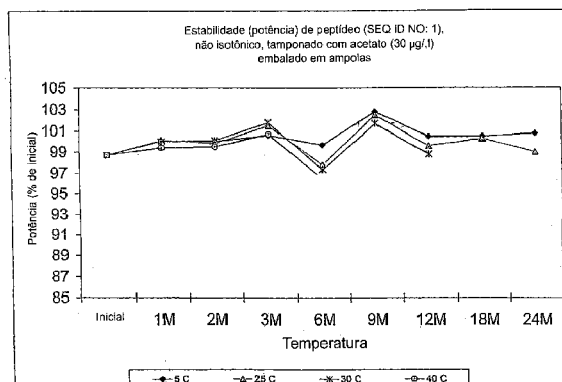
(72) Inventor(es): Navneet Puri, Ralph A. Lessor, Satish K.
Pejaver, Varun Sethi

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006019958 de 23/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/138026 de 28/12/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS INCLUINDO PEPTÍDEOS SIMILARES À MOTILINA. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas, estáveis, incluindo um peptídeo similar à motilina sintético em uma solução tamponada são mostradas. A composição provê um peptídeo que permanece estável e retém substancialmente sua potência inicial durante estocagem prolongada e após esterilização com vapor.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS INCLUINDO PEPTÍDEOS SIMILARES À MOTILINA**".

REFERÊNCIA – CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício de pedido de patente provisório U.S. nº 60/691 599, depositado em 17 de junho de 2005 os conteúdos do qual são aqui incorporados por referência.

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas incluindo um peptídeo similar à motilina. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas incluindo um peptídeo similar à motilina que permanece estável e retém sua potência e afinidade de ligação após estendidos períodos de estocagem.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O peptídeo motilina é um hormônio polipeptídeo linear gastrointestinal, que estimula atividade motora gastrointestinal em mamíferos. Motilina desempenha um papel em aumento de motilidade gástrica através de regulação de complexo mioelétrico interdigestivo. Administração de motilina a ser humanos acelera trânsito intestinal e aperfeiçoa esvaziamento gástrico [Christofides et al., Gastroenterology 76, 903-907 (1979)]. Estudos in vitro mostraram que motilina estimula contrações de fitas de músculo liso duodenal humano e de coelho e células de músculo liso gastrointestinal isoladas. Motilina foi reportada estimular o esvaziamento de sólidos e líquidos em pacientes com gastroparese diabética [Peeters et al., Gastroenterology 100, A480 (1991)], e tem sido usada para tratar pacientes com íleo paralítico causado por carcinoma do trato gastrointestinal [Meyer et al., Med. Klin. 86, 515-517 (1991)].

Uma das desvantagens de motilina é sua meia-vida relativamente curta in vivo (Christofides, 1979, op. cit.], o que torna necessário administrar o hormônio através de infusão contínua para induzir um efeito terapêutico. Em resposta a esta falha, peptídeos similares a motilina sintéticos, que imitam atividade de motilina enquanto possuindo aperfeiçoada estabilidade metabólica, foram desenvolvidos. Estes peptídeos são reportados e descri-

tos na patente U.S. nº 5 422 341, aqui incorporada por referência.

Os peptídeos similares a motilina sintéticos descritos na patente U.S. nº 5 422 341 foram mostrados serem eficazes na estimulação de atividade gastrointestinal, e demonstram aumentada estabilidade para biodegradação em relevantes homogeneizados de tecido de órgão. Entretanto, como com motilina ocorrendo naturalmente, os compostos similares a motilina sintéticos são potencialmente sujeitos a rápida degradação do peptídeo devido a hidrólise, oxidação, ou outros processos químicos antes de administração.

É conhecido que certos peptídeos de outro modo propensos a degradação durante estocagem podem ser estabilizados e, assim, estocados por estendidos períodos de tempo sem perda de atividade biológica, através de preparação de peptídeo como uma composição aquosa. Por exemplo, a patente U.S. nº 5 482 931 mostra uma composição aquosa para administração de peptídeos tais como oxitocina, vasopressina e análogos e seus derivados, que podem manter estabilidade com o tempo em temperatura ambiente. A solução contém um tampão, um preservativo amina quaternário ou desinfetantes e um agente de controle osmótico. De acordo com a patente U.S. 5 482 931, a composição de peptídeo aquosa reteve vida de prateleira útil após várias semanas de estocagem em temperatura ambiente.

Outros exemplos de formulação de peptídeo aquosa estável são mostrados na patente U.S. 5 916 582 e 6 068 850. Estas patentes descrevem formulações aquosas de peptídeos de alta concentração de hormônio de liberação de hormônio luteinizante (LHRH), que podem ser estocadas em temperaturas elevadas (por exemplo, 37°C) por longos períodos de tempo.

Um exemplo de uma composição de motilina "estável" é descrito em EP 437 621 A1. Soluções aquosas de motilina e composições secadas – congeladas mostraram estabilidade em uma solução em um pH de 4,0-5,5. As motilinas ali descritas incluíram motilina canina, motilina suína, motilina humana, e certos derivados de motilina (por exemplo, ¹³I-leucina – motilina suína). Estas motilinas e derivados de motilina retiveram aproximadamente 94% de teor de motilina após 7 dias de estocagem a 60°C.

Embora a técnica anterior reconheça o efeito estabilizante de

certas soluções sobre peptídeos selecionados, e EP 437 621 A1 sugira que motilina nativa (comprimento inteiro) possa ser preparada como composições secadas congeladas ou aquosas estáveis, os resultados ali providos não são anunciadores de como outros derivados de motilina ou peptídeos similares a motilina podem se comportar em similares soluções aquosas ou composições liofilizadas. Isto porque certas diferenças em estrutura de peptídeo e a existência ou ausência de grupos funcionais ácido / base e carregados para um dado peptídeo pode afetar significativamente a solubilidade, pH / perfil de solubilidade, ponto isoelétrico, e valores de pKa assim tornando um peptídeo suficientemente diferente de outros peptídeos relacionados. Da mesma maneira, não se pode prever com certeza de uma formulação liofilizada ou aquosa estável de um derivado de motilina pode ser preparada.

Como descrito na patente U.S. nº 5 422 341, os peptídeos similares a motilina são estruturalmente distintos de motilina nativa. Estas diferenças estruturais, que são descritas em mais detalhes abaixo, determinam se é difícil o peptídeo similar à motilina poder reter sua estabilidade em uma solução aquosa ou liofilizada.

Devido às vantagens descritas acima providas pelos peptídeos similares a motilina, pode ser desejável o provimento de composições farmacêuticas aquosas incluindo tais peptídeos similares a motilina. Também pode ser desejável provimento de composições incluindo tais peptídeos similares a motilina que possam ser administradas a um paciente após estocagem de longo termo. Em adição, pode ser desejável o provimento de composições que substancialmente previnam degradação do peptídeo similar à motilina, mas onde níveis máximos de potência do composto durante o período de estocagem sejam mantidos.

Também pode ser desejável o provimento de uma composição aquosa de peptídeo pronta para uso que permaneça estável (e mantenha potência) após estocagem em condições de temperatura ambiente, assim como após exposição a temperaturas elevadas, tais como, mas não limitado à temperatura de esterilização com vapor. Pode ser desejável o provimento de tais peptídeos similares a motilina sintéticos como composições aquosas

em concentrações variáveis, ou em uma forma liofilizada. Pode ser desejável prover-se uma composição incluindo um peptídeo similar à motilina sintético que, se necessário, pode ser estocado em e permanecer estável por estendidos períodos de tempo em qualquer um de vários recipientes diferentes.

- 5 Finalmente, pode ser desejável o provimento de um peptídeo similar à motilina em um ambiente aquoso sem a necessidade de um tampão separado.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

- Em um aspecto, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo aproximadamente 0,5 µg/mL a 100 mg/mL
10 de um peptídeo similar à motilina sintético não tendo mais que 16 aminoácidos e estrutura descrita abaixo.

A composição pode ser provida como composições aquosas tendo um pH de entre 3 e 9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10-500 mOsm/kg.

- 15 Ainda em um aspecto, a presente invenção é direcionada a composições incluindo um peptídeo similar à motilina sintético tendo a estrutura descrita abaixo e não incluindo mais que 16 aminoácidos, onde a composição é provida em uma forma concentrada incluindo uma quantidade selecionada de peptídeo pelo que com diluição a composição aquosa inclui 0,5
20 µg/mL – 100 µg/mL do peptídeo, tendo um pH de entre 3-9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10-500 mOsm/kg.

- Ainda em um aspecto, a presente invenção é direcionada a composições liofilizadas incluindo um peptídeo similar à motilina sintético tendo a estrutura como descrita abaixo e incluindo não mais que 16 aminoácidos pelo que com reconstituição, a composição reconstituída inclui 0,5
25 µg/mL – 100 µg/mL do peptídeo e tem um pH de entre 3-9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10-500 mOsm/kg.

Breve Descrição dos Desenhos

- A figura 1 é um gráfico mostrando a estabilidade do peptídeo em
30 uma composição tamponada realizando a presente invenção até 24 meses de estocagem.

A figura 2 é um gráfico mostrando a estabilidade do peptídeo em

uma composição realizando a presente invenção após autoclavagem.

A figura 3 é um gráfico mostrando o perfil de estabilidade do peptídeo similar à motilina sintético em uma concentração de 5 µg/mL em uma composição tamponada realizando a presente invenção quando ela é estocada em um selecionado recipiente de vidro.

A figura 4 é um gráfico mostrando o perfil de estabilidade do peptídeo similar à motilina sintético em uma concentração de 30 µg/mL em uma composição tamponada realizando a presente invenção quando ela é estocada em um selecionado recipiente de vidro.

A figura 5 é um gráfico mostrando a estabilidade do peptídeo em uma composição realizando a presente invenção após estocagem, onde a composição é liofilizada, estocada em sua forma liofilizada, e subsequente-mente reconstituída.

A figura 6 é um gráfico mostrando a estabilidade do peptídeo em uma composição aquosa não-tamponada realizando a presente invenção após 14 dias de estocagem.

A figura 7 é um gráfico mostrando a estabilidade do peptídeo em uma composição não-tamponada realizando a presente invenção após autoclavagem e estocagem por até 14 dias.

20 Descrição Detalhada

Composições farmacêuticas da presente invenção incluem um peptídeo similar à motilina sintético que pode ser eficaz no tratamento de distúrbios gastrointestinais tais como, mas não limitado a, íleo pós-operatório, gastroparese diabética e íleo paralítico. As composições farmacêuticas da presente invenção incluem um peptídeo similar à motilina sintético, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em um tampão selecionado em uma concentração selecionada. As composições farmacêuticas têm um pH e osmolalidade também selecionados para manter estabilidade do peptídeo sobre um estendido período de tempo.

As composições farmacêuticas da presente invenção permanecem estáveis durante estocagem de longo termo, tal como pelo menos 12 meses, e preferivelmente pelo menos 18 meses e até 24 meses, em tempe-

raturas comumente encontradas durante estocagem, tais como, mas não limitado a, entre aproximadamente 4°C e aproximadamente 30°C. As composições farmacêuticas da presente invenção mostram mínima degradação e perda da potência de peptídeo sobre tais períodos de tempo e em tais temperaturas. O peptídeo similar à motilina das composições farmacêuticas da presente invenção permanecem quimicamente estáveis e biologicamente potentes mesmo após exposição a temperaturas elevadas, tais como, mas não limitado a, temperatura de esterilização com vapor (por exemplo, 121°C). Como aqui usadas, referências a estabilidade referem-se ao grau de degradação de peptídeo e potência residual do peptídeo como determinada através de ensaios biológicos.

Por exemplo, um peptídeo similar à motilina que é 95% não-degradado após estocagem, como determinado por análise de pureza química, retém 95% de potência em ensaios biológicos. Nas composições farmacêuticas da presente invenção, o peptídeo similar à motilina não degrada substancialmente e permanece substancialmente potente e eficaz no tratamento de distúrbios gastrointestinais.

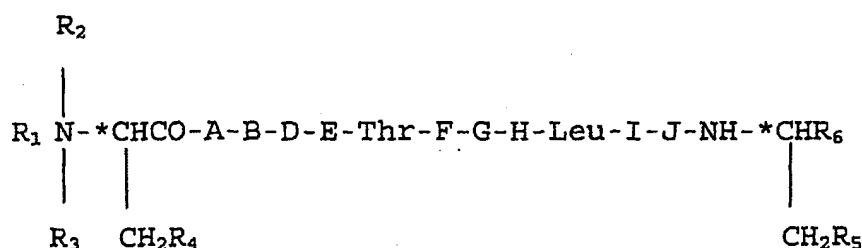
Composições farmacêuticas da presente invenção incluem, em geral, uma quantidade selecionada de polipeptídeo similar à motilina sintético. O peptídeo sintético pode ser um peptídeo similar à motilina que é eficaz no tratamento ou estimulação de atividade motora gastrointestinal.

Peptídeos similares a motilina para estimulação de atividade gastrointestinal mostram uma alta afinidade para o receptor de motilina. Exemplos de tais polipeptídeos similares a motilina são descritos na patente U.S. nº 5 422 341, previamente incorporada por referência, que mostra seqüências de aminoácidos de peptídeos similares a motilina sintéticos.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, o peptídeo similar à motilina sintético contido nas composições da presente invenção é truncado. Preferivelmente, o peptídeo similar à motilina sintético tipicamente incluirá não mais que 16 aminoácidos e, mais preferivelmente, 11-16 aminoácidos.

Em uma modalidade, o peptídeo similar à motilina tem a seguin-

te estrutura:



onde:

A é o L-estereoisômero de um aminoácido alifático lipofílico;

B é L-prolina ou L-alanina;

D é o L-estereoisômero de um aminoácido alifático lipofílico;

5 E é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático, lipofílico alifático, ou alicíclico;

F é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático ou heteroaromático;

G é glicina ou D-alanina;

10 H é ácido L-glutâmico ou L-glutamina;

I é L-glutamina;

J é selecionado do grupo consistindo em Z,Z-Leu, Z-Leu-Gln, Z-Leu-Gln-Glu, Z-Leu-Gln-Glu-Lys, em que Z é selecionado do grupo consistindo em D-arginina, D-homoarginina, D-glutamina, D-asparagina, e D-alanina;

15

R_1 é alquila inferior ou alila;

R_2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, propargila, e alila;

20 R_3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, e alila;

R_4 é cicloalquila ou arila que pode ser não-substituída ou substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, e alcóxi inferior;

25 R_5 é selecionado do grupo consistindo em $-CH_2 CONH_2$, grupos aminoalquila contendo de 1 a 3 átomos de carbono, e grupos guanidinoalquila contendo 2 ou 3 átomos de carbono;

R_6 é $-\text{COOH}$ ou $-\text{CONH}_2$; e o símbolo * representa um átomo de carbono assimétrico que pode estar na configuração D ou L, e cada grupo alquila inferior contém de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição de que:

(i) R_5 é $-\text{CH}_2 \text{CONH}_2$ somente quando J é Z-Leu;

5 Em uma modalidade preferida, o peptídeo contido na composição farmacêutica da presente invenção ainda pode incluir D-arginina na posição 12. O peptídeo da presente invenção também pode incluir um terminus-N alquilado e, preferivelmente, trialquilado (por exemplo, metilado). Adicionalmente, o peptídeo similar à motilina sintético pode incluir um grupo
10 amida ($-\text{CONH}_2$) na funcionalidade ácido carboxílico terminal C da cadeia de polipeptídeo, que muda o perfil de pKa e carga do peptídeo similar à motilina (comparado a motilina nativa) e é também acreditado afetar solubilidade.

Uma modalidade particularmente preferida da presente invenção inclui o agonista de receptor de peptídeo similar à motilina sintético incluindo
15 SEQ ID NO.: 1 e representado pela seguinte fórmula:

$(\text{Me}_3\text{N})^+\text{Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Gly-Gly-Glu-Leu-Gln-D-Arg-Leu-Lys-NH}_2$, onde as seguintes abreviaturas representam os aminoácidos:

	Phe	L-fenilalanina
	Tyr	L-tirosina
20	Leu	L-leucina
	Val	L-valina
	Pro	L-prolina
	Ile	L-isoleucina
	Thr	L-treonina
25	Gly	glicina
	Glu	ácido L-glutâmico
	Gln	L-glutamina
	D-Arg	D-arginina
	Lys	L-lisina.

30 Peptídeos similares a motilina, incluindo SEQ ID NO.: 1, são particularmente eficazes e mostram aperfeiçoada estabilidade, estendida potência e adequação para esterilização por autoclavagem (descrito abaixo),

quando tais peptídeos são incluídos nas composições da presente invenção. Também são incluídos no escopo da presente invenção todos os sais farmacêuticamente aceitáveis do peptídeo identificado acima.

Outros peptídeos, incluindo aqueles descritos na patente U.S. nº 5 422 341, que são substancialmente similares ao peptídeo incluindo SEQ ID NO.: 1 aqui descrito, também podem mostrar aperfeiçoada estabilidade nas composições da presente invenção. Isto pode incluir, por exemplo, outros peptídeos similares a motilina sintéticos descritos nas patentes referidas que têm substancial homologia (isto é, maior que 50% e preferivelmente pelo menos 60-70%) com a sequência terminal-N do peptídeo motilina humano.

O peptídeo similar à motilina nas composições da presente invenção é provido em uma quantidade entre aproximadamente 0,5 µg/mL a 100 mg/mL. Mais preferivelmente, onde a composição é "pronta para uso", (isto é, não requerendo ainda diluição ou reconstituição) a quantidade de peptídeo similar à motilina pode estar entre aproximadamente 1 µg/mL e 1 mg/mL, mesmo mais preferivelmente 1 µg/mL – 50 µg/mL e tipicamente na faixa de 1 µg/mL – 30 µg/mL.

Devido à potência dos peptídeos, composições de baixa concentração podem ser vantajosas na administração controlada da desejada quantidade dos peptídeos. É claro, uma composição mais concentrada do peptídeo, ainda realizando a presente invenção, pode ser diluída para produzir uma solução para conveniente administração.

Em uma modalidade, onde a composição é provida em uma forma "pronta para uso", o peptídeo similar à motilina pode ser dissolvido em uma solução tampão para prover uma composição aquosa. O tampão é selecionado para manter o pH da composição farmacêutica entre aproximadamente 3 e 9, em cujo pH o peptídeo mostra estabilidade e retenção de potência substancialmente aperfeiçoados. Mais preferivelmente, o pH das composições farmacêuticas está entre aproximadamente 4 e 6, mais preferivelmente 4,5 e 5,5 e, mais preferivelmente, entre aproximadamente 4,8-5,2. Nestes níveis de pH, o peptídeo de SEQ ID 1, um exemplo preferido de um peptídeo similar à motilina, mostra somente mínima degradação durante es-

tocagem. O pH preferido da composição também pode ser determinado, em parte, baseado em se a composição é preparada como uma composição aquosa ou uma formulação liofilizada, discutido abaixo).

Soluções tampões apropriadas para uso com as composições farmacêuticas da presente invenção incluem tampões tais como acetato de sódio / ácido acético, tampões de hidrogeno fosfato de sódio e citrato de sódio / ácido cítrico. Outros sistemas tampões conhecidos por aqueles versados na técnica, tais como, mas não limitado a, tartarato, succinato, TRIS, histidina e glicina, também podem prover adequado tamponamento das composições dentro da faixa de pH identificada acima.

Como indicado acima, em uma modalidade, tampão de acetato de sódio / ácido acético é combinado com o peptídeo similar à motilina para prover uma composição aquosa. Quando provida como uma solução pronta para uso, a concentração do tampão na composição farmacêutica pode estar entre 5 e 250 mM e, mais preferivelmente, entre 5 e 50 mM, com uma concentração de aproximadamente 5-25 mM sendo mais preferida para muitas das modalidades, para obter e manter o pH preferido.

Onde a composição tamponada é provida como uma solução concentrada requerendo diluição, a concentração de tampão pode ser significativamente maior, tal como, mas não limitado a, 10 vezes maior ou até 2-3 M. (Em tais soluções concentradas, a concentração de peptídeo também será correspondentemente maior). As composições concentradas são então diluídas com um diluente para chegar na concentração preferida e quantidades de tampão (por exemplo, 5-250 mM) e peptídeos (por exemplo, 1 µg/mL – 100 µg/mL) em uma tonicidade apropriada para administração. Diluentes farmacêuticamente aceitáveis, apropriados incluem, mas não são limitados a, água estéril, solução de cloreto de sódio estéril, soluções estéreis de dextrose (por exemplo, 5%) e outros açúcares, e similares.

As composições farmacêuticas aquosas da presente invenção podem ser hipotônicas, substancialmente isotônicas ou hipertônicas, tendo uma osmolalidade de entre 10-500 mOsm. Mais preferivelmente, entretanto, a composição é isotônica, ou levemente hipotônica ou suavemente hipertô-

nica, embora composições hipotônicas com uma osmolalidade abaixo de 100 mOsm e mesmo abaixo de 50 mOsm também possam ser eficazes. Tipicamente, entretanto, a tonicidade da composição farmacêutica pode estar entre 270-320 mOsm. A tonicidade da composição farmacêutica pode ser

5 ajustada usando cloreto de sódio (NaCl) ou outros aditivos de ajuste de tonicidade tais como glicerina, manitol, sacarose e outros açúcares reduzidos, ou outros agentes conhecidos por aqueles versados na técnica, quando necessário.

A Tabela I, abaixo, resume os constituintes e condições preferidos das composições farmacêuticas tamponadas da presente invenção em

10 ambas formas, pronta para uso e concentrada.

Tabela I	
Componente / Propriedade	Quantidade
Peptídeo ($\mu\text{g/mL}$)	0,5-100 000
Tampão (mM)	5-2500
pH	3-9
Osmolalidade (mOsm/kg)	10-1000

Em uma modalidade tamponada, pronta para uso preferida, composições farmacêuticas aquosas da presente invenção incluem 1 $\mu\text{g/mL}$ – 100 $\mu\text{g/mL}$ do peptídeo similar à motilina, sintético de SEQ ID NO. 1 em

15 aproximadamente 10 mM de tampão de acetato de sódio / ácido acético em um pH de aproximadamente 4,8-5,2 e uma osmolaridade de aproximadamente 300+/-20 mOsm.

Em adição a composições prontas para uso ou composições concentradas requerendo diluição, a composição da presente invenção

20 também pode ser estocada em uma forma liofilizada (secada – congelada). A composição, em sua forma liofilizada, pode incluir as quantidades relativas de peptídeo e tampão mostradas na Tabela I acima (assim como outros agentes). Será apreciado que onde a composição foi estocada em uma forma liofilizada, administração da composição pode ocorrer imediatamente com

25 reconstituição, tornando estabilidade de estocagem de longo termo da composição reconstituída menos crítica e, assim, a presença de um tampão, opcional. Em qualquer caso, em uma modalidade da formulação liofilizada, o

tampão opcional pode ser citrato / ácido cítrico em um pH preferido de aproximadamente 4,7 e mais preferivelmente 6,0. Em adição, a formulação liofilizada ainda pode incluir um ou mais agentes de volume tais como, mas não limitado a, sacarose, manitol, e glicina e/ou suas combinações. Agentes de volume podem ser incluídos em uma concentração de 0,5-15% peso / volume.

As composições farmacêuticas aquosas da presente invenção proporcionam benefícios anteriormente desconhecidos. O peptídeo similar à motilina de composições farmacêuticas da presente invenção permanece estável quando estocado sobre uma ampla faixa de temperaturas por estendidos períodos de tempo. Por exemplo, quando estocado em temperatura ambiente ou sua preferida menor temperatura de estocagem de 4°C-5°C, substancial estabilidade é mantida por significantes períodos de tempo. Por exemplo, em uma temperatura de estocagem de aproximadamente 25°C, o peptídeo contido na composição da presente invenção permanece estável por pelo menos 12 meses, e mais preferivelmente pelo menos aproximadamente 18 meses e, mesmo mais preferivelmente, até e mesmo além de aproximadamente 24 meses, retendo uma potência de 90% ou mais como mostrado, por exemplo, na figura. 1. Em uma temperatura de estocagem de 5°C, estocagem com somente degradação marginal (e uma potência de pelo menos 90-95%) de até pelo menos 18 meses é regularmente observada.

Ainda uma vantagem da composição farmacêutica da presente invenção é sua estabilidade de peptídeo quando a composição é submetida a temperaturas elevadas tal como a temperatura de esterilização com vapor. Muitos peptídeos são inerentemente instáveis e, quando submetidos a calor, são conhecidos degradarem rapidamente, tipicamente em uns poucos minutos ou menos. Em contraste, em composições da presente invenção, o peptídeo retém substancialmente sua estabilidade (isto é, permanece substancialmente não-degradado e retém uma substancial porcentagem de sua potência inicial), mesmo após a composição ser (1) submetido a esterilização com vapor (por pelo menos 10 minutos e até 60 minutos em temperaturas de aproximadamente 100-128° e tipicamente 121°C, e (2) subsequente

estocada em um apropriado recipiente (descrito abaixo) em menores temperaturas tipicamente encontradas por uma composição farmacêutica, tal como cerca de 4°C-5°C a cerca de 25°C. Como mostrado na figura. 2 e descrito no Exemplo 1 abaixo, em amostras de uma composição farmacêutica tamponada da presente invenção que foram submetidas a esterilização com vapor em um recipiente frasco de vidro Tipo I, e subsequente estocadas em tal recipiente, o peptídeo reteve uma significativa porcentagem de sua potência inicial (e afinidade de ligação) após 3 meses de estocagem a 5°C, 25°C, 40°C, e mesmo em 55°C.

10 Em uma outra modalidade, a composição pode ser provida como uma composição aquosa com o peptídeo previamente descrito (isto é, não mais que 16 aminoácidos), mas sem a inclusão de um tampão. As composições podem ter um pH de entre 3 e 9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10-100 mOsm/kg. Composições aquosas da presente invenção, sem
15 tampão, permanecem estáveis por pelo menos 14 dias quando estocadas em diferentes temperaturas como mostrado, por exemplo, em figuras. 6 e 7. Como ainda mostrado em figuras. 6 e 7, tais composições retêm estabilidade de peptídeo mesmo após autoclavagem por 30 minutos em aproximadamente 121°C.

20 Prevenção de degradação do peptídeo e, pelo que, retenção de potência e afinidade de inibição podem ser ainda aperfeiçoadas através de estocagem de composições da presente invenção em um recipiente apropriado. Embora muitos tipos diferentes de vidro e alguns plásticos tenham provado satisfatórios, para estocagem de termo mais longo, frascos de silício
25 tratados com vapor são preferidos. Tais frascos de silício tratados com vapor Tipo 1 Plus são disponíveis, por exemplo, de Schott of Lebanon, Pennsylvania, sob a marca registrada Schott Type 1 Plus frascos revestidos com sílica. Outros recipientes de estocagem apropriados incluem frascos Tipo 1 USP, ampola de vidro Tipo I e seringas de vidro pré-empacotadas.

30 Alguns plásticos também provaram ser eficazes no auxílio na estabilização da composição de peptídeo. Neste sentido, plásticos preferidos são copolímeros de olefina cíclica, disponível, por exemplo, de West Phar-

maceuticals sob a marca registrada CZ resin vials, ou de Schott sob a marca registrada TopPac vials, ou de Alcan packaging sob a marca registrada Ticona Topas serum vials. As composições da presente invenção também podem ser estocadas em PVC, assim como sacos flexíveis não-PVC. Quando
5 estocadas no recipientes plásticos ou de vidro descritos acima, os tempos de estocagem descritos acima nas temperaturas de estocagem descritas acima podem ser obtidos, embora para períodos de estocagem de pelo menos 18 meses, frascos Tipo I Plus (silício tratado com vapor) e ampolas de vidro Tipo I Plus são preferidos. Como mostrado, por exemplo, em figuras. 3 e 4,
10 estocagem de uma composição tamponada aquosa da presente invenção que incluiu aproximadamente 5 µg/mL (figura. 3) ou 30 µg/mL (figura. 4) do peptídeo similar à motilina sintético de sequência ID 1 em frascos Schott Tipo 1 demonstrou estabilidade (e manutenção de altos níveis de potência) por vários meses quando estocada em temperaturas de 5°C a 55°C. Será apre-
15 ciado por aqueles versados na técnica que a estabilidade medida de composições farmacêuticas em elevadas temperaturas, tais como 40°C ou maiores, pode servir como a base de previsão de estabilidade por períodos mais longos em temperaturas de estocagem mais típicas, tais como 20°-25°C ou 4°-8°C, por exemplo. Tais estudos de "estocagem acelerada" são comuns no
20 campo da presente invenção.

EXEMPLO 1

Estabilidade de Peptídeo similar à motilina Seguindo Autoclavagem e Estocagem

O peptídeo similar à motilina de SEQ ID NO.: 1 foi dissolvido em
25 uma concentração de 30 µg/mL em tampão de acetato de sódio 10 mM, pH 5,0. Amostras da solução de peptídeo estocadas em frascos de vidro Tipo I foram autoclavadas a 121°C por 15 minutos e as amostras autoclavadas foram incubadas a 5°C, 25°C, 40°C, ou 55°C. A potência do peptídeo seguindo estocagem em cada temperatura foi medida sobre o tempo através de testes
30 de amostras após incubação por uma semana, duas semanas, três semanas, um mês e três meses. Potência foi determinada através de uso de H-PLC para medir a quantidade de peptídeo não-degradado permanecendo

em cada amostra.

Como mostrado na figura 2, o peptídeo reteve mais que 90% de potência após autoclavagem e estocagem por 3 meses mesmo em uma temperatura de estocagem elevada de 55°C. A composição farmacêutica da presente invenção mostra extraordinária estabilidade sobre o período de estocagem mesmo em temperatura de estocagem elevada. Será apreciado por aqueles versados na técnica que dados de estabilidade obtidos em tais temperaturas elevadas (isto é, condições de estocagem aceleradas) podem ser usados para prever estabilidade em temperaturas de estocagem mais típicas, menores, sobre períodos de tempos estendidos.

EXEMPLO 2

Estabilidade de Formulações Liofilizadas de Composições de Peptídeo similar à motilina

O peptídeo similar à motilina incluindo SEQ ID NO.: 1 foi dissolvido em uma concentração de 30 µg/mL em tampão citrato 10 mM e 1% peso / volume de sacarose (agente de volume) em pH 6,0. A composição foi liofilizada através de técnicas padrões e estocada em um frasco de 20 mL a 40°C. A potência do peptídeo similar à motilina foi medida nos intervalos de tempo indicados na figura. 5, através de reconstituição de composição em água. Potência foi determinada através do uso de HPLC para medir a quantidade de peptídeo não-degradado permanecendo em cada amostra. Como mostrado na figura. 5, o peptídeo similar à motilina liofilizado reteve um significativo nível de potência (isto é, maior que 90%) por vários meses. Resultados similares foram obtidos quando o agente de volume sacarose foi substituído com um agente de volume combinado de 0,04% peso / volume de glicina e 0,4% peso / volume de manitol. (Novamente, será apreciado por aqueles versados na técnica que a estabilidade de composições farmacêuticas em temperaturas elevadas, como 40°C como na figura 5, pode servir como a base de previsão de estabilidade por períodos mais longos em temperaturas de estocagem mais típicas, tal como aproximadamente 20°C-25°C ou 4°C-8°C, por exemplo).

Se preparada e estocada como uma solução não-tamponada.

aquosa, uma solução tamponada aquosa, uma solução pronta para uso ou concentrada, ou uma composição liofilizada que é subsequente-
mente reconstituída, as composições farmacêuticas da presente invenção permanecem potentes durante estocagem por estendidos períodos de tempo. A po-
tência de peptídeo mantida de cerca de 90-100%, e em alguns exemplos,
maior que 95% durante estocagem a 5, 25, 40 e 55°C por pelo menos 18
meses, torna a composição farmacêutica da presente invenção um meio pre-
ferido para a liberação terapêutica de peptídeos similares a motilina.

Embora a presente invenção tenha sido descrita no contexto de
suas modalidades preferidas, numerosas modificações de tais modalidades
são possíveis sem se fugir do espírito da presente invenção, que é mostrado
na reivindicações acompanhantes.

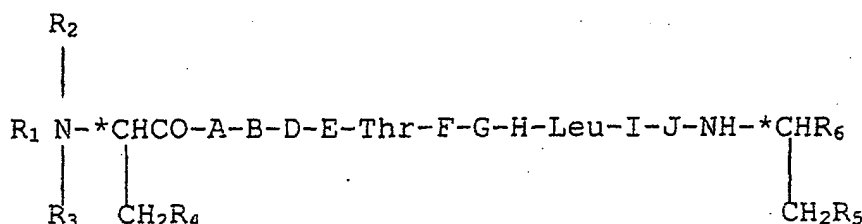
Listagem de Sequência

<110> Baxter International Inc.
 <120> Composições farmacêuticas estáveis incluindo peptídeos similares à motilina
 <130> CPANA 6215-PCT
 <150> US 11/197,378
 <151> 2005-08-04
 <160> 1
 <170> PatentIn versão 3.3
 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> peptídeo relacionado à motilina
 <220>
 <221> região de interesse biológico
 <223> quimicamente sintetizada
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa é D-Arginina
 <400> 1
 Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Xaa Leu Lys
 1 5 10

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica aquosa compreendendo:

(a) aproximadamente 0,5 µg/mL a 100 mg/mL de um peptídeo similar à motilina sintético não tendo mais que 16 aminoácidos e tendo a seguinte estrutura:



onde:

A é o L-estereoisômero de um aminoácido alifático lipofílico;

B é L-prolina ou L-alanina;

D é o L-estereoisômero de um aminoácido alifático lipofílico;

10 E é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático, lipofílico alifático, ou alicíclico;

F é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático ou heteroaromático:

G é glicina ou D-alanina;

15 H é ácido L-glutâmico ou L-glutamina;

I é L-glutamina ou L-alanina;

J é selecionado do grupo consistindo em Z,Z-Leu, Z-Leu-Gln, Z-Leu-Gln-Glu, Z-Leu-Gln-Glu-Lys, em que Z é selecionado do grupo consistindo em D-arginina, D-homo arginina, D-glutamina, D-asparagina, e D-alanina;

20 R_1 é alquila inferior ou alila;

R₂ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, propargila, e alila;

R₃ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, e alila:

25 R₄ é cicloalquila ou arila que pode ser não-substituída ou substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, e alcóxi inferior;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em $-\text{CH}_2 \text{CONH}_2$, grupos aminoalquila contendo de 1 a 3 átomos de carbono, e grupos guanidinoalquila contendo 2 ou 3 átomos de carbono;

R_6 é $-\text{COOH}$ ou $-\text{CONH}_2$; e o símbolo * representa um átomo de carbono assimétrico que pode estar na configuração D ou L, e cada grupo alquila inferior contém de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição de que:

(i) R_5 é $-\text{CH}_2 \text{CONH}_2$ somente quando J é Z-Leu; ou Z-Leu-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly;

a dita composição tendo um pH de entre 3 e 9 e tendo uma osmolalidade de aproximadamente 10-500 mOsm/kg;

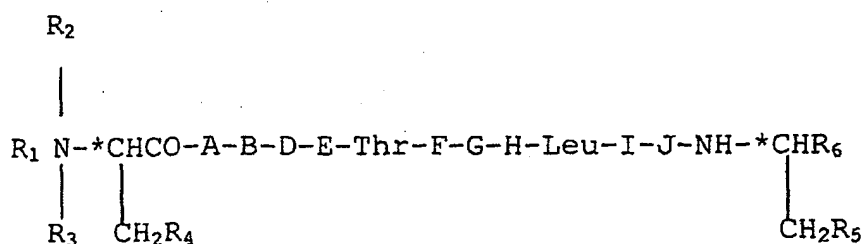
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o dito peptídeo similar à motilina sintético tem 14 aminoácidos.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o dito peptídeo similar à motilina sintético é $(\text{Me}_3\text{N})^+\text{Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-D-Arg-Leu-Lys-NH}_2$.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o aminoácido na posição 12 do dito peptídeo similar à motilina é D-arginina.

5. Composição farmacêutica aquosa concentrada incluindo:

a) uma quantidade selecionada de um peptídeo similar à motilina sintético não tendo mais que 16 aminoácidos e tendo a estrutura:



onde:

A é o L-estereoisômero de um aminoácido alifático lipofílico;

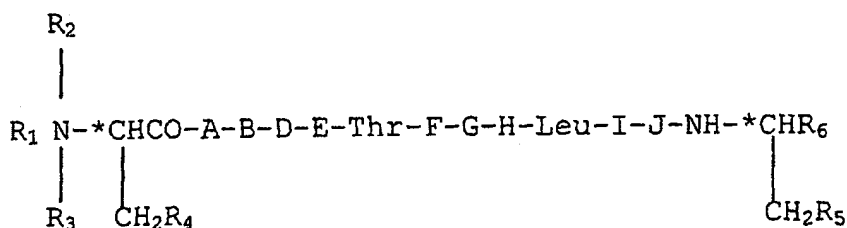
B é L-prolina ou L-alanina;

D é o L-estereoisômero de um aminoácido alifático lipofílico;

E é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático, lipofílico alifático, ou alicíclico;

- F é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático ou heteroaromático;
- G é glicina ou D-alanina;
- H é ácido L-glutâmico ou L-glutamina;
- 5 I é L-glutamina ou L-alanina;
- J é selecionado do grupo consistindo em Z,Z-Leu, Z-Leu-Gln, Z-Leu-Gln-Glu, Z-Leu-Gln-Glu-Lys, onde Z é selecionado do grupo consistindo em D-arginina, D-homo arginina, D-glutamina, D-asparagina, e D-alanina;
- R₁ é alquila inferior ou alila;
- 10 R₂ selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, propargila, e alila;
- R₃ selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, e alila;
- R₄ cicloalquila ou arila que pode ser não-substituído ou substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, e alcóxi inferior;
- 15 R₅ selecionado do grupo consistindo em -CH₂ CONH₂, grupos aminoalquila contendo de 1 a 3 átomos de carbono, e grupos guanidinoalquila contendo 2 ou 3 átomos de carbono;
- 20 R₆ -COOH ou -CONH₂; e o símbolo * representa um átomo de carbono assimétrico que pode estar na configuração D ou L, e cada grupo alquila inferior contém de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição de que:
- (i) R₅ é -CH₂ CONH₂ somente quando J é Z-Leu; ou Z-Leu-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly;
- 25 e
- b) uma quantidade selecionada de um tampão, pelo que com diluição a dita composição farmacêutica aquosa diluída compreende:
- i) 0,5 µg/mL a 100 µg/mL do dito peptídeo;
- ii) tendo um pH de entre 3-9 e uma osmolalidade de aproximadamente 10-500 mOsm/kg.
- 30 6. Composição farmacêutica liofilizada incluindo:
- a) um peptídeo similar à motilina sintético não tendo mais que 16

aminoácidos tendo a estrutura:



onde:

- A é o L-estereoisômero de um aminoácido alifático lipofílico;
 B é L-prolina ou L-alanina;
 5 D é o L-estereoisômero de um aminoácido alifático lipofílico;
 E é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático, lipofílico alifático, ou alicíclico;
 F é o L-estereoisômero de um aminoácido aromático ou heteroaromático;
 10 G é glicina ou D-alanina;
 H é ácido L-glutâmico ou L-glutamina;
 I é L-glutamina ou L-alanina;
 J é selecionado do grupo consistindo em Z,Z-Leu, Z-Leu-Gln, Z-Leu-Gln-Glu, Z-Leu-Gln-Glu-Lys, onde Z é selecionado do grupo consistindo
 15 em D-arginina, D-homo arginina, D-glutamina, D-asparagina, e D-alanina;
 R₁ é alquila inferior ou alila;
 R₂ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, propargila, e alila;
 R₃ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila
 20 inferior, e alila;
 R₄ é cicloalquila ou arila que pode ser não-substituído ou substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, e alcóxi inferior;
 R₅ é selecionado do grupo consistindo em -CH₂ CONH₂, grupos
 25 aminoalquila contendo de 1 a 3 átomos de carbono, e grupos guanidinoalquila contendo 2 ou 3 átomos de carbono;

R_6 é $-\text{COOH}$ ou $-\text{CONH}_2$; e o símbolo * representa um átomo de carbono assimétrico que pode estar na configuração D ou L, e cada grupo alquila inferior contém de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição de que:

- (i) R_5 é $-\text{CH}_2 \text{CONH}_2$ somente quando J é Z-Leu; ou Z-Leu-Gln-
5 Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly;

pelo que com reconstituição, a dita composição aquosa reconstituída compreende:

- i) $0,5 \mu\text{g/mL}$ a $100 \mu\text{g/mL}$ do dito peptídeo;
ii) tendo um pH de entre 3-9 e uma osmolalidade de aproxima-
10 damente 10-500 mOsm/kg.

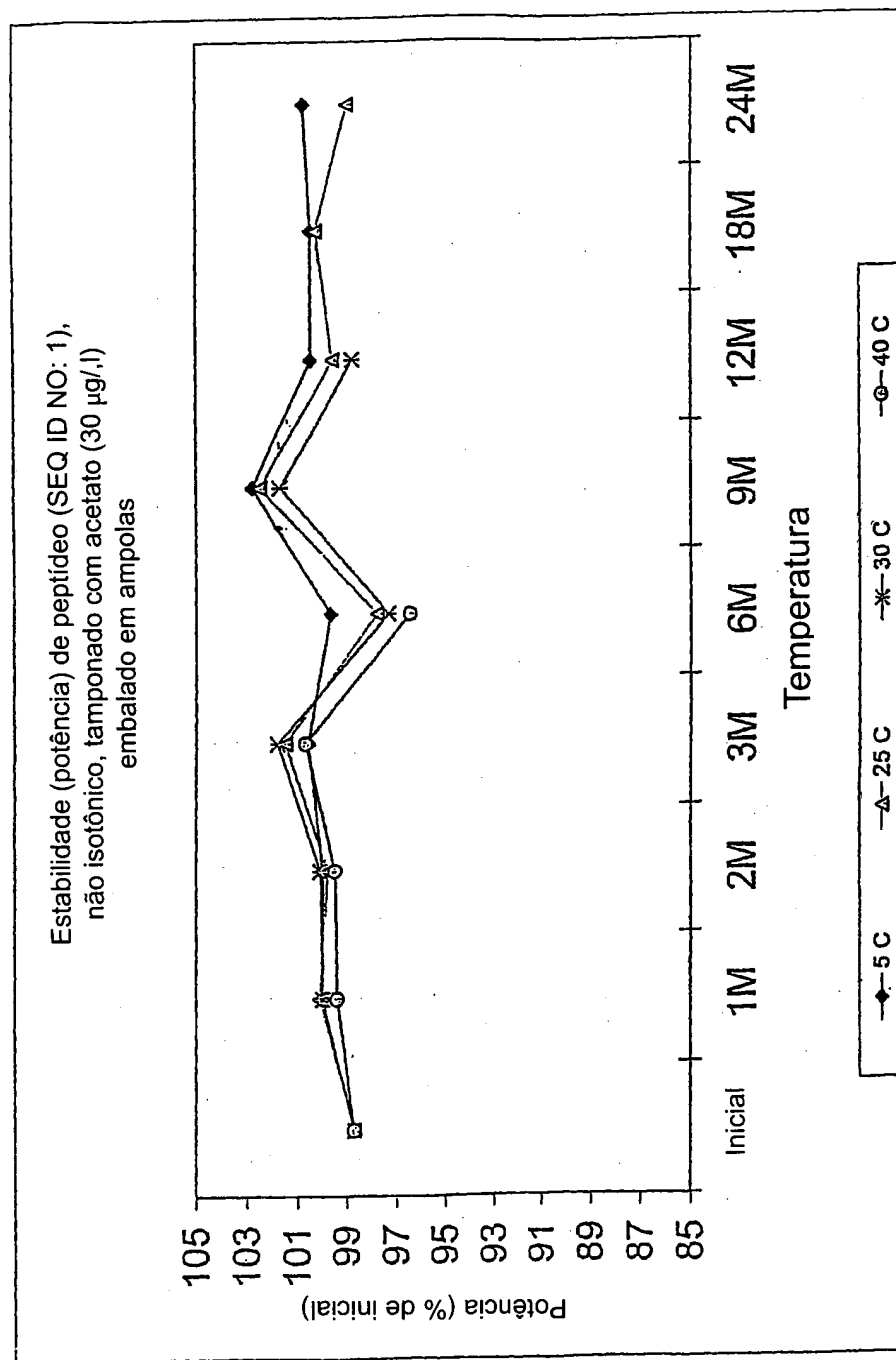


FIG. 1

Estabilidade (potência) de peptídeo (SEQ ID NO: 1)
em tampão acetato após autoclavagem e estocagem

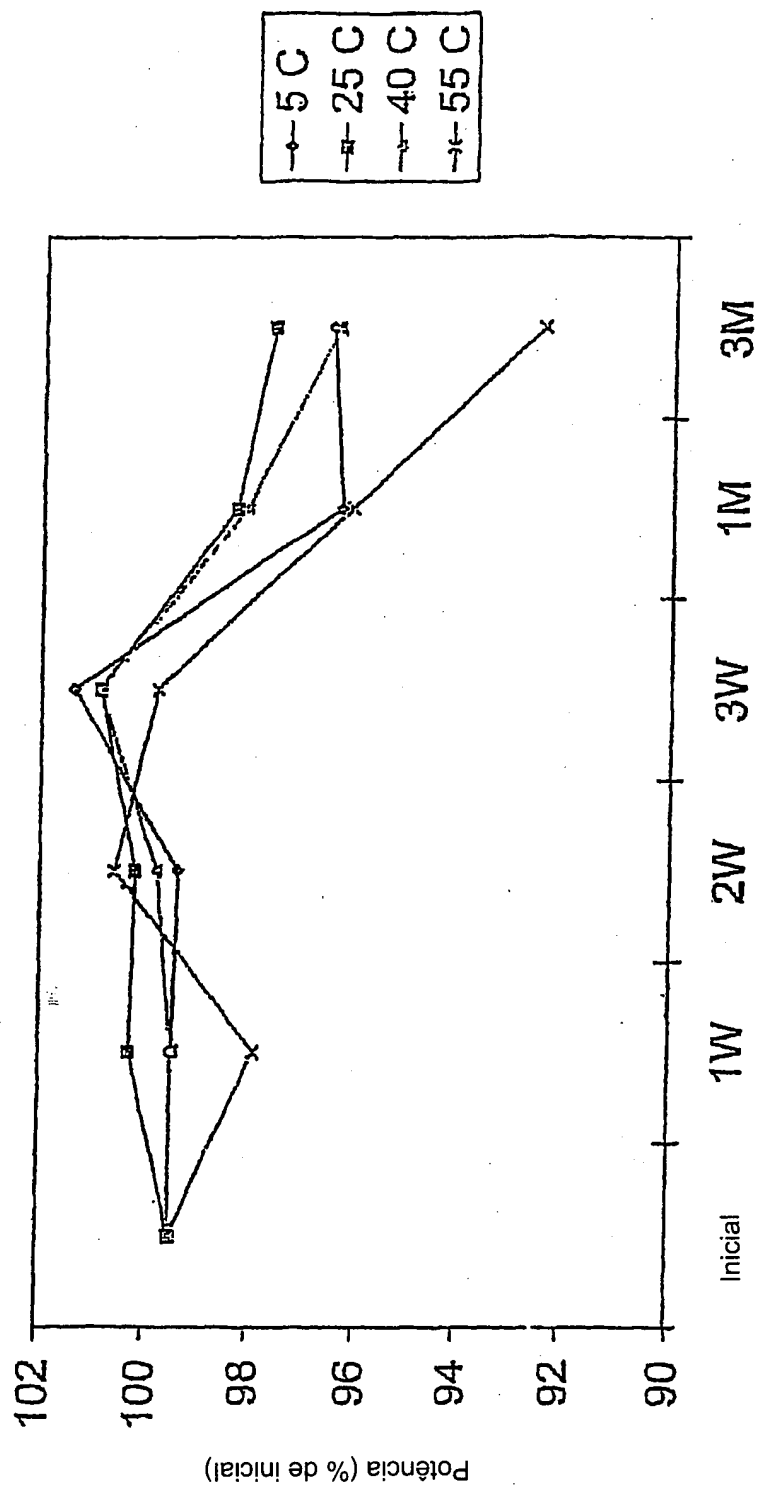


FIG.2

Estabilidade (potência) de peptídeo (SEQ ID NO: 1), isotônico, tamponado com acetato, formulação (5 µg/l) embalada em frascos tipo 1, estocados de pé e invertidos

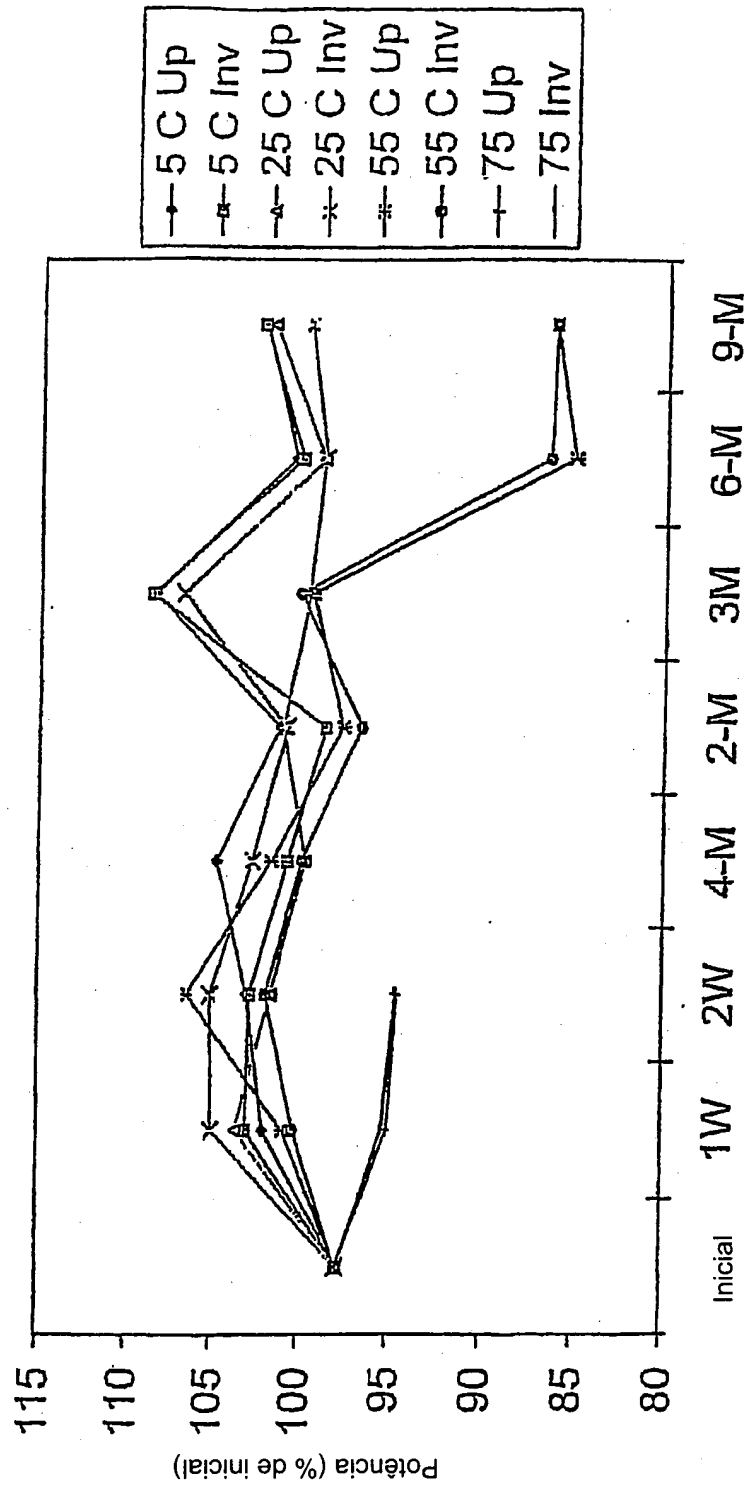


FIG. 3

Estabilidade (potência) de peptídeo (SEQ ID NO: 1), isotônico, tamponado com acetato, formulação (30 µg/l) embalada em frascos tipo 1, estocados de pé e invertidos

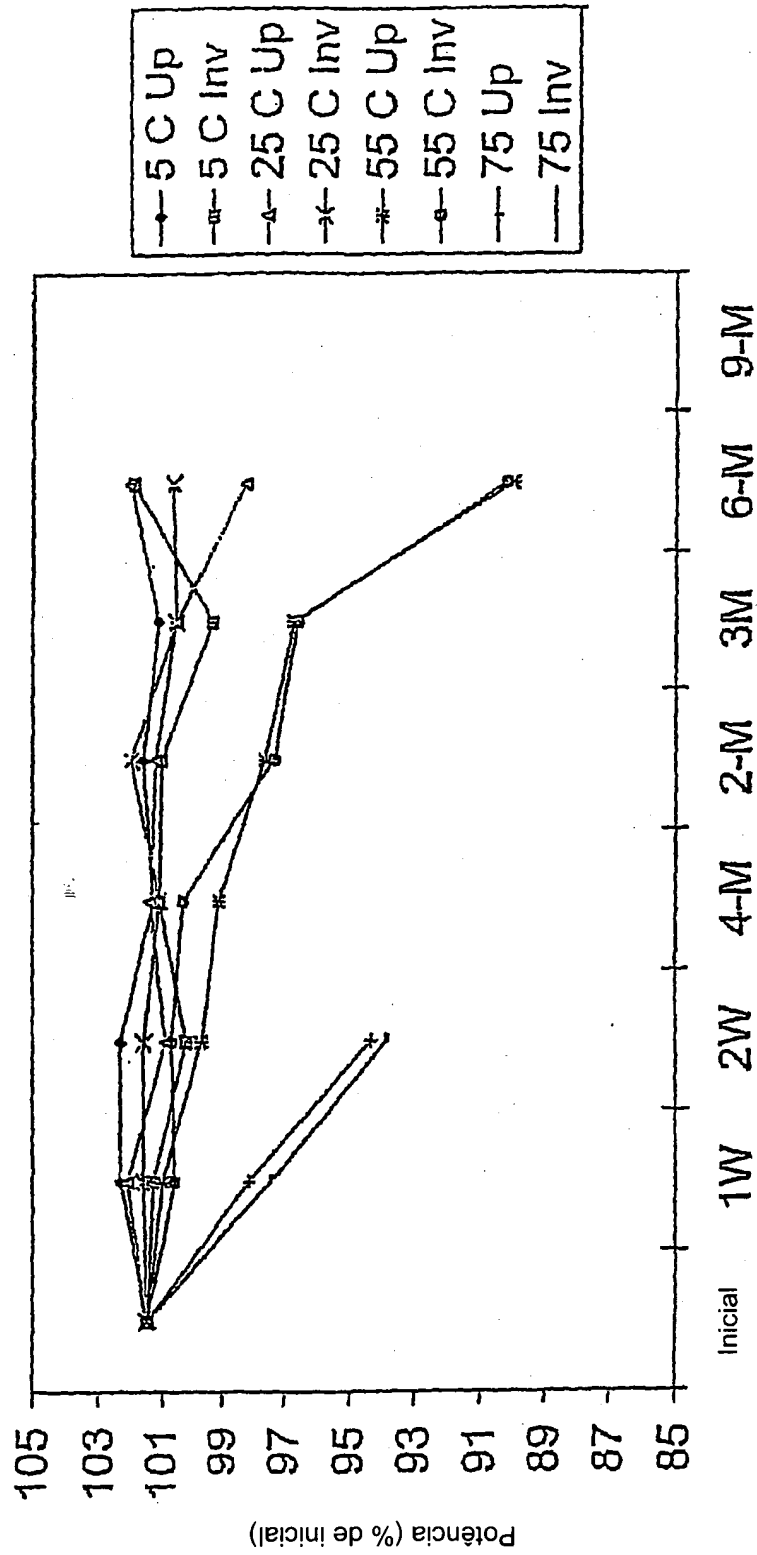


FIG. 4

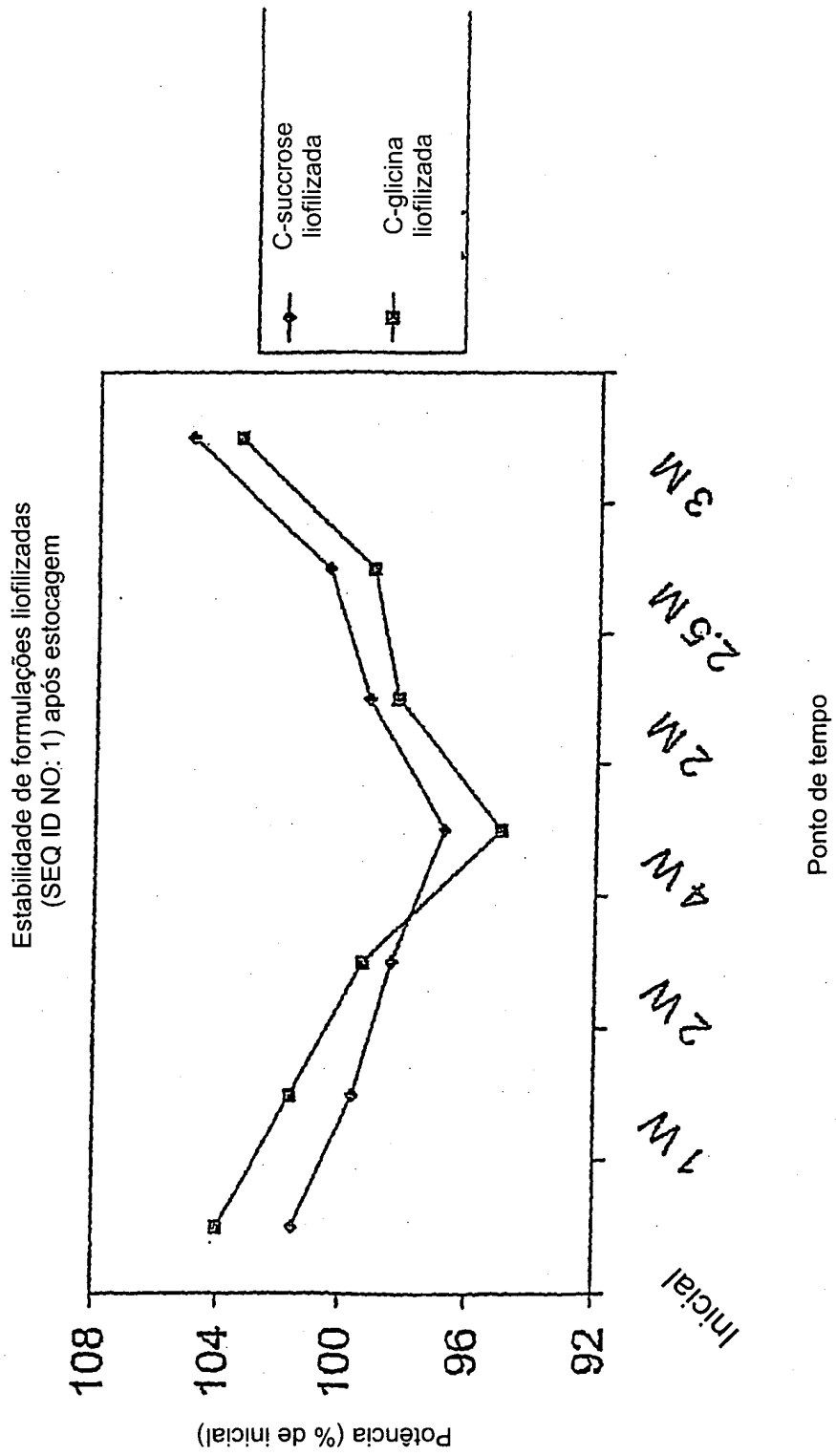


FIG. 5

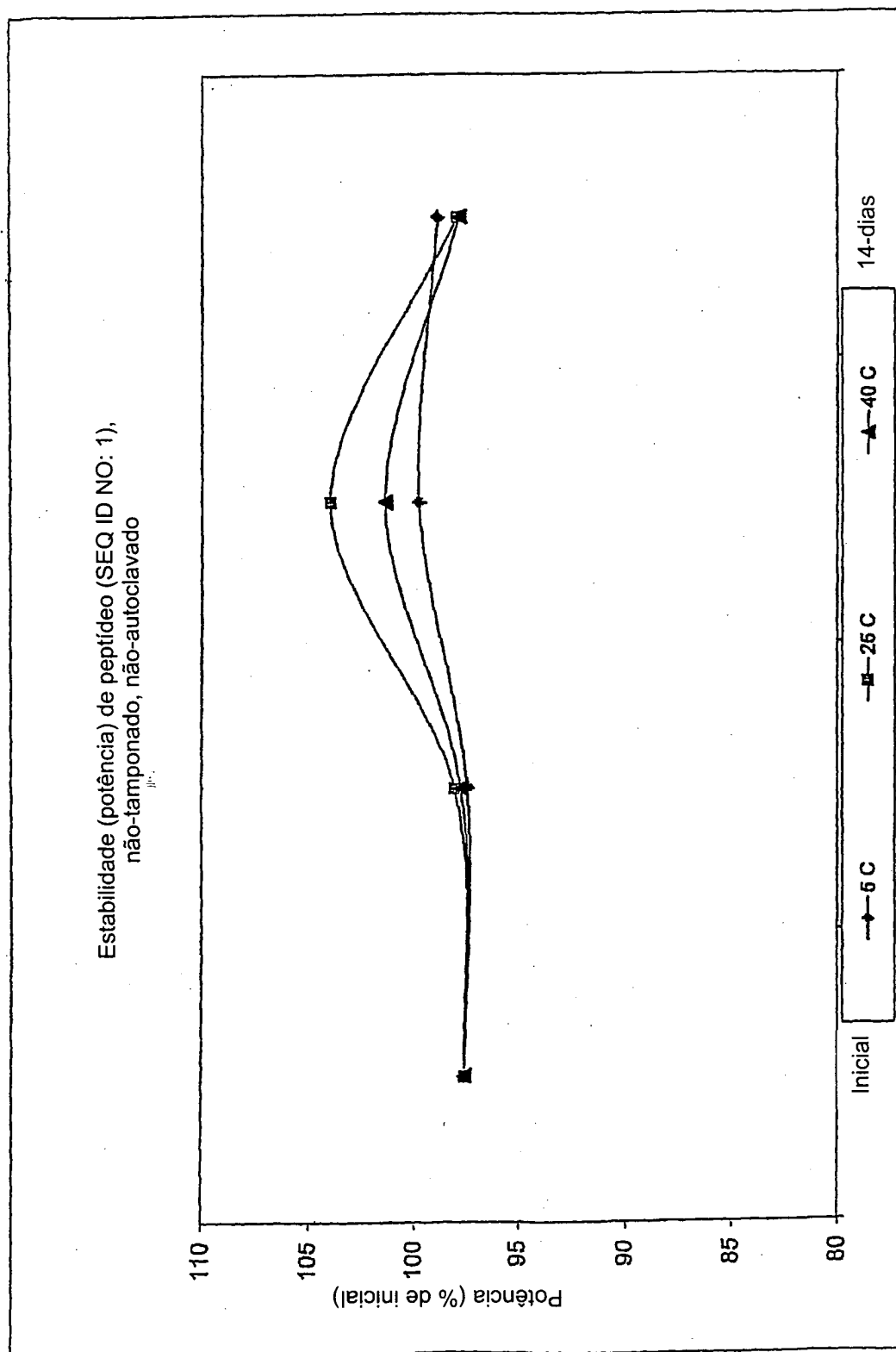


FIG. 6

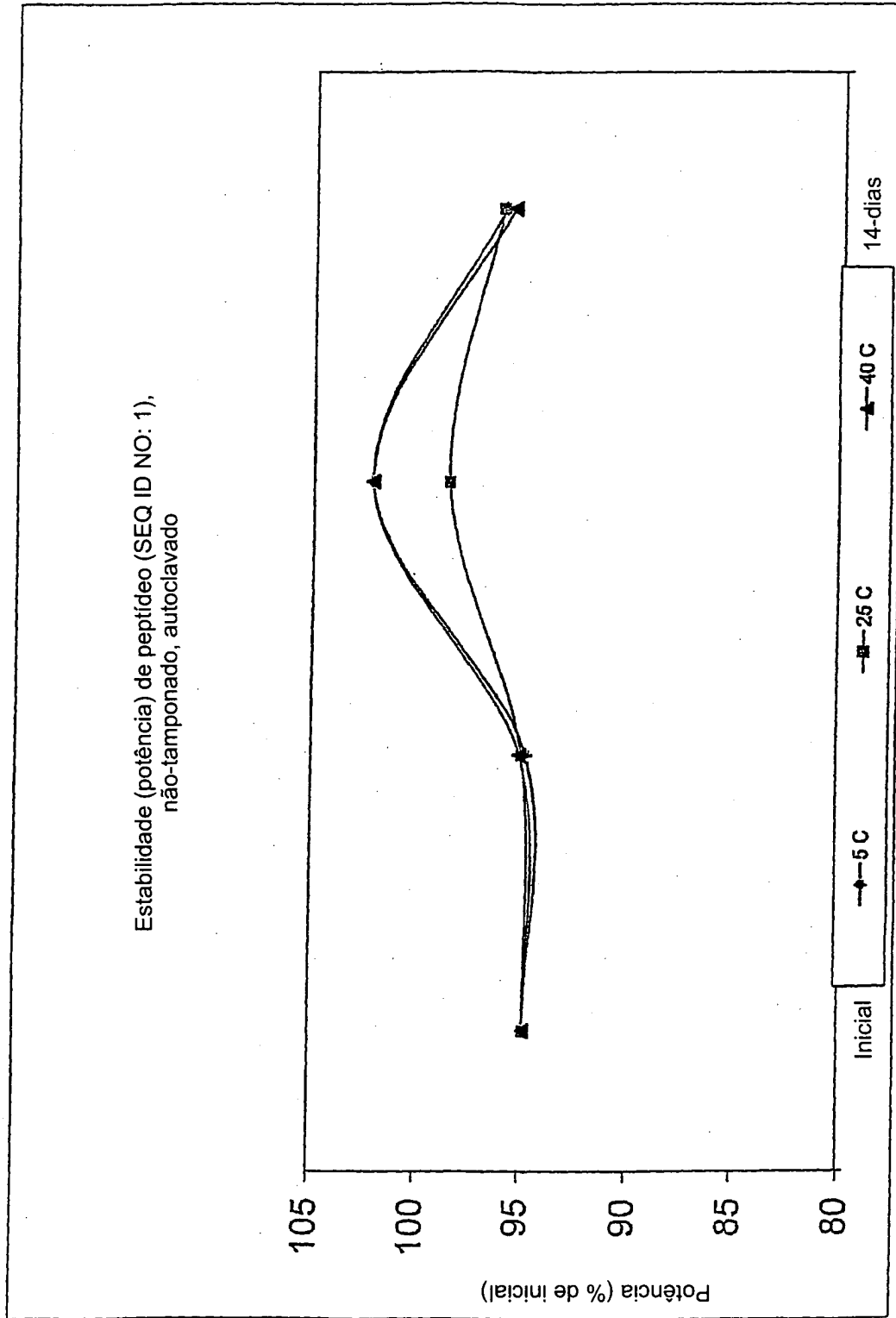


FIG. 7

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS INCLUINDO PEPTÍDEOS SIMILARES À MOTILINA**".

- 5 A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas, estáveis, incluindo um peptídeo similar à motilina sintético em uma solução tamponada são mostradas. A composição provê um peptídeo que permanece estável e retém substancialmente sua potência inicial durante estocagem prolongada e após esterilização com vapor.