



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 144**

51 Int. Cl.:
C07K 14/655 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740213 .6**
96 Fecha de presentación : **23.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1648934**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende análogos cíclicos de somatostatina.**

30 Prioridad: **24.06.2003 GB 0314695**
30.10.2003 GB 0325388

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2009

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Lambert, Oliver y**
Moser, Katrin

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 328 144 T3

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).

ES 2 328 144 T3

en la que la configuración en C-2 es (R) o (S) o una de sus mezclas, y

en la que R es NR₁R₂-alquileo(C₂₋₆) o guanidin-alquileo(C₂₋₆), y cada uno de R₁ y R₂ es independientemente H o alquilo C₁₋₄,

en forma libre, en forma de sal o en forma protegida.

Preferiblemente, R es NR₁R₂-alquileo(C₂₋₆). Compuestos preferidos de fórmula II son los compuestos en los que R es 2-aminoetilo, a saber ciclo[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] (denominado en la presente memoria Compuesto A) y ciclo[4-(NH₂-C₂H₄-NH-COO-)Pro]-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], en forma libre, en forma de sal o en forma protegida. Phg significa -HN-CH(C₆H₅)-CO- y Bzl significa bencilo.

Estos compuestos en forma libre, en forma de sal o en forma protegida se denominan en lo sucesivo en la presente memoria "compuestos de la invención".

Debido a la degradación proteolítica de los análogos de somatostatina de la presente invención, el aporte sistémico, por ejemplo la administración parenteral, es muy deseable. Sin embargo, la administración parenteral puede ser muy dolorosa en la zona de administración, especialmente en la administración repetida.

Se ha encontrado ahora que las composiciones parenterales que comprenden un compuesto de la invención y ácido tartárico muestran propiedades particularmente interesantes, por ejemplo buena tolerabilidad y alta estabilidad.

Un compuesto de la invención en forma protegida corresponde a un análogo de somatostatina en el que al menos uno de los grupos amino está protegido y que mediante desprotección conduce a un compuesto de fórmula II, preferiblemente eliminable fisiológicamente. Grupos protectores de amino adecuados son, por ejemplo, como los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), 219-287, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Un ejemplo de tal grupo protector de amino es acetilo.

Un compuesto de la invención puede existir, por ejemplo, en forma libre o de sal. Las sales incluyen sales por adición de ácidos con, por ejemplo, ácidos inorgánicos, ácidos polímeros o ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido succínico o ácido pamoico. Las sales por adición de ácidos pueden existir como sales mono- o di-valentes, por ejemplo dependiendo de si se añaden 1 ó 2 equivalentes de ácido. Sales preferidas son el lactato, aspartato, benzoato, succinato y pamoato, incluyendo mono- y di-sales, más preferiblemente la disal de aspartato y la monosal de pamoato.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición parenteral que comprende un compuesto de la invención y ácido tartárico.

De acuerdo con la invención, típicamente, la concentración del compuesto de la invención en la composición de la invención es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 mg por ml de composición, particularmente de 0,1 a 1 mg/ml.

Convenientemente, la relación del compuesto de la invención (cantidad correspondiente a la forma libre) a ácido tartárico es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2 por ciento en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6.

La cantidad del compuesto de la invención en la composición de la invención es de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,1%, basado en el peso total de la formulación.

Preferiblemente, el ácido tartárico está en forma cristalina fina. Más preferiblemente, se usa ácido tartárico cristalino D(-) o L(+). La cantidad de ácido tartárico es preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,5% p/p de la formulación, preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,3%, más preferiblemente aproximadamente 0,15%. Preferiblemente, la molaridad del ácido tartárico en la composición final es aproximadamente 10 mM.

De acuerdo con la presente invención, además del ácido tartárico y un compuesto de la invención, la composición farmacéutica comprende además preferiblemente un componente básico seleccionado y añadido a la composición de tal modo que el pH de la composición farmacéutica tamponada con ácido tartárico esté ajustado hasta un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, preferiblemente aproximadamente 4,2.

Preferiblemente, el componente básico es una base, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, o una sal básica, por ejemplo hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico o carbonato potásico. Preferiblemente, el componente básico se añade en una cantidad tal que la composición farmacéutica resultante tenga un pH tamponado según se indica anteriormente.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención está basada en agua.

ES 2 328 144 T3

Las composiciones de la invención pueden comprender además un agente de tonicidad tal como manitol, cloruro sódico, glucosa, dextrosa, sacarosa o gliceras. Preferiblemente, el agente de tonicidad es manitol.

5 La cantidad de agente de tonicidad se elige para ajustar la isotonicidad de la composición de la invención, por ejemplo el manitol puede ser preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de la composición, preferiblemente aproximadamente 4,95%. Convenientemente, el manitol está presente en una relación de manitol a ácido tartárico de aproximadamente 20 a aproximadamente 40, preferiblemente aproximadamente 33.

10 Las composiciones de la invención pueden contener excipientes adicionales comúnmente empleados en composiciones parenterales para proporcionar la estabilidad y la eficacia terapéutica requeridas. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente antioxidante o un conservante.

15 Los antioxidantes pueden emplearse para proteger al agente activo de la degradación oxidativa, particularmente bajo las condiciones aceleradas de esterilización térmica. Los antioxidantes pueden seleccionarse de cualquiera de los compuestos conocidos en la técnica. De forma similar, la cantidad de antioxidante empleada puede determinarse usando experimentación habitual. Preferiblemente, las composiciones de la invención no contienen antioxidante.

20 Un agente conservante, por ejemplo fenol, puede añadirse preferiblemente a la composición cuando se formula como viales, cartuchos o jeringas de múltiples dosis. Preferiblemente, las composiciones de la invención no contienen agente conservante.

25 Se hace referencia a la extensa bibliografía sobre la materia para estos y otros excipientes y procedimientos mencionados en la presente memoria, véase, en particular, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Segunda Edición, editado por Ainley Wade y Paul J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, EE. UU. de A. y Pharmaceutical Press, Londres; y Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik y angrenzende Gebiete editado por H.P. Fiedler, 4ª Edición, Editio Cantor, Aulendorf y ediciones previas que se incorporan en la presente memoria mediante referencia.

30 Preferiblemente, la composición de la invención contiene como ingrediente activo solamente compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula II, por ejemplo el Compuesto A.

35 Procedimientos que pueden usarse para preparar las composiciones de la invención pueden ser convencionales o conocidos en la técnica o basarse en tales procedimientos, por ejemplo los descritos en L. Lachman *et al.* The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª Ed, 1986, H. Sucker et ál., Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4ª Ed. (Springer Verlag, 1971) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 13ª Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

40 Típicamente, el compuesto de la invención, el ácido tartárico y opcionalmente los otros ingredientes que se mencionan en la cantidad deseada se disuelven en un disolvente acuoso, preferiblemente en agua para inyección, y el pH se ajusta con la base. La solución resultante puede diluirse a continuación con agua para llegar al volumen deseado final. La solución resultante puede filtrarse a través de un filtro estéril, por ejemplo un filtro Millipak®. Preferiblemente, durante la preparación anterior, el oxígeno (aire) se desplaza del contacto con la solución del compuesto de la invención. Esto se lleva a cabo habitualmente purgando con, por ejemplo, nitrógeno un recipiente que contiene la solución. La composición farmacéutica puede envasarse bajo dióxido de carbono u otro gas inerte para evitar la degradación, preferiblemente bajo dióxido de carbono, por ejemplo cargarse en viales, por ejemplo viales de vidrio, ampollas, por ejemplo ampollas de vidrio, o jeringas, por ejemplo jeringas precargadas, y esterilizarse al vapor de agua o térmicamente.

50 La solución puede secarse por congelación mediante un método convencional bajo condiciones asépticas para dar un polvo para inyección que puede usarse para reconstituir la solución deseada para administración parenteral poco antes de la administración mezclando el polvo con la cantidad deseada de disolvente, por ejemplo con agua para inyección.

55 Alternativamente, la presente invención proporciona en otro aspecto una composición para administración parenteral tamponada a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, preferiblemente aproximadamente 4,2, y que comprende como ingrediente activo el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un lactato, mono- o di-aspartato, succinato, preferiblemente una disal de aspartato.

60 Estas composiciones pueden comprender los mismos componentes que se describen anteriormente para composiciones que comprenden ácido tartárico en las que el ácido tartárico/tartrato se reemplaza por otro tampón tal como acetato/ácido acético, lactato/ácido láctico y glicina/HCl.

Las composiciones de la invención son útiles

65 a) para la prevención o el tratamiento de trastornos con una etiología que comprende o está asociada con una secreción de GH en exceso y/o un exceso de IGF-1, por ejemplo en el tratamiento de la acromegalia así como en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I o tipo II, especialmente sus complicaciones, por ejemplo angiopatía, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y

fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la liberación de insulina o glucagón, por ejemplo obesidad, por ejemplo obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica,

- 5 b) en el tratamiento de la fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, el síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedad de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis o artritis reumatoide, enfermedad renal poliquística, síndrome de descarga, síndrome de diarrea acuosa, diarrea relacionada con el sida, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis aguda o crónica y tumores que secretan hormonas gastrointestinales (por ejemplo tumores GEP, por ejemplo vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides y similares), enfermedades malignas de los linfocitos, por ejemplo linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular así como hemorragia gastrointestinal, por ejemplo hemorragia esofágica varicosa,
- 10 c) para la prevención o el tratamiento de angiogénesis, trastornos inflamatorios como los indicados anteriormente, incluyendo enfermedades inflamatorias oculares, edema macular, por ejemplo edema macular cistoide, edema macular cistoide idiopático, degeneración macular exudativa relacionada con la edad, trastornos relacionados con la neovascularización coroidal y retinopatía proliferativa,
- 15 d) para prevenir o combatir enfermedades de vasos injertados, por ejemplo vasculopatías de alo- o xeno-trasplantes, por ejemplo aterosclerosis de vasos injertados, por ejemplo en un trasplante de órgano, por ejemplo trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón o páncreas, o para prevenir o tratar estenosis de injertos venosos, reestenosis y/u oclusión vascular después de una lesión vascular, por ejemplo provocada por procedimientos de cateterización o procedimientos de raspado vascular tales como angioplastia transluminal percutánea, tratamiento con láser u otros procedimientos invasivos que rompen la integridad de la capa íntima o el endotelio vascular,
- 20 e) para tratar tumores que expresan o acumulan receptores de somatostatina, tales como tumores de pituitaria, por ejemplo enfermedad de Cushing, tumores gastroenteropancreáticos, carcinoides, del sistema nervioso central, de mama, prostáticos (incluyendo cáncer de próstata avanzado refractario a hormonas), ováricos o colónicos, cáncer pulmonar microcítico, obstrucción intestinal maligna, paragangliomas, cáncer renal, cáncer de piel, neuroblastomas, feocromocitomas, carcinomas tiroideos medulares, mielomas, linfomas, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, tumores óseos y metástasis de los mismos, así como trastornos auto-inmunes o inflamatorios, por ejemplo artritis reumatoide, enfermedad de Graves u otras enfermedades oculares inflamatorias.

25 35 Preferiblemente, las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de la acromegalia y el cáncer, por ejemplo la enfermedad de Cushing.

40 La actividad y las características de las composiciones de la invención pueden indicarse en pruebas clínicas o animales estándar.

La dosificación apropiada de la composición de la invención variará, por supuesto, por ejemplo, dependiendo de la dolencia que ha de tratarse (por ejemplo, el tipo de enfermedad o la naturaleza de la resistencia), el fármaco usado, el efecto deseado y el modo de administración.

45 Cuando se suministra continuamente, una cantidad eficaz de fármaco puede suministrarse en dos o tres dosis extendidas a lo largo del tiempo tal como mediante administración parenteral, por ejemplo goteo intravenoso, inyección o inyecciones intramusculares o subcutáneas o infusión subcutánea, por ejemplo infusión subcutánea continua, preferiblemente inyección o infusión subcutánea, extendiéndose la dosis diaria total a lo largo de la porción o todo el período de administración. Cuando se suministra mediante inyección subcutánea, se administra lo más preferiblemente de 3 veces por semana a 3 veces al día, preferiblemente de dos veces por semana hasta de una vez a dos veces al día. Un compuesto de la invención también puede administrarse en la forma de, por ejemplo, una inyección subcutánea en bolo.

50 55 Preferiblemente, la composición de la invención es adecuada para la administración subcutánea.

Después de la inyección, la composición de la invención es bien tolerada localmente. Particularmente, la administración parenteral de una composición de la invención, por ejemplo la inyección subcutánea, conduce a sensación de quemazón de suave a ausente en el sitio de inyección.

60 Además de la buena tolerancia local después de la inyección, la composición de la invención exhibe buenas características de estabilidad. Por ejemplo, se encontraron menos de 2,5% de productos de degradación después de 4 semanas de almacenamiento a 60°C. Por ejemplo, si se almacenan con protección frente a la luz a de 2°C a 8°C, las composiciones de la invención son estables durante 24 meses. Puede observarse una estabilidad particularmente buena con la sal de diaspartato del Compuesto A.

65 En general, se obtienen resultados satisfactorios con la administración, por ejemplo administración subcutánea, en dosis del orden de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,2 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,6 mg del compuesto de la invención por inyección o de aproximadamente 0,001 a aproxima-

ES 2 328 144 T3

damente 0,009 mg por kg de peso corporal del animal al día, administrados de una vez o en dosis divididas hasta 4 veces al día. Dosificaciones diarias adecuadas para los pacientes son así del orden de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,6 mg de un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula II, por ejemplo el Compuesto A.

5

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar las composiciones de la invención.

Ejemplos 1 a 7

10

Ácido tartárico y manitol se disuelven en agua para inyección, mientras la solución se purga con nitrógeno. A continuación, se añade la sal de diaspertato del compuesto A, la solución se ajusta con hidróxido sódico hasta pH 4,20 y se añade agua para inyección hasta 1,0 ml. Bajo condiciones asépticas, la solución se filtra a través de un filtro estéril Millipak-200® con un tamaño de poro $\leq 0,22 \mu\text{m}$, se carga en ampollas y se esteriliza mediante tratamiento en autoclave.

15

	Ej 1	Ej 2	Ej 3	Ej 4
sal de diaspertato del Compuesto A	0,251	0,315	0,376	0,472
(cantidad correspondiente de Compuesto A)	(0,200)	(0,251)	(0,300)	(0,376)
ácido tartárico cristalino	1,501	1,501	1,501	1,501
manitol	49,500	49,500	49,500	49,500
hidróxido sódico 1N para inyección	hasta pH 4,20	hasta pH 4,20	hasta pH 4,20	hasta pH 4,20
agua para inyección	hasta 1 ml	hasta 1 ml	hasta 1 ml	hasta 1 ml

30

	Ej 5	Ej 6	Ej 7
sal de diaspertato del Compuesto A	0,752	0,786	1,129
(cantidad correspondiente de Compuesto A)	(0,600)	(0,627)	(0,900)
ácido tartárico cristalino	1,501	1,501	1,501
manitol	49,500	49,500	49,500
hidróxido sódico 1N para inyección	hasta pH 4,20	hasta pH 4,20	hasta pH 4,20
agua para inyección	hasta 1 ml	hasta 1 ml	hasta 1 ml

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende un análogo de somatostatina que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula I



en la que X_1 es un radical de fórmula (a) o (b)



en la que

R_1 es fenilo opcionalmente sustituido,

R_2 es $-Z_1-CH_2-R_1$, $-CH_2-CO-O-CH_2-R_1$,



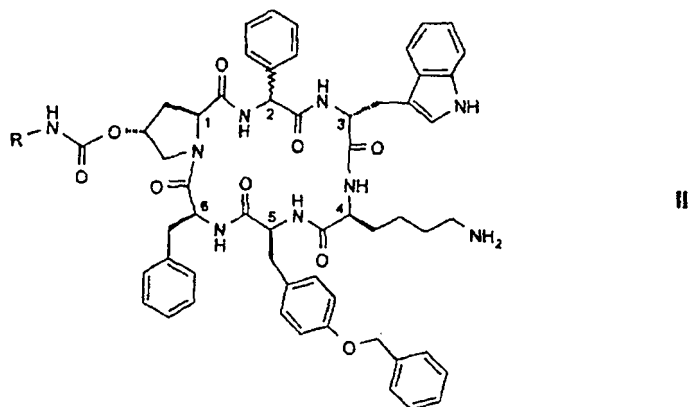
en donde

Z_1 es O o S, y

X_2 es un α -aminoácido que tiene un residuo aromático en la cadena lateral C_α , o una unidad de aminoácido seleccionada de Dab, Dpr, Dpm, His, (Bzl)-HyPro, tienil-Ala, ciclohexil-Ala y t-butil-Ala, correspondiendo el residuo Lys de dicha secuencia al residuo Lys⁹ de la somatostatina-14 natural,

en forma libre, en forma de sal o en forma protegida, y ácido tartárico.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el análogo de somatostatina es un compuesto de fórmula II



en la que la configuración en C-2 es (R) o (S) o una de sus mezclas, y

en la que R es NR_1R_2 -alquileo(C_{2-6}) o guanidin-alquileo(C_{2-6}), y cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H o alquilo C_{1-4} ,

en forma libre, en forma de sal o en forma protegida.

ES 2 328 144 T3

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el análogo de somatostatina es ciclo[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] (Compuesto A), en donde Phg significa -HN-CH(C₆H₅)-CO- y Bzl significa bencilo.

5 4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el análogo de somatostatina está en forma de disal de aspartato.

10 5. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición se ajusta hasta un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la composición está tamponada mediante un tampón de acetato/ácido acético, lactato/ácido láctico o glicina/HCl.

15 7. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para la acromegalia o el cáncer.

8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para la enfermedad de Cushing.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65