

FORMULACIONES DE DISOLVENTES ORGÁNICOS DEGARELIX

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

[001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. 63/484,436, presentada el 10 de febrero de 2023 y la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. 63/613,236, presentada el 21 de diciembre de 2023, la totalidad de cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia.

CAMPO TECNICO

[002] Esta invención se refiere en general a formulaciones inyectables de acción prolongada de degarelix/disolvente orgánico.

ANTECEDENTES

[003] Degarelix es un antagonista deca péptido del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado. Degarelix actúa bloqueando directamente la acción de la GnRH en la hipófisis mediante su unión competitiva y reversible a los receptores de GnRH, y produce una rápida supresión de la testosterona sin picos iniciales o con picos mínimos.

[004] La tecnología de administración de fármacos comercializada actualmente para degarelix en Estados Unidos y Europa (p. ej., FIRMAGON® (degarelix para inyección), Ferring Pharmaceuticals Inc. o Ferring GmbH) tiene limitaciones significativas, incluida la administración de una dosis inicial administrada como dos inyecciones de alto volumen (3 ml cada una), seguida de dosis de mantenimiento administradas como una única inyección de alto volumen (1 x 4 ml) cada 28 días. La única formulación disponible comercialmente con un intervalo de dosificación mayor a una vez al mes se comercializa solo en Japón (GONAX[®] (degarelix para inyección), Astellas Pharma Inc.), y tiene limitaciones significativas similares, incluida la administración de una dosis inicial administrada como dos inyecciones de 3 ml cada una, seguida de una dosis de mantenimiento administrada como dos inyecciones de 4 ml cada 12 semanas. Por lo tanto, para todos los productos de degarelix disponibles actualmente, se necesitan múltiples inyecciones de alto volumen (un total de 4-8 ml por período de dosificación) para una terapia prolongada, que se asocia con

dolor relacionado con la inyección. Además, el degarelix tiende a autoagregarse en medios acuosos. En el caso de FIRMAGON®, el degarelix se suministra en polvo (lío­filizado, con manitol como agente de carga) y, una vez reconstituido con agua, las moléculas de degarelix se agregan y reticulan formando una red gelificante, lo que da como resultado un hidrogel. Debido a su capacidad de autoagregación e inestabilidad química en medios acuosos, debe separarse del vehículo acuoso y mantenerse seco mediante liofilización. Por lo tanto, debe reconstituirse en el momento de la administración. Dado que la velocidad y el grado de autoagregación/formación de gel del péptido en medios acuosos dependen de la concentración, preparar una formulación de degarelix lista para inyectar resulta complicado. Además, la forma comercial de degarelix se fabrica mediante procesamiento aséptico e implica múltiples pasos para su reconstitución.

[005] Existe una necesidad insatisfecha de una formulación de antagonista de la GnRH de acción prolongada que sea fácil de administrar, se pueda esterilizar terminalmente durante la fabricación, se administre con una frecuencia menor a una vez al mes, reduzca el número total de inyecciones en un período de dosificación único, reduzca significativamente el volumen de inyección y reduzca el dolor tras la inyección. Por lo tanto, sería muy beneficioso contar con una formulación inyectable de degarelix en un sistema de jeringa única, lista para inyectar, que proporcione, en una sola inyección, una liberación prolongada de una cantidad terapéuticamente eficaz de degarelix durante más de un mes con un volumen de inyección bajo ($<2,5$ mL o ≤ 2 mL).

RESUMEN

[006] En diversas realizaciones, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición comprende un disolvente orgánico biocompatible, formulada para inyección subcutánea; una dosis única de la composición es de aproximadamente 2,5 ml o menos, o de aproximadamente 2,0 ml o menos; y, tras la inyección, la composición forma un depósito *in situ* que libera el degarelix durante un periodo de entre 1 y 6 meses.

[007] En un aspecto de la composición, el depósito *in situ* libera degarelix durante un período de tiempo seleccionado del grupo que consiste en: al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 1,5 meses, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 2,5 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 3,5 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos

aproximadamente 4,5 meses y al menos aproximadamente 5 meses.

[008] En un aspecto de la composición, la sal farmacéuticamente aceptable de degarelix se selecciona entre acetato de degarelix, citrato de degarelix, pamoato de degarelix, palmitato de degarelix y mesilato de degarelix.

[009] En un aspecto de la composición, la cantidad de disolvente biocompatible en la composición es de aproximadamente 50% a aproximadamente 99% en peso de la composición.

[0010] En un aspecto de la composición, la cantidad terapéuticamente eficaz de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable en la composición es de aproximadamente 1% a aproximadamente 50 % en peso de la composición.

[0011] En un aspecto de la composición, la cantidad terapéuticamente eficaz de degarelix es de aproximadamente 40 mg a 500 mg.

[0012] En otro aspecto más de la composición, la cantidad terapéuticamente eficaz de degarelix es de aproximadamente 80 mg a 500 mg.

[0013] En otro aspecto de la composición, la cantidad terapéuticamente eficaz de degarelix es de aproximadamente 120 mg a 500 mg.

[0014] En un aspecto de la composición, el disolvente biocompatible se selecciona del grupo que consiste en: N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), benzoato de bencilo (BnBzO), polietilenglicol 15 hidroxiestearato, metiletilcetona, lactato de metilo, alcohol bencílico, carbonato de propileno (PC), triacetina, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de triethyl, éter monometílico de dietilenglicol, acetato de etilo, N-etil-2-pirrolidona, glicofurol y combinaciones de los mismos. En un aspecto preferido, el disolvente orgánico biocompatible es NMP o DMSO.

[0015] En un aspecto de la composición, una dosis única de la composición es de aproximadamente 2,5 ml o menos, aproximadamente 2,4 ml o menos, aproximadamente 2,3 ml o menos, aproximadamente 2,2 ml o menos, aproximadamente 2,1 ml o menos, aproximadamente 2,0 ml o menos, aproximadamente 1,9 ml o menos, aproximadamente 1,8 ml o menos, aproximadamente 1,7 ml o menos, aproximadamente 1,6 ml o menos, aproximadamente 1,5 ml o menos, aproximadamente 1,4 ml o menos, aproximadamente 1,3 ml o menos, aproximadamente 1,2 ml o menos, aproximadamente 1,1 ml o menos, aproximadamente 1 ml o menos, aproximadamente 0,75 ml o menos, aproximadamente 0,5 ml o menos, o aproximadamente 0,375 ml o menos.

[0016] En un aspecto de la composición, una dosis única de la composición es de aproximadamente 1,0 ml o menos.

[0017] En un aspecto de la composición, el degarelix se disuelve o se dispersa en el disolvente biocompatible.

[0018] En un aspecto de la composición, esta se ha esterilizado o filtrado estéril terminalmente. En un aspecto, la composición se ha esterilizado terminalmente mediante haz de electrones.

[0019] En un aspecto de la composición, la composición comprende además uno o más aditivos. En un aspecto, el aditivo se selecciona del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámero 188, trioleato de sorbitán, lecitina (*p. ej.*, soja o huevo), polietilenglicol (PEG), PEG 300, 2-pirrolidona, alfa -tocoferol, vitamina E TPGS, cocoato de sacarosa, estearato de sacarosa, laurato de sacarosa, prolina, arginina, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, butilhidroxianisol, hidroxycumarina, hidroxitolueno butilado, cefalma, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, propilhidroxibenzoato, trihidroxibutilrofenona, vitamina E, lecitina, etanolamina, ZnCl₂ , MgCl₂ , CaCl₂ , ácido DL-metioninacético. dimetilfenol, dibutilfenol, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis(β-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), ácido ascórbico, ácido nitrilotriacético, ácido n-hidroxietilendiaminotriacético (HEDTA), mercaptoetanol y combinaciones de los mismos.

[0020] En otro aspecto, el aditivo es un aditivo ácido. En un aspecto, el aditivo ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético (AcOH), ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico (HCl), ácido pamoico, ácido palmítico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido trifluoroetanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, yoduro de hidrógeno y combinaciones de los mismos. En otro aspecto, el aditivo ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido cítrico y ácido succínico.

[0021] En otro aspecto, el aditivo es un aditivo alcohólico. En un aspecto, el aditivo alcohólico es alcohol bencílico (BnOH).

[0022] En un aspecto de la composición, la cantidad del aditivo ácido en la composición es de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 10,0 % en peso.

[0023] En un aspecto de la composición, la cantidad del aditivo de alcohol en la

composición es de aproximadamente 1,0 % en peso a 30 % en peso.

[0024] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende entre un 20 % y un 40 % en peso de acetato o citrato de degarelix, y entre un 60 % y un 80 % en peso de N-metil-2-pirrolidona (NMP) o dimetilsulfóxido (DMSO). En un aspecto de esta realización, la composición comprende además entre un 0,1 % y un 10 % en peso de un aditivo ácido. En un aspecto, el aditivo ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido cítrico y ácido succínico.

[0025] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende entre un 25 % y un 45 % en peso de acetato o citrato de degarelix, y entre un 55 % y un 75 % en peso de N-metil-2-pirrolidona (NMP) o dimetilsulfóxido (DMSO). En un aspecto de esta realización, la composición comprende además entre un 1,0 % y un 30 % en peso de un aditivo alcohólico. En un aspecto, el aditivo alcohólico es alcohol bencílico (BnOH).

[0026] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix y aproximadamente 65 % en peso de N-metil-2-pirrolidona (NMP).

[0027] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix y aproximadamente 65 % en peso de DMSO.

[0028] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 60 % en peso de NMP; y aproximadamente 5 % en peso de alcohol bencílico (BnOH).

[0029] En una realización, se divulga una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de citrato de degarelix y aproximadamente 65 % en peso de NMP.

[0030] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix; entre 60 % y 64 % en peso de NMP; y entre 1 % y 5 % en peso de AcOH. En un aspecto, el NMP se encuentra en una cantidad de entre 62 % y 64 % en peso, y la cantidad de AcOH es de entre 1 % y 3 % en peso. En otro aspecto, el NMP se encuentra en una cantidad de entre 62,8 % y 2,2 % en peso, y la cantidad de AcOH es de entre 2,2 % en peso.

[0031] En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la cantidad de degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de equivalente de base

libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de aproximadamente 31 % en peso a aproximadamente 34 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de aproximadamente 31 % en peso a aproximadamente 33 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de aproximadamente 31 % en peso a aproximadamente 32 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En algunos aspectos, cuando una dosis objetivo que se administrará a un sujeto se calcula en base al equivalente de base libre de degarelix en la composición, el porcentaje en peso de solvente y el porcentaje en peso de aditivo, si se incluye, pueden modificarse en consecuencia.

[0032] En una realización, se divulga una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 56 % en peso de NMP; y aproximadamente 20 % en peso de BnOH.

[0033] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 66 a 75 % en peso de NMP; y aproximadamente 1 a 10 % en peso de AcOH.

[0034] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 70 a 75 % en peso de NMP; y aproximadamente 1 a 6 % en peso de AcOH.

[0035] En una realización, se describe una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 73,3 % en peso de NMP; y aproximadamente 1,7 % en peso de AcOH.

[0036] En cualquiera de las realizaciones anteriores, en un aspecto, la cantidad de degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de aproximadamente el 20 % en peso al 23 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de aproximadamente el 20 % en peso al 22 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de aproximadamente el 21 % en peso al 23 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica es de aproximadamente el 21 % en peso al 22 % en peso de equivalente de base libre de

degarelix. En algunos aspectos, cuando una dosis objetivo que se administrará a un sujeto se calcula en base al equivalente de base libre de degarelix en la composición, el porcentaje en peso de solvente y el porcentaje en peso de aditivo, si se incluye, pueden modificarse en consecuencia.

[0037] En otras modalidades, también se contemplan métodos para tratar el cáncer de próstata y la pubertad precoz central (PPC), así como métodos para reducir los niveles séricos de testosterona y suprimir la función ovárica mediante la administración subcutánea de las composiciones divulgadas en este documento a sujetos que las necesitan.

[0038] En una realización, se describe un método para tratar el cáncer de próstata en un sujeto, que comprende la administración subcutánea de las composiciones descritas en este documento. En un aspecto, el cáncer de próstata es avanzado. En un aspecto, la dosis de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable en la composición se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg.

[0039] En una realización, se describe un método para reducir los niveles séricos de testosterona en un sujeto a 50 ng/dl o menos, que comprende la administración subcutánea de las composiciones descritas en este documento. En un aspecto, el nivel sérico de testosterona es inferior a 20 ng/dl. En otro aspecto, el nivel sérico de testosterona es inferior a 10 ng/dl.

[0040] En una realización, se describe un método para suprimir la función ovárica en una paciente con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, que comprende la administración subcutánea de las composiciones descritas en este documento. En un aspecto, el cáncer de mama con receptores hormonales positivos es un cáncer de mama con receptores de estrógeno (RE). En un aspecto, la producción de estradiol (E2) de la paciente se suprime a un nivel inferior a aproximadamente 20 pg/ml o inferior a aproximadamente 2 pg/ml. En un aspecto, la concentración de hormona folículo estimulante (FSH) de la paciente se suprime a un nivel inferior a aproximadamente 40 UI/l. En un aspecto, la concentración de hormona luteinizante (LH) de la paciente se suprime a un nivel inferior a aproximadamente 4 UI/l.

[0041] En una realización, se describe un método para tratar la pubertad precoz central (PPC) en un sujeto, que comprende la administración subcutánea de las composiciones descritas en este documento. En un aspecto, la concentración sérica de LH de la PPC en el sujeto se reduce a una concentración prepuberal inferior a aproximadamente 4 UI/L.

[0042] En cualquier aspecto de los métodos aquí descritos, la composición se administra

aproximadamente una vez cada 1 mes, aproximadamente una vez cada 2 meses, aproximadamente una vez cada 3 meses, aproximadamente una vez cada 4 meses, aproximadamente una vez cada 5 meses o aproximadamente una vez cada seis meses.

[0043] En cualquiera de los aspectos de los métodos aquí descritos, la composición se administra al sujeto aproximadamente una vez cada tres meses.

[0044] En cualquier aspecto de los métodos descritos en este documento, la composición se administra como dosis de carga, seguida de una dosis de mantenimiento aproximadamente 1, 2 o 3 meses después de la administración de la dosis de carga. En un aspecto, cuando se administra una dosis de carga, la dosis de mantenimiento se administra cada 1, 2 o 3 meses a partir de entonces. En una realización, no se administra dosis de carga, y la composición se administra aproximadamente una vez cada 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses.

[0045] Otra realización es un sistema de administración, que comprende una jeringa individual precargada con una composición divulgada en este documento, en algunas realizaciones junto con instrucciones adecuadas para usar el sistema de administración para administrar la composición a un sujeto.

[0046] En una realización, se contempla un sistema de jeringa precargada para la administración de las composiciones descritas en este documento, que comprende una sola jeringa que contiene la composición descrita en este documento. En un aspecto, el degarelix se disuelve en el disolvente biocompatible y permanece en solución en el disolvente. En un aspecto, el sistema de jeringa es un auto inyector. En un aspecto, el sistema de jeringa es un auto inyector reutilizable, que puede incluir cartuchos de un solo uso que contienen una dosis única de una composición de la invención.

[0047] En una realización, se describe un kit que comprende el sistema de jeringa precargada divulgado en este documento e instrucciones para el uso del sistema de jeringa precargada para administrar una composición contenida en el mismo.

[0048] En una realización, un producto que comprende las composiciones divulgadas en este documento para su uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata.

[0049] En una modalidad, se divulga un producto que comprende las composiciones divulgadas en este documento para su uso en un método de tratamiento de CPP.

[0050] En una realización, se divulga un producto que comprende las composiciones divulgadas en este documento para su uso en un método para reducir los niveles séricos de testosterona por debajo de un nivel de castración de al menos 50 ng/dL.

[0051] En una realización, se divulga un producto que comprende las composiciones divulgadas en este documento para su uso en un método de supresión de la función ovárica en un sujeto con cáncer de mama con receptor de hormonas positivo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0052] La figura 1 muestra el porcentaje de recuperación de degarelix de las muestras de formulación de degarelix/disolvente orgánico (fórmulas 1, 2 y 5 (F1, F2 y F5) (jeringas precargadas) almacenadas a 25 °C durante 0 meses, 1 mes, 3 meses y 6 meses. F1: Sustancia activa de acetato de degarelix (DgA-DS)/NMP (65 %/35 %); F2: DgA-DS/DMSO (65 %/35 %); F5: DgA-DS/DMSO (60 %/35 %).

[0053] La figura 2 muestra los niveles *in vivo* de degarelix en plasma en un gráfico lineal durante los primeros 3 días posteriores a la inyección utilizando un modelo de rata como se describe en la sección 13 del Ejemplo 1 en la sección Ejemplo.

[0054] La figura 3 muestra los niveles *in vivo* de degarelix en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 28 días después de la inyección utilizando un modelo de rata como se describe en la sección 13 del Ejemplo 1 en la sección Ejemplos.

[0055] La figura 4 muestra los niveles *in vivo* de degarelix en plasma durante 63 días después de la inyección utilizando un modelo de rata como se describe en la sección 19 del Ejemplo 1 en la sección Ejemplo.

[0056] La figura 5 muestra los niveles *in vivo* de degarelix en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 119 días posteriores a la inyección utilizando un modelo de rata como se describe en la sección 19 del Ejemplo 1 en la sección Ejemplo.

[0057] La figura 6 muestra una vista semilogarítmica de los niveles de testosterona *in vivo* en plasma durante 105 días después de la inyección utilizando un modelo de rata como se describe en la sección 19 del Ejemplo 1 en la sección Ejemplo.

[0058] La figura 7 muestra los niveles *in vivo* de degarelix en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 28 días posteriores a la inyección de formulaciones de degarelix de la invención utilizando un modelo de rata como se describe en el Ejemplo 2 en la sección de Ejemplos.

[0059] La figura 8 muestra los niveles de testosterona *in vivo* en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 28 días posteriores a la inyección de formulaciones de degarelix de la invención utilizando un modelo de rata como se describe en el Ejemplo 2 en la sección

de Ejemplos.

[0060] La figura 9 muestra los niveles *in vivo* de degarelix en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 63 días posteriores a la inyección de formulaciones de degarelix de la invención utilizando un modelo de rata como se describe en el Ejemplo 2 en la sección de Ejemplos.

[0061] La figura 10 muestra los niveles *in vivo* de degarelix en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 90 días posteriores a la inyección de formulaciones de degarelix de la invención utilizando un modelo de rata como se describe en el Ejemplo 2 en la sección de Ejemplos.

[0062] La figura 11 muestra los niveles de testosterona *in vivo* en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 90 días posteriores a la inyección de formulaciones de degarelix de la invención utilizando un modelo de rata como se describe en el Ejemplo 2 en la sección de Ejemplos.

[0063] La figura 12 muestra los niveles de testosterona *in vivo* en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 140 días posteriores a la inyección de formulaciones de degarelix de la invención utilizando un modelo de rata como se describe en el Ejemplo 2 en la sección de Ejemplos.

[0064] La figura 13 muestra los niveles de testosterona *in vivo* en plasma en un gráfico semilogarítmico durante 140 días posteriores a la inyección de formulaciones de degarelix de la invención utilizando un modelo de rata como se describe en el Ejemplo 2 en la sección de Ejemplos.

[0065] La figura 14 muestra los resultados de un estudio de estabilidad de excipientes ácidos con diversas proporciones molares en formulaciones de acetato de degarelix (DgA)/NMP al mes, a los 3 meses y a los 6 meses, como se describe en el Ejemplo 3 de la sección "Ejemplos". El control (proporción DgA/NMP 35/65) no contenía aditivo ácido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0066] En el presente documento, los términos «ingrediente farmacéutico activo», abreviado como «API», y «fármaco» pueden usarse indistintamente y, en general, se refieren a un compuesto biológicamente activo con efectos terapéuticos en el organismo. El término «ingrediente farmacéutico activo» puede referirse a un fármaco activo o a una sal

farmacéuticamente aceptable de un fármaco activo. En el presente documento, estos términos pueden referirse a degarelix o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0067] En el presente documento, el término «éster» se refiere a un grupo químico funcional, $C(O)OR'$, donde R' representa un alquilo, tal como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, entre otros, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo y similares.

[0068] En el presente documento, el término «antioxidante» se refiere a compuestos que se utilizan para prolongar la vida útil de los productos al prevenir o inhibir la oxidación de sustancias activas y excipientes. Un antioxidante puede reaccionar con radicales libres, bloqueando o inhibiendo así las reacciones en cadena de radicales libres, o puede tener un potencial redox menor que el de las sustancias activas y excipientes de la formulación. Además, o alternatively, un antioxidante sinérgico puede potenciar los efectos de otros antioxidantes.

[0069] Tal como se utiliza en este documento, el término “biocompatible” significa “no dañino para el tejido vivo” o “seguro para inyección dentro de un cuerpo humano”.

[0070] Tal como se utiliza en este documento, el término “biodegradable” se refiere a cualquier material que se convierte, se descompone o se degrada, en condiciones fisiológicas, en subproductos inocuos o naturales, como (entre otros) agua, gas, biomasa y/o sales orgánicas, sin tener en cuenta ningún mecanismo o proceso de degradación específico.

[0071] En el presente documento, el término “líquido” se refiere a la capacidad de una composición para deformarse bajo tensión de cizallamiento, independientemente de la presencia o ausencia de un disolvente no acuoso. Los “líquidos”, tal como se utiliza en el presente documento, también pueden presentar un comportamiento viscoelástico, *es decir*, características tanto viscosas como elásticas al deformarse, como la deformación dependiente del tiempo o histéresis. A modo de ejemplo no limitativo, los materiales viscoelásticos que generalmente fluyen, pero que presentan un carácter parcialmente sólido o plástico o gelatinoso, como la gelatina, la mermelada, la masa para pasteles o la masa de pizza cruda, y materiales similares, se consideran “líquidos”, tal como se utiliza en el presente documento. En algunas realizaciones, los materiales con un límite elástico distinto de cero, que no se deforman a tensiones inferiores al límite elástico y que son fácilmente deformables sin presentar características de fractura o ruptura por encima del límite elástico, también se consideran “líquidos”, tal como se utiliza en el presente documento.

[0072] Tal como se utilizan en este documento, los términos “paciente” y “sujeto” son

intercambiables y generalmente se refieren a un animal o un ser humano al que se administra o se va a administrar una composición divulgada en este documento.

[0073] En el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen, entre otras: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o formado con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido láurico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario, ácido butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido pamoico, ácido palmítico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

[0074] En el presente documento, el término «disolvente» se refiere a un líquido que disuelve un soluto sólido o líquido, o a una fase externa líquida de una suspensión en la que pueden suspenderse o dispersarse sustancias sólidas o líquidas. El término «disolvente biocompatible» puede utilizarse indistintamente con el término «disolvente».

[0075] En el presente documento, el término "codisolvente" se refiere a una sustancia añadida a un disolvente para aumentar o modificar la solubilidad de un soluto en dicho disolvente. Por consiguiente, un codisolvente puede aumentar o disminuir la solubilidad de un soluto en un disolvente primario o conferir otras características deseables a una formulación (*p. ej.*, el grado de insolubilidad en agua de los disolventes y codisolventes en un sistema de disolventes puede influir en la velocidad de difusión deseada en los fluidos corporales para controlar la velocidad y el alcance de la gelificación del API degarelix; o el disolvente/codisolventes pueden controlar la viscosidad de las composiciones de la

invención, lo que facilita la preparación y administración de la composición de liberación prolongada a un sujeto).

[0076] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “sistema de solventes” se refiere a la combinación de al menos un solvente biocompatible como se describe en el presente documento que puede incluir opcionalmente al menos un cosolvente.

[0077] Tal como se utiliza en este documento, el término “solubilizante” se refiere a un compuesto que aumenta la solubilidad de otra sustancia.

[0078] En el presente documento, el término «tensioactivo» se refiere a un compuesto que reduce la tensión superficial entre dos líquidos, entre un gas y un líquido, o entre un líquido y un sólido. Por ejemplo, un tensioactivo puede actuar como agente humectante, lo que facilita la dispersión de un ingrediente farmacéutico activo en un vehículo líquido, o como solubilizante.

[0079] En el presente documento, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad de un compuesto o medicamento que, al administrarse a un paciente para tratar una enfermedad o para tratar o prevenir uno o más síntomas de una enfermedad, es suficiente para lograr dicho tratamiento o prevención. La «cantidad terapéuticamente eficaz» puede variar en función, por ejemplo, del compuesto, la progresión de la enfermedad, la enfermedad o afección a tratar, si la terapia es adyuvante, primaria o curativa, o de la edad, el peso, etc., del paciente.

[0080] En el presente documento, los términos «al menos uno», «uno o más» y «y/o» son expresiones abiertas que pueden ser tanto conjuntivas como disyuntivas. Por ejemplo, cada una de las expresiones «al menos uno de A, B y C», «al menos uno de A, B o C», «uno o más de A, B y C», «uno o más de A, B o C», «A, B y/o C» y «A, B o C» significa A solo, B solo, C solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, o A, B y C juntos. Cuando cada uno de A, B y C en las expresiones anteriores se refiere a un elemento, como X, Y y Z, o una clase de elementos, como $X_1 - X_n$, $Y_1 - Y_m$ y $Z_1 - Z_o$, la frase pretende referirse a un solo elemento seleccionado entre X, Y y Z, una combinación de elementos seleccionados de la misma clase (por ejemplo, X_1 y X_2), así como una combinación de elementos seleccionados de dos o más clases (por ejemplo, Y_1 y Z_o).

[0081] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "depósito" (que también puede denominarse en el presente documento "fibrillas" o "gel") se refiere a la composición/formulación de degarelix divulgada en el presente documento una vez expuesta a un entorno acuoso (por *ejemplo*, incluido un entorno fisiológico en el cuerpo de

un animal) en el que el API de degarelix se autoagrega y crea un reservorio de fármaco desde el cual se libera el degarelix durante un período de tiempo prolongado.

[0082] A menos que se especifique lo contrario, se informan diversas cantidades de API y solventes y cosolventes en porcentajes de peso del sistema de solventes o composición farmacéutica.

[0083] Cada limitación numérica máxima dada a lo largo de esta divulgación se considera que incluye todas y cada una de las limitaciones numéricas inferiores como alternativa, como si dichas limitaciones numéricas inferiores estuvieran expresamente escritas aquí. Cada limitación numérica mínima dada a lo largo de esta divulgación se considera que incluye todas y cada una de las limitaciones numéricas superiores como alternativa, como si dichas limitaciones numéricas superiores estuvieran expresamente escritas aquí. Cada rango numérico dado a lo largo de esta divulgación se considera que incluye tanto los valores terminales como todos y cada uno de los rangos numéricos más estrechos que caen dentro de dicho rango numérico más amplio, como si dichos rangos numéricos más estrechos estuvieran todos expresamente escritos aquí. A modo de ejemplo, la frase de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 incluye los rangos de números enteros y/o enteros de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 y cada rango posible basado en números reales (por ejemplo, irracionales y/o racionales), como de aproximadamente 2,1 a aproximadamente 4,9, de aproximadamente 2,1 a aproximadamente 3,4, y así sucesivamente.

[0084] A continuación, se detallarán realizaciones particulares de compuestos, formulaciones y métodos. Las realizaciones descritas no pretenden limitar las reivindicaciones.

[0085] Degarelix es un antagonista (bloqueador) selectivo deca péptido del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que se une competitiva y reversiblemente a los receptores de GnRH en la hipófisis. Esto resulta en una reducción significativa de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), reduciendo así los niveles de testosterona en hombres o los niveles de estrógeno en mujeres. En una realización de la invención, degarelix está indicado para la supresión de LH o testosterona en pacientes varones adultos con cáncer de próstata hormonodependiente avanzado en quienes se justifica la privación de andrógenos. Las formulaciones de Degarelix de la presente invención también son útiles para la supresión de LH o de estrógenos (p. ej., estradiol) en pacientes mujeres adultas con cáncer de mama premenopáusico o perimenopáusico, y

también son útiles para afecciones que incluyen, entre otras, la endometriosis. Las formulaciones de Degarelix de la presente invención también son útiles para la supresión de la LH o de las hormonas sexuales (testosterona o estrógeno, según el sexo del paciente) en niños con pubertad precoz central (PPC). Existe una necesidad insatisfecha de una formulación inyectable de degarelix de acción prolongada que (1) sea fácil de preparar y administrar (*p. ej.*, por un profesional de la salud); (2) proporcione una liberación sostenida o prolongada de degarelix durante más de un mes después de una dosis única y, en una realización, durante al menos tres meses o más; y (3) se administre en un volumen total de inyección de aproximadamente 2,5 ml o menos, o aproximadamente 2 ml o menos.

[0086] Se describe en este documento una composición o formulación inyectable de acción prolongada (usada indistintamente y que también puede denominarse "producto farmacéutico", "producto" o "producto farmacéutico terminado") que comprende degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una formulación inyectable de liberación prolongada con solvente orgánico. Estas formulaciones no comprenden un polímero biodegradable. La formulación comprende un solvente biocompatible miscible en agua y puede incluir además, opcionalmente, uno o más aditivos como se describe en este documento. La composición/formulación de degarelix descrita en este documento es una solución o suspensión fluida que, al administrarse (*es decir*, inyectarse) en un entorno acuoso (*p. ej.*, el cuerpo de un humano), el solvente miscible en agua se intercambia con los fluidos corporales acuosos circundantes, lo que da como resultado la formación de un depósito o fibrillas o gelificación de degarelix que actúa como un reservorio de medicamento para la liberación prolongada del péptido de degarelix (*es decir*, la liberación del medicamento durante un período prolongado de tiempo).

[0087] Las composiciones/ formulaciones divulgadas en este documento proporcionan una liberación sostenida o prolongada de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante más de un mes cuando se inyecta en volúmenes bajos (por *ejemplo*, $\leq 2,5 \text{ ml}$ o $\leq 2 \text{ mL}$) por inyección subcutánea. Las composiciones inyectables de acción prolongada adecuadas para su uso en los métodos de esta divulgación, también denominadas composiciones o formulaciones farmacéuticas, composiciones o formulaciones de liberación prolongada o composiciones o formulaciones de liberación controlada, proporcionan un depósito biodegradable o bioerosionable formado *in situ* de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un sujeto, del cual se libera el degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de un mes o más. La

composición/formulación se presenta en una jeringa precargada individual con volúmenes de inyección inferiores o iguales a 2,5 ml, 2,4 ml, 2,3 ml, 2,2 ml, 2,1 ml, 2,0 ml, 1,9 ml, 1,8 ml, 1,7 ml, 1,6 ml o 1,5 ml, y es apta para inyección subcutánea. Esta composición soluciona el problema de las múltiples inyecciones de alto volumen que requiere el producto de degarelix actualmente en el mercado.

[0088] Tras la administración de las composiciones descritas en este documento, degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se libera del depósito durante un periodo de al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 1,5 meses, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 2,5 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 3,5 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 4,5 meses, al menos aproximadamente 5 meses o al menos aproximadamente 6 meses. La duración de la liberación del depósito puede depender de uno o varios factores, como, por ejemplo, el disolvente, las cantidades de los componentes de la composición, los aditivos opcionales de la composición y combinaciones de cualquiera de los anteriores, u otros factores.

Ingrediente farmacéutico activo (API)

[0089] Las composiciones/formulaciones descritas en este documento comprenden degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un sistema de administración de fármacos basado en disolventes. Las sales farmacéuticamente aceptables de degarelix incluyen, entre otras, acetato de degarelix, citrato de degarelix, pamoato de degarelix y mesilato de degarelix. El término "API de Degarelix" (en mayúsculas o minúsculas), tal como se usa en este documento, se refiere a degarelix o a cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0090] Generalmente, las composiciones descritas comprenden un disolvente biocompatible y degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas se administran al paciente mediante inyección subcutánea en forma de líquido o gel, con un depósito sólido, semisólido o líquido, compuesto por fibrillas que forman un gel de degarelix *in situ* al disiparse el disolvente. El depósito así formado libera degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de forma controlada o prolongada.

[0091] La concentración de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en las composiciones descritas puede variar y puede oscilar entre 1% y 50% en peso de la composición, incluyendo cualquier porcentaje de número entero a cualquier otro porcentaje de número entero dentro del rango de desde aproximadamente 1 por ciento hasta aproximadamente 50 por ciento en peso. La concentración de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición puede ser de aproximadamente el 5 % en peso de la composición, o aproximadamente el 10 % en peso de la composición, o aproximadamente el 15 % en peso de la composición, o aproximadamente el 20 % en peso de la composición, o aproximadamente el 21 % en peso de la composición, o aproximadamente el 22 % en peso de la composición, o aproximadamente el 23 % en peso de la composición, o aproximadamente el 24 % en peso de la composición, o aproximadamente el 25 % en peso de la composición, o aproximadamente el 26 % en peso de la composición, o aproximadamente el 27 % en peso de la composición, o aproximadamente el 28 % en peso de la composición, o aproximadamente el 29 % en peso de la composición, o aproximadamente el 30 % en peso de la composición, o aproximadamente el 31 % en peso de la composición, o aproximadamente el 32 % en peso de la composición, o aproximadamente el 33 % en peso de la composición, o aproximadamente el 34 % en peso de la composición, o aproximadamente el 35 % en peso de la Composición, o aproximadamente el 36 % en peso de la composición, o aproximadamente el 37 % en peso de la composición, o aproximadamente el 38 % en peso de la composición, o aproximadamente el % en peso de la composición, o aproximadamente el 40 % en peso de la composición, o aproximadamente el 45 % en peso de la composición, o aproximadamente el 50 % en peso de la composición. En otras realizaciones, la cantidad de API de degarelix en las composiciones de la invención puede variar desde cualquier décima porcentual hasta cualquier otra décima porcentual dentro del rango de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 % en peso.

[0092] En algunos aspectos, la cantidad de API de degarelix en una composición de la invención se refiere a la cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable de degarelix, como acetato de degarelix u otra sal, en la composición. En algunos aspectos, la cantidad de API de degarelix en una composición de la invención se refiere a la cantidad de equivalente de base libre de degarelix en la composición (que también puede denominarse simplemente cantidad de degarelix en la composición). A modo de ejemplo, la determinación de la dosis de API de degarelix que se administrará a un sujeto puede calcularse en función de la cantidad de equivalente de base libre de degarelix en la composición, en lugar de la cantidad

de sal de degarelix, para tener en cuenta las diferencias de pureza, agua o contenido de ácido acético (p. ej., en el caso del acetato de degarelix) entre varios lotes de API. El cálculo del equivalente de base libre de degarelix en una composición es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, el porcentaje (en peso) de degarelix como base libre en una composición donde el ingrediente activo de degarelix es acetato de degarelix se puede calcular con una fórmula simple como: $100 - (\% \text{ en peso de contenido de agua del fármaco} - \% \text{ en peso de contenido de ácido acético del fármaco}) * \text{pureza de degarelix por ensayo (base libre anhidra/ácida)} * \% \text{ en peso de acetato de degarelix en la composición}$. El equivalente de base libre también puede obtenerse de la Monografía de la USP de un fármaco.

[0093] En un aspecto, la cantidad de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (degarelix API) en una composición de la invención es de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix API en la composición farmacéutica es de aproximadamente 31 % en peso a aproximadamente 34 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix API en la composición farmacéutica es de aproximadamente 31 % en peso a aproximadamente 33 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix API en la composición farmacéutica es de aproximadamente 31 % en peso a aproximadamente 32 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de degarelix API en la composición farmacéutica es de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 23 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 20 % en peso y aproximadamente el 22 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 21 % en peso y aproximadamente el 23 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 21 % en peso y aproximadamente el 22 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En algunos aspectos, cuando se calcula la dosis objetivo que se administrará a un sujeto basándose en el equivalente de base libre de degarelix en la composición, el porcentaje en peso de disolvente y, si se incluye, el porcentaje en peso de aditivo puede modificarse en consecuencia.

Disolventes

[0094] Se puede emplear cualquier disolvente adecuado miscible en agua, siempre que sea miscible o dispersable en un medio acuoso o fluido corporal. Se describen ejemplos de disolventes adecuados, *por ejemplo*, en el Manual Aldrich de Productos Químicos Finos y Equipos de Laboratorio, Milwaukee, Wisconsin (2000); y en las patentes estadounidenses Nos. 5.324.519; 4.938.763; 5.702.716; 5.744.153; y 5.990.194. En diversos aspectos, el disolvente puede propagarse en el fluido corporal, de modo que la composición fluida se coagula o solidifica. Los disolventes y codisolventes que pueden utilizarse en las composiciones descritas son preferiblemente disolventes biocompatibles y no tóxicos, que pueden ser hidrófilos o hidrófobos, o una combinación de ambos, según el perfil de liberación deseado y la solubilidad del API de degarelix en la composición. En un aspecto, el disolvente o codisolvente es un disolvente orgánico. En otro aspecto, el disolvente o codisolvente es un disolvente aprótico polar.

[0095] Los disolventes y codisolventes adecuados pueden comprender uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en amidas, ácidos, alcoholes, ésteres de ácidos monobásicos, alcoholes de éter, sulfóxidos, lactonas, alcoholes polihidroxílicos, ésteres de alcoholes polihidroxílicos, cetonas y éteres. A modo de ejemplo no limitativo, los disolventes o codisolventes pueden comprender al menos uno de N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), acetona, benzoato de bencilo (BnBzO), hidroxiestearato de polietilenglicol 15, acetato de etilo, glicofurol, N-hidroxietil-2-pirrolidona, polietilenglicol (PEG), alcohol bencílico (BzOH), carbonato de propileno (PC), propilenglicol, 2-pirrolidona, α -tocoferol, triacetina, citrato de tributilo, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, citrato de trietilo, ésteres de los mismos y combinaciones de los mismos.

[0096] En algunos aspectos de la invención, se selecciona un disolvente adecuado entre N-metil-2-pirrolidona (NMP) y/o dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos aspectos de la invención, un codisolvente adecuado incluye alcohol bencílico (BzOH).

[0097] También se divulga en este documento que el degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable se disuelve preferentemente de manera sustancial o total en el disolvente o sistema de disolvente biocompatible.

[0098] El disolvente biocompatible, o la combinación o mezcla de disolventes y/o codisolventes utilizados en una composición de la invención, generalmente comprenderá

entre aproximadamente el 50 % en peso y aproximadamente el 99 % en peso de la formulación final, o entre aproximadamente el 30 % en peso y aproximadamente el 69 % en peso de la formulación final, o entre aproximadamente el 40 % en peso y aproximadamente el 59 % en peso de la formulación final. Como alternativa, el disolvente o la combinación o mezcla de disolventes y/o codisolventes puede variar desde cualquier porcentaje en peso de la formulación hasta cualquier otro porcentaje en peso de la formulación entre aproximadamente el 50 % en peso y aproximadamente el 99 % en peso. Si la formulación incluye el codisolvente y/o aditivo opcional, aunque la proporción de disolvente a API de degarelix puede ser la misma, el porcentaje en peso de cada uno en la formulación final puede verse alterado debido a la presencia del codisolvente y/o aditivo.

Aditivos

[0099] Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden incluir diversos aditivos (también denominados "excipientes") para mejorar la estabilidad, la inyectabilidad y otras propiedades de la composición, como la reducción del dolor o la inflamación tras la inyección. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más de los siguientes: antioxidantes, agentes quelantes, surfactantes, codisolventes (también mencionados anteriormente), estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y solubilizantes.

[00100] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más solubilizantes para aumentar la solubilidad de uno o más componentes adicionales de la composición. Los solubilizantes útiles en las composiciones descritas incluyen cualquier solubilizante útil para inyección parenteral, e incluyen, entre otros, surfactantes que reducen la tensión superficial entre dos líquidos, entre un gas y un líquido, o entre un líquido y un sólido, y otros solubilizantes. Los ejemplos de solubilizadores y/o surfactantes adecuados para usar en la invención incluyen, pero no se limitan a, polisorbato 20, polisorbato 80, Poloxamer 188, trioleato de sorbitán, lecitina (*por ejemplo*, soja o huevo), vitamina E TPGS, ésteres o éteres a base de azúcar (*por ejemplo*, ésteres de ácidos de azúcar de alcoholes grasos o ésteres de alcohol de azúcar de ácidos grasos, incluidos, pero no limitados a, cocoato de sacarosa, estearato de sacarosa, laurato de sacarosa, etc.), potenciadores de la solubilidad a base de aminoácidos (*por ejemplo*, prolina, arginina, DL-metionina), potenciadores de la solubilidad a base de proteínas (*por ejemplo*, hidrofobinas) y otros.

[00101] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más antioxidantes para inhibir la oxidación del API y mejorar la estabilidad de la formulación. Entre los antioxidantes adecuados para su uso en la invención se incluyen, entre otros, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido ascórbico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), mercaptoetanol, metabisulfito de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxiquinona, butilhidroxianisol, hidroxycumarina, butilhidroxitolueno, cefalma, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, propilhidroxibenzoato, trihidroxibutirofenona, dimetilfenol, dibutilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina.

[00102] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes complejantes para inhibir la oxidación y/o degradación del API y mejorar la estabilidad de la formulación. Los ejemplos de agentes complejantes adecuados para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sales de metales divalentes (ZnCl_2 , MgCl_2 , CaCl_2), ácido nitrilotriacético, ácido n-hidroxietilendiaminotriacético (HEDTA), ácido etilenglicol-bis(β -aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), así como varios ácidos orgánicos simples, tales como ácido policarboxílico (ácido cítrico), ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido pamoico y ácido palmítico.

[00103] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más aditivos modificadores de la liberación.

[00104] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes estabilizantes para prevenir la degradación (física o química) del fármaco, mejorar la estabilidad de la formulación y prolongar su vida útil. Algunos ejemplos incluyen, entre otros: surfactantes (p. ej., polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámero 188), agentes complejantes ((p. ej. sales metálicas divalentes), aditivos ácidos (p. ej., ácido acético (AcOH), ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico (HCl), ácido pamoico, ácido palmítico) y alcoholes (p. ej., alcohol bencílico).

[00105] Por ejemplo, en algunas realizaciones, se incluye opcionalmente un aditivo ácido en una composición farmacéutica de la invención como excipiente adicional (es decir, además del API de degarelix y el disolvente o codisolvente). El aditivo ácido como excipiente proporciona ácido adicional a las composiciones de la invención, además de cualquier ácido proporcionado por la sal farmacéutica del propio API (p. ej., el contenido

de ácido en el principio activo acetato de degarelix). Dicho excipiente ácido puede mejorar la estabilidad de la formulación y prolongar su vida útil, por ejemplo, reduciendo el nivel de impurezas que se desarrollan en la formulación con el tiempo previo a su uso o disminuyendo la agregación del API de degarelix con el tiempo previo a su uso. Los aditivos ácidos pueden incluir, entre otros, ácido acético (AcOH), ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico (HCl), ácido pamoico, ácido palmítico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido trifluoroetanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, yoduro de hidrógeno y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el aditivo ácido es ácido acético, ácido cítrico y/o ácido succínico.

[00106] En algunos aspectos, la concentración del aditivo ácido como excipiente en las composiciones descritas puede variar y puede oscilar entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 % en peso de la composición, incluyendo cualquier incremento del 0,1 % dentro del rango de aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 % en peso. En un aspecto, la concentración del aditivo ácido como excipiente en las composiciones descritas varía entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 9 % en peso; o entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 8 % en peso; o entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 7 % en peso; o entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 6 % en peso; o entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 5 % en peso; o entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 4 % en peso; o entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 3 % en peso; o entre aproximadamente el 0,1 % en peso y aproximadamente el 2 % en peso. o de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 2 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 9 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 8 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 7 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 6 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 5 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 4 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 3 % en peso; o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 2 % en peso; o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso; o de aproximadamente 1

% en peso a aproximadamente 10 % en peso; o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 9 % en peso; o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 8 % en peso o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 7 % en peso o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 6 % en peso; o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 5 % en peso; o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 4 % en peso; o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 3 % en peso; o de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 2 % en peso.

[00107] En algunos aspectos, la cantidad del aditivo ácido como excipiente en las composiciones descritas puede expresarse como la relación molar entre el API de degarelix (sustancia activa antes de su adición a la formulación) y el aditivo ácido. En algunos aspectos, la relación molar entre el API de degarelix (calculado como base libre) y el aditivo ácido en la formulación es de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:6. En otro aspecto, la relación molar entre el API de degarelix (calculado como base libre) y la cantidad total de ácido en la formulación (aportada por la forma salina del API de degarelix y el aditivo ácido, si lo hubiera), es de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8 o 1:9.

[00108] En algunos aspectos, la cantidad de ácido en la composición de la invención puede expresarse alternativamente como la cantidad total de ácido aportado por todos los componentes de la formulación, *es decir*, de la sal del API de degarelix y cualquier aditivo ácido como excipiente. En algunos aspectos, la cantidad total de ácido en la composición (como % en peso de la composición) varía de aproximadamente el 1 % al 10 %; o de aproximadamente el 1,5 % al 10 %; o de aproximadamente el 2,0 % al 10 %; o de aproximadamente el 2,5 % al 10 %; o de aproximadamente el 3,0 % al 10 %; o de aproximadamente el 3,5 % al 10 %; o de aproximadamente el 4,0 % al 10 %; o de aproximadamente el 4,5 % al 10 %; o de aproximadamente el 5,0 % al 10 %; o de aproximadamente el 5,5 % al 10 %; o de aproximadamente el 6,0 % al 10 %. o de aproximadamente 6,5% a aproximadamente 10%; o de aproximadamente 7,0% a aproximadamente 10%; o de aproximadamente 7,5% a aproximadamente 10%; o de aproximadamente 8,0% a aproximadamente 10%; o de aproximadamente 8,5% a aproximadamente 10%; o de aproximadamente 9,0% a aproximadamente 10%; o de aproximadamente 9,5% a aproximadamente 10%, o de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 7,0%, o de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 6,0%, o de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 5,0%, o de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 4,0%, o de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 3,0%, o de

aproximadamente 1,0% a aproximadamente 2,0%, o en cualquier incremento de 0,1% entre 1% y 10%.

[00109] En algunos aspectos, la cantidad de ácido en la sustancia farmacológica degarelix (el API de degarelix en sí, no como excipiente) antes de la adición a la composición o formulación varía de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, de 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 3,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 4,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 5,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 6 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 6,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 7 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 7,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 8 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 8,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 9 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 9,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso.

[00110] En otros aspectos, la composición comprende además un aditivo (excipiente) que es un alcohol, que puede actuar como codisolvente y que también puede proporcionar propiedades adicionales a la composición, incluyendo, entre otras, una mejor estabilidad de la formulación, una mejor inyectabilidad y/o una disminución del dolor, la inflamación o la irritación tras la inyección. En un aspecto, las formulaciones de la invención contienen opcionalmente alcohol bencílico como aditivo/excipiente. En algunos aspectos, la concentración del aditivo alcohólico como excipiente en las composiciones descritas puede variar y puede oscilar entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 30 % en peso de la composición, incluyendo cualquier incremento del 1 % dentro del rango de entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 30 % en peso de la composición. En un aspecto, la concentración del aditivo alcohólico como excipiente en las composiciones descritas varía entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 30 % en peso; o entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 30 % en peso; o entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 30 % en peso. o de aproximadamente 11 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 12 % en peso a aproximadamente

30 % en peso; o de aproximadamente 13 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 14 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 16 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 17 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 18 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 19 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 21 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 22 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 23 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 24 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 26 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 27 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 28 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o de aproximadamente 29 % en peso a aproximadamente 30 % en peso.

Composiciones

[00111] En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas inyectables de acción prolongada que comprenden degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un disolvente biocompatible y, opcionalmente, uno o más aditivos. Todas estas composiciones se contemplan para su administración a un sujeto para tratar una enfermedad o afección para la que la administración de un agonista o antagonista de la GnRH puede ser útil. En diversos aspectos, las composiciones de la invención se contemplan para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata, incluido el cáncer de próstata avanzado; para el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC); para el tratamiento del cáncer de mama premenopáusico o perimenopáusico; o para el tratamiento de otras afecciones, incluida, entre otras, la endometriosis. Además, estas composiciones se contemplan para su administración a un sujeto para reducir los niveles de hormona luteinizante (LH) en un sujeto; en hombres, para reducir los niveles séricos de testosterona; y en mujeres, para reducir los niveles séricos de estrógeno.

[00112] Dependiendo de los demás componentes de la composición, el degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones descritas, puede formar una mezcla monofásica (p. ej., una solución) o una mezcla bifásica (p. ej., una suspensión o

una dispersión) dentro de la composición. Por consiguiente, las composiciones de liberación prolongada que comprenden degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención, pueden ser, apropiadamente, una "solución", una "dispersión" o una "suspensión" del degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el disolvente biocompatible. Preferiblemente, el degarelix o su sal farmacéuticamente aceptable está en solución en el disolvente biocompatible y, por lo tanto, es monofásico. Más preferiblemente, el API de degarelix es una solución estable y permanece en solución en el disolvente biocompatible, por lo que no se requiere reconstitución ni mezcla para mantener la estabilidad de la solución.

[00113] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende entre aproximadamente un 20 % en peso y aproximadamente un 40 % en peso de acetato de degarelix o citrato de degarelix; y entre aproximadamente un 60 % en peso y aproximadamente un 80 % en peso de N-metil-2-pirrolidona (NMP) o dimetilsulfóxido (DMSO).

[00114] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende entre aproximadamente un 25 % en peso y aproximadamente un 45 % en peso de acetato de degarelix o citrato de degarelix y entre aproximadamente un 55 % en peso y aproximadamente un 75 % en peso de NMP o DMSO.

[00115] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el API de degarelix en una cantidad de entre aproximadamente el 20 % en peso y aproximadamente el 45 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el API de degarelix en una cantidad de entre aproximadamente el 20 % en peso y aproximadamente el 40 % en peso de equivalente de base libre de degarelix, o de entre aproximadamente el 20 % en peso y aproximadamente el 35 % en peso de equivalente de base libre de degarelix, o de entre aproximadamente el 20 % en peso y aproximadamente el 34 % en peso de equivalente de base libre de degarelix, o de entre aproximadamente el 20 % en peso y aproximadamente el 33 % en peso de equivalente de base libre de degarelix, o de entre aproximadamente el 20 % en peso y aproximadamente el 32 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el API de degarelix en una cantidad de entre aproximadamente el 30 % en peso y aproximadamente el 35 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de

degarelix en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 31 % en peso y aproximadamente el 34 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 31 % en peso y aproximadamente el 33 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 31 % en peso y aproximadamente el 32 % en peso de equivalente de base libre de degarelix.

[00116] En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica es de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 23 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica es de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 22 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica es de aproximadamente 21 % en peso a aproximadamente 23 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En un aspecto, la cantidad de API de degarelix en la composición farmacéutica es de aproximadamente 21 % en peso a aproximadamente 22 % en peso de equivalente de base libre de degarelix. En algunos aspectos, cuando se calcula una dosis objetivo para administrar a un sujeto con base en el equivalente de base libre de degarelix en la composición, el porcentaje en peso de solvente, y el porcentaje en peso de aditivo, si se incluye, puede modificarse en consecuencia.

[00117] En algunas realizaciones, como se describió con más detalle anteriormente, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye además un aditivo ácido como excipiente. En un aspecto, la composición comprende además de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 10,0 % en peso de un aditivo ácido, o de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 6,0 % en peso de un aditivo ácido, o de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 5,0 % en peso de un aditivo ácido, o de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 4,0 % en peso de un aditivo ácido, o de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 3,0 % en peso de un aditivo ácido, o de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 2,0 % en peso de un aditivo ácido. En un aspecto, el ácido es ácido acético, ácido cítrico o ácido succínico.

[00118] En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye además alcohol bencílico como excipiente adicional. En un aspecto, la composición comprende además entre aproximadamente el 5,0 % en peso y aproximadamente el 30 % en peso de alcohol bencílico (BnOH).

[00119] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix y aproximadamente 65 % en peso de N-metil-2-pirrolidona (NMP).

[00120] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix y aproximadamente 65 % en peso de DMSO.

[00121] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 20-40 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 55-70 % en peso de NMP; y aproximadamente 5-10 % en peso de alcohol bencílico (BnOH).

[00122] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de citrato de degarelix y aproximadamente 65 % en peso de NMP.

[00123] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 62 a 64 % en peso de NMP; y aproximadamente 1 a 5 % en peso de AcOH.

[00124] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 62 a 64 % en peso de NMP; y 1 a 3 % en peso de AcOH.

[00125] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 35 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 62,8 % en peso de NMP; y aproximadamente 2,2 % en peso de AcOH.

[00126] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 50 a 60 % en peso de NMP; y aproximadamente 16 a 26 % en peso de BnOH.

[00127] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 54 a 58 % en peso de NMP; y aproximadamente 18 a 22 % en peso de BnOH.

[00128] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix;

aproximadamente 56 % en peso de NMP; y aproximadamente 20 % en peso de BnOH.

[00129] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 66 a 75 % en peso de NMP; y aproximadamente 1 a 10 % en peso de AcOH.

[00130] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 70 a 75 % en peso de NMP; y aproximadamente 1 a 6 % en peso de AcOH.

[00131] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 24 % en peso de acetato de degarelix; aproximadamente 73,3 % en peso de NMP; y aproximadamente 1,7 % en peso de AcOH.

Métodos de tratamiento, usos y administración

[00132] Los métodos de esta divulgación se utilizan en el tratamiento de enfermedades o afecciones, incluido el cáncer de próstata, incluido el cáncer de próstata avanzado. Además, los métodos de esta divulgación se utilizan para reducir los niveles séricos de testosterona por debajo de un nivel de castración de al menos 50 ng/dl, o por debajo de 20 ng/dl o por debajo de 10 ng/dl.

[00133] Además, los métodos de esta divulgación se utilizan para suprimir la función ovárica en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. En un aspecto, el cáncer de mama con receptores hormonales positivos es premenopáusico. En un aspecto, el cáncer de mama con receptores hormonales positivos es perimenopáusico. En un aspecto, el cáncer de mama con receptores hormonales positivos es receptor de estrógeno (RE) positivo. En un aspecto, las composiciones descritas en este documento suprimen la producción de estradiol (E2) a un nivel inferior a aproximadamente 20 pg/ml, inferior a aproximadamente 15 pg/ml, inferior a aproximadamente 10 pg/ml, inferior a aproximadamente 5 pg/ml, inferior a aproximadamente 4 pg/ml, inferior a aproximadamente 3 pg/ml o inferior a aproximadamente 2 pg/ml. En un aspecto preferido, la producción de E2 se reduce a aproximadamente 2,7 pg/ml. En otro aspecto, las composiciones descritas en este documento suprimen la hormona folículo estimulante (FSH) del sujeto con cáncer de mama a un nivel inferior a aproximadamente 40 UI/L. En otro aspecto, las composiciones

descritas en este documento suprimen la hormona luteinizante (LH) del sujeto con cáncer de mama a un nivel inferior a aproximadamente 4 UI/L.

[00134] Además, los métodos de esta divulgación se utilizan en el tratamiento de la endometriosis.

[00135] Los métodos de esta divulgación se utilizan en el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC). La PPC se define por el desarrollo sexual temprano impulsado por la producción y liberación de gonadotropinas y/o esteroides sexuales de fuentes endógenas normales, como el hipotálamo o la hipófisis. Las aberraciones en los niveles de concentración de gonadotropinas y/o hormonas sexuales en niños con PPC pueden deberse a diversas causas, como, entre otras, lesiones físicas, infecciones, enfermedades genéticas o tumores asociados. La PPC causada por una patología genética o indeterminada se clasifica como Ser de naturaleza idiopática, mientras que la PPC causada por un tumor o lesión del sistema nervioso central (SNC) se clasifica como de naturaleza orgánica. La PPC se acompaña de edad ósea avanzada, velocidad de crecimiento acelerada y activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. En un aspecto, las composiciones descritas en este documento reducen la concentración sérica de LH en sangre de la PPC en un sujeto a niveles prepuberales de <4 UI/L.

[00136] Los métodos comprenden la administración subcutánea o intramuscular de una composición inyectable de acción prolongada descrita a un sujeto/paciente con cáncer de próstata, cáncer de próstata avanzado, CPP, cáncer de mama premenopáusico, cáncer de mama posmenopáusico, así como a aquellos sujetos con niveles séricos reducidos de testosterona y/o LH . Tras la inyección de la composición farmacéutica en el cuerpo y su contacto con un fluido corporal, el disolvente se disipa y se produce la autoagregación o gelificación de degarelix, formando un depósito o reservorio de fármaco. El depósito resultante liberará degarelix o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período prolongado deseado. En diversas realizaciones, el degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se libera en un sujeto/paciente, por ejemplo, durante un periodo de al menos aproximadamente 30 días o más, al menos aproximadamente 60 días o más, al menos aproximadamente 90 días o más, al menos aproximadamente 120 días o más, al menos aproximadamente 150 días o más, o al menos 180 días o más . En otras realizaciones, el degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se libera en un sujeto/paciente, por ejemplo, durante un periodo de al menos aproximadamente un mes o más, al menos aproximadamente dos meses o más, al menos aproximadamente tres meses o

más, al menos aproximadamente cuatro meses o más, al menos aproximadamente cinco meses o más, o al menos aproximadamente seis meses o más.

[00137] La composición de acción prolongada puede administrarse al paciente/sujeto aproximadamente cada 30 días, aproximadamente cada 60 días, aproximadamente cada 90 días, aproximadamente cada 120 días, aproximadamente cada 150 días o aproximadamente cada 180 días. En otro aspecto, la composición de acción prolongada puede administrarse al paciente/sujeto aproximadamente cada 1 mes, aproximadamente cada 2 meses, aproximadamente cada 3 meses, aproximadamente cada 4 meses, aproximadamente cada 5 meses o aproximadamente cada 6 meses. En un aspecto preferido, la composición se administra aproximadamente cada 3 meses. Según la presente invención, para mayor claridad, un "mes" puede tener entre 28 y 31 días.

[00138] La cantidad de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sea eficaz para el tratamiento o la reducción de las enfermedades o afecciones mencionadas dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección o síntoma. Opcionalmente, se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para identificar los rangos de dosificación óptimos. La cantidad de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada dependerá, por supuesto, entre otros factores, del sujeto a tratar, su edad y peso, la gravedad de la afección, la vía de administración y el criterio del médico prescriptor.

[00139] La cantidad de dosis de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar el cáncer de próstata y/o el cáncer de próstata avanzado, en la composición se administra en una cantidad de dosis de aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg,

aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 400, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 490 mg o aproximadamente 500 mg. En un aspecto, una dosis única puede administrarse en una sola inyección. En otro aspecto, una dosis única puede administrarse en más de una inyección.

[00140] En un aspecto, las composiciones descritas se deben administrar a un sujeto/paciente una vez en un período de dosificación con duraciones variables entre dosis (p. ej., un mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses). En un aspecto, las composiciones descritas se deben administrar a un sujeto/paciente en una dosis de carga inicial seguida de una o más dosis de mantenimiento de las composiciones descritas. La dosificación puede proporcionarse sola o en combinación con otros fármacos y puede continuar mientras sea necesario para el tratamiento eficaz de la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, las composiciones descritas se formulan para proporcionar dosis entre aproximadamente 40 mg y aproximadamente 500 mg. En estas realizaciones, la composición se administra en un volumen total, o por volumen de inyección, que no exceda los 2,5 ml ni los 2 ml. En algunas realizaciones, el volumen de inyección es de aproximadamente 2,5 ml o menos, aproximadamente 2,4 ml o menos, aproximadamente 2,3 ml o menos, aproximadamente 2,2 ml o menos, aproximadamente 2,1 ml o menos, aproximadamente 2,0 ml o menos, aproximadamente 1,9 ml o menos, aproximadamente 1,8 ml o menos, aproximadamente 1,7 ml o menos, aproximadamente 1,6 ml o menos, aproximadamente 1,5 ml o menos, aproximadamente 1,4 ml o menos, aproximadamente 1,3 ml o menos, aproximadamente 1,2 ml o menos, aproximadamente 1,1 ml o menos, aproximadamente 1 ml o menos, aproximadamente 0,75 ml o menos, aproximadamente 0,5 ml o menos, o aproximadamente 0,375 ml o menos. En algunas realizaciones, el volumen de inyección es de aproximadamente 0,375 ml, aproximadamente 0,5 ml, aproximadamente 0,75 ml, aproximadamente 1 ml, aproximadamente 1,5 ml, o aproximadamente 1,75 ml, o

aproximadamente 2 ml, aproximadamente 2,2 ml o aproximadamente 2,5 ml.

[00141] En algunas realizaciones, la composición se esteriliza terminalmente, por ejemplo, mediante haz de electrones, radiación gamma o rayos X. En otro aspecto, la composición se esteriliza por filtración.

[00142] En algunas realizaciones, la composición de acción prolongada se administra como monoterapia a los pacientes. Los métodos terapéuticos de esta realización pueden reducir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad y/o afección descrita en el presente documento. En otras realizaciones, la composición de acción prolongada puede administrarse como una terapia combinada, como con quimioterapéuticos, radioterapia, cirugía, terapias endocrinas como moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM; como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, ospemifeno y bazedoxifeno), degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD; como fulvestrant), inhibidores de la aromatasas (IA; como anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano y fadrozol); inhibidores de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR); como temsirolimus, sirolimus, everolimus y ridaforolimus); Inhibidores de las fosfatidilinositol 3-quinasas (PI-3 quinasa o PI3K; como alpelisib, idelalisib y buparlisib); inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (inhibidores de CDK4/6; como abemaciclib, palbociclib y ribociclib); agonistas de LHRH (como leuprolida, gonadorelina, goserelina, histrelina, nafarelina, buserelina y triptorelina y sus sales farmacéuticamente aceptables), inmunoterapia y terapia génica.

[00143] La composición de acción prolongada descrita puede presentarse como parte de un sistema de administración que comprende un sistema de jeringa, donde la composición o formulación se encuentra dentro de una jeringa. En algunas realizaciones, la jeringa es un sistema de jeringa precargada que contiene la composición descrita en una dosis única o en dosis múltiples. La jeringa puede contener una dosis única o múltiples dosis de una composición/formulación de la invención. En un aspecto del sistema de jeringa precargada, la jeringa es una jeringa mezcladora (p. ej., una jeringa que proporciona un mecanismo para mezclar la formulación que contiene, según sea necesario). En un aspecto, la jeringa precargada es una jeringa de una sola cámara, donde la composición contenida es estable, monofásica o sustancialmente monofásica, que no requiere mezcla previa a la inyección. En un aspecto, el sistema de jeringa es un autoinyector. En un aspecto, el sistema de jeringa es un autoinyector reutilizable, que puede estar provisto de cartuchos de un solo uso que contienen una dosis única de una composición de la invención. En un aspecto, el sistema de jeringa puede denominarse contenedor. Un recipiente también puede ser una jeringa y un

vial que contiene una dosis única o dosis múltiples de una composición farmacéutica de la invención, donde el contenido del vial se puede extraer hacia la jeringa para su inyección.

[00144] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse a un paciente mediante inyección con un sistema de jeringa, incluido el sistema de jeringa descrito en el presente documento. En algunos aspectos, la composición se inyecta por vía subcutánea, aunque se contemplan otras vías parenterales, como la inyección intramuscular.

[00145] La composición puede administrarse mediante inyección manual a través de una jeringa con, por ejemplo, una aguja de calibre 18 a 32, una aguja de calibre 22 a 25, una aguja de calibre 18 a 24, o una aguja de calibre 18 a 22, o una aguja de calibre 18 a 20, o puede administrarse mediante inyección utilizando un autoinyector.

[00146] También se contempla en este documento un kit que comprende un sistema de jeringa precargada divulgado en este documento.

[00147] Los siguientes resultados experimentales se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

[00148] Los siguientes ejemplos describen métodos para preparar y evaluar composiciones de liberación prolongada que contienen acetato de degarelix (DgA), ingrediente farmacéutico activo (API), u otras formas de degarelix donde los contraiones se forman con otros ácidos, como ácidos policarboxílicos (ácido cítrico), ácidos fuertes (ácido metanosulfónico) y ácidos hidrófobos (ácido pamoico, ácido palmítico). Los siguientes ejemplos describen la preparación y el uso únicamente de la forma citrato de degarelix.

Ejemplo 1:

1. Evaluación preliminar de la solubilidad de la sustancia activa DgA (DS) en diversos disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y miscibles en agua:

[00149] Se evaluaron diversos solventes orgánicos para determinar la solubilidad máxima de DgA-DS. Los solventes orgánicos no acuosos miscibles en agua, farmacéuticamente aceptables, como la N-metil-2-pirrolidona (NMP), el dimetilsulfóxido (DMSO) y la N, N-dimetilacetamida (DMA), han mostrado una capacidad de solubilidad

superior (al menos 35-40 % p/p) de degarelix que los solventes acuosos. El NMP y el DMSO pueden disolver mayores cantidades de DgA sin inducir la autoagregación, como se observa en solventes acuosos. Otros solventes probados incluyen alcohol bencílico, PEG 300, carbonato de propileno, triacetina, citrato de trietilo, acetato de etilo y benzoato de bencilo. En la mayoría de estos solventes, el fármaco es insoluble o tiene límites de solubilidad mucho menores que el NMP, el DMSO o el DMA.

2. Preparación de citrato de degarelix (DgC)-DS

[00150] El DgC-DS se formó disolviendo el degarelix como acetato de degarelix (adquirido al proveedor) en agua (concentración de ~40 mg/mL) y añadiendo gota a gota la solución acuosa de ácido cítrico (1 M). La proporción molar de la base libre de degarelix y el ácido cítrico en la solución se varió según se deseara. La solución resultante se mezcló durante 10-15 minutos y se colocó en un congelador a -80 °C. El contenido se liofilizó para eliminar el agua (la liofilización puede eliminar parte del ácido acético formado por intercambio iónico). El polvo seco se redisolvió en agua y se liofilizó de nuevo. La pureza del polvo liofilizado de citrato de degarelix se analizó mediante HPLC. Consulte las descripciones del principio activo de citrato de degarelix en la Tabla 1.

Tabla 1 Descripción de los polvos de sustancia activa de citrato de degarelix (DgC)

Muestra	Descripción
DgC-DS (1:2.4)	El polvo obtenido después de la liofilización de la solución acuosa que contiene 1 mol de degarelix y 2,4 moles de ácido cítrico anhidro.

3. Preparación de soluciones a granel y jeringas precargadas de formulaciones de Dg-DS o Dg-DS/disolvente orgánico

[00151] *Solución a granel:* Para producir la solución a granel de fármaco/disolvente que comprende el principio activo (DgA o DgC), se combinó la cantidad deseada de DgA-DS o DgC-DS con el disolvente NMP o DMSO, o una combinación de disolventes con o sin codisolvente u otros aditivos, en las cantidades indicadas (véanse los experimentos individuales a continuación). El principio activo y el disolvente se combinaron en un vial o

frasco de vidrio y se inundaron/cubrieron con nitrógeno. Los frascos se mezclaron utilizando un molino de frascos, un Turbula o un agitador a temperatura ambiente hasta obtener una mezcla homogénea. El DgA o el DgC son muy solubles en NMP o DMSO y pueden cargar concentraciones más altas (al menos un 40 % p/p).

[00152] *Llenado de jeringas:* Tras disolver el API en el disolvente orgánico, la formulación líquida se llenó manualmente en jeringas y se tapó con un tapón. Los cuerpos de las jeringas seleccionadas para el llenado están hechos de polipropileno o copolímero de olefina cíclica (COC). Las jeringas llenas se envasaron en bolsas de aluminio etiquetadas con un paquete desecante y las bolsas se sellaron. Tras llenar las jeringas con las formulaciones, estas se almacenaron refrigeradas (*p. ej.*, 2-8 °C) o en condiciones aceleradas (≥ 25 °C; véanse los experimentos individuales). Las jeringas pueden irradiarse mediante haz de electrones o radiación gamma (véase el experimento individual) para su esterilización terminal.

4. Cribado de gelificación *in situ*

[00153] Soluciones de DgA-DS en agua (40 mg/mL), DgA-DS en NMP (~35% p/p) o DgA-DS en DMSO (~34% p/p) se inyectaron en agua desionizada y solución salina tamponada con fosfato (PBS). Cuando se inyectaron soluciones de DgA en PBS (~50 mg de DgA inyectados en 10-15 mL), se observó agregación y gelificación inmediata del péptido; sin embargo, no se observó un efecto de agregación y gelificación tan rápido cuando se inyectó una cantidad similar de soluciones de DgA en agua desionizada. El líquido en el vial después de la inyección se volvió ligeramente turbio inmediatamente y finalmente se convirtió en un gel translúcido durante la noche. La formulación basada en NMP o DMSO mostró efectos de agregación del fármaco similares cuando se inyectó en PBS a los observados con la solución de DgA de base acuosa.

5. Gelificación *in situ* vs. volumen de inyección

[00154] Se inyectó una solución de DgA-DS en DMSO (~35 % p/p) en 2,5 mL de PBS (pH 7,4, 37 °C) a diferentes volúmenes de inyección (10 µL, 25 µL, 50 µL y 80 µL) para observar la agregación/gelificación con volúmenes de inyección menores. Independientemente del volumen de inyección, se observó agregación en todos los niveles.

El grado de gelificación (observable por el espesor de la fase de gel translúcida) fue mayor con un mayor volumen de inyección, lo cual se puede atribuir a las mayores cantidades de fármaco.

6. Caracterización por XRD de las soluciones de DgA

[00155] Preparación de la muestra: La muestra se cargó en un portamuestras de 2 x 20 mm con fondo cero utilizando una espátula. Se presionó la muestra hasta que quedara alineada con la parte superior del portamuestras utilizando un portaobjetos.

[00156] Configuración del instrumento XRD: El análisis de la muestra se realizó con un instrumento Rigaku MiniFlex XRD. El tubo de rayos X se ajustó a 40 kV y 15 mA. El detector es D/tex Ultra 2, detector 2D. El filtro es un K β Ni (1.5). El modo de escaneo fue continuo con un eje de escaneo de 2 θ / θ un ancho de paso de 0,02 grados y una velocidad de escaneo de 5 grados/minuto. El rango de escaneo fue de 3° a 45°. La disposición de la óptica fue la siguiente: 5,0 grados para la rendija Soller incidente, 0,625 mm para la rendija de divergencia, 10,0 mm para la rendija limitadora de altura incidente, 8,0 mm para la rendija Soller, 5,0 grados para la rendija Soller receptora y abierta (sin rendija) para la rendija receptora. El análisis se realizó a temperatura ambiente.

[00157] Análisis: El análisis de las muestras se controló mediante el software MiniFlex. Tras el análisis de una secuencia de muestras, los datos se procesaron con un software independiente llamado PDXL2. El acetato de degarelix, al ser un biopolímero, es amorfo y no presenta cristalinidad como polvo de API ni a una concentración de 66 mg/mL en agua. A concentraciones más altas, el péptido forma un gel. El gel no es cristalino. En teoría, el gel presenta picos que indican una estructura de orden superior, atribuida al apilamiento de láminas beta que forman agregados, lo que da lugar a la formación del gel. La adición de sales puede facilitar la gelificación a una concentración menor que sin ellas. No se produce gelificación en presencia de disolvente NMP, ni siquiera en presencia de agua.

7. Análisis de degarelix (ensayo) y compuestos totales relacionados en las formulaciones.

[00158] Se transfirió la formulación o se dispensó el contenido de la jeringa a un matraz volumétrico de 50 mL y se registró el peso. Se diluyó a volumen con la fase móvil A y se

mezcló completamente mediante vórtex. Se realizaron diluciones según fuera necesario: diluir de 2 mL a 20 mL con la fase móvil A (agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) y mezclar completamente mediante vórtex. Se realizó una segunda dilución de 2 mL a 20 mL con la fase móvil A para obtener una muestra de trabajo.

[00159] Análisis HPLC: El análisis HPLC para el ensayo y compuestos relacionados se realiza utilizando una columna Agilent AdvanceBio Peptide de 3,0 x 100 mm, 2,7 µm y una precolumna Agilent AdvanceBio Peptide Map Guard de 3,0 x 5 mm, 2,7 µm a 30 °C con un caudal de 0,75 ml/min. El tiempo de ejecución fue de 15 minutos con una inyección de 10 µL para el ensayo y compuestos relacionados para la formulación de depósito en solución gel. Las fases móviles fueron agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % para la fase móvil A y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 % para la fase móvil B. La detección fue UV y se realizó con un detector de matriz de diodos ajustado a 220 nm. El método utilizó un gradiente. Véase la Tabla 2 a continuación para ver el método de gradiente para un cromatograma de ejemplo.

Tabla 2 Método de gradiente para HPLC

Método de gradiente de HPLC		
Tiempo	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0.0	70	30
2.0	70	30
8.0	64	36
9.0	10	90
11.0	10	90
12.0	70	30
15.0	70	30

8. Recuperación de fármaco a partir de diferentes formulaciones de Degarelix/disolvente orgánico

[00160] Se prepararon jeringas precargadas con formulaciones de degarelix/disolvente orgánico como se describe en la Sección 3. La recuperación de fármacos de diferentes formulaciones se probó utilizando el método HPLC (ver Sección 7) y se detalla en la Tabla 3.

[00161] Tabla 3 Observaciones: Todas las formulaciones mostraron buenas

recuperaciones (90,0-110,0%), indicando la aplicabilidad del método y la estabilidad inicial del API en diferentes sistemas de solventes.

Tabla 3. Pruebas de recuperación de fármacos a partir de jeringas precargadas de formulaciones basadas en disolventes orgánicos.

F#	Composición	Concentración de Degarelix en solución a granel (% p/p)	Concentración de Degarelix en jeringa precargada (% p/p)	Concentración media ($\pm$ DE) de degarelix en jeringa precargada (% p/p)	Recuperación promedio ($\pm$ DE) de Degarelix de la jeringa precargada (ensayo % p/p)	Total de compuestos relacionados (%)
F1	DgA-DS/NMP 35/65	34.6	34.6	35,0 $\pm$ 0,4	101,0 $\pm$ 1,2	0.00
			34.8			
			35.4			
F2	DgA-DSDMSO 35/65	34.2	35.1	35,1 $\pm$ 0,3	102,7 $\pm$ 0,8	0.00
			34.9			
			35.4			
F3	DgA-DS/NMP/BnO H 35/60/5	34.2	35.4	35,0 $\pm$ 0,8	102,2 $\pm$ 1,9	0.00
			35.2			
			34.2			
F4	DgC-DS/NMP 35/65	27.2	29.7	28,6 $\pm$ 1,0	105,2 $\pm$ 3,6	0.00

(“F#” denota “Número de formulación”)

9. Estabilidad de las formulaciones de Degarelix/disolventes orgánicos

[00162] Se prepararon jeringas precargadas con formulaciones de degarelix/disolvente orgánico como se describe en la Sección 3. Las muestras no se sometieron a haz de electrones. La composición de las muestras se muestra en la Tabla 4. Las bolsas de aluminio selladas que contenían las jeringas precargadas se almacenaron en condiciones aceleradas ($25 \pm 2^\circ \text{C}$ durante 6 meses) y se analizaron para el ensayo o la recuperación del fármaco y compuestos relacionados (véase el procedimiento en la Sección 7) en cada extracción (0, 1, 3 y 6 meses). Los resultados de este estudio se presentan en la Figura 1. No se observó degradación del fármaco a los 6 meses, y un ligero aumento en el porcentaje de recuperación con el tiempo podría atribuirse a la pérdida/absorción del disolvente en las jeringas

precargadas en condiciones aceleradas.

Tabla 4 Composición de las formulaciones

F#	Composición (Descripción)	Tipo de muestra
F1	Medicamento acetato de Degarelix (DgA-DS)/NMP 35/65 % p/p	Jeringas precargadas (cilindro de polipropileno, sin haz de electrones); Las jeringas estaban envueltas en una bolsa de aluminio con una bolsa desecante
F2	DgA-DS/DMSO 35/65 % p/p	
F5	DgA-DS/DMSO 40/60 % p/p	

(“F#” denota “Número de formulación”)

[00163] Figura 1. Observaciones: El acetato de degarelix resultó estable en NMP y DMSO (en las concentraciones estudiadas) a 25 °C durante 6 meses (condiciones aceleradas). No se observó un aumento significativo en los compuestos relacionados. A los 6 meses, el total de compuestos relacionados fue inferior al 2 %. El ligero aumento observado en el porcentaje de recuperación para las formulaciones F1, F2 y F5 durante el almacenamiento podría atribuirse a la pérdida de disolvente con el tiempo en condiciones de almacenamiento acelerado debido a las jeringas precargadas o a la absorción del tapón. No se observó gelificación en las formulaciones F1, F2 y F5. La formulación F5 se elaboró a una concentración mayor que la F2, y ambas resultaron estables y no mostraron gelificación. Esto respalda la viabilidad de una concentración mayor, como el 40 % p/p.

10. Viabilidad de la esterilización terminal mediante haz de electrones o irradiación gamma

[00164] Las jeringas precargadas con formulaciones de degarelix/disolvente orgánico se expusieron a radiación de haz de electrones o gamma en diferentes dosis y se probaron las concentraciones o recuperaciones del fármaco para muestras previas y posteriores a la irradiación utilizando HPLC (ver sección 7) y los resultados se presentan en Tabla 5.

Tabla 5 Resultados de los estudios de viabilidad de la irradiación

F#	Composición (% p/p)	Concentración de Degarelix en la muestra pre-irr. (% p/p)	Tipo de irradiación	Dosis administrada (kGy)	Lectura del dosímetro (kGy)	Concentración de Degarelix en la muestra post-irradiación (% p/p)	%Cambio en Conc.
F6	Polvo de DgA-DS	86.4	haz de electrones	25	21.5	87.6	1.4
F1-e25-1	35/65 DgA-DS/NMP	31.4	haz de electrones	25	21.5	30.9	-1.8
F5-e25	40/60 DgA-DS/DMSO	36.2	haz de electrones	25	21.5	35	-3.5
F1-e34	35/65 DgA-DS/NMP	33.7	haz de electrones	34	29.1	33.1	-1.9
F6-e34	40/60 DgA-DS/NMP	40	haz de electrones	34	29.1	37	-7.4
F2-e34	35/65 DgA-DS/DMSO	32.7	haz de electrones	34	29.1	33	0.9
F5-e34	40/60 DgA-DS/DMSO	37.1	haz de electrones	34	29.1	34.5	-7
F3-e34	35/60/5 DgA-DS/NMP/Bn OH	32.6	haz de electrones	34	29.1	31.9	-2.1
F7-e34	35/55/10 DgA-DS/NMP/Bn OH	33.4	haz de electrones	34	29.1	32	-4.1
F1-g22	35/65 DgA-DS/NMP	33.7	gama	18-27	19,9-26,4	32.4	-3.7
F6-g22	40/60 DgA-DS/NMP	40	gama	18-27	19,9-26,4	37.7	-5.7
F2-g22	35/65 DgA-DS/DMSO	32.7	gama	18-27	19,9-26,4	32.2	-1.4
F5-g22	40/60 DgA-DS/DMSO	37.1	gama	18-27	19,9-26,4	37.9	2.2

F#	Composición (% p/p)	Concentración de Degarelix en la muestra pre-irr. (% p/p)	Tipo de irradiación	Dosis administrada (kGy)	Lectura del dosímetro (kGy)	Concentración de Degarelix en la muestra post-irradiación (% p/p)	%Cambio en Conc.
F3-g22	35/60/5 DgA-DS/NMP/Bn OH	32.6	gama	18-27	19,9-26,4	30.5	-6.6
F7-g22	35/55/10 DgA-DS/NMP/Bn OH	33.4	gama	18-27	19,9-26,4	32.9	-1.4
F1-e25-2	35/65 DgA-DS/NMP	35	haz de electrones	25	21.8	34	-2.9
F2-e25-2	35/65 DgA-DS/DMSO	35.1	haz de electrones	25	21.8	33.7	-4.1
F3-e25-2	35/60/5 DgA-DS/NMP/Bn OH	35	haz de electrones	25	21.8	34.3	-2
F4-e25-2	35/65 DgC-DS/NMP	28.6	haz de electrones	25	21.8	28.5	-0.3

(“F#” denota “Número de formulación”)

[00165] *Observaciones Tabla 5:* Estos resultados mostraron que, dependiendo del tipo de irradiación, la dosis de irradiación, la concentración del fármaco, la forma de la sal y el estabilizador, las soluciones de degarelix en un solvente orgánico son factibles para la esterilización terminal por irradiación.

[00166] La formulación F4-e25-2 de citrato de degarelix mostró una mejor estabilidad ante la irradiación con haz de electrones en comparación con la formulación F1-e25-2 de acetato de degarelix.

[00167] En general, el 35% de las muestras de solución de fármacos (F1-e34, F2-e34, F1-g22) mostraron una mejor estabilidad tras la irradiación en comparación con el 40% de las formulaciones de solución de fármacos (F6-e34, 5-e34, F6-g22).

[00168] Se probaron las formulaciones F1-e25, F2-e25, F3-e25 y F4-e25 para determinar el total de compuestos relacionados y no se observó un aumento significativo después de la irradiación de las muestras mediante haz de electrones.

11. Estabilidad de las muestras irradiadas en condiciones de almacenamiento acelerado

[00169] Las jeringas precargadas irradiadas con formulaciones de degarelix/disolvente orgánico se almacenaron en diferentes condiciones de almacenamiento acelerado (25 °C) y se analizaron a los 30 y 120 días mediante el método HPLC (véase la sección 7). Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6 Prueba de estabilidad de almacenamiento acelerado de jeringas irradiadas precargadas con formulaciones de solución de degarelix

Descripción de la muestra/formulación	F#	Tiempo de almacenamiento posterior al haz de electrones (29,1 kGy) a 25 °C			F#	Tiempo de almacenamiento post-gamma (19,9-26,4 kGy) a 25 °C		
		T=0m	T=30d	T=120d		T=0m	T=30d	T=120d
		Concentración del fármaco (% p/p)				Concentración del fármaco (% p/p)		
35/65 Acetato de Degarelix/NMP	F1-e34	33.1	31.6	34.2	F1-g22	32.4	32.0	35.3
40/60 Acetato de Degarelix/NMP	F6-e34	37.0	36.4	N / A	F6-g22	37.7	34.8	N / A
35/65 Acetato de Degarelix/DMSO	F2-e34	33.0	34.6	34.9	F2-g22	32.2	32.5	36.1
40/60 Acetato de Degarelix/DMSO	F5-e34	34.5	35.2	N / A	F5-g22	37.9	33.4	N / A
35/60/5 Acetato de Degarelix/NMP/BA	F3-e34	31.9	31.4	35.8	F3-g22	30.5	31.9	38.5
35/55/10 Acetato de Degarelix/NMP/BA	F7-e34	32.0	31.1	35.6	F7-g22	32.9	33.8	35.4

("F#") denota "Número de formulación")

"NA" indica: No disponible

[00170] *Observaciones Tabla 6:* No se observó una degradación pronunciada del degarelix en las muestras irradiadas durante el período estudiado y un ligero aumento en el porcentaje de recuperación a lo largo del tiempo podría atribuirse a la pérdida o absorción

de solvente en jeringas precargadas en condiciones de almacenamiento aceleradas.

12. *Viscosidad de la formulación*

[00171] Se transfirieron 500 μ L de la formulación a una jeringa Hamilton y se midió su viscosidad con RheoSense. Antes de la medición, se equilibró el instrumento para determinar los parámetros óptimos antes de ejecutar la prueba. Los resultados se presentan en Tabla 7. Las viscosidades de las formulaciones estuvieron en el rango de 100-250 cP.

Tabla 7 Viscosidad de las formulaciones después de la irradiación con haz de electrones de las jeringas precargadas

F#	Composición	Viscosidad media (cP)
F1-e25	DgA-DS/NMP 35/65	185 $\pm$ 4.3
F2-e25	DgA-DSDMSO 35/65	129 $\pm$ 1.0
F3-e25	DgA-DS/NMP/BnOH 35/60/5	217 $\pm$ 2,8
F4-e25	DgC-DS/NMP 35/65	154 $\pm$ 0,8

(“F#” denota “Número de formulación”)

13. *Evaluación no clínica de las formulaciones para la liberación de fármacos*

[00172] Se prepararon jeringas precargadas con formulaciones de degarelix/disolvente orgánico como se describe en la Sección 3. Las muestras no se sometieron a haz de electrones. Las tasas de liberación de Degarelix de estas formulaciones se obtuvieron utilizando un modelo de rata. Se inyectó a ratas macho una única inyección subcutánea de las formulaciones de degarelix/disolvente orgánico. La composición de las formulaciones y los detalles de la dosificación se detallan en la Tabla 8. La Formulación F1 examinó el efecto del disolvente orgánico en comparación con el control (reconstituido en agua); la Formulación F2 examinó el efecto del tipo de disolvente orgánico en la formulación (NMP vs. DMSO); la Formulación F3 examinó el efecto de añadir alcohol bencílico a la formulación; la Formulación F4 examinó el efecto de una forma salina diferente de degarelix (sal de citrato) en la formulación.

[00173] En puntos de tiempo predeterminados, se extrajo sangre de las ratas y se determinaron los niveles plasmáticos de degarelix mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Cada punto de datos se basa en una concentración plasmática promedio de degarelix. Se administraron seis ratas por cada grupo, con muestras de sangre dispersas realizadas para los puntos de tiempo iniciales. FIRMAGON® (degarelix inyectable) se incluyó en el estudio como control. El control se inyectó el día 0 y el día 28 a 15 mg/kg para comprender el estado estacionario y la acumulación, mientras que los grupos de prueba recibieron una sola inyección de 15 mg/kg. La dosificación se calculó utilizando la cantidad de base libre de degarelix en cada formulación, que se calculó para la formulación después de la corrección de pureza. Un vial de 120 mg de FIRMAGON® se reconstituyó añadiendo 3 mL de agua estéril para inyección proporcionada con el kit de FIRMAGON® y la solución reconstituida resultante tenía una concentración de 40 mg/mL de degarelix.

Tabla 8 Detalles de dosificación del estudio no clínico

Formulación# (ID de grupo)	Descripción	Composición nominal (% p/p)	Acetato de Degarelix x Conc. (%p/p)	Dosis objetivo en modelo de rata	Peso de la formulación inyectada (mg)	Volumen inyectado (ml)
Control (A-CA1)	Control (FIRMAGON 120 mg)	Acetato de Degarelix en WFI estéril (40 mg/ml)	4%	15 mg/kg (4,5 mg/rata de 0,3 kg de tamaño)	114,1 ± 5,2	115 µL
F1 (B-TA1)	Artículos de prueba (Degarelix / Solución de disolvente orgánico)	DgA- DS/NMP 35/65 % p/p	35.0		14,9 ± 0,6	14 µL
F2 (C-TA2)		DgA- DS/DMSO 35/65 % p/p	35.1		12,0 ± 3,4	14 µL
F3 (D-TA3)		DgA- DS/NMP/B nOH 35/60/5 % p/p	35.4		13,2 ± 3,4	14 µL
F4 (E-TA4)		DgC- DS/NMP 35/65 % p/p	28.6		14,3 ± 2,2	14 µL

[00174] Liberación *in vivo* de degarelix en ratas para formulaciones de degarelix basadas

en solventes orgánicos a los 28 días después de la inyección se presenta en las figuras 2 y 3. La Figura 2 es una versión ampliada de los niveles del día 0 al día 3 para mostrar los niveles de $C_{\text{máx}}$.

[00175] Observaciones Figura 2 y Figura 3: Todas las formulaciones de degarelix basadas en solventes orgánicos (Grupos B-TA1, C-TA2, D-TA3 y E-TA4) exhibieron perfiles de liberación sostenida del fármaco, y el fármaco se detectó durante al menos 28 días.

[00176] Todas las formulaciones de degarelix basadas en solventes orgánicos (Grupos B-TA1, C-TA2, D-TA3 y E-TA4) exhibieron una liberación inicial (C_{max}) menor que el control (Grupo A-CA1), lo que podría atribuirse a i) el solvente utilizado en la formulación (agua en el control vs. solvente orgánico en las formulaciones de prueba) y ii) la diferencia en la cinética de gelificación del fármaco de diferentes formulaciones.

[00177] Se observan tres niveles de C_{max} para este conjunto de artículos de prueba:

C_{max} más alto: para la formulación de control a base de agua A-CA1

$C_{\text{máx}}$ media: para formulaciones basadas en NMP B -TA1, D-TA3 y E-TA4

C_{max} más baja: para la formulación basada en DMSO para C-TA2

[00178] Estos resultados sugieren que el solvente primario/principal de la formulación tiene un mayor impacto en la liberación inicial (C_{max}) del fármaco que la forma de sal o el cosolvente.

[00179] Liberación *in vivo* de degarelix en ratas para las formulaciones basadas en solventes de degarelix a los 63 días después de la inyección se presenta en la figura 4. La Figura 4 muestra que todas las formulaciones liberaron el fármaco que resultó en niveles mensurables de degarelix *in vivo* durante más de 60 días.

[00180] Liberación *in vivo* de degarelix en ratas para formulaciones basadas en solventes de degarelix a los 119 días después de la inyección se presenta en la figura 5. La Figura 5 muestra que todas las formulaciones liberaron el fármaco que resultó en niveles mensurables de degarelix *in vivo* durante más de 90 días (al menos 119 días).

[00181] La Tabla 9 muestra los datos farmacocinéticos del experimento descrito anteriormente. La $C_{\text{máx}}$ para las formulaciones B-TA1, D-TA3 y E-TA4 se alcanza antes en las formulaciones con solvente que en el control (A-CA-1); esto podría conducir a una reducción más rápida de los niveles de testosterona.

Tabla 9 Datos de pK.

Grupo	Dosis (mg/kg)	AUC ₀₋₁ (día*ng/mL)	AUC _{last} (día*ng/mL)	AUC _{last} / D (día*kg*ng/mL/mg)	T _{máx} (día)	C _{máx} (ng/mL)	C _{máx} / D (kg*ng/mL/mg)
A-CA1	14.21/ 13.14*	47.86	1394.16	50.97	0.13	67.8	2.48
B-TA1	16.21	29.97	671.91	41.45	0.04	54.33	3.35
C-TA2	13.14	24.66	593.67	45.18	0.13	28.37	2.16
D-TA3	14.37	33.57	759.93	52.88	0.04	53.77	3.74
E-TA4	12.75	39.6	735.75	57.71	0.02	55.53	4.36

*Se administró una dosis el día 0 y otra el día 28. Los parámetros normalizados de la dosis se calculan a partir de la dosis total.

[00182] Niveles de concentración de testosterona *in vivo* (ng/ml) en ratas para las formulaciones de degarelix a base de solvente de este ejemplo, a los 105 días de la inyección se presenta en la figura 6. La Figura 6 muestra que todas las formulaciones se mantuvieron activas durante los 119 días del estudio. Además, los resultados muestran que todas las formulaciones presentaron una concentración plasmática superior a 1 ng/mL, que es la concentración mínima del fármaco para inducir la castración química. Asimismo, el nivel de testosterona se mantuvo por debajo del nivel “basal histórico de testosterona” y se observó una supresión de testosterona al cuarto día. Por último, una segunda dosis de FIRMAGON® (A-CA1) al día 28 no suprimió los niveles de concentración de testosterona en mayor medida que las otras formulaciones administradas una sola vez el día 0.

Ejemplo 2

[00183] Este ejemplo describe los resultados de un estudio no clínico en animales que demuestra los efectos de la adición de un aditivo en ciertas formulaciones de degarelix de liberación prolongada sobre la farmacocinética (PK) *in vivo* y los niveles de testosterona (farmacodinamia, PD) en ratas Sprague Dawley macho después de la inyección subcutánea

de las formulaciones.

[00184] Este estudio incluye una formulación de control (como FIRMAGON®) y las formulaciones de degarelix que se enumeran en la Tabla 10 a continuación. Los aditivos incluidos en las formulaciones de degarelix, si estaban presentes, fueron ácido acético (AcOH) o alcohol bencílico (BnOH). Al finalizar el estudio, se sacrificaron las ratas y se tomaron muestras de los sitios de inyección para análisis histológico y de drogas residuales. Tras la administración subcutánea de estas formulaciones de degarelix y la formulación de control a ratas macho, se les extrajo sangre periódicamente para evaluar los niveles plasmáticos de degarelix y testosterona.

Tabla 10

Grupo de formulación y composición (% p/p)	API (% en peso) ¹	Disolvente (% en peso)	Aditivo (% en peso)	Esterilización terminal
B: 35/62,8/2,2 DgA/NMP/AcOH	Acetato Dg 35%	62,8% NMP	2,2 % de AcOH	haz de electrones
E: 24/56/20 DgA/NMP/BnOH	Acetato Dg 24%	56% NMP	20% BnOH	haz de electrones
H: 24/73,3/1,7 DgA/NMP/AcOH	Acetato Dg 24%	73,3% NMP	1,7 % de AcOH	haz de electrones
I: 35/65 DgA/DMSO	Acetato Dg 35%	65% DMSO	N / A	haz de electrones
J: 35/62,8/2,2 DgA/NMP/AcOH (sin haz de electrones)	Acetato Dg 35%	62,8% NMP	2,2 % de AcOH	N / A

¹ El porcentaje de API se refiere al acetato de Degarelix, no al contenido de péptidos (base libre de degarelix).

DgA=sustancia activa acetato de degarelix; AcOH=ácido acético; BnOH=alcohol bencílico; NMP=N-metil-2-pirrolidona; DMSO=dimetilsulfóxido.

Preparación de la solución a granel de Degarelix y llenado de la jeringa

[00185] El principio activo (DgA) y el disolvente con o sin aditivo, según se indica (NMP: ácido acético, NMP: alcohol bencílico o DMSO), se combinaron en un vial de centelleo de color ámbar de 40 ml y se cubrieron con nitrógeno. Los viales se mezclaron a temperatura ambiente hasta su completa disolución, como lo indica una solución transparente sin sólidos visibles. La solución del fármaco a granel se cargó manualmente en jeringas macho etiquetadas y se tapó con una tapa de punta hembra. Las jeringas se envasaron en bolsas de aluminio etiquetadas con un paquete desecante y las bolsas se

sellaron. Una parte de las jeringas se envió para irradiación con haz de electrones para pruebas de estabilidad, como se indica en la Tabla 10. Las muestras se irradiaron en un rango de dosis administrada objetivo de 34-34 kGy, y la lectura del dosímetro interno en la jeringa fue de 31,7 kGy. Las muestras se refrigeraron a 5 °C hasta su uso.

Dosificación en estudios no clínicos con animales

[00186] Se prepararon jeringas precargadas con las formulaciones de prueba de degarelix como se describió anteriormente. Las tasas de liberación de degarelix de estas formulaciones, así como los niveles de testosterona resultantes, se obtuvieron utilizando un modelo de rata. Se inyectó a ratas macho una única inyección subcutánea de las formulaciones de prueba y control de degarelix. La composición de las formulaciones y los detalles de la dosificación se detallan en la Tabla 11. En puntos temporales predeterminados, se extrajo sangre de las ratas y se determinaron los niveles plasmáticos de degarelix mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). También se determinaron los niveles de testosterona. Cada punto de datos se basa en una concentración plasmática promedio de degarelix. Se administraron seis ratas por cada grupo, con muestras de sangre dispersas en los puntos temporales iniciales (del día 0 al día 7). FIRMAGON® (degarelix inyectable, Ferring) se incluyó en el estudio como control. El grupo control se inyectó el día 0 y el día 28 a 45 mg/kg para comprender el estado estacionario y la acumulación, mientras que los grupos de prueba recibieron una sola inyección de 45 mg/kg. La dosificación para las formulaciones de prueba se calculó utilizando la cantidad de acetato de degarelix en cada formulación (con este volumen de dosis, no hay una diferencia significativa en la cantidad de formulación administrada si la dosificación se calculaba alternativamente con base en la base libre de degarelix en la formulación después de la corrección de pureza). Un vial del kit FIRMAGON® 240 mg contiene 2 viales de 120 mg de degarelix. Cada vial se reconstituye con 2 mL de agua de la jeringa precargada que contiene 3 mL de agua estéril para inyección (incluida en el kit). El API final tiene una concentración de 60 mg/mL.

Tabla 11 Detalles de dosificación del estudio no clínico

Descripción	Grupo de formulación y composición (% p/p) ¹	Degarelix (% p/p) ²	Dosis objetivo de Degarelix (mg)	Volumen real dosificado (μL)	Peso real de la formulación (mg)
Control	R: Firmagón	6% p/v (60 mg/ml)	45 mg/kg (13,5 mg/rata de 0,3 kg de tamaño)	225	233,9 ± 0,82
Degarelix Formulaciones de prueba	B: 35/62,8/2,2 DgA/NMP/AcOH	32.39		60	38,1 ± 6,37
	E: 24/56/20 DgA/NMP/BnOH	21.92		70	57,7 ± 5,48
	H: 24/73,3/1,7 DgA/NMP/AcOH	21.84		70	60,58 ± 0,97
	I: 35/65 DgA/DMSO	31.67		60	37,9 ± 9,3
	J: 35/62,8/2,2 DgA/NMP/AcOH (sin haz de electrones)	32.18		60	42±7,39

¹El ingrediente activo objetivo es acetato de degarelix (DgA) al 35 % o 24 % en peso, según se indica para cada formulación. NMP = N-metil-2-pirrolidona; DMSO = dimetilsulfóxido; AcOH = ácido acético; BnOH = alcohol bencílico.

²La cantidad real de degarelix como base libre de degarelix en la formulación (equivalente de base libre de degarelix), después de la corrección por pureza.

[00187] La Figura 7 muestra la liberación *in vivo* de degarelix en ratas, 28 días después de la inyección, para formulaciones de degarelix a base de solventes orgánicos.

[00188] La Figura 8 muestra los niveles de testosterona *in vivo* en ratas, 28 días después de la inyección, para formulaciones de degarelix a base de solventes orgánicos.

[00189] La Figura 9 muestra la liberación *in vivo* de degarelix en ratas, 63 días después de la inyección, para formulaciones de degarelix a base de solventes.

[00190] La Figura 10 muestra la liberación *in vivo* de degarelix en ratas, 90 días después de la inyección, para formulaciones de degarelix a base de solventes orgánicos.

[00191] La Figura 11 muestra los niveles de testosterona *in vivo* en ratas, 90 días después de la inyección, para formulaciones de degarelix a base de solventes orgánicos.

[00192] La Figura 12 muestra la liberación *in vivo* de degarelix en ratas, 140 días después de la inyección, para formulaciones de degarelix a base de solventes.

[00193] La Figura 13 muestra los niveles de testosterona *in vivo* en ratas, 140 días después de la inyección, para formulaciones de degarelix a base de solventes orgánicos.

[00194] Los resultados presentados en este ejemplo demuestran que todas las formulaciones de prueba de degarelix probadas aquí mantuvieron la concentración mínima de degarelix de 1 ng/ml requerido para la castración durante más de 4 meses. Además, la supresión de testosterona a concentraciones inferiores a las de castración ocurre el día 1 en todas las formulaciones de prueba de degarelix probadas aquí, así como en el control dosificado a 45 mg/kg (nótese que el control se dosificó en los días 0 y 28, mientras que las formulaciones de prueba se dosificaron como una dosis única el día 0). Además, la supresión de testosterona no parece ser dependiente de la dosis (datos no mostrados). Además, las observaciones clínicas no parecen afectar la liberación del fármaco ni la supresión de testosterona, ya que el control, la formulación B (DgA/NMP/AcOH), la formulación I (Dg/DMSO) y la formulación J (Dg/NMP/AcOH-sin ebeam) a 45 mg/kg no tuvieron observaciones o tuvieron observaciones mínimas. La gelificación durante los primeros 7 días parece ser diferente en comparación con el control, lo que, sin querer limitarnos a la teoría, puede deberse a los solventes en la formulación de prueba y la fuerza de gelificación resultante.

Ejemplo 3

[00195] Este ejemplo demuestra los efectos del contenido de aditivo ácido en la estabilidad de la formulación de degarelix. Este estudio se diseñó para determinar la estabilidad de la formulación de degarelix al añadir diferentes niveles de diferentes ácidos como excipientes a las formulaciones de degarelix de la invención.

[00196] Se inició un estudio de pH para estudiar los efectos del control de pH como modelo de estabilidad de formulaciones de degarelix utilizando un control sin aditivo ácido, o con la adición de un aditivo ácido de ácido acético, ácido cítrico o ácido succínico en tres

proporciones y colocado en estabilidad para monitorear el crecimiento de impurezas. Una muestra de control de acetato de degarelix y NMP (DgA/NMP 35%/65% p/p), que no contenía aditivo ácido como excipiente, se comparó con otras formulaciones de la misma composición a las que se les añadieron excipientes ácidos en diversas proporciones molares de péptido de degarelix (calculado como base libre) a ácido (ácido acético, ácido cítrico o ácido succínico) (véase la Tabla 12). Las muestras se colocaron a 5 °C, 25 °C y 40 °C y se probaron durante 3 a 12 meses. Las pruebas incluyeron recuperaciones de ensayo, compuestos relacionados y análisis de pH.

Tabla 12

Grupo	Descripción de la formulación	Relación molar Péptido a excipientes ácidos
Sin ácido (control)	DgA-DA/NMP 35/65	Sin excipiente ácido
Ácido acético	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido acético	1:1
	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido acético	1:3
	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido acético	1:5
Ácido cítrico	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido cítrico	10:1
	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido cítrico	1:1
	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido cítrico	1:2
Ácido succínico	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido succínico	1:1
	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido succínico	1:2
	DgA-DA/NMP 35/65 + Ácido succínico	1:3

DgA-DA = acetato de degarelix; NMP = N-metil-2-pirrolidona.

Conclusiones

[00197] El NMP tiene un pH de aproximadamente 8-9 (Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2023) y, en presencia de agua, el pH de las formulaciones disminuye a

medida que fluyen más iones H^+ . Considerar cómo los entornos subcutáneos afectan el pH de estas formulaciones puede ser beneficioso. En comparación con la muestra de control sin excipiente ácido, en este experimento, todas las formulaciones con excipientes ácidos en todas las proporciones mostraron una mejor estabilidad tanto en las condiciones aceleradas de 25 °C como de 40 °C a los 6 y 3 meses, respectivamente. Los tres ácidos en este estudio redujeron el pH aparente de la formulación a un nuevo valor que depende tanto de la cantidad de ácido añadido como de su pKa. El crecimiento de impurezas mostrado a los 40 °C y 3 meses fue mínimo, lo que demuestra la estabilidad mejorada de las formulaciones con la adición de ácidos (datos no mostrados). La Fig. 14 muestra los datos de impurezas a los 1, 3 y 6 meses del estudio de estabilidad a 25 °C, lo que demuestra que la estabilidad general de la formulación puede optimizarse añadiendo una cantidad específica de ácido como excipiente. La relación molar entre el API de degarelix (calculado como base libre) y el aditivo de ácido acético utilizada en las formulaciones de prueba del Ejemplo 2 se encuentra entre las relaciones molares de 1:1 y aproximadamente 1:3, como se muestra en la Figura 12, o aproximadamente 1:2. Se espera que el estudio de estabilidad a 5 °C muestre un patrón similar de mejora de la estabilidad mediante la adición de un excipiente ácido a las formulaciones.

[00198] En general, este estudio indicó que un excipiente ácido o un pH aparente reducido pueden estabilizar la formulación. Sin limitarse a la teoría, la capacidad de un ácido para estabilizar estas formulaciones podría deberse a una inhibición ácida de la hidrólisis y oxidación de péptidos, dos vías de degradación que pueden ser fuentes importantes de crecimiento de impurezas de acetato de degarelix.

[00199] Diversas modificaciones de la invención descrita anteriormente resultarán evidentes para los expertos en la materia. Se pretende que dichas modificaciones queden comprendidas en el alcance de las siguientes reivindicaciones.