

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43686 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/18; A61K 9/08; A61K 9/00**
- (43) Date de publication : **31.03.2021**

-
- (21) N° Dépôt : **43686**
- (22) Date de Dépôt : **24.02.2017**
- (30) Données de Priorité : **24.02.2016 GB 201603280**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/054325 24.02.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Ferring B.V., Polaris Avenue 144 2132 JX Hoofddorp (NL)**
- (72) Inventeur(s) : **SJÖGREN, Helen Ulrika ; HØJER-PEDERSEN, Charlotte**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17707527.2**

(54) Titre : **FORMULATION LIQUIDE STABLE DE GONADOTROPHINES**

- (57) Abrégé : La présente invention concerne en général le domaine de la stabilisation des formulations de gonadotrophines, en particulier les formulations liquides de gonadotrophines. La stabilisation est obtenue par une combinaison spécifique d'excipients, de préférence l'arginine et la méthionine. Dans un mode de réalisation préféré, la formulation ne comprend pas de tampon.

Revendications

1. Formulation de gonadotrophine pharmaceutique liquide, comprenant une gonadotrophine, de l'arginine en une quantité de 50 à 160 mM, et de la méthionine en une quantité de 0,05 à 1,5 mg/ml, dans laquelle la formulation ne comprend pas de tampon supplémentaire, et dans laquelle le pH de la formulation est compris entre 6,0 et 7,5.
2. Formulation pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle la gonadotrophine comprend de la hCG (gonadotrophine chorionique humaine), et facultativement de la FSH et/ou de la LH.
3. Formulation pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la gonadotrophine comprend de la hMG (gonadotrophine ménopausique humaine).
4. Formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la gonadotrophine comprend de la FSH, de la LH et/ou de l'hCG dérivées d'urine, d'origine humaine.
5. Formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la gonadotrophine comprend de la FSH, de la LH et/ou de l'hCG recombinantes.
6. Formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre un conservateur, de préférence le phénol.
7. Formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre un agent tensioactif, de préférence un polysorbate, de manière davantage préférée le polysorbate 20.
8. Formulation pharmaceutique selon la revendication 6 ou 7, dans laquelle le conservateur, de préférence le phénol, est compris en une quantité de 4 - 6 mg/ml, de préférence en une quantité de 5 mg/ml.
9. Formulation pharmaceutique selon la revendication 7 ou 8, dans laquelle l'agent tensioactif, de préférence le polysorbate 20, est compris en une quantité de 0,001 - 0,05 mg/ml, de préférence en une quantité de 0,005 mg/ml.
10. Formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'arginine est de préférence la L-arginine HCl.
11. Formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la hMG est comprise en une quantité de 300 - 900, de préférence de 500 - 700 UI/ml.
12. Formulation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est constituée de
 - 625 UI/ml d'hMG
 - 0,15 mg/ml de méthionine
 - 150 mM d'arginine

- 5 mg/ml de phénol
- 0,005 mg/ml de polysorbate 20
- eau pour injection (EPI), et
- dans laquelle la formulation a un pH de $6,8 \pm 0,3$.

13. Formulation pharmaceutique liquide telle que décrite dans l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation dans un procédé de traitement de l'infertilité.

14. Formulation pharmaceutique pour son utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le traitement est un traitement d'induction de l'ovulation (IO), des techniques de procréation médicalement assistée (PMA), et/ou de l'hypogonadisme hypogonadotrophique chez l'homme.

15. Procédé de stabilisation d'une formulation pharmaceutique liquide, comprenant de l'hMG, qui comprend les étapes de

- fourniture d'un échantillon d'urine d'un homme ou d'une femme,
- extraction de l'hMG de l'échantillon,
- mélange dudit extrait avec de l'arginine et de la méthionine, en des quantités telles que définies dans l'une quelconque des revendications précédentes,
- facultativement en outre ajout de phénol et de polysorbate en quantités telles que définies dans l'une quelconque des revendications précédentes,
- ajustement du pH de la formulation à entre 6,0 et 7,5,
- dans lequel aucun tampon supplémentaire n'est ajouté.