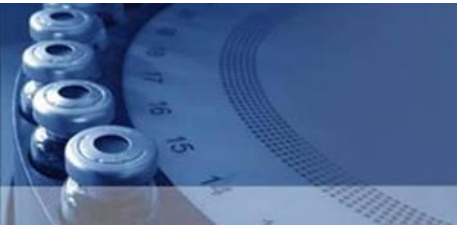




Formulaciones depot de moléculas pequeñas y peptidos

19-12-2018





Formulaciones Depot IV/SC/IM/O

1-3 días

semanas-meses

Liposomas (IV)

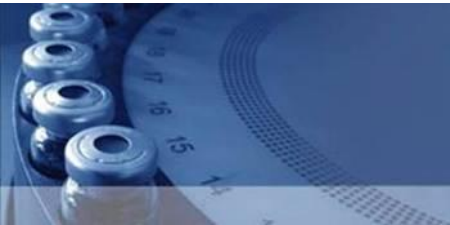
Nanoemulsiones (IV)

Nanoparticulas (IV)

Bolus lipidicos (IM/SC)

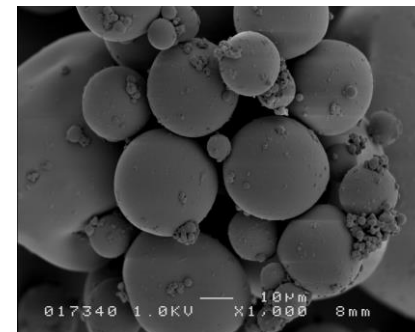
Micro/nanocapsulas (IM/SC)

Micro/nanoparticulas (IM/SC)

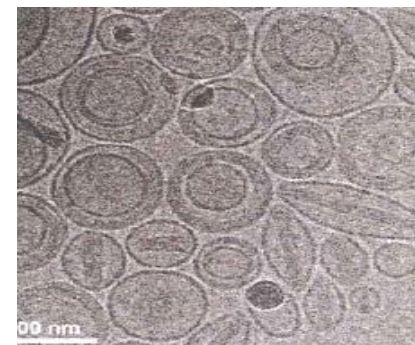


Plataformas Tecnológicas Depot / retard

- **Microesferas /microparticulas :** Formulaciones IM/SC de liberación en semanas – meses



- **Liposomas:** Formulaciones IV depot de 1 a 3 días para citotóxicos y otros tipos de activos .



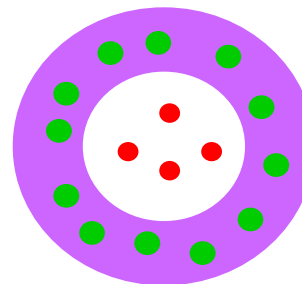
- **Nanoemulsiones:** Formulaciones IM/ SC/ IV para activos poco solubles en medio acuoso.
- **Formulacion retard oral:** Formulación para activos muy solubles en medio acuoso

Microcapsulas :

- GP-Pharm ha desarrollado y patentado una tecnología que permite la encapsulación de drogas hidrosolubles para obtener microcapsulas de polímeros láctico-co-glicólico inyectables de liberación retardada del fármaco encapsulado.
- Sistema modulable en dos parámetros,
 - ✓ la composición polimérica y
 - ✓ el contenido en trietil citrato.
- Permite controlar efectivamente la liberación de fármaco entre 5 días hasta más de 6 meses.

MAIN PATENT :

EP1151746



- Triethylcitrate
- Encapsulated Drug
- PLGA polymer



Clinical Trial CR0-03-46

Comparison of PK/PD profile of Lutrate Depot GP-Pharm 3.75mg and 7.5mg to LUCRIN DEPOT® 3.75mg, or PROCRIN DEPOT® 7.5mg

20 (5/per formulation) healthy volunteers were evaluated during 56 days

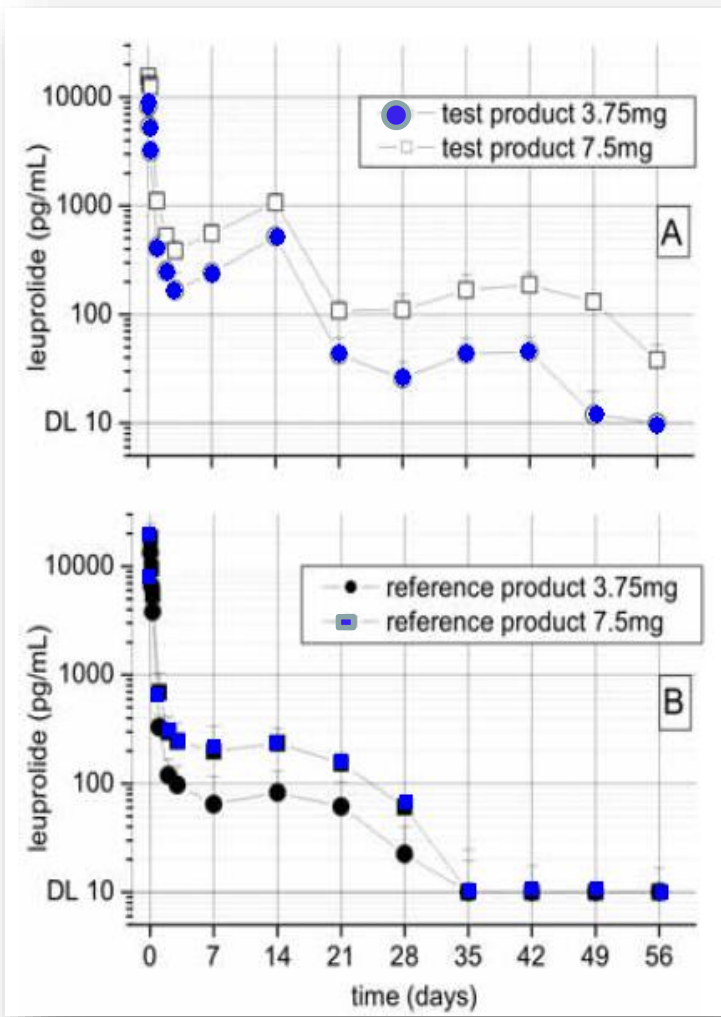
Primary Endpoint:

- PK/PD profile of the different formulations.
- Testosterone levels during the study
- Number of volunteers that achieved castration level (testosterone less than 0,5 ng/mL)

Conclusion

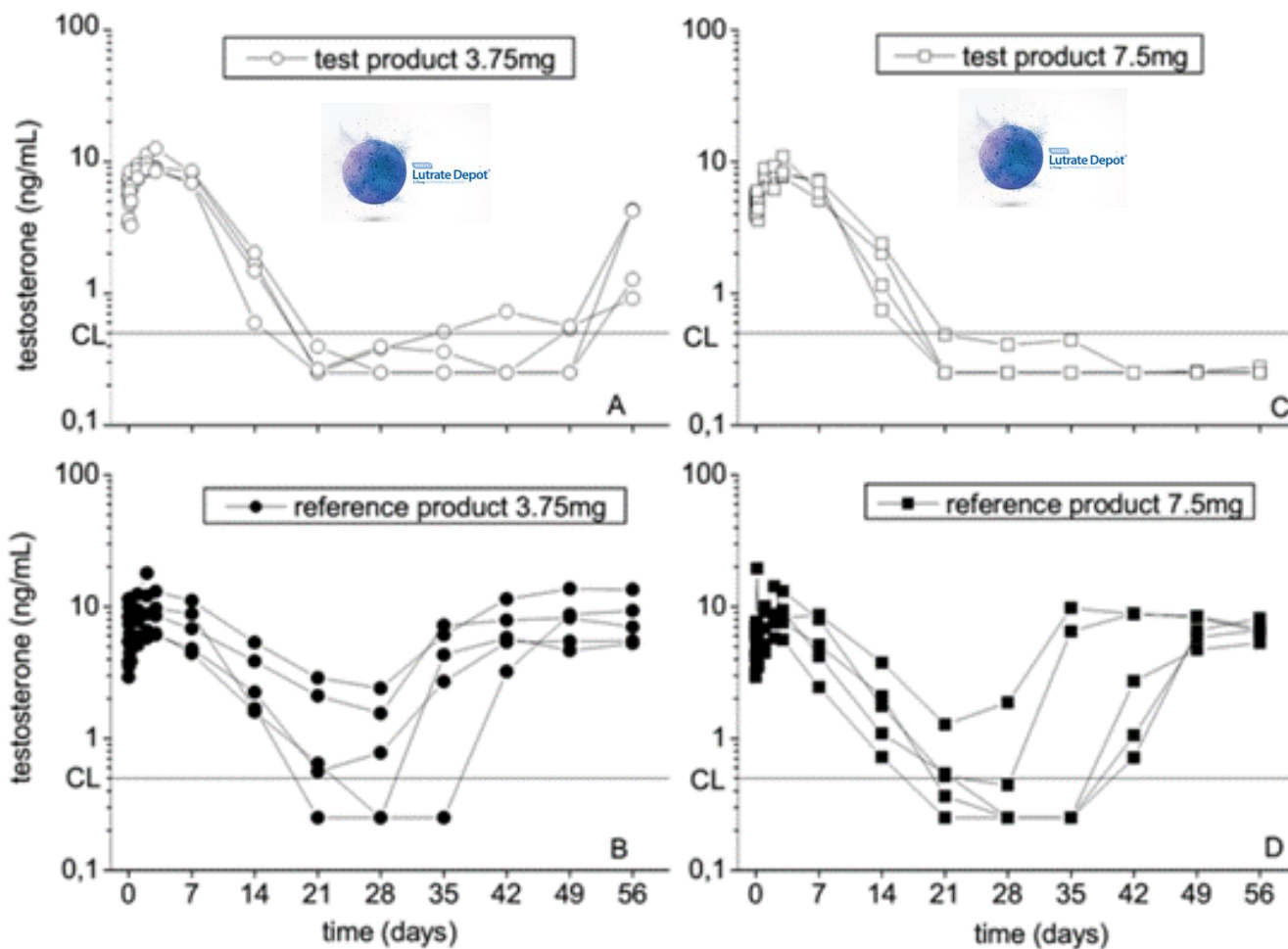
- Leuprolide GP showed a better sustained release profile than the other formulations.
- 4/5 volunteers in the Leuprolide GP groups
 - reached castration level.
- 4/ 5 in PROCRIN® and 2/5 in LUCRIN®
 - group reached castration level.

Leuprolide levels



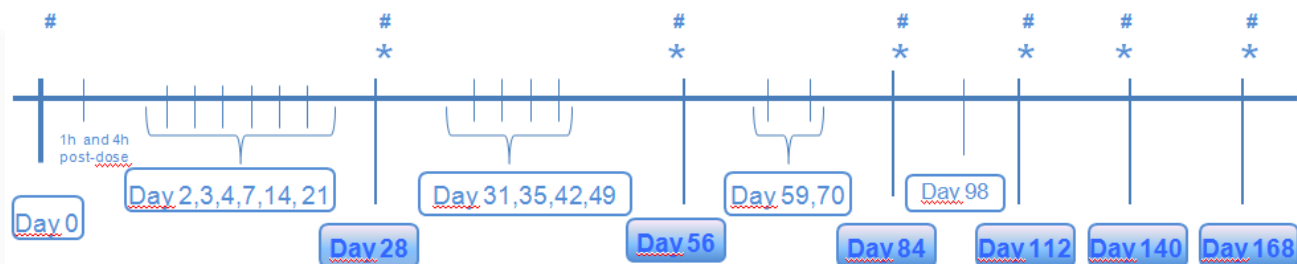
Clinical Trial CRO-03-46

Testosterone Levels in Healthy Volunteers



Clinical Development Study CRO-04-62

Open label, multicenter, efficacy, safety and pharmacokinetic (PK) phase III clinical study in patients with prostate cancer (12 sites in EU and 10 in the US) receiving 1M Lutrate 3.75 mg Depot



Treatment administration

*Key Time point for primary objective assesment

- During all visits samples for Testosterone, LH, FSH and PSA were taken
- Leuprolide PK was collected just from Baseline until Day 84

• Primary objective

Determine the proportion of successful patients achieving chemical castration (defined as castrate testosterone levels ≤ 0.5 ng/mL) at Days 28, 56, 84, 112, 140 and 168, thereby demonstrating maintenance of castration through Day 168 with no missing data at these key time points.

• Secondary objectives

Leuprolide PK profile, modulation of prostate cancer biomarkers such as LH, FSH, PSA and evaluate the safety of this new formulation.



Clinical Development

Study CRO-04-62

Testosterone Levels

Key time points	Testosterone <0.5 ng/mL	Testosterone <0.2 ng/mL
Day 28	96.8 % (151/156)	73.1 % (114/156)
Day 56	100 % (156/156)	91.7 % (143/156)
Day 84	100 % (153/153)	94.1 % (144/153)
Day 112	100 % (154/154)	93.5 % (144/154)
Day 140	100 % (150/150)	94.7 % (142/150)
Day 168	100 % (153/153)	92.8% (142/153)

- ✓ The **primary end point** to consider the study successful was to achieve at least **94%** of castrated patients
- ✓ This percentage was successfully achieved with **96.8% at Day 28** and **100% of them castrated until the end of the study.**



Lutrate Depot 22.5 mg (trimestral)

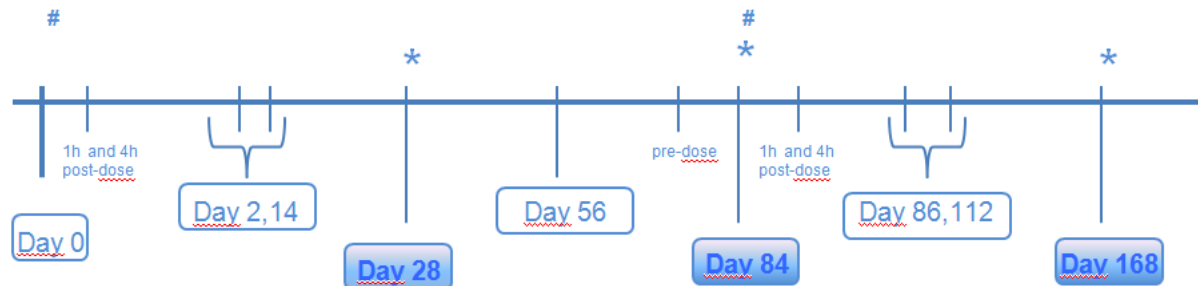
En base a la experiencia obtenida con el desarrollo de Lutrate Depot 3.75 mg, se ha desarrollando una formulacion de Lutrate depot, adecuada para el tratamiento trimestral del cancer de próstata hormono-sensible.

DESARROLLO FARMACÉUTICO

- ✓ Desarrollo de varias formulaciones de producto terminado. Evaluación del perfil de liberación (in vitro).
- ✓ Evaluación de las formulaciones candidatas (in vivo).
 - Estudios PK/PD en perro Beagle.
- ✓ Estudios de correlación in vitro-in vivo.
- ✓ Se dispone de una formulación con un perfil de liberación adecuado para tres meses, confirmado a nivel preclínico.
- ✓ Se ha completado estudio clínico fase III en 160 pacientes.
- ✓ **Producto aprobado en Europa y USA**

Clinical Development Study GP/C/05/PRO

Open label, multicenter, efficacy, safety and pharmacokinetic (PK) phase III clinical study in patients with prostate cancer (33 sites in the US)



Treatment administration

* Key Time point for primary objective assesment

- During all visits samples for Testosterone, LH, FSH and PSA were taken
- Leuprolide PK was collected until day 168

- **Primary objective**

Determine the proportion of successful patients achieving chemical castration (defined as castrate testosterone levels ≤ 0.5 ng/mL) at Days 28, 84, and 168, thereby demonstrating maintenance of castration through Day 168 with no missing data at these key time points.

- **Secondary objectives**

Leuprolide PK profile, modulation of prostate cancer biomarkers such as LH, FSH, PSA and evaluate the safety of this new formulation.

Testosterone level at 0.2 at each key time point.



Clinical Development

Study GP/C/05/PRO: Results

Patients disposition:

- ✓ The study was conducted in 33 sites in the US, 25 of these recruited patients during the study. 161 patients were included in the ITT and 151 finished the study.

Demographics:

- ✓ 101 (62.7%) were Caucasian and 49 (30.4%) were black.
- ✓ Media age was 71 years old.

Primary efficacy results:

- ✓ 158 out of the 161 patients included in the ITT achieved castration at Day 28 and maintained castration until the end of the study (day 168). The percentage of castration throughout the study was 98.1%.

Key time points	Testosterone <0.5 ng/mL	Testosterone <0.2 ng/mL
Day 28	98.8% (157/159)	78.0 % (124/159)
Day 84	99.4 % (156/157)	94.3 % (148/157)
Day 168	99.4 % (150/151)	90.7 % (137/151)
From Day 28 to Day 168	98.1% (158/161)	

Secondary efficacy results:

- ✓ By Day 14 LH and FSH levels have decrease below baseline levels, showing the expected response of the prostate cancer to androgen ablation. PSA levels decrease below baseline levels after Day 28.



Lutrate Depot 45 mg (semestral)

En base a la experiencia obtenida con el desarrollo de Lutrate Depot 3.75 mg, y 22,5 mg se está completando el desarrollo de una nueva formulacion de Lutrate depot, adecuada para el tratamiento semestral del cancer de próstata hormono-sensible.

DESARROLLO FARMACÉUTICO

- ✓ Desarrollo de varias formulaciones de producto terminado. Evaluación del perfil de liberación (in vitro).
- ✓ Evaluación de las formulaciones candidatas (in vivo).
 - Estudios PK/PD en perro Beagle.
- ✓ Estudios de correlación in vitro-in vivo.

Actualmente:

- ✓ Se ha completando la evaluación preclínica de las formulaciones consideradas más adecuadas a nivel de laboratorio.
- ✓ Las dos formulaciones probadas han mostrado eficacia preclínica, manteniendo los niveles en sangre de droga durante más de seis meses.

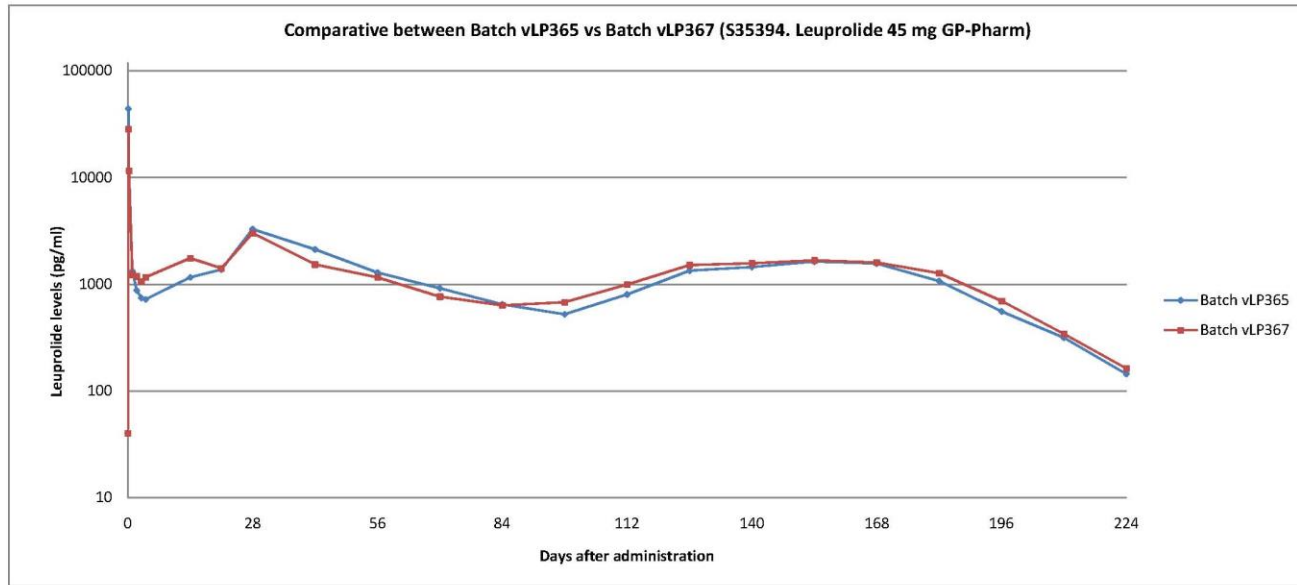
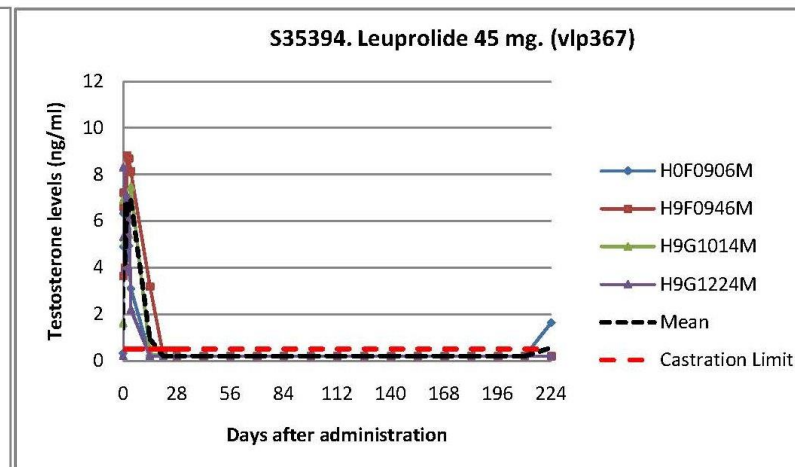
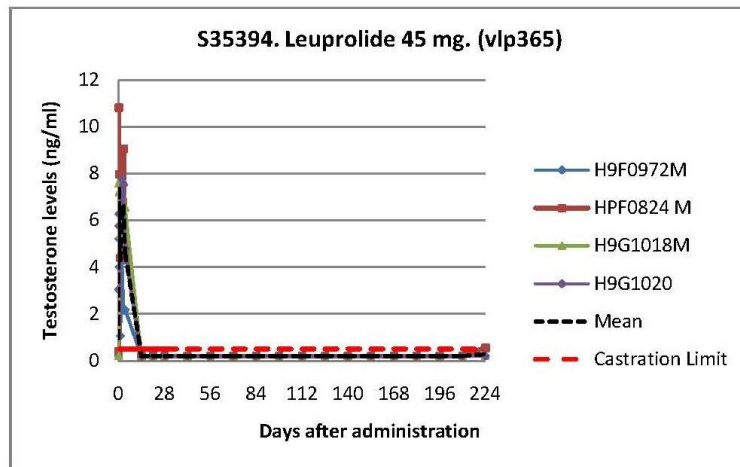


Table3: Leuprolide levels (pg/ml)

Time point	0	0,125	0,25	1	2	3	4	14	21	28	42	56	70	84	98	112	126	140	154	168	182	196	210	224
vlp365	40,0	44258,7	11488,3	1327,6	877,8	741,9	721,9	1160,7	1374,4	3286,7	2116,9	1284,6	916,3	648,6	523,2	801,9	1338,4	1449,2	1631,0	1563,9	1067,4	555,8	315,6	143,8
vlp367	40,0	28562,9	11565,0	1227,9	1186,7	1063,7	1164,3	1756,1	1412,6	3007,2	1529,5	1161,7	766,5	634,6	678,7	992,4	1509,7	1573,2	1678,0	1598,4	1269,2	695,4	342,0	162,2

TESTOSTERONE LEVELS (ng/ml)





Development for Octreotide MAR depot



Octreotide MAR depot

PROYECTO Octeotride MAR (medium action release)

- **Basado en la plataforma tecnológica de microesferas**
- **Criterios de innovación científica:**
Encapsulación en microesferas de Octeotride para liberación sostenida en un período entre 5 y 10 días
- **Patente internacional .**
- **Objetivos relevantes del desarrollo clínico:**
de acuerdo al perfil de liberación (PK/PD) el desarrollo clínico se fundamenta en obtener una “ventana” terapéutica de eficacia en la prevención y tratamiento de la diarrea (moderada a severa) inducida o relacionada con agentes citotóxicos u otros tratamientos anti-cáncer (ejemplo Inhibidores de la tirosin Kinasa)
- **Aporte científico:**
Cubre una “necesidad Médica Insatisfecha” que representa la alta tasa de incidencia de diarrea Inducida por agentes citotóxicos y otros tratamientos oncológicos (TKI), y el pobre control y profilaxis actual con la terapia estándar, y el riesgo de vida y costes adicionales.



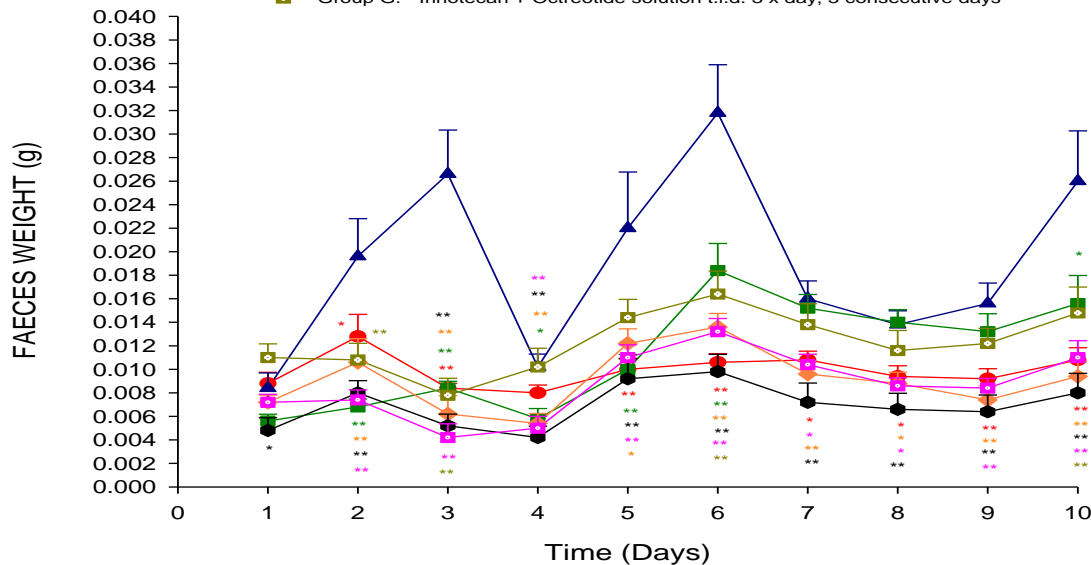
Octreotide MAR depot

DESARROLLO PRECLÍNICO

✓ Estudios farmacocinéticos en perros Beagle. Determinación del perfil de liberación in vivo.

✓ Estudios de eficacia farmacológica en modelos animales con diarrea inducida. Determinación del perfil de liberación de la formulación MAR.

- Group A.- Control without Irinotecan
- ▲ Group B.- Irinotecan only
- Group C.- Irinotecan + Loperamide 2 mg/kg p.o., 5 consecutive days, once per day
- ◆ Group D.- Irinotecan + Octreotide MAR GP Pharm once only, low dose
- Group E.- Irinotecan + Octreotide MAR GP Pharm once only, intermediate dose
- ◆ Group F.- Irinotecan + Octreotide MAR GP Pharm once only, high dose
- Group G.- Irinotecan + Octreotide solution t.i.d. 3 x day, 5 consecutive days



- Efecto de Octreotide MAR GP-Pharm Depot en un modelo de diarrea inducida por lactosa en rata.
- Efecto de Octreotide MAR GP-Pharm Depot en un modelo de diarrea inducido por Irinotecan en rata.



Clinical Development for Octreotide LAR depot



Octreotide LAR depot

Obtención de una formulación bioequivalente, para el tratamiento de la acromegalia. Depot de administración mensual

DESARROLLO FARMACÉUTICO

- ✓ Caracterización del polímero.
- ✓ Caracterización de las microesferas y el producto terminado.
- ✓ Evaluación del perfil de liberación (in vitro).

Actualmente:

- ✓ Se dispone de una formulación de Octreotide Depot con un perfil de liberación adecuado para un tratamiento mensual.
- ✓ A nivel de Preclínica: Se ha verificado el comportamiento bioequivalente del producto en un grupo reducido de animales.

Comparison of Main Pharmacokinetic Parameters

C_{max} (pg/mL), AUC 0-t (pg*days/mL) and AUC0-day1 (pg*days/mL) (MEAN, SD)

GP-PHARM STUDY CODE: IQ12-00117



		C_{max}	AUC 0-t	AUC 0-1d	AUC0-d1/ AUC0-t (%)
OCT GP-PHARM vOC172 (n=8)	Mean	1738,67	16121,69	523,61	3,25%
	<i>SD</i>	<i>495,42</i>	<i>4496,32</i>	<i>217,99</i>	
OCT GP-PHARM vOC173 (n=8)	Mean	1423,10	21050,21	430,86	2,05%
	<i>SD</i>	<i>366,18</i>	<i>5829,67</i>	<i>108,95</i>	
OCT GP-PHARM vOC174 (n=7)	Mean	1646,50	16887,48	340,21	2,01%
	<i>SD</i>	<i>691,11</i>	<i>5178,85</i>	<i>154,46</i>	
SAND LAR S0039C (ES) (n=3)	Mean	1184,55	18252,20	377,77	2,07%
	<i>SD</i>	<i>293,81</i>	<i>5361,03</i>	<i>86,09</i>	
SAND LAR S0002 (DE) (n=3)	Mean	1380,76	14914,50	374,61	2,51%
	<i>SD</i>	<i>452,63</i>	<i>4103,87</i>	<i>175,07</i>	
SAND LAR S0041 (ES, CA) (n=4)	Mean	1218,69	15701,04	388,09	2,47%
	<i>SD</i>	<i>352,51</i>	<i>3016,85</i>	<i>126,75</i>	
		C_{max}	AUC 0-t	AUC 0-1d	AUC0-d1/ AUC0-t (%)
OCT DEPOT GP- PHARM (N=23)	Mean	1600,85	18069,02	435,53	2,41%
	<i>SD</i>	<i>519,69</i>	<i>5442,03</i>	<i>176,42</i>	
SANDOSTATIN LAR (n=10)	Mean	1257,07	16230,43	380,95	2,35%
	<i>SD</i>	<i>337,10</i>	<i>3902,24</i>	<i>117,70</i>	

**OCTREOTIDE DEPOT GP-
PHARM/ SANDOSTATIN
LAR (%)**

**127,34
%**

111,33%

**114,33
%**

102,55%



MICRO-PARTICULAS

Development for Risperidone depot



Risperidona depot

Obtención de una formulación bioequivalente, para el tratamiento de la esquizofrenia. Depot de administración quincenal.

DESARROLLO FARMACÉUTICO

- ✓ Caracterización del polímero.
- ✓ Caracterización de las microesferas y el producto terminado.
- ✓ Evaluación del perfil de liberación (in vitro).

Estudios preclínicos

- ✓ Se han realizado estudios en perros para comprobar el comportamiento bioequivalente del producto en un grupo reducido de animales.

Risperidone depot: Status of GP-Pharm development

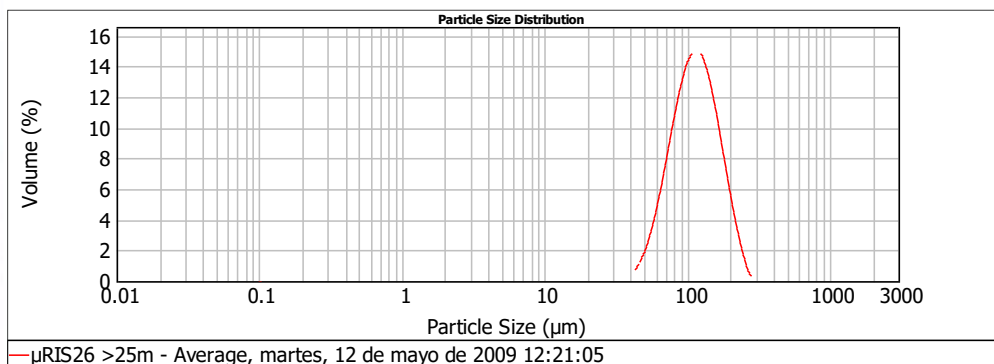
- Chemical comparison with marketed product confirmed

Microsphere composition		
	Risperdal CONSTA[®]	Risperidone GP-Pharm Depot
Risperidone content	38%	38%
Polymer	Poly lactide-co- glycolide	Poly lactide-co- glycolide
Ratio lactide/glycolide	75/25	75/25
Other microsphere components	None	None
Diluent composition		
	Risperdal CONSTA[®]	Risperidone GP-Pharm Depot
solvent	WFI	WFI
surfactant	polisorbate 20	polisorbate 20
viscosant	sodium carboximethyldellulose	sodium carboximethyldellulose
buffer salt	citrate/phosphate buffer	citrate/phosphate buffer
isotonic adjust salt	sodium chloride	sodium chloride

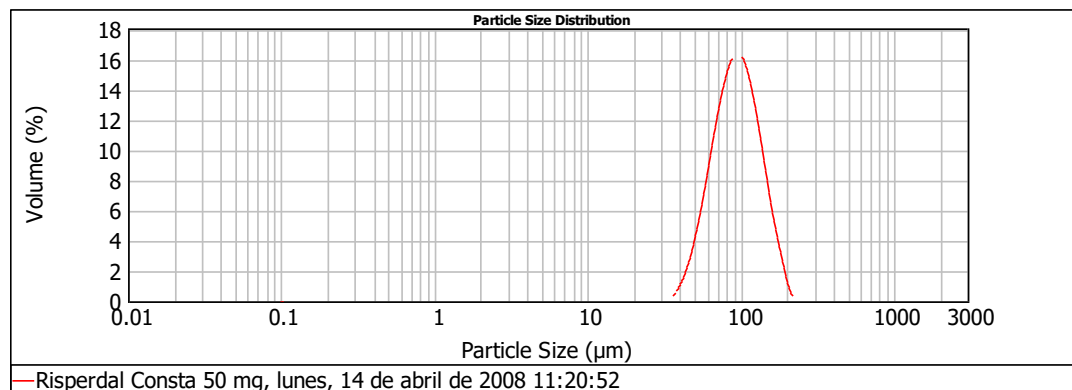
Risperidone depot: Status of GP-Pharm development

- Physical comparison with marketed product confirmed

Risperidone GP-Pharm depot, particle size distribution

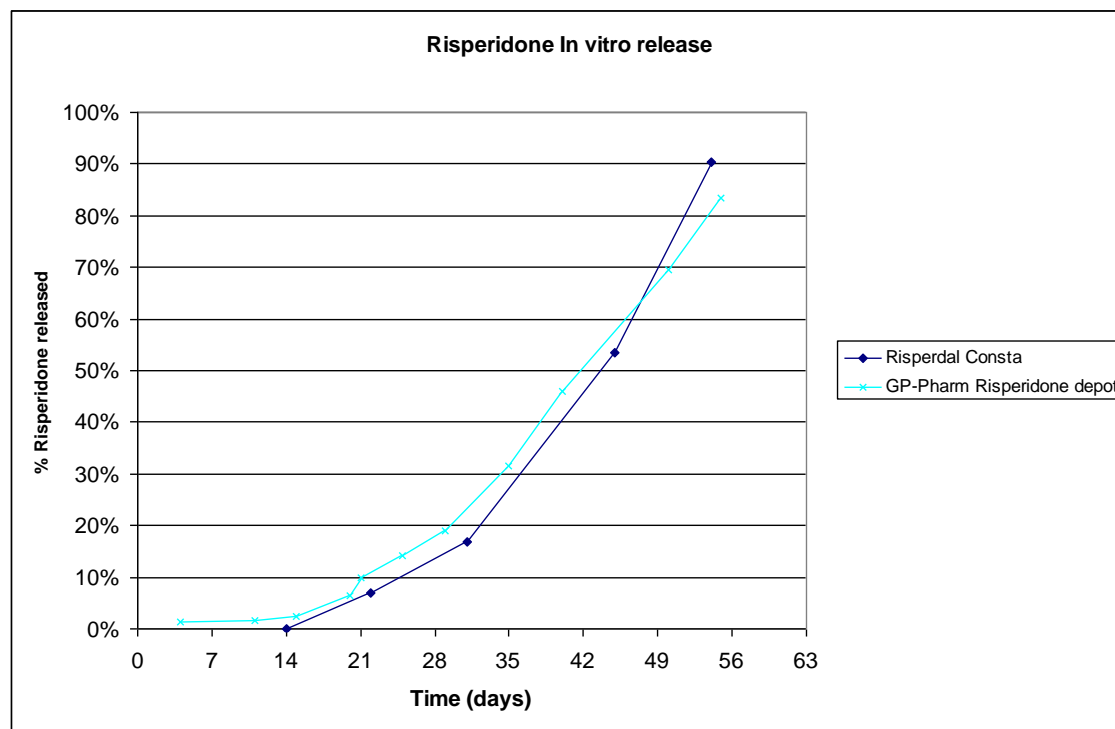


Risperdal Consta, particle size distribution



Risperidone depot: Status of GP-Pharm development

- In vitro bioequivalence with marketed product confirmed

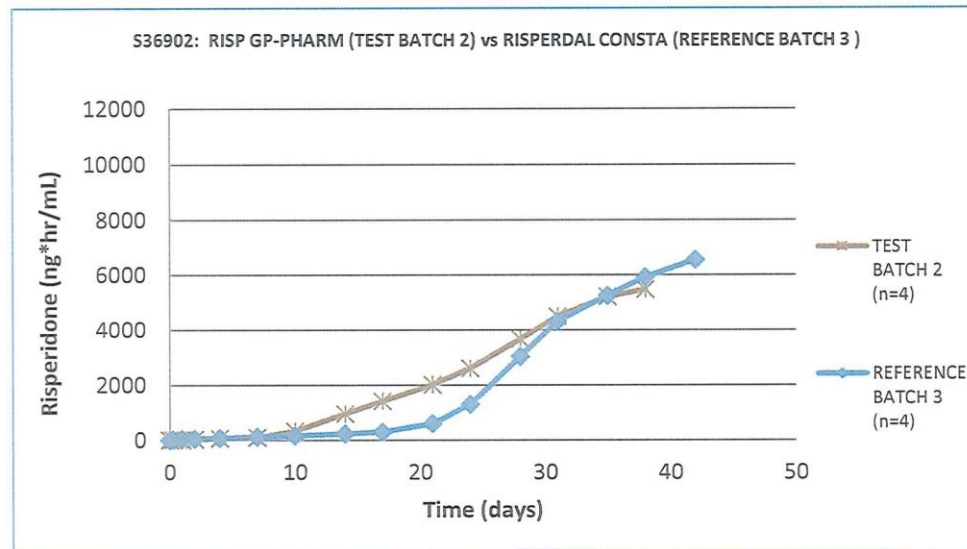
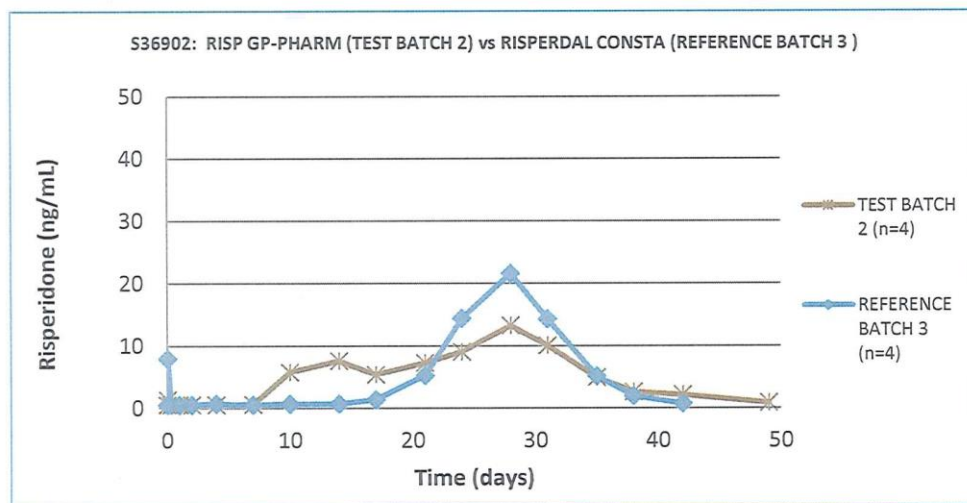




RISPERIDONE 50 mg DEPOT GP-PHARM vs RISPERDAL CONSTA 50 mg

STUDY S36902 (JAN 2012-MAR 2012)

MEAN (CV%) Risperidone concentration (ng/mL) and Cumulative AUC, Cmax and Tmax



	Cmax (ng/mL) (CV%)	Tmax (days) (CV%)
--	--------------------------	-------------------------

RISPERIDONE

Risperidone GP-Pharm
TEST BATCH 2

14.23
(36.80)

29.50
(5.87)

Risperdal Consta
REFERENCE BATCH 3

22.18
(18.58)

27.00
(7.41)

	AUCt (ng*hr/mL) (CV%)
--	--------------------------

RISPERIDONE

Risperidone GP-Pharm
TEST BATCH 2

5857.05
(12.94)

Risperdal Consta
REFERENCE BATCH 3

5557.92
(21.68)



DEVELOPMENT FOR SIMVASTATIN MICROSPHERES

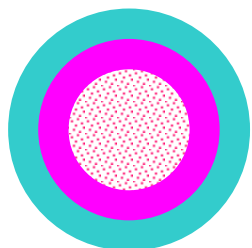
Estatinas + PUFA via oral

Microcapsulas para la estabilización de drogas en aceites Omega-3 (PUFA):

- GP-Pharm ha desarrollado y patentado una tecnología que permite la estabilización de drogas en presencia de aceites PUFA y su administración por via oral.
- Encapsulación en varias etapas con polisacáridos y polipéptidos de origen natural.
- Estructura multicapa altamente hidrofílica e impermeable a aceites pero rápidamente disgregable tras la administración

Main Patent

EP1803440



Núcleo de droga encapsulada



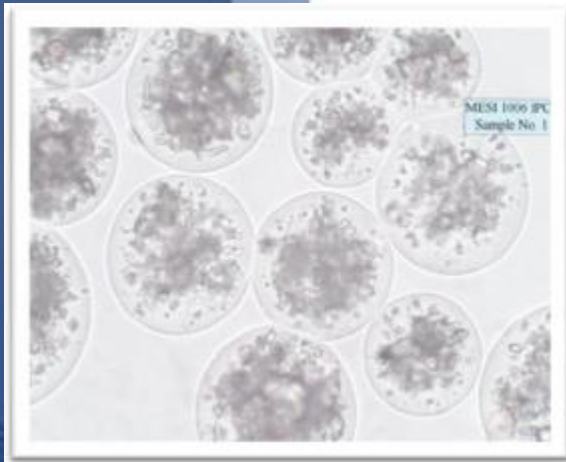
Membrana interior mixta polisacárido+polipeptido



Membrana exterior polisacárido

Simvastatina + PUFA via oral

Desarrollo de formulaciones de estatinas en combinación con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) para el tratamiento de afecciones circulatorias y cardíacas



- Las microesferas desarrolladas contienen simvastatina
- protegen este principio activo de la degradación frente a los PUFA
- Posibilitando la formulación conjunta de ambos compuestos en una misma cápsula de gelatina blanda
- claro efecto complementario para la reducción de los niveles de colesterol-LDL y aumento de los niveles de colesterol-HDL





Simvastatina + PUFA via oral: estudios clínicos

- **Estudio clínico (Fase I) en 12 voluntarios sanos**
 - ✓ evaluación de la interacción entre el ácido eicosapentaenico y el ácido docosahexanoico en la absorción de simvastatina.
 - ✓ Los resultados del estudio indicaron que la co-administración de simvastatina y ω -3 PUFA era una práctica factible, que no causaba ningún cambio significativo en los parámetros cinéticos
- **Estudio de bioequivalencia en 190 voluntarios sanos**
 - ✓ administración extemporánea de simvastatina + ω -3 PUFA comercial vs la formulación simvastatina/ ω -3 PUFA de GP-Pharm (Simvapufa).
 - ✓ Los resultados demostraron que el profármaco simvastatina y su metabolito farmacológicamente activo (simvastatina- β -hidroxiácido) tienen una biodisponibilidad y un perfil farmacocinético similares.
 - ✓ La biodisponibilidad y el perfil farmacocinético de ω -3 PUFA demostró la bioequivalencia de la combinación fija, en comparación con la combinación extemporánea de las 2 referencias comercializadas



Development for Docetaxel



Docetaxel

Formulación de Docetaxel

- libre de tensioactivos tóxicos (Polisorbato80 / cremophor).
- Bajo contenido de etanol
- Formulación “ready to use”.

Composition for Docetaxel GP-Pharm 80 mg and Commercial Taxotere® 80 mg.

Docetaxel GP-Pharm 80 mg	Docetaxel Comercial (Taxotere®) 80 mg
<p>➤ <u>Vial for single dosage of Docetaxel GP-Pharm 80 mg:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Docetaxel anhidrous</i>: 80 mg.• <i>Trietilcitrate</i>: 240 mg• <i>Ethanol</i>: 200 mg• <i>Citric Acid</i>: 24 mg• <i>Solutol HS15</i>: 1400 mg	<p>➤ <u>Docetaxel concentrate vial:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Docetaxel trihydrate</i>: equivalent amount to 80 mg of anhydrous docetaxel• <i>Polisorbate</i>: 2160.8 mg <p>➤ <u>Solvent vial:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Ethanol</i>: 762.8 mg• <i>Water for injectables</i>: 6216 mg



Plataformas tecnológicas: Nanoemulsiones

Sistemas de administracion parenteral

Docetaxel: Preclinical efficacy study

In vivo efficacy study in athymic mice bearing human tumor xenograf: comparison of the effectiveness of Docetaxel GP-Pharm formulation with the reference product (Taxotere®).

- Conducted in athymic mice that have been inoculated subcutaneously with the human cell line OVCAR-3.
- When tumor volume is around of 200mm³, selected doses were administered intravenously at day 0, 4 and 8.
- Body weight, tumor weight and volume and clinical survey were recorded.

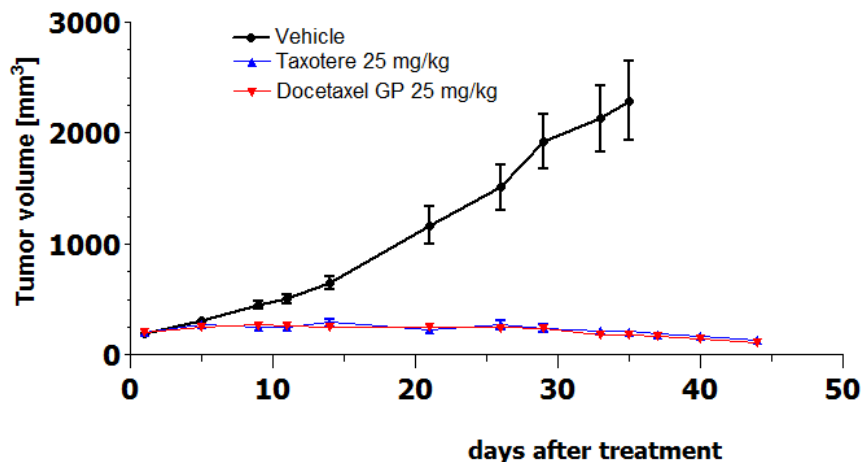


Plataformas tecnológicas: Nanoemulsiones

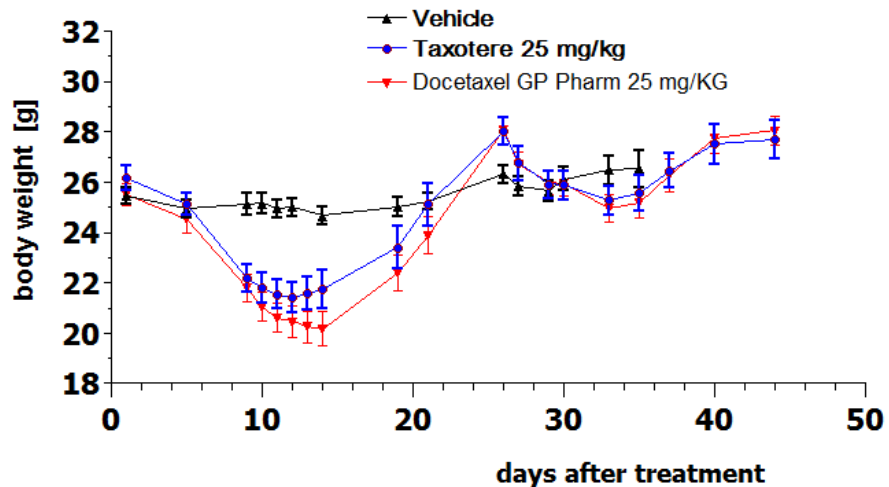
Sistemas de administracion parenteral

Docetaxel: Preclinical efficacy study

Efficacy assay
Tumor volume



Efficacy assay
Body weight





Development for Heparine microspheres

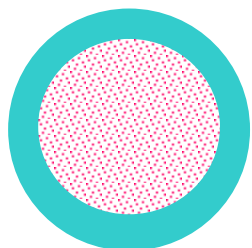
Heparina LMW via oral

Microcapsulas para la mejora de la absorción de heparina LMW por via oral:

- ✓ Encapsulación en varias etapas con polisacáridos de origen natural.
- ✓ Estructura multicapa con recubrimiento de polisacárido catiónico para incrementar la bioadhesion al intestino
- ✓ Recubrimiento de polímero gastroprotector.
 - Liberación de la droga en función del pH del intestino (duodeno-ileum-colon)
- ✓ Droga y promotores de absorción en el interior de la microcápsula

Main Patent

EP 0635261



Núcleo de polisacárido gelificado incorporando la droga encapsulada y el promotor de absorción



Membrana exterior polisacárido catiónico



Heparina LMW via oral: evaluación preclínica

Estudios de biodisponibilidad en perros:

- 40 mg de heparina SLMWH por vía oral
- 10 mg heparina SLMWH por vía subcutánea
 - Administración durante 3 días
- Determinación de actividad anti-Xa en sangre

Resultados:

Segundo día de estudio:

- Niveles de heparina en sangre detectables en los dos (actividad anti-Xa).
 - Valores de pico comparables (0,2-0,4 IU/ml) para ambos tratamientos,
- Actividad significativa ($> 0,1$ IU/ml) continuada durante 3 horas sólo después de la administración subcutánea.

Tercer día de estudio:

- Valores basales de actividad anti-Xa antes de la última dosis significativamente mas altos que los valores correspondientes al día anterior.
 - Valores de pico (0,8-1,2 IU/ml) 1 y 2 horas después de la administración oral y subcutánea
- Actividad significativa ($> 0,3$ IU/ml) después de 6 horas de ambos tratamientos.
- Se detecta presencia en orina de heparina parcialmente desulfatada en ambos tratamientos.

Liposomas

RACIONAL

✓ Los liposomas se forman espontáneamente por la dispersión de los fosfolípidos en un medio acuoso, quedando ocluido éste en parte en su interior.



✓ Estas estructuras de membrana cerradas pueden incorporar activos lipofílicos o hidrófilos en su interior o asociados con la bicapa lipídica.

✓ Los liposomas han sido utilizados como alternativa para la administración directa de activos farmacéuticos (p.e., agentes antineoplásicos altamente lipofílicos) con el objetivo de aumentar su índice terapéutico: igual actividad con menor efectos secundarios.

Plataformas tecnológicas: Liposomas

Sistemas de vehiculización de citotóxicos y otros tipos de activos para uso parenteral.

Liposomas Pegilados	Liposomas no Pegilados	
Doxil/Caelix™	Myocet™	Sarcodoxome™ GP-Pharm
<ul style="list-style-type: none"> •Producto en solución •Liposomas pegilados: •Tamaño pequeño; ~ 80 nm •Evita el MPS – Alta distribución periférica. •Principales indicaciones : S. Kaposi •T^{1/2}: 60 horas. •MTD 30-40 mg/m². 	<ul style="list-style-type: none"> •Producto liofilizado •Principio activo dentro del Liposoma •Tamaño intermedio 140 nm •El liposoma es absorbido por el MPS •Principal indicación: Cáncer de mama •T^{1/2} : 53 horas. •MTD 60-70 mg/m². 	<ul style="list-style-type: none"> •Producto liofilizado •Principio activo dentro de la bicapa •Tamaño intermedio/grande <180 nm •El liposoma es absorbido por el MPS •Indicación propuesta: STS •T^{1/2} : 35 horas. •MTD 70-80 mg/m².



PREPARACIÓN SOLUCIÓN

Excipientes



Fosfolipidos
Colesterol



LIPOSOMAS MULTILAMELARES

FLOW CHART

EXTRUSIÓN

LIPOSOMAS UNILAMELARES

DOXORUBICINA

Potencial
transmembrana

LIPOSOMAS DOXORUBICINA

Filtración Esterilizante

LIPOSOMAS DOXORUBICINA

Dosificación viales

PRODUCTO FINAL EN SOLUCIÓN

FORMULACIÓN LIPOSOMAL
DOXORUBCINA PEGILADA

MICRO- FLUIDIFICACIÓN

LIPOSOMAS UNILAMELARES

DOXORUBICINA

Formación par
iónico con los PG

LIPOSOMAS DOXORUBICINA

Filtración Esterilizante

LIPOSOMAS DOXORUBICINA

Dosificación viales

PRODUCTO FINAL EN SOLUCIÓN

Liofilización

PRODUCTO FINAL LIOFILIZADO

FORMULACIÓN LIPOSOMAL
DOXORUBCINA-LIPOCROMANO

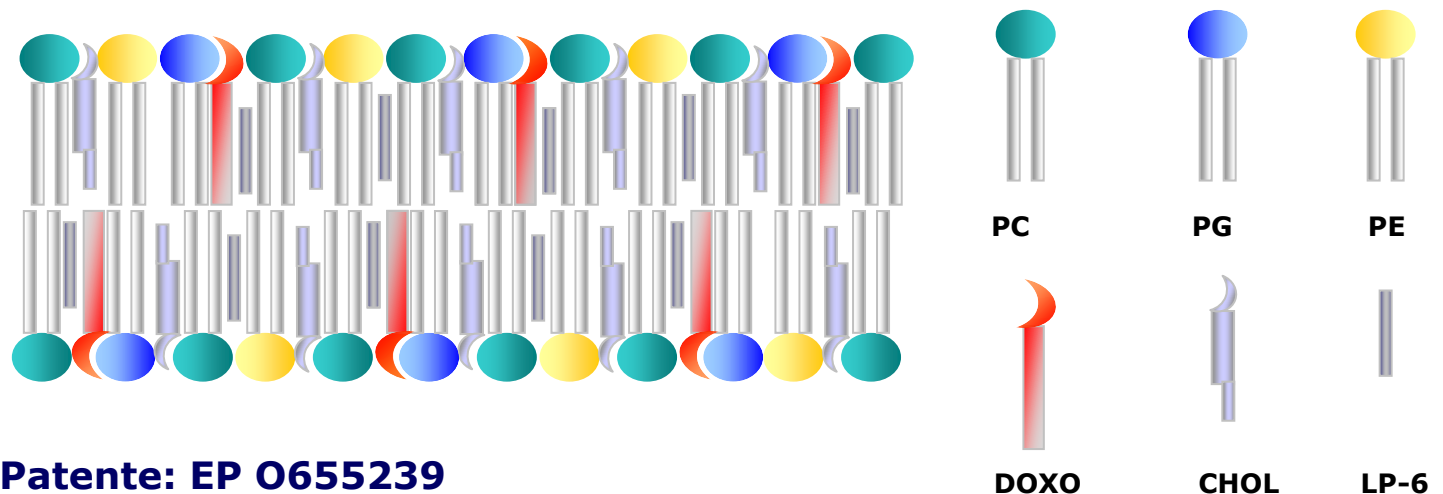
Sarcodoxome

Sistema liposomal:

- ✓ Fosfolípidos: fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilglicerol (PG)
- ✓ Colesterol (CHOL)
- ✓ Doxorubicina: incorporada en la bicapa lipídica

Elemento innovador: Lipocromano-6 (LP-6)

- ✓ Localizado en la parte hidrofóbica de la bicapa.
- ✓ Estabiliza a la doxorubicina a través de la interacción hidrofóbica.
- ✓ Captura los radicales libres, previniendo la peroxidación lipídica (propiedad antioxidante) y la cardiotoxicidad causada por la doxorubicina.



Patente: EP 0655239



Sarcodoxome

DESARROLLO

- ✓ Establecimiento de las técnicas de encapsulación de doxorubicina en los liposomas, incluyendo lipocromano.
- ✓ Fabricación a escala de laboratorio para estudios preclínicos.
- ✓ Producción de lotes de desarrollo para estabilidad, estudio clínico en Fase I y escalado (laboratorio externo, producción bajo GMP)
- ✓ Escalado de la producción: fabricación de varios lotes industriales para establecer el proceso productivo, la validación de los métodos analíticos y cubrir la demanda de medicación para estudios preclínicos y el estudio clínico en Fase II.
- ✓ Estudio de Estabilidad on going de los Lotes clínicos ($5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$) y Estabilidad en uso.



Sarcodoxome

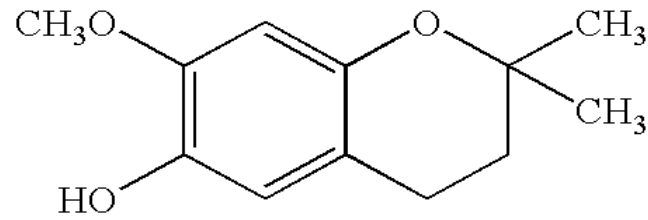
DESARROLLO PRECLÍNICO

Lipocromano-6

Este excipiente, usado en la formulación Liposomal de Doxorrubicina gracias a sus propiedades antioxidantes, no estaba descrito para aplicaciones farmacéuticas, lo que hizo necesario el desarrollo preclínico completo para demostrar su seguridad. Los estudios realizados incluyen:

Estudio	Especie
Toxicidad aguda	Ratón
Toxicidad aguda	Rata
Niveles de dosis para toxicidad crónica	Rata
Toxicidad crónica (4 semanas)	Rata
Dosis Máxima Tolerada	Perro Beagle
Toxicidad crónica (4 semanas)	Perro Beagle
Ames test	Cepas de Salmonella
Test de aberraciones cromosómicas	Linfocitos humanos
Test de Irwin	Ratón
Estudios de frecuencia cardiovascular y respiratoria	Perro Beagle
Ensayo de micronúcleos	Ratón
Ensayo sobre canales hERG	Línea celular HEK293
Test de Hemólisis	Glóbulos rojos perro

Lipochroman -6



(I)



Sarcodoxome

DESARROLLO PRECLÍNICO

Doxorubicina Liposomal

✓Estudios Farmacológicos

- In vitro: en cinco líneas celulares derivadas de sarcoma tejido blando.
- In vivo: en ratones con leucemia murina (L1210), carcinoma pulmonar (3LL) y carcinoma colorectal (c26).

✓Estudios Farmacocinéticos

- En ratones con leucemia murina (L1210) y carcinoma colorectal (c26)
- En perro Beagle (7 ciclos de tratamiento)

✓Estudios Toxicológicos

- En ratón, rata (1 ciclo, 7 ciclos) y perro Beagle (1 ciclo, 7 ciclos)

✓Estudios de Cardiotoxicidad

- In vitro: en miocitos y cardiomiocitos.
- In vivo: en ratón, mediante un sistema telemétrico (comparativo, 6 ciclos).



Sarcodoxome

ESTUDIOS CLÍNICOS

- ✓ **Fase I:** Determinación de la Dosis Máxima Tolerada (MTD) de Doxorubicina GP-Pharm.

"Estudio Clínico Multicéntrico, abierto, con escalado de dosis en pacientes con diversos procesos neoplásicos"

- ✓ **Fase II:** Evaluación de la actividad terapéutica, dada como el ratio de respuesta objetiva de Doxorubicina GP-Pharm en pacientes con STS.

*"Estudio Clínico Multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado en pacientes, para evaluar la eficacia y la seguridad de **Sarcodoxome** (Doxorubicina Liposomal GP-Pharm) como primera línea de tratamiento de sarcoma de tejido blando (STS)"*



Targeted liposomes: ideally properties

- **Favorable pharmacokinetic properties:** *minimal interactions with non-targeted tissues or organs.*
- **High selectivity towards a biological target:** *increase drug efficacy and safety.*
- **High transport capacity:** *high concentrations of drug molecules can be achieved within the liposomal carrier to be transported using a limited number of conjugated targeting vectors.*
- **Protection from enzymatic degradation:** *minimum degradation of the liposomal cargo within the liposome.*
- **Low immunogenicity of the liposomal carrier.**



INSTALACIONES INDUSTRIALES

Las instalaciones industriales de BCN Peptides y GP Pharm están localizadas en un área de 35.000m² en Sant Quintí de Mediona a 50 km de Barcelona.



1. **BCN Peptides**
2. GP Pharm. Oficinas
3. GP Pharm. Laboratorios
4. GP Pharm. Almacén
5. **GP Pharm. Drug Delivery**
6. GP Pharm. Servicios
7. **GP Pharm. Cytotoxic Drugs**
8. **GP Pharm. High Active Drugs**



APROBACIONES GMP GP Pharm

Las instalaciones de GP Pharm han sido evaluadas y aprobadas por las siguientes agencias:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Servei Català de la Salut (SCS)
- Food and Drugs Administration (FDA) de USA
- Pharmaceutical and Medical Devices Agency de Japón (PMDA)
- Therapeutic Goods Administration (TGA) de Australia por reconocimiento mutuo
- Public Health Agency de Canadá (PHAC) por reconocimiento mutuo
- Gulf Cooperation Council (GCC)
- Ministerio de Sanidad de Turquía
- Ministerio de Sanidad de Irán
- Ministerio de Sanidad de la República de Kazahistan



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH





INSPECCIONES GP Pharm

AUTORIDADES	FECHA DE INSPECCIÓN
AEMPS	Marzo 2006 [GMP] Julio 2010 [GCP] Junio 2011 [GPP] Enero 2018 [Actives Refurbishment]
SERVEI CATALÀ DE LA SALUT	Junio 2008 [GMP] Junio 2011 [GMP] Mayo 2014 [GMP] Febrero 2018 [GMP]
PHARMACEUTICAL AND MEDICAL DEVICES AGENCY OF JAPAN [PMDA]	Octubre 2008 [GMP] Inspección documental 2013
GULF COOPERATION COUNCIL [GCC]	Febrero 2010 [GMP]
TURKEY HEALTH AUTHORITIES [THA]	Mayo 2011 [GMP]
REPUBLIC OF KAZAKHISTAN - MINISTRY OF HEALTH	Diciembre 2013 [GMP]
US FDA	Enero 2015 Enero 2017 Junio 2018



Quality Assurance System

PEPTIDES

GMP CERTIFICATES

2002	GMP Certification. AGEMED (Gavà site, exportation)
2004	GMP Certifications . EDQM and Catalan Health Authorities (Gavà Site)
2006	KFDA Approval (Gavà site)
2006, 10, 12, 15	US- FDA Approvals
2008, 11	GMP Certification. Spanish Health Ministry
2010, 13	GMP Certification as Pharmaceutical Laboratory for Quality Control
2013, 15	PMDA Approval (Japan)
2014, 17	GMP Certification. Catalan Authorities (on behalf of Spanish Health Agency)

PRODUCT: CERTIFICATES of SUITABILITY

Somatostatin	ref. R0-CEP 1999-035
Leuprolerin	ref. R0-CEP 2000-078
Salmon Calcitonin	ref. R0-CEP 2001-226
Desmopressin	ref. R0-CEP 2002-058
Goserelin	ref. R0-CEP 2007-183
Buserelin	ref. R0-CEP 2007-034

ISO CERTIFICATIONS

1999	ISO 9001:1994 (Hospitaler)
2002	ISO 9001:2000 (Gavà)
2011	ISO 9001:2008 (Sant Quintí de Mediona)
2014	ISO 9001:2008, ISO 14001 (Sant Quintí de Mediona)
2017	ISO 9001:2015, ISO 14001 (Sant Quintí de Mediona)





BCN Peptides milestones

