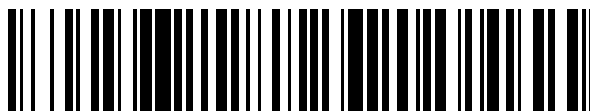


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 302**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61J 1/20 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2012** **PCT/ES2012/070267**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012** **WO12160223**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2012** **E 12789794 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 2711010**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

20.05.2011 AR P110101751

20.09.2011 AR P110103435

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.04.2019

73 Titular/es:

**CAPITAL, BUSINESS Y GESTIÓN DE FINANZAS,
S.L. (100.0%)**

**C/ Velázquez 78 - 2º
28001 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**CASTILLO, JOSÉ;
ITURRASPE, JOSÉ BERNARDO y
NUÑEZ, JOSÉ LUCIO**

74 Agente/Representante:

HERNÁNDEZ PRESAS, Silvia

ES 2 708 302 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica

5 Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de composiciones farmacéuticas, especialmente sustancias farmacéuticamente activas de escasa solubilidad en medios acuosos, específicamente productos oncológicos tales como fulvestrant.

10 Antecedentes

El fulvestrant, o 7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil-sulfonil)nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol enseñado por la patente GB 8327256 en 1983, es un polvo blanco que tiene un peso molecular de 606,77. El fulvestrant es el principio activo del producto comercial Faslodex, AstraZeneca. Faslodex se comercializa como una composición que ha de conservarse a temperatura de refrigerador en forma de una disolución inyectable oleosa que contiene 250 mg de fulvestrant disuelto en 5 ml de disolvente. El disolvente comprende el 10% p/v de alcohol etílico, el 10% p/v de alcohol bencílico, el 15% p/v de benzoato de bencilo y una cantidad suficiente de aceite de ricino para completar el 100% p/v (8).

El fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuando la enfermedad ha experimentado recidiva durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o cuando la enfermedad ha avanzado durante el tratamiento con antiestrógenos (8).

Faslodex se proporciona en jeringas estériles precargadas para un solo paciente que contienen fulvestrant 50 mg/ml o bien como una única inyección de 5 ml o bien como dos inyecciones de 2,5 ml simultáneas para administrar una dosis mensual. Faslodex se administra como inyección intramuscular de 250 mg una vez al mes (8).

La presente invención consiste en una composición sólida de fulvestrant que tiene características de solubilidad potenciadas en comparación con la solubilidad del principio activo sólido, lo que se logra mediante solubilización de fulvestrant en un disolvente de liofilización y un procedimiento de secado, preferiblemente liofilización. Esta nueva composición puede comercializarse como un polvo seco, por separado de una composición de solubilización que va a mezclarse antes de la inyección. Esta nueva formulación que comprende dicha composición sólida y dicha composición de solubilización proporciona mayor estabilidad, puesto que el sólido es menos reactivo que la disolución. La forma preferida de la presente invención es un sólido de fulvestrant amorfo, más preferiblemente liofilizado.

El documento US 2007/0116729 describe, en la reivindicación 1, un método de liofilización que comprende dos fases: en primer lugar el material se disuelve en un disolvente para que dicho material forme una disolución o elabore una suspensión del material y se ajusta el pH para disolver el fármaco para formar una disolución; entonces se añade un no disolvente para dicho material a dicha disolución, en el que el no disolvente es miscible con dicho disolvente para forzar dicho material al menos parcialmente fuera de dicha disolución, y en el que dicho no disolvente puede vaporizarse en condiciones de secado por congelación. En la reivindicación 4 de dicho documento se establece que si el material es hidrófobo y/o lipófilo dicho disolvente se selecciona del grupo que consiste en sistemas de heteroanillo de 5 a 7 miembros y la reivindicación 5 menciona que el disolvente según la reivindicación 4 se selecciona del grupo de tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano y trioxano. En la reivindicación 44 de dicho documento, se menciona el fulvestrant. Tal como se indica en este documento, cuando los materiales son lipófilos el disolvente se selecciona del grupo que consiste en sistemas de heteroanillo de 5 a 7 miembros. La presente invención emplea ácido acético, dimetilsulfóxido o terc-butanol teniendo todos ellos las siguientes ventajas: punto de fusión de desde 15 hasta 25°C que favorece el procedimiento de liofilización, se consideran como disolventes de muy baja toxicidad y pequeño riesgo para la salud humana (disolventes de clase 3 según ICH (9)) y por consiguiente son adecuados para uso farmacéutico. En cambio, el tetrahidrofurano tiene un punto de fusión de -108°C, lo que dificulta o impide su solidificación y, por tanto, su liofilización; además, junto con el dioxano se recomiendan como disolventes de uso limitado en productos farmacéuticos, siendo ambos disolventes de clase 2 según ICH. No hay información sobre disolventes de tetrahidropirano y trioxano en productos farmacéuticos ni están presentes en la lista de disolventes residuales de ICH. Además, el no disolvente mencionado en este documento de patente se incluye en el grupo de mono, di o trihidroalcoholes de 1 a 4 átomos de carbono, y debe indicarse que el fulvestrant es altamente soluble en etanol (3) y en terc-butanol (7) de modo que, al contrario de lo que se establece en este documento, no pudieron usarse como no disolventes; en la presente invención el no disolvente es agua. Además, el documento US 2007/0116729 reivindica un disolvente seleccionado del grupo de propilenglicol y polietilenglicoles líquidos como disolvente de liofilización; se indica que según (7) la solubilidad de fulvestrant en propilenglicol es de 4 mg/ml, y que su solubilidad en polietilenglicol 400 es de 22,5 mg/ml; considerando que para fines terapéuticos deben administrarse 250 mg de fulvestrant en un volumen de menos de o igual a 5 ml que es el volumen máximo recomendado para inyección intramuscular (3), cuando se usan estos disolventes se requerirían al menos 62,5 ml y 11 ml de propilenglicol y polietilenglicol 400, respectivamente, lo que hace que estos disolventes sean inadecuados

para su uso en un producto farmacéutico de liberación sostenida que comprende fulvestrant que va a administrarse por vía intramuscular o por vía subcutánea; en esta última vía de administración sólo pueden administrarse hasta 3 mililitros (9). La composición farmacéutica sólida de fulvestrant de la presente invención, a una concentración de al menos 50 mg/ml, se disuelve en un disolvente que comprende aceite de ricino y mezclas de alcoholes, a lo largo de un periodo de menos de 2 minutos, lo que lo hace adecuado como producto farmacéutico, que presenta además la ventaja de una mayor estabilidad química en función de la temperatura con respecto a Faslodex, y puesto que el proceso de fabricación del liofilizado se lleva a cabo en un ambiente libre de oxígeno, donde el oxígeno es responsable de la oxidación de fulvestrant para dar una impureza de fulvestrant sulfona, la formulación de la presente invención puede almacenarse sin problemas de estabilidad a 25°C, mientras que Faslodex debe almacenarse a de 2 a 8°C. Por tanto, la composición de la presente invención no necesita almacenarse en un refrigerador en zonas climáticas I y II, como es el caso de Faslodex.

El documento US 6774122 da a conocer un método para el tratamiento de enfermedades de la mama o el aparato reproductor que comprende administrar una inyección que contiene fulvestrant en un portador de etanol, alcohol bencílico, benzoato de bencilo y aceite de ricino. Dicho documento enseña que aunque fulvestrant es significativamente más soluble en aceite de ricino que en cualquier otro aceite sometido a prueba, puede no disolverse solamente en un disolvente a base de aceite para lograr una concentración lo suficientemente alta como para administrar un pequeño volumen de inyección a un paciente y obtener una tasa de liberación terapéuticamente significativa. Este problema se resuelve mediante la adición de disolventes orgánicos en los que fulvestrant es muy soluble y que son solubles en aceite de ricino como alcohol, y se encontró que añadiendo un disolvente de tipo éster no acuoso miscible con aceite de ricino, junto con estos disolventes orgánicos, se logró sorprendentemente una solubilidad de al menos 50 mg/ml de fulvestrant. Además, dicho documento describe un diagrama de flujo del procedimiento de fabricación caracterizado por las siguientes etapas: se mezcla fulvestrant con alcohol y alcohol bencílico y se agita hasta que se disuelve completamente. Se añade benzoato de bencilo, luego aceite de ricino hasta el peso final establecido y se agita la disolución. Se requiere esta secuencia de fabricación, puesto que no se logra una disolución rápida de fulvestrant en aceite de ricino, aunque contenga un alcohol. Añadiendo en primer lugar disolventes que pueden solubilizarlo y aceite de ricino al final, se garantiza una alta concentración de principio activo. La solubilidad de fulvestrant en estos disolventes se describe en el mismo documento, estableciendo que fulvestrant es una molécula particularmente lipófila, incluso cuando se compara con otros compuestos esteroideos.

El documento US 7456160, que es una continuación del documento US 6774122, amplía el intervalo de porcentaje de los constituyentes de la disolución de fulvestrant hasta un intervalo de desde el 10 hasta el 30% p/v de alcohol etílico y alcohol bencílico, un intervalo de desde el 10 hasta el 25% p/v de benzoato de bencilo y suficiente aceite de ricino para completar el 100% p/v.

El documento US 5183814, que menciona fulvestrant como antiestrógeno puro, describe una formulación líquida que contiene 50 mg de fulvestrant disuelto en 400 mg de alcohol bencílico y una cantidad suficiente de aceite de ricino para completar 1 ml de disolución. No se sugiere el uso de una composición sólida.

El documento PCT/GB02/03092 describe determinadas formulaciones líquidas de fulvestrant, preferiblemente a 100 mg/ml. Las formulaciones contienen al menos el 10% p/v o más de un alcohol, el 5% p/v o más de un éster no acuoso y el 5% p/v o más de un excipiente de ricinoleato.

El documento EP 1409021 describe en detalle una formulación líquida que contiene fulvestrant, un excipiente de ricinoleato, un éster no acuoso, un alcohol y un antioxidante. En el mismo documento se afirma que la invención se basa en el descubrimiento de que la adición de un antioxidante puede mejorar la estabilidad de formulaciones de fulvestrant. No se requiere la adición de un antioxidante para la composición de la presente invención, en primer lugar porque es sólida y además porque hacia el final del procedimiento de liofilización, el liofilizador se llena con nitrógeno. Una vez se completa el llenado y antes de abrir el liofilizador, se tapan los viales y por tanto los viales que contienen fulvestrant quedan llenos de nitrógeno, como es común en el procedimiento de sellado de productos farmacéuticos, reduciendo de ese modo el riesgo de oxidación.

El documento EP 1272195 da a conocer el uso de fulvestrant para preparar un medicamento para el tratamiento de un paciente con cáncer de mama que se había tratado previamente con un inhibidor de aromatasa y tamoxifeno pero no tuvo éxito. Las formulaciones descritas en dicho documento son disoluciones líquidas que contienen fulvestrant.

El documento WO 2007/033434 da a conocer una disolución que contiene fulvestrant y al menos un alcohol farmacéuticamente aceptable, propilenglicol o un polietilenglicol y aceite de ricino.

El documento US 2009/0227549 da a conocer una formulación líquida de fulvestrant en un portador farmacéuticamente aceptable, sin aceite de ricino o derivados de aceite de ricino.

La presente invención resuelve el problema proporcionando fulvestrant sólido que es soluble en una composición de solubilización, que va a mezclarse antes de inyectarse en un mamífero para el tratamiento oncológico. Los sólidos de fulvestrant de la técnica anterior no garantizan solubilidad en una disolución que comprende alcoholes y aceite de

ricino. En particular, la técnica anterior requiere una primera disolución de la materia activa en un alcohol antes de añadir aceite de ricino. La presente invención permite obtener fulvestrant sólido adecuado para almacenarse como medicamento a temperatura ambiente sin riesgo de degradación. Se sabe que el fulvestrant es sensible a la oxidación a su función sulfóxido para producir el derivado sulfona, uno de los principales productos de degradación, y por tanto, es importante eliminar oxígeno de las formulaciones farmacéuticas con el fin de mejorar las condiciones de conservación y vida útil del medicamento. La eliminación completa de oxígeno en formulaciones líquidas es un procedimiento complicado ya que incluye eliminar el oxígeno de la cámara de aire de los envases, así como el oxígeno disuelto en los disolventes empleados. La presente invención simplifica sustancialmente el procedimiento de eliminación de oxígeno porque, al final del procedimiento de liofilización, el producto está en una cámara a un vacío muy alto que se altera con un gas del cual se ha eliminado casi completamente el oxígeno, por ejemplo nitrógeno altamente puro. El procedimiento termina con el sellado hermético de los viales dentro de la cámara de liofilización y de ese modo el producto sólido permanecerá en una atmósfera libre de oxígeno a lo largo de toda su vida útil.

La presente invención consiste además en fulvestrant en un nuevo estado físico sólido y un procedimiento para fabricarlo, que puede adaptarse para producción comercial a gran escala, permitiendo por tanto obtener un producto de calidad farmacéutica. Este nuevo estado sólido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X sin picos definidos y por no tener un punto de fusión.

La presente invención también proporciona una formulación que comprende dicha composición farmacéutica sólida de fulvestrant en combinación con una composición de solubilización, comprendiendo dicha composición aceite de ricino con alcohol, en ausencia de otros componentes tales como benzoato de bencilo, indicado en el estado de la técnica como esencial para lograr la solubilidad del principio activo fulvestrant. La técnica anterior no describe o sugiere una formulación como la de la presente invención ni anticipa que fulvestrant pueda ser soluble en una disolución de aceite de ricino y alcohol en menos de 2 minutos, a concentraciones adecuadas para uso farmacéutico. Esto se logra con la formulación de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Diagrama de difracción de rayos X de fulvestrant de Scinopharm.

Figura 2. Termograma y termogravimetría de fulvestrant de Scinopharm.

Figura 3. Diagrama de difracción de rayos X de fulvestrant de Sicor.

Figura 4. Termograma y termogravimetría de fulvestrant de Sicor.

Figura 5. Diagrama de difracción de rayos X de fulvestrant liofilizado a partir de ácido acético.

Figura 6. Termograma y termogravimetría de fulvestrant liofilizado a partir de ácido acético.

Figura 7. Diagrama de difracción de rayos X de fulvestrant liofilizado a partir de terc-butanol.

Figura 8. Termograma y termogravimetría de fulvestrant liofilizado a partir de terc-butanol.

Figura 9. Sistema de transferencia.

Breve descripción de la invención

La composición farmacéutica sólida de solubilidad mejorada de la presente invención comprende fulvestrant amorfo. La composición sólida se liofiliza preferiblemente, incluso más preferiblemente se liofiliza a partir de una disolución del principio activo farmacéutico fulvestrant en un disolvente de liofilización seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, dimetilsulfóxido, terc-butanol y mezclas de los mismos. La composición comprende además una imagen de difracción de rayos X con un máximo en un 2θ de entre 15° y 20° ; y se selecciona del grupo que consiste en las figuras 5 y 7. Dicha composición comprende preferiblemente fulvestrant amorfo sin punto de fusión, tal como se muestra en las figuras 6 y 8.

Además dicha composición liofilizada es al menos el 95% pura. Además, dicha composición es soluble en una disolución de aceite de ricino, alcohol y libre de benzoato de bencilo, en menos de 180 segundos, preferiblemente en menos de 120 segundos, más preferiblemente menos de o igual a 90 segundos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para obtener dicha composición farmacéutica sólida de fulvestrant que comprende las etapas de:

a. disolver el principio farmacéutico activo fulvestrant en un disolvente de liofilización seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, dimetilsulfóxido, terc-butanol y mezclas de los mismos,

b. secar la disolución resultante

Además, la etapa b comprende secar por congelación, preferiblemente con un programa que comprende enfriar por congelación el producto obtenido en la etapa a hasta al menos -20°C durante al menos 5 horas, a una presión mayor de 500 mTorr. Después de que haya transcurrido este tiempo, la presión se reduce hasta por debajo de 500 mTorr. Después de al menos 3 horas, se inicia el calentamiento del sistema con una diferencia de al menos 5°C entre dos temperaturas consecutivas, siendo el calentamiento en forma de rampa o por etapas y teniendo cada etapa una extensión de al menos 3 horas. La temperatura final del sistema comprende desde 0 hasta 50°C. Preferiblemente, se usa una recomendación tal como sigue:

Fase	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Vacío
1	7	-40	No
2	15	-40	Sí
3	9	-30	Sí
4	7	-20	Sí
5	8	-10	Sí
6	9	-5	Sí

Además, dicha composición farmacéutica sólida contiene menos del 0,5% de disolventes orgánicos.

Otro objeto de la presente invención es una formulación inyectable que comprende dicha composición farmacéutica sólida de fulvestrant y una composición de solubilización. Preferiblemente dicha composición sólida se reconstituye con dicha composición de solubilización antes de inyectarse. Además, dicha composición de solubilización se selecciona del grupo que consiste en etanol, alcohol bencílico, alcohol isopropílico, poli(alcohol vinílico), dimetilsulfóxido, metilparabeno, polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos polioxietilados, aceite de ricino y mezclas de los mismos. Preferiblemente dicha composición de solubilización se selecciona del grupo que consiste en etanol, alcohol bencílico, aceite de ricino y mezclas de los mismos. Más preferiblemente dicha composición de solubilización comprende etanol, alcohol bencílico y aceite de ricino. Más preferiblemente dicha composición de solubilización está libre de benzoato de bencilo. Preferiblemente dicho aceite de ricino se encuentra a una concentración de desde el 57 hasta el 67% en peso; y dicho etanol se encuentra a una concentración de hasta el 43% en peso; y dicho alcohol bencílico se encuentra a una concentración de hasta el 43% en peso.

Otro objeto de la presente invención es un kit que comprende: un primer recipiente que contiene una composición sólida de fulvestrant según la reivindicación 1; un segundo recipiente que contiene una composición de solubilización para dicha composición sólida de fulvestrant; y una jeringa. Preferiblemente la jeringa está precargada y comprende dicho primer recipiente y dicho segundo recipiente. El kit es útil para preparar una formulación de fulvestrant inyectable, adecuada para preparar inyecciones para administración intramuscular, que comprende dicha composición sólida de fulvestrant según la reivindicación 1; una composición de solubilización para dicha composición sólida de fulvestrant; una jeringa con una disolución estable de una mezcla que comprende dicha composición de solubilización y dicha composición sólida de fulvestrant. Alternativamente dicho kit comprende un sistema de transferencia que conecta los recipientes a dicha jeringa.

Descripción detallada de la invención

La presente invención consiste en una composición sólida de fulvestrant que muestra características de solubilidad mejorada con respecto a la solubilidad del principio activo sólido. El problema de solubilidad de fulvestrant, tal como se describe en el documento US 6774122, en una disolución de aceite de ricino y al menos un alcohol se resuelve mediante la adición de un disolvente de tipo éster no acuoso miscible con aceite de ricino. La presente invención proporciona una nueva solución a este problema técnico, no mediante la adición de un disolvente, sino obteniendo fulvestrant sólido secado, preferiblemente a través de un procedimiento de liofilización, y preferiblemente amorfo.

La liofilización es un procedimiento de secado, en el que el disolvente o medio de suspensión se cristalizan a bajas temperaturas y luego se subliman directamente desde estado sólido hasta estado gaseoso (1). El problema encontrado era que el fulvestrant es prácticamente insoluble en agua (3) y que la abrumadora mayoría de los liofilizados de disoluciones farmacéuticas se liofilizan a partir de disoluciones acuosas sencillas (2). Dado que el fulvestrant es prácticamente insoluble en agua, no puede usarse como disolvente de liofilización. Se ha resuelto este problema técnico, entre otros, por medio de liofilización con disolventes orgánicos o usando sistemas de disolvente-no disolvente. El uso de disolventes orgánicos en la liofilización no se encuentra en el estado de la técnica (4), y además, el científico debe ser consciente de que el uso de sistemas de codisolvente orgánico/agua puede provocar una multitud de problemas (2).

Se han desarrollado procedimientos para liofilizar fulvestrant empleando disolventes orgánicos puros tales como ácido acético, dimetilsulfóxido y terc-butanol, y además sistemas de disolvente-no disolvente que consisten en disolventes orgánicos y agua como no disolvente, por ejemplo, ácido acético:agua, etanol:agua, terc-butanol:agua.

Las composiciones farmacéuticas sólidas liofilizadas de fulvestrant de la presente invención tienen características de solubilidad que no se observan para el principio activo farmacéutico sólido. Esta solubilidad mejorada hace que sea adecuado para usarse como producto farmacéutico de rápida disolución pero sin necesidad de usar benzoato de bencilo como disolvente para aceite de ricino.

El liofilizado debe reconstituirse en el plazo de un periodo razonable, normalmente de menos de 2 minutos (5); si el tiempo de reconstitución es excesivo, es decir, más de 3 minutos, el usuario puede impacientarse o frustrarse (6). Se ha comparado el tiempo de disolución de un liofilizado de fulvestrant con un principio activo farmacéutico que comprende fulvestrant sólido y se encontró que el liofilizado de fulvestrant se disuelve en menos de 2 minutos, mientras que el principio activo farmacéutico de fulvestrant sólido requirió más de 60 minutos. Esta comparación se realizó disolviendo fulvestrant a una concentración de 50 mg/ml, usando un disolvente que comprende aceite de ricino y mezclas de alcohol libres de benzoato de bencilo.

Otro hecho importante de la presente invención es que cuando se llevan a cabo los métodos de fabricación de liofilizados no hubo variación en la pureza asociada con el principio activo usado en el mismo, y esta consideración se realiza teniendo en cuenta que se usa el método de la monografía de la USP 34 sobre fulvestrant para determinar compuestos relacionados. Además, debe indicarse que no hubo degradación durante el procedimiento de reconstitución de liofilizados, usando un disolvente que comprende aceite de ricino y mezclas de alcohol libres de benzoato de bencilo.

El liofilizado y su forma reconstituida cumplen con los valores de impurezas requeridos establecidos en las directrices de la ICH para impurezas en productos finales, permitiendo por tanto usar este producto como medicamento inyectable que, dadas las características de los disolventes y el principio activo y que se administra por vía intramuscular o por vía subcutánea, podría usarse como producto de liberación sostenida de fulvestrant.

En el presente documento, el término sólido no se refiere a estados líquidos, o disoluciones, sino a polvos o tapones de liofilización, o bien en un estado cristalino o bien amorfo.

Otro objeto de la presente invención es un kit que comprende dos recipientes, uno que contiene el fulvestrant sólido, preferiblemente liofilizado y amorfo, de la presente invención y el otro que contiene la composición de solubilización de la presente invención. En una primera realización del kit, comprende los recipientes y una jeringa. En una segunda realización, comprende una jeringa precargada que contiene dichos dos recipientes. En una tercera alternativa de dichos recipientes, jeringa y sistema de transferencia, dicho sistema de transferencia conecta ambos recipientes con la jeringa. Esta tercera opción resultó ser la más eficaz, tal como se demuestra en los ejemplos. El sistema de transferencia sin aguja permitió transferir el disolvente a la jeringa, desde la jeringa hasta el liofilizado y después la forma reconstituida hasta la jeringa, rápidamente y con un mínimo esfuerzo. Además, el riesgo de lesiones para trabajadores sanitarios debido a la manipulación de agujas, así como contaminación del producto, se reducen hasta un mínimo porque el sistema de vial de disolvente-sistema de transferencia-vial liofilizado es un sistema cerrado.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para obtener la composición según la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas de:

a. disolver el principio farmacéutico activo fulvestrant en un disolvente de liofilización seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, dimetilsulfóxido, terc-butanol y mezclas de los mismos,

b. secar la disolución resultante

desde se obtiene preferiblemente dicha composición sólida que contiene menos del 0,5% de disolventes orgánicos; donde la etapa b de dicho procedimiento comprende liofilización. Además, la liofilización comprende enfriar el producto obtenido en la etapa a hasta al menos -20°C durante al menos 5 horas, trabajando a una presión mayor de 500 mTorr. Después de que haya transcurrido este tiempo, la presión se reduce hasta por debajo de 500 mTorr. Después de al menos 3 horas, se inicia el calentamiento del sistema con una diferencia de al menos 5°C entre dos temperaturas consecutivas, siendo el calentamiento en forma de rampa o por etapas y siendo cada etapa de una extensión de al menos 3 horas. La temperatura final del sistema comprende desde 0 hasta 50°C.

Ejemplos

Ejemplo 1: Liofilización de fulvestrant a partir de ácido acético.

A un vaso de precipitados de 100 ml, equipado con un agitador magnético, se le añaden 35 ml de ácido acético glacial, lote de Merck K 36685863.

Se coloca el vaso de precipitados sobre una placa con agitación magnética modelo MS2 Minishaker de IKA.

Se pesaron setecientos mg de fulvestrant de Scinopharm, n.º de lote 70850AA003 usando un balanza modelo

Adventurer de Ohaus.

Se inicia la agitación del ácido acético y se añade lentamente fulvestrant que se disuelve rápidamente. Después de que se añadiera todo el fulvestrant, se continuó la agitación durante 5 minutos. Después de que haya transcurrido este tiempo, se detiene la agitación y se dosifica la disolución usando una micropipeta Research de 5000 ul de Eppendorf en viales de vidrio tipo I de 50 ml de Schott, con un volumen de 12,5 ml. Se tapan previamente los viales con tapones de liofilización de bromobutilo de Helvoet Pharma y se liofilizan usando un liofilizador Virtis Advantage. El ciclo de liofilización se muestra en la tabla 1.

Una vez completado el procedimiento de liofilización, se tapan y se precintan los viales con sellos de aluminio.

Tabla 1: Ciclo de liofilización

Fase	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Presión de trabajo
1	7	-40	Mayor de 60 mTorr
2	15	-40	Menor de 60 mTorr
3	9	-30	Menor de 60 mTorr
4	7	-20	Menor de 60 mTorr
5	8	-10	Menor de 60 mTorr
6	9	-5	Menor de 60 mTorr
7	15	-10	Menor de 60 mTorr

El liofilizado así obtenido tiene muy buen aspecto. Se analizan el título y pureza de un vial de liofilizado mediante HPLC, y se comparan con fulvestrant de Scinopharm usado en la fabricación del liofilizado. Se llevaron a cabo las determinaciones de HPLC en un sistema de HPLC de Waters con una bomba binaria 1525 de Waters, inyector automático 717 de Waters y un detector por red de diodos 2996 de Waters; la columna de HPLC usada para determinar el título y la pureza es una columna Eclipse XDB-C8 3,5u 4,6x150 Rapid Res de Agilent; el método cromatográfico se corresponde con la monografía sobre fulvestrant de la Farmacopea estadounidense (USP, 34 (2011)).

El título del liofilizado fue el mismo que el de fulvestrant de Scinopharm, el 99,2%. Las impurezas totales de fulvestrant y liofilizado fueron del 0,1%.

Se realizó una caracterización física de una muestra de fulvestrant liofilizado. Se realizó la caracterización física mediante ensayos de difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y termogravimétricos.

Se llevó a cabo el ensayo de rayos X en un instrumento X'Pert de Philips con una unidad PW3710 usando radiación $\text{CuK}\alpha = 1,54 \text{ \AA}$. Se obtuvieron registros en el intervalo de $3^\circ < 2\theta < 40^\circ$. Se usó una etapa de $0,02^\circ$ en 2θ con un recuento de tiempo de 2 segundos por etapa.

La figura 5 muestra un diagrama de difracción de la muestra que tiene un patrón de difracción típico correspondiente a una muestra amorfa.

Se realizó el ensayo de calorimetría diferencial de barrido con un instrumento de DSC 60 de Shimadzu. Se colocó una muestra de 2,29 mg sobre un portamuestras de aluminio, y se calentó a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ desde temperatura ambiente hasta 200°C . Se llevó a cabo el trabajo bajo N_2 con un flujo de $30 \text{ ml}/\text{min}$.

Se realizó el ensayo termogravimétrico con un instrumento de TG 50 de Shimadzu. Se colocó la muestra en un portamuestras de aluminio. Se calentó desde temperatura ambiente hasta 400°C con una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, con flujo de aire seco de $40 \text{ ml}/\text{min}$.

La figura 6 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido y un diagrama termogravimétrico. Se observó una señal endotérmica caracterizada por una temperatura de inicio $T_o = 49 \pm 1^\circ\text{C}$ y una variación de la entalpía de $11 \pm 2 \text{ J/g}$, que, tal como puede apreciarse en el diagrama termogravimétrico, no se corresponde con pérdida de masa.

Se preparó este liofilizado con fulvestrant de Scinopharm. Una comparación de los diagramas de difracción del material de partida, diagrama 1, y el liofilizado, diagrama 5, muestra que durante el procedimiento de liofilización hubo transformación o cambio del estado cristalino de fulvestrant desde cristalino, el estado del material de partida, hasta amorfo, el estado del material liofilizado.

Cuando se comparan los resultados del estudio térmico de fulvestrant de Scinopharm y Sicor, se concluye que el punto de fusión de fulvestrant es de $102 \pm 2^\circ\text{C}$ y la entalpía de fusión es de $50 \pm 4 \text{ J/g}$. El liofilizado tiene una señal endotérmica caracterizada por una temperatura de inicio $T_o = 49 \pm 1^\circ\text{C}$ y una variación de la entalpía de $11 \pm 2 \text{ J/g}$, que es diferente del fulvestrant cristalino usado para fabricar el liofilizado.

Ejemplo 2: Liofilización de fulvestrant a partir de terc-butanol.

A un vaso de precipitados de 10 ml, equipado con un agitador magnético, se le añaden 2-5 ml de terc-butanol, n.º de lote de Tedia 904088, y después se calienta hasta 30°C.

Se colocó el vaso de precipitados sobre una placa con agitación magnética MS2 Minishaker de IKA, estableciendo condiciones de agitación de placa a de 400 a 600 rpm y una temperatura de 30°C.

Se pesaron cuarentainueve mg de fulvestrant de Scinopharm, n.º de lote 70850AA003 usando una balanza modelo Adventurer de Ohaus.

Se añade fulvestrant lentamente. Después de que se añadiera todo el fulvestrant, se continuó la agitación durante 5 minutos obteniéndose una disolución transparente. Después de este tiempo, se detiene la agitación y, usando una aguja y jeringa de 5 ml (Darling), se dosifica la disolución en un vial de vidrio tipo I de 11 ml de Nuova Ompi. Se tapa previamente el vial con un tapón de liofilización de bromobutilo de Helvoet Pharma y se liofiliza usando un liofilizador Virtis Advantage. El ciclo de liofilización se muestra en la tabla 2. Una vez completado el ciclo, se retiran los viales del liofilizador, se tapan y se precintan con sellos de aluminio.

Tabla 2: Ciclo de liofilización

Fase	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Presión de trabajo
1	22	-50	Mayor de 60 mTorr
2	6	-50	Menor de 60 mTorr
3	15	-40	Menor de 60 mTorr
4	9	-30	Menor de 60 mTorr
5	7	-20	Menor de 60 mTorr
6	11	-10	Menor de 60 mTorr
7	9	0	Menor de 60 mTorr

El liofilizado así obtenido tiene muy buen aspecto. Se analizan el título y la pureza del liofilizado mediante HPLC, y se comparan con fulvestrant de Scinopharm usado en la fabricación del liofilizado. Se llevaron a cabo determinaciones de HPLC en un sistema de HPLC de Waters con una bomba binaria 1525 de Waters, inyector automático 717 de Waters, y un detector por red de diodos 2996 de Waters; la columna de HPLC usada para determinar el título y la pureza es una columna Eclipse XDB-C8 3,5u 4,6x150 Rapid Res de Agilent; el método cromatográfico se corresponde con la monografía sobre fulvestrant de la Farmacopea estadounidense (USP, 34 (2011)).

El título del liofilizado fue el mismo que el de fulvestrant de Scinopharm, el 99,2%. Las impurezas totales de fulvestrant y liofilizado fueron del 0,1%.

Se realizó una caracterización física de una muestra de fulvestrant liofilizado. Se realizó la caracterización física mediante ensayos de difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y termogravimétricos.

Se llevó a cabo el ensayo de rayos X en un instrumento X'Pert de Philips con una unidad PW3710 usando radiación $\text{CuK}\alpha = 1,54 \text{ \AA}$. Se obtuvieron registros en el intervalo de $3^\circ < 2\theta < 40^\circ$. Se usó una etapa de $0,02^\circ$ en 2θ con un recuento de tiempo de 2 segundos por etapa.

La figura 7 muestra un diagrama de difracción de la muestra que tiene un patrón de difracción típico correspondiente a una muestra amorfa.

Se realizó el ensayo de calorimetría diferencial de barrido con un instrumento de DSC 60 de Shimadzu. Se colocó una muestra de 3,10 mg sobre un portamuestras de aluminio, y se calentó a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ desde temperatura ambiente hasta 200°C . Se llevó a cabo el trabajo bajo N_2 con un flujo de $30 \text{ ml}/\text{min}$.

Se realizó el ensayo termogravimétrico con un instrumento de TG 50 de Shimadzu. Se colocó la muestra en un portamuestras de aluminio. Se calentó desde temperatura ambiente hasta 400°C con una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, con flujo de aire seco de $40 \text{ ml}/\text{min}$.

La figura 8 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido y un diagrama termogravimétrico. Se observaron señales térmicas entre temperatura ambiente y 70°C , probablemente asociadas con la pérdida de masa detectada por termogravimetría. Se observaron otras señales térmicas desde 70°C hasta 90°C que aparentemente no se correspondían con pérdida de masa.

Se preparó este liofilizado con fulvestrant de Scinopharm. Una comparación de los diagramas de difracción del

material de partida, diagrama 1, y el liofilizado, diagrama 7, muestra que durante el procedimiento de liofilización hubo transformación o cambio del estado cristalino de fulvestrant desde cristalino, el estado del material de partida, hasta amorfo, el estado del material liofilizado.

- 5 Cuando se comparan los resultados del estudio térmico de fulvestrant de Scinopharm y Sicor, se concluye que el punto de fusión de fulvestrant es de $102 \pm 2^\circ\text{C}$ y la entalpía de fusión es de $50 \pm 4 \text{ J/g}$. El liofilizado no muestra las señales endotérmicas que son características de fenómenos de cambio de fase.

Ejemplo 3: Liofilización de fulvestrant a partir de dimetilsulfóxido.

- 10 A un vaso de precipitados de 50 ml, equipado con un agitador magnético, se le añadieron 12,5 ml de dimetilsulfóxido, n.º de lote de Malinckroff 904088, con la ayuda de una micropipeta Research de 5000 µl de Eppendorf.

- 15 Se colocó el vaso de precipitados sobre una placa con agitación magnética MS2 Minishaker de IKA, estableciendo las condiciones de placa de agitación a de 400 a 600 rpm.

Se pesaron doscientos cincuenta mg de fulvestrant de Scinopharm, n.º de lote 70850AA003 usando una balanza modelo Adventurer de Ohaus.

- 20 Se añade fulvestrant lentamente. Después de que se añadiera todo el fulvestrant, se continuó la agitación durante 5 minutos obteniéndose una disolución transparente. Después de este tiempo, se detiene la agitación y, usando una aguja y jeringa de 5 ml (Darling), se dosifica la disolución en un vial de vidrio tipo I de 50 ml de Schott. Se tapa previamente el vial con un tapón de liofilización de bromobutilo de Helvoet Pharma y se liofiliza usando un liofilizador Virtis Advantage. El ciclo de liofilización se muestra en la tabla 3. Una vez completado el ciclo, se retiran los viales del liofilizador, se tapan y se precintan con sellos de aluminio.

Tabla 3: Ciclo de liofilización

Fase	Tiempo (h)	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Presión de trabajo
1	7	-40	Mayor de 60 mTorr
2	10	-40	Menor de 60 mTorr
3	7	-30	Menor de 60 mTorr
4	5	-20	Menor de 60 mTorr
5	5	-10	Menor de 60 mTorr
6	10	-5	Menor de 60 mTorr
7	4	5	Menor de 60 mTorr

- 30 Ejemplo 4: Liofilización de fulvestrant a partir de ácido acético y agua a una razón de 1:4 en volumen

A un vaso de precipitados de 5 ml, equipado con un agitador magnético, se le añadieron 0,5 ml ácido acético glacial, lote de Merck K 36685863 con la ayuda de una micropipeta Research de 1000 µl de Eppendorf.

- 35 Se colocó el vaso de precipitados sobre una placa con agitación magnética MS2 Minishaker de IKA, estableciendo las condiciones de agitación de placa a de 200 a 300 rpm.

Se pesaron cuarentainueve mg de fulvestrant de Scinopharm, n.º de lote 70850AA003 usando una balanza modelo Adventurer de Ohaus.

- 40 Se añade fulvestrant lentamente. Después de que se añadiera todo el fulvestrant, se continua la agitación durante 5 minutos obteniéndose una disolución transparente. Entonces, con la ayuda de una micropipeta Research de 5000 µl de Eppendorf, se añadió 1 ml de agua, y después de 2 minutos se añadió 1 ml de agua adicional. Tras la adición de agua, la disolución se transforma en una suspensión.

Se detiene la agitación y con la ayuda de una aguja y jeringa de 5 ml (Darling) la disolución se dosifica en un vial de vidrio tipo I de 11 ml de Nuova Ompi. Se tapa previamente el vial con un tapón de liofilización de bromobutilo de Helvoet Pharma y se liofiliza usando un liofilizador Virtis Advantage. El ciclo de liofilización se muestra en la tabla 4. Una vez completado el ciclo, se retiran los viales del liofilizador, se tapan y se precintan con sellos de aluminio.

Tabla 4: Ciclo de liofilización

Fase	Tiempo (h)	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Presión de trabajo
1	22	-50	Mayor de 60 mTorr
2	6	-50	Menor de 60 mTorr
3	15	-40	Menor de 60 mTorr

4	9	-30	Menor de 60 mTorr
5	7	-20	Menor de 60 mTorr
6	11	-10	Menor de 60 mTorr
7	9	0	Menor de 60 mTorr

El aspecto del liofilizado así obtenido no es bueno. Se analizan el título y la pureza del liofilizado mediante HPLC, y se comparan con fulvestrant de Scinopharm usado en la fabricación del liofilizado. Se llevaron a cabo determinaciones de HPLC en un sistema de HPLC de Waters con una bomba binaria 1525 de Waters, inyector automático 717 de Waters y un detector por red de diodos 2996 de Waters; la columna de HPLC usada para determinar el título y la pureza es una columna Eclipse XDB-C8 3,5u 4,6x150 Rapid Res de Agilent; el método cromatográfico se corresponde con la monografía de la Farmacopea estadounidense (USP, 34 (2011)) para fulvestrant.

El título del liofilizado fue el mismo que el de fulvestrant de Scinopharm, el 99,2%. Las impurezas totales de fulvestrant y liofilizado fueron del 0,1%.

Ejemplo 5: Liofilización de fulvestrant a partir de ácido acético y agua a una razón de 1:1 en volumen.

A un vaso de precipitados de 5 ml, equipado con un agitador magnético, se le añadió 1 ml ácido acético glacial, lote de Merck K 36685863 con la ayuda de una micropipeta Research de 5000 ul de Eppendorf.

Se colocó el vaso de precipitados sobre una placa con agitación magnética MS2 Minishaker de IKA, estableciendo las condiciones de agitación de placa a de 200 a 300 rpm.

Se pesaron cuarentainueve mg de fulvestrant de Scinopharm, n.º de lote 70850AA003 usando una balanza modelo Adventurer de Ohaus.

Se añade fulvestrant lentamente. Después de que se añadiera todo el fulvestrant, se continuó la agitación durante 5 minutos obteniéndose una disolución transparente. Entonces, con la ayuda de una micropipeta Research de 5000 ul de Eppendorf, se añadió 1 ml de agua. Tras la adición de agua, la disolución se transforma en una suspensión.

Se detiene la agitación y con la ayuda de una aguja y jeringa de 5 ml (Darling) la disolución se dosifica en un vial de vidrio tipo I de 11 ml de Nuova Ompi. Se tapa previamente el vial con un tapón de liofilización de bromobutilo de Helvoet Pharma y se liofiliza usando un liofilizador Virtis Advantage. El ciclo de liofilización se muestra en la tabla 5. Una vez completado el ciclo, se retiran los viales del liofilizador, se tapan y se precintan con sellos de aluminio.

Tabla 5: Ciclo de liofilización

Fase	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Presión de trabajo
1	22	-50	Mayor de 60 mTorr
2	6	-50	Menor de 60 mTorr
3	15	-40	Menor de 60 mTorr
4	9	-30	Menor de 60 mTorr
5	7	-20	Menor de 60 mTorr
6	11	-10	Menor de 60 mTorr
7	9	0	Menor de 60 mTorr

El liofilizado así obtenido tiene un buen aspecto. Se analizan el título y la pureza del liofilizado mediante HPLC, y se comparan con fulvestrant de Scinopharm usado en la fabricación del liofilizado. Se llevaron a cabo determinaciones de HPLC en un sistema de HPLC de Waters con una bomba binaria 1525 de Waters, inyector automático 717 de Waters y un detector por red de diodos 2996 de Waters; la columna de HPLC usada para determinar el título y la pureza es una columna Eclipse XDB-C8 3,5u 4,6x150 Rapid Res de Agilent; el método cromatográfico se corresponde con la monografía de la Farmacopea estadounidense (USP, 34 (2011)) para fulvestrant.

El título del liofilizado fue el mismo que el de fulvestrant de Scinopharm, el 99,2%. Las impurezas totales de fulvestrant y liofilizado fueron del 0,1%.

Ejemplo 6: Liofilización de fulvestrant a partir de etanol y agua a una razón de 1:2 en volumen

A un vaso de precipitados de 5 ml, equipado con un agitador magnético, se le añadieron 0,5 ml de etanol anhidro de Baker con la ayuda de una micropipeta Research de 1000 ul de Eppendorf.

Se colocó el vaso de precipitados sobre una placa con agitación magnética MS2 Minishaker de IKA, estableciendo las condiciones de agitación de placa a de 200 a 300 rpm.

Se pesaron cuarentainueve mg de fulvestrant de Scinopharm, n.º de lote 70850AA003 usando una balanza modelo Adventurer de Ohaus.

Se añade fulvestrant lentamente. Después de que se añadiera todo el fulvestrant, se continuó la agitación durante 5 minutos obteniéndose una disolución transparente. Entonces, con la ayuda de una micropipeta Research de 5000 µl de Eppendorf, se añade 1 ml de agua. Tras la adición de agua, la disolución se transforma en una suspensión.

Se detiene la agitación y con la ayuda de una aguja y jeringa de 5 ml (Darling) la disolución se dosifica en un vial de vidrio tipo I de 11 ml de Nuova Ompi. Se tapa previamente el vial con un tapón de liofilización de bromobutilo de Helvoet Pharma y se liofiliza usando un liofilizador Virtis Advantage. El ciclo de liofilización se muestra en la tabla 6. Una vez completado el ciclo, se retiran los viales del liofilizador, se tapan y se precintan con sellos de aluminio.

Tabla 6: Ciclo de liofilización

Fase	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Presión de trabajo
1	22	-50	Mayor de 60 mTorr
2	6	-50	Menor de 60 mTorr
3	15	-40	Menor de 60 mTorr
4	9	-30	Menor de 60 mTorr
5	7	-20	Menor de 60 mTorr
6	11	-10	Menor de 60 mTorr
7	9	0	Menor de 60 mTorr

El liofilizado así obtenido tiene un buen aspecto. Se analizan el título y la pureza del liofilizado mediante HPLC, y se comparan con fulvestrant de Scinopharm usado en la fabricación del liofilizado. Se llevaron a cabo determinaciones de HPLC en un sistema de HPLC de Waters con una bomba binaria 1525 de Waters, inyector automático 717 de Waters y un detector por red de diodos 2996 de Waters; la columna de HPLC usada para determinar el título y la pureza es una columna Eclipse XDB-C8 3,5µ 4,6x150 Rapid Res de Agilent; el método cromatográfico se corresponde con la monografía de la Farmacopea estadounidense (USP, 34 (2011)) para fulvestrant.

El título del liofilizado fue el mismo que el de fulvestrant de Scinopharm, el 99,2%. Las impurezas totales de fulvestrant y liofilizado fueron del 0,1%.

Ejemplo 7: Disolución del liofilizado

Se coloca un vial de vidrio, tipo I, de 50 ml de Schott sobre una balanza Ohaus Adventurer. Entonces, se añaden 3,12 g de etanol de Merck, 4,17 g de alcohol bencílico de Sigma-Aldrich y 12,70 g de aceite de ricino de Sigma-Aldrich.

Con la ayuda de una micropipeta Research de 1000 µl de Eppendorf, se añadieron 5 ml del disolvente previamente preparado en un vial de vidrio tipo I de 11 ml de Nuova Ompi. Se tapa el vial con un tapón de disolución S-additive de WestPharma y se precinta con un sello de aluminio.

El procedimiento para reconstituir un vial de liofilizado del ejemplo 1 con el disolvente de dicho ejemplo, usando un dispositivo de transferencia de sistema de transferencia sin aguja 20/20 w/150mic, de filtro estéril, de Westpharma, figura 9, es tal como sigue:

1. Se retiran los sellos de los recipientes (viales) que contienen la composición sólida de fulvestrant de la invención y la composición de solubilización.
2. Se retira la cubierta del envase que contiene el sistema de transferencia.
3. Se coloca el sistema de transferencia encima del vial que contiene el disolvente y se agujerea la tapa usando uno de los punzones del sistema de transferencia.
4. Se invierte el vial con disolvente junto con el dispositivo de transferencia.
5. Se coloca el sistema de transferencia encima del vial que contiene el liofilizado y se agujerea la tapa usando el punzón libre del sistema de transferencia.
6. Se retira la cubierta protectora de la jeringa del sistema de transferencia.
7. Se retira la cubierta protectora de la jeringa de 10 ml de Darling, y se introduce la jeringa en el cierre Luer del sistema de transferencia.

8. Se monta la válvula del sistema de transferencia para retirar el disolvente, que se extrae con la jeringa.

9. Se gira la válvula del sistema de transferencia para conectar la jeringa y el liofilizado.

5 10. Se descarga el contenido completo de la jeringa en el vial de liofilizado.

11. Después de que se forme la disolución reconstituida, se gira el sistema de transferencia 180 grados para retirar esta disolución con la ayuda de una jeringa.

10 Usando un cronómetro Sper Scientific, se determinó que se requerían menos de 90 segundos para reconstituir el liofilizado.

Ejemplo 8: Disolución del API sólido fulvestrant

15 Usando un vial de vidrio tipo I de 50 ml de Schott, se pesan 250 mg de fulvestrant de Scinopharm, n.º de lote 70850AA003.

Con la ayuda de una aguja y jeringa de 10 ml de Darling, se extraen 5 ml del disolvente del ejemplo 7 y se añaden al vial que contiene el API fulvestrant de Scinopharm.

20 Se determinó que se requerían más de 60 minutos para disolver completamente el fulvestrant en el disolvente usando un cronómetro Sper Scientific.

Ejemplo 9: Determinación de impurezas en el liofilizado reconstituido.

25 Se analizan el título y la pureza del fulvestrant reconstituido del ejemplo 7 mediante HPLC, y se comparan con fulvestrant de Scinopharm tal como se usa para fabricar el liofilizado. Se llevaron a cabo determinaciones de HPLC en un sistema de HPLC de Waters con una bomba binaria 1525 de Waters, inyector automático 717 de Waters y un detector por red de diodos 2996 de Waters; la columna de HPLC usada para determinar el título y la pureza es una columna Eclipse XDB-C8 3,5u 4,6x150 Rapid Res de Agilent; el método cromatográfico se corresponde con la monografía de la Farmacopea estadounidense (USP, 34 (2011)) para fulvestrant.

30 El título del liofilizado fue el mismo que el de fulvestrant de Scinopharm, el 99-2%. Las impurezas totales de fulvestrant y liofilizado fueron del 0,1%.

35 Ejemplo 10: Prueba de estabilidad de la disolución de fulvestrant en ácido acético durante 6 horas a temperatura ambiente

40 A un vaso de precipitados de 10 ml, equipado con un agitador magnético, se le añaden 2,5 ml ácido acético glacial, lote de Merck K 36685863.

Se coloca el vaso de precipitados sobre una placa de agitación magnética modelo MS2 Minishaker de IKA.

45 Se pesan cincuenta mg de fulvestrant de Scinopharm, n.º de lote 70850AA003 usando una balanza modelo Adventurer de Ohaus.

Se inicia la agitación de ácido acético y se añade fulvestrant lentamente que se disuelve rápidamente. Después de que se añadiera todo el fulvestrant, se continúa la agitación durante 5 minutos.

50 Se detiene la agitación y se deja la disolución a temperatura ambiente durante 6 horas, entonces se analiza la disolución en cuanto a título y pureza mediante HPLC, y se compara con fulvestrant de Scinopharm tal como se usa para fabricar el liofilizado. Se llevaron a cabo determinaciones de HPLC en un sistema de HPLC de Waters con una bomba binaria 1525 de Waters, inyector automático 717 de Waters y un detector por red de diodos 2996 de Waters; la columna de HPLC usada para determinar el título y la pureza es una columna Eclipse XDB-C8 3,5u 4,6x150 Rapid Res de Agilent; el método cromatográfico se corresponde con la monografía de la Farmacopea estadounidense (USP, 34 (2011)) para fulvestrant.

55 El título de la disolución fue del 99,2%, el mismo que el de fulvestrant de Scinopharm, es decir, el 99,2%. Las impurezas de fulvestrant y liofilizado total en la disolución fueron del 0,1%.

60 Ejemplo 11: Caracterización física de fulvestrant fabricado por Scinopharm.

65 Scinopharm fabricó la muestra de fulvestrant que iba a analizarse, n.º de lote 70850AA003. Se realizó la caracterización física mediante ensayos de difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y termogravimétricos.

Se llevó a cabo el ensayo de rayos X en un instrumento X'Pert de Philips con una unidad PW3710 usando radiación $\text{CuK}\alpha = 1,54 \text{ \AA}$. Se obtuvieron registros en el intervalo de $3^\circ < 2\theta < 40^\circ$. Se usó una etapa de $0,02^\circ$ en 2θ con un recuento de tiempo de 2 segundos por etapa.

5 La figura 1 muestra un diagrama de difracción de la muestra que tiene un patrón de difracción típico correspondiente a una muestra cristalina.

10 Se realizó el ensayo de calorimetría diferencial de barrido con un instrumento de DSC 60 de Shimadzu. Se colocó una muestra de 1,68 mg sobre un portamuestras de aluminio, y se calentó a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ desde temperatura ambiente hasta 200°C . Se llevó a cabo el trabajo bajo N_2 con un flujo de 30 ml/min.

15 Se realizó el ensayo termogravimétrico con un instrumento de TG 50 de Shimadzu. Se colocó la muestra en un portamuestras de aluminio. Se calentó desde temperatura ambiente hasta 400°C con una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, con flujo de aire seco de 40 ml/min

La figura 2 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido y un diagrama termogravimétrico. Se observó una señal endotérmica caracterizada por una temperatura de inicio $T_o = 49 \pm 1^\circ\text{C}$ y una variación de la entalpía de $11 \pm 2 \text{ J/g}$, que, tal como puede apreciarse en el diagrama termogravimétrico, no se corresponde con pérdida de masa y presuntamente se corresponde con el punto de fusión, lo que confirma que el estado cristalino de fulvestrant es un cristal.

Ejemplo 12: Caracterización física de fulvestrant fabricado por Sikor.

25 Sikor fabricó la muestra de fulvestrant que iba a analizarse, n.º de lote 4233500210C. Se realizó la caracterización física mediante ensayos de difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y termogravimétricos.

30 Se llevó a cabo el ensayo de rayos X en un instrumento X'Pert de Philips con una unidad PW3710 usando radiación $\text{CuK}\alpha = 1,54 \text{ \AA}$. Se obtuvieron registros en el intervalo de $3^\circ < 2\theta < 40^\circ$. Se usó una etapa de $0,02^\circ$ en 2θ con un recuento de tiempo de 2 segundos por etapa.

La figura 3 muestra un diagrama de difracción de la muestra que tiene un patrón de difracción típico correspondiente a una muestra cristalina.

35 Se realizó el ensayo de calorimetría diferencial de barrido con un instrumento de DSC 60 de Shimadzu. Se colocó una muestra de 2,82 mg sobre un portamuestras de aluminio, y se calentó a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ desde temperatura ambiente hasta 200°C . Se llevó a cabo el trabajo bajo N_2 con un flujo de 30 ml/min.

40 Se realizó el ensayo termogravimétrico con un instrumento de TG 50 de Shimadzu. Se colocó la muestra en un portamuestras de aluminio. Se calentó desde temperatura ambiente hasta 400°C con una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, con flujo de aire seco de 40 ml/min

45 La figura 4 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido y un diagrama termogravimétrico. Se observó una señal endotérmica caracterizada por una temperatura de inicio $T_o = 103 \pm 1^\circ\text{C}$ y una variación de la entalpía de $49 \pm 2 \text{ J/g}$, que, tal como puede apreciarse en el diagrama termogravimétrico, no se corresponde con pérdida de masa y presuntamente se corresponde con el punto de fusión, lo que confirma que el estado cristalino de fulvestrant es un cristal.

50 Puede apreciarse tras comparar los resultados de fulvestrant de Scinopharm y Sikor que el diagrama de difracción de rayos X, el punto de fusión y la entalpía de fusión son muy similares.

Ejemplo 13: Jeringabilidad e inyectabilidad de diferentes disolventes usando agujas y usando un sistema de transferencia.

55 La jeringabilidad e inyectabilidad son parámetros clave para el diseño de productos parenterales. El primer término se refiere a la capacidad del producto inyectable de pasar fácilmente a través de una aguja cuando se transfiere de un vial a otro; el segundo término se refiere a la capacidad de inyectarse. La jeringabilidad incluye factores tales como fácil extracción, obstrucción y formación de espuma así como precisión de las dosis medidas. La inyectabilidad incluye la presión o fuerza requerida para la inyección, uniformidad de flujo y ausencia de obstrucción (13).

60 Se evaluó la jeringabilidad del disolvente y la disolución reconstituida del ejemplo 7 usando 3 sistemas: el primer sistema consistía en una jeringa de 10 ml de Darling, con agujas de 23 G, el segundo sistema empleó una jeringa de 10 ml de Darling, con agujas de 18 G, ambas agujas tenían una longitud de 3,8 cm, y el último era el sistema de transferencia descrito en el ejemplo 7.

65 El ensayo consistía en extraer el disolvente descrito en el ejemplo 7, inyectarlo en el vial de liofilizado, reconstituir el liofilizado y extraerlo del vial que lo contiene.

Cuando se llevó a cabo el ensayo de extracción del disolvente con el sistema de jeringa y aguja de 23 G, se descubrió que no podía extraerse el disolvente. Esto se debe a la alta viscosidad del disolvente y el elevado calibre de la jeringa. Por tanto, se decidió usar una jeringa con menor calibre de agua, es decir, que tuviera un orificio de diámetro mayor de la aguja, realizando el ensayo con una aguja de 18G. Pero el resultado fue igual que el anterior, no pudo extraerse nada.

La selección de una aguja de 23 G está respaldada por el hecho de que el fulvestrant reconstituido, como el producto original Faslodex, se administra por vía intramuscular. Según la referencia (14), deben usarse agujas que comprenden desde 21 hasta 23 G y con una longitud de desde 2,5 cm hasta 3,8 cm para inyecciones intramusculares; se usa una aguja de 23 G para el producto original, Faslodex.

El uso de un sistema de transferencia permitió hacer pasar el disolvente a la jeringa, desde la jeringa hasta el vial de reconstitución y desde este último hasta la jeringa casi inmediatamente y sin necesidad de ejercer ninguna fuerza.

Bibliografía

1 G. W. Oetjen; Freeze-Drying; pág. 1, Wiley-VCH, 1999.

2 D. L. Teagarden, D. S. Baker, Practical aspects of lyophilization using non-aqueous co-solvent systems; European Journal of Pharmaceutical Sciences, 15, 115-133, 2002.

3 Patente estadounidense 6774122.

4 L. Rey, J. May; Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products, 3ª edición; Informa Healthcare; pág. 25, 2010.

5 L. Rey, J. May; Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products, 3ª edición; Informa Healthcare; pág. 325, 2010.

6 T. A. Jennings; Lyophilization Introduction and Basic Principles; Informa Healthcare, pág. 428, 2008.

7 Solicitud estadounidense 2009/0227549

8 Prospecto de Faslodex

9 <http://www.brooksidepress.org/Products/Administer IM SQ y ID Injections/lesson 2 Section 2.htm>

10 Scientific Discussion EMEA 2005

11 David E. Alonso *et al.*: Understanding the Behavior of Amorphous Pharmaceutical Systems during Dissolution; Pharmaceutical Research, 27, 4, 2010

12 Sharad B. Murdande *et al.*: Solubility Advantage of Amorphous Pharmaceuticals: II; Application of Quantitative Thermodynamic Relationships for Prediction of Solubility Enhancement in Structural Diverse Insoluble Pharmaceuticals; Pharmaceutical Research, 27, 2704-2714, 2010.

13 F. Cilurzo *et al.*; Injectability Evaluation: An Open Issue; AAPS PharmSciTech 07/005/2011.
14 <http://www.thenursingsite.com/Articles/how%20to%20determine%20needle%20size%20for%20injection.htm>

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida caracterizada porque comprende fulvestrant amorfo, y en la que dicha composición sólida está liofilizada.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una imagen de difracción de rayos X con un máximo en un 2θ de desde 15° hasta 20° .
3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende fulvestrant amorfo que carece de un punto de fusión.
4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha composición sólida se liofiliza a partir de una disolución del principio activo farmacéutico fulvestrant en un disolvente de liofilización seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, dimetilsulfóxido, terc-butanol y mezclas de los mismos.
5. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha composición liofilizada tiene una pureza de al menos el 95%.
6. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha composición es soluble en una disolución de aceite de ricino, alcohol y sin benzoato de bencilo, a lo largo de un periodo de tiempo de menos de 180 segundos.
7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha composición es soluble en una disolución de aceite de ricino, alcohol y sin benzoato de bencilo, a lo largo de un periodo de tiempo de menos de 90 segundos.
8. Procedimiento para obtener la composición según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
 - a. disolver el principio farmacéutico activo fulvestrant en un disolvente de liofilización seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, dimetilsulfóxido, terc-butanol y mezclas de los mismos,
 - b. secar la disolución resultante,en el que la etapa b comprende liofilización.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque dicha composición sólida contiene menos del 0,5% de disolventes orgánicos.
10. Formulación farmacéutica inyectable que comprende la composición según la reivindicación 1 y una composición de solubilización.
11. Formulación según la reivindicación 10, caracterizada porque dicha composición de solubilización se selecciona del grupo que consiste en etanol, alcohol bencílico, alcohol isopropílico, poli(alcohol vinílico), dimetilsulfóxido, metilparabeno, polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos polioxietilados, aceite de ricino y mezclas de los mismos.
12. Formulación según la reivindicación 10, caracterizada porque dicha composición de solubilización se selecciona del grupo que consiste en etanol, alcohol bencílico, aceite de ricino y mezclas de los mismos.
13. Formulación según la reivindicación 10, caracterizada porque dicha composición de solubilización está libre de benzoato de bencilo.
14. Formulación según la reivindicación 10, caracterizada porque dicha composición de solubilización es aceite de ricino y dicho aceite de ricino se encuentra a una concentración de desde el 57 hasta el 67% en peso.
15. Formulación según la reivindicación 10, caracterizada porque dicha composición de solubilización es etanol y la concentración de dicho etanol es de hasta el 43% en peso.
16. Formulación según la reivindicación 10, caracterizada porque dicha composición de solubilización es alcohol bencílico y la concentración de dicho alcohol bencílico es de hasta el 43% en peso.
17. Kit caracterizado porque comprende: un primer recipiente que contiene la composición sólida de fulvestrant según la reivindicación 1; un segundo recipiente que contiene una composición de solubilización para dicha composición sólida de fulvestrant; y una jeringa.
18. Kit según la reivindicación 17, caracterizado porque dicha jeringa está precargada y comprende dicho

primer recipiente y dicho segundo recipiente.

19. Kit según la reivindicación 17, caracterizado porque comprende un sistema de transferencia, en el que el sistema de transferencia conecta ambos recipientes con la jeringa.

5

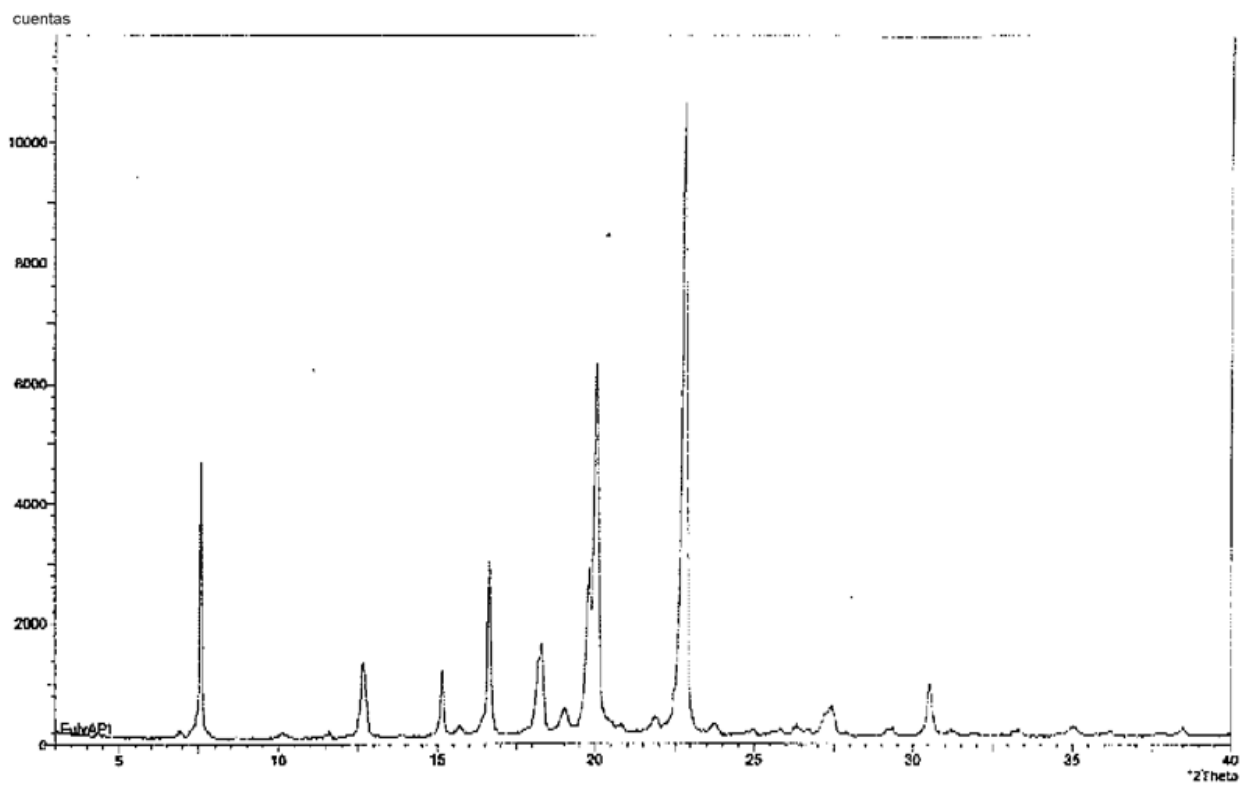


Figura 1

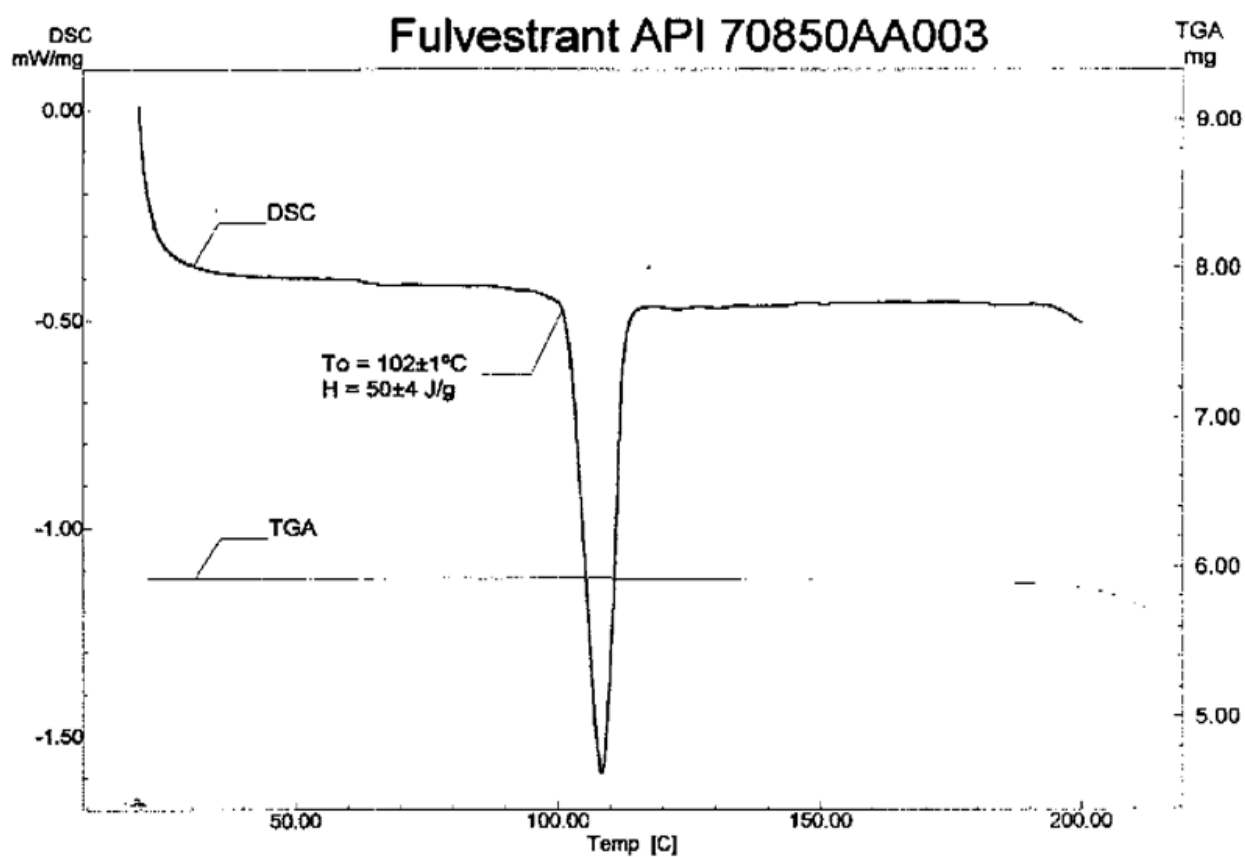


Figura 2

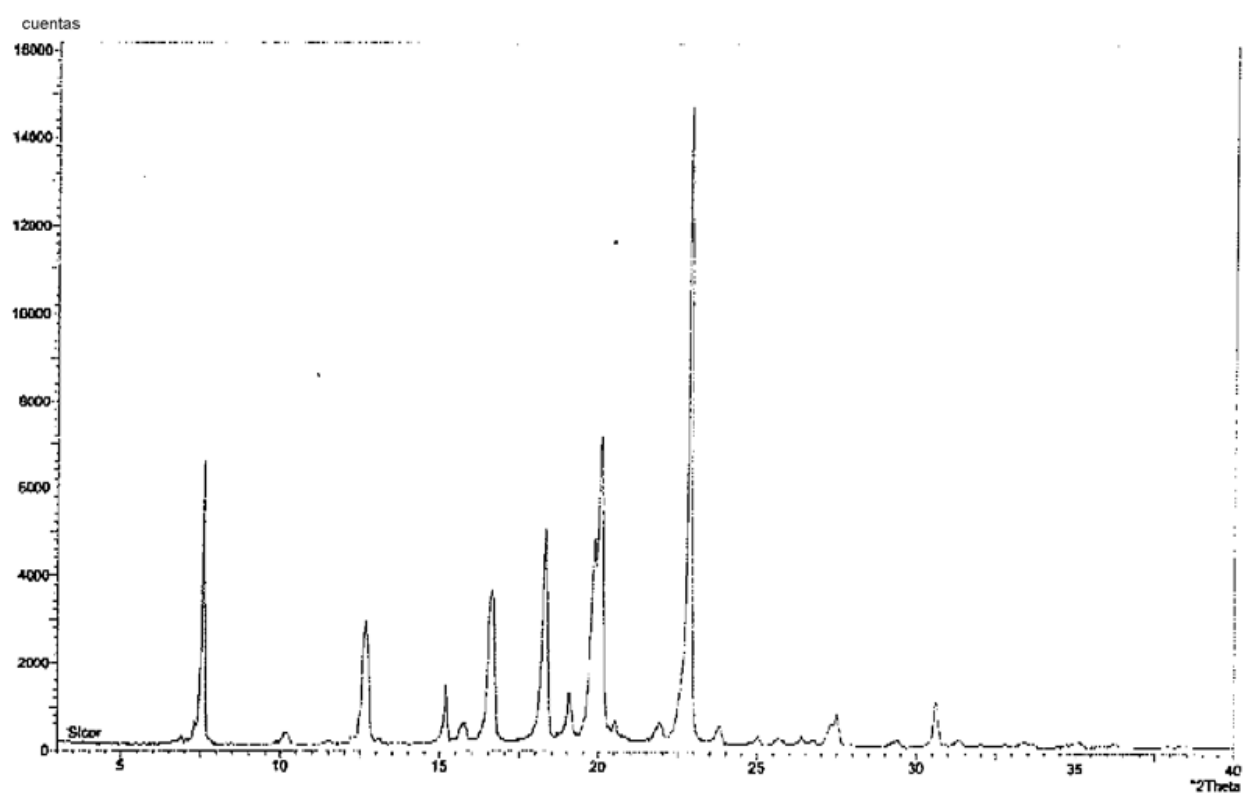


Figura 3

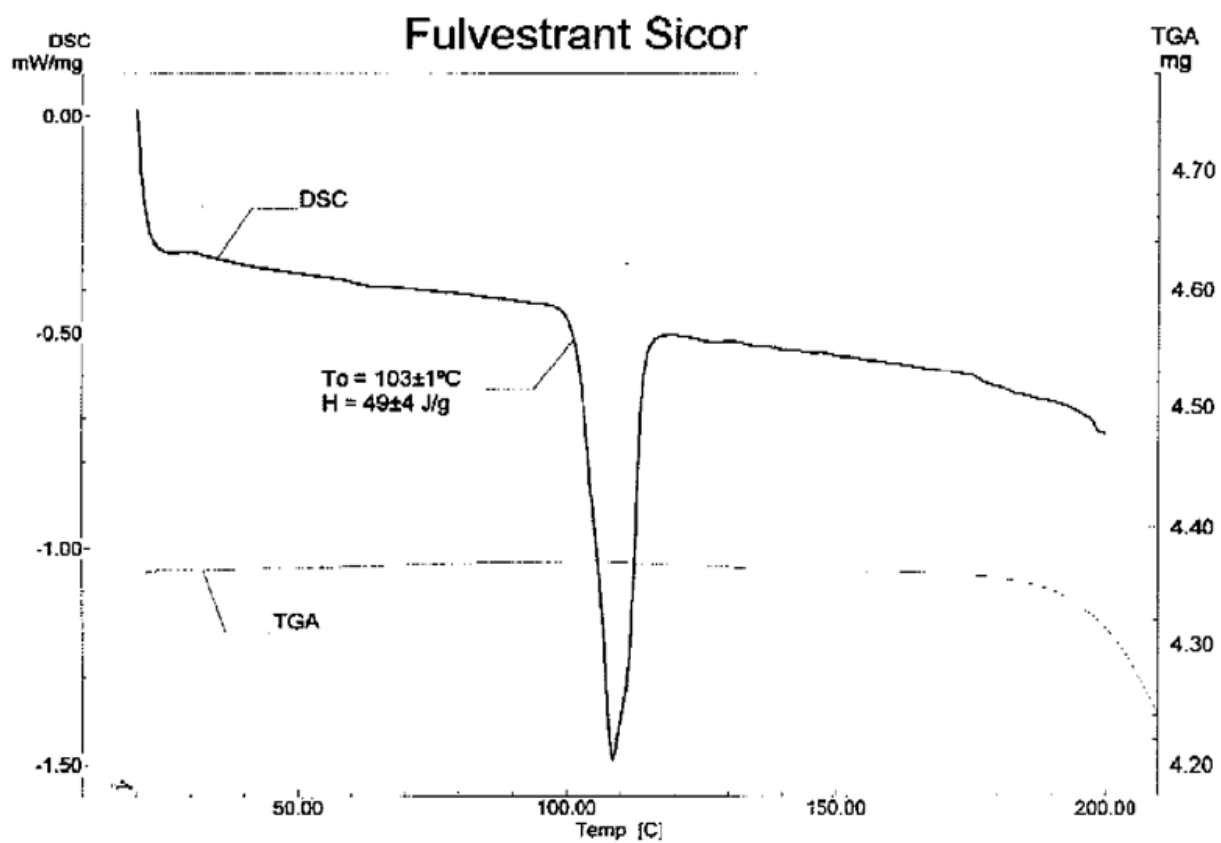


Figura 4

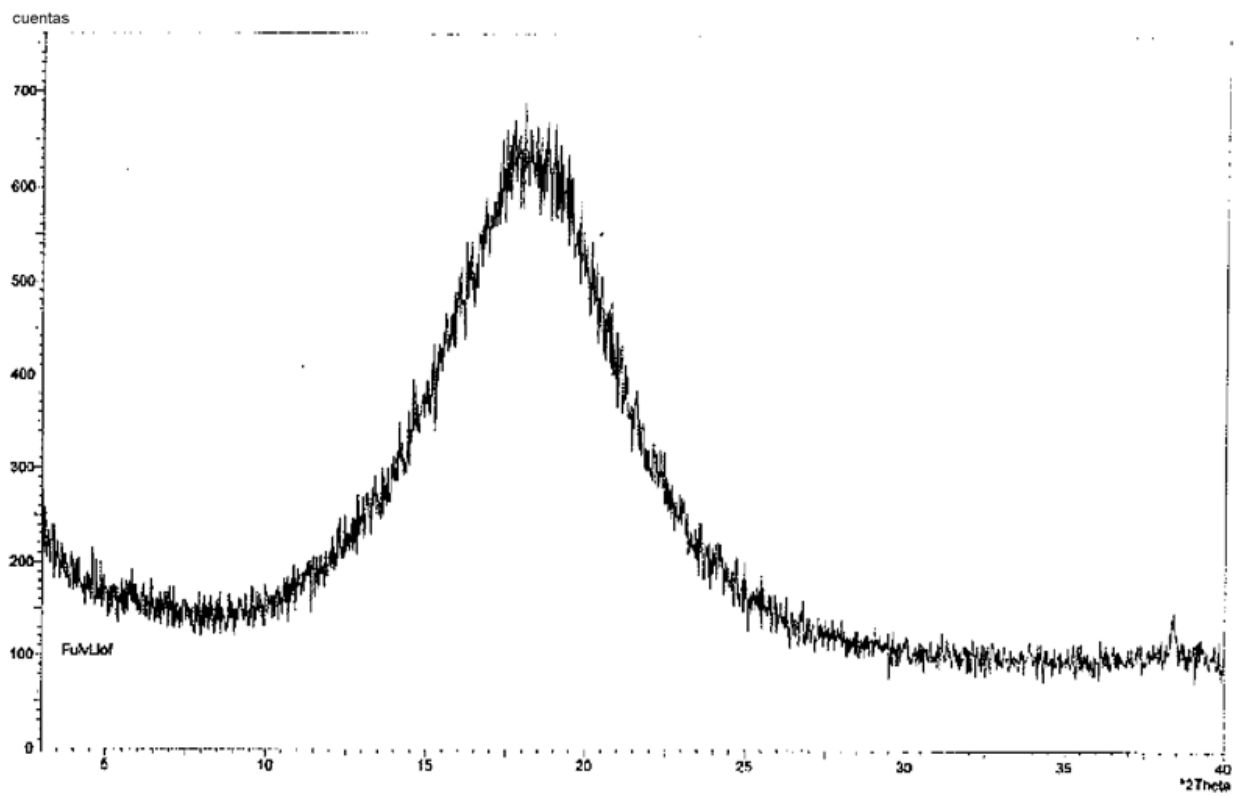


Figura 5

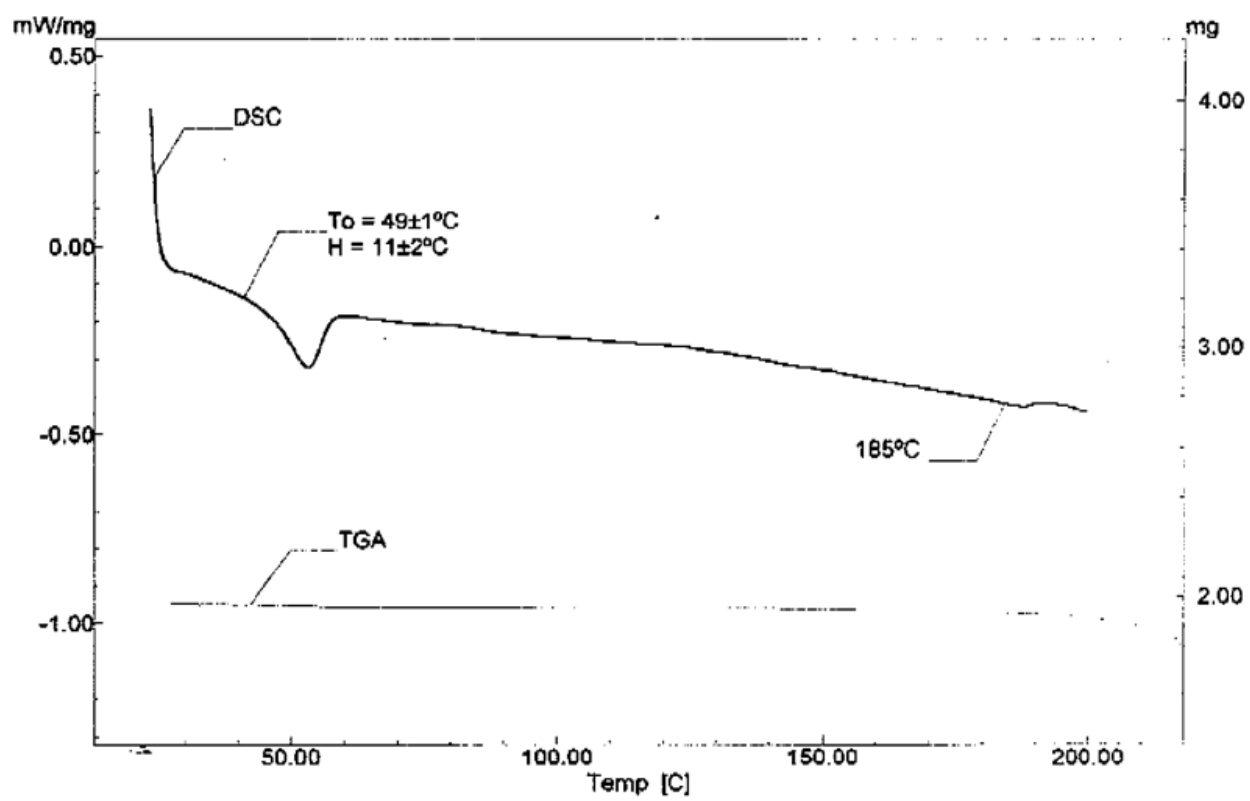


Figura 6

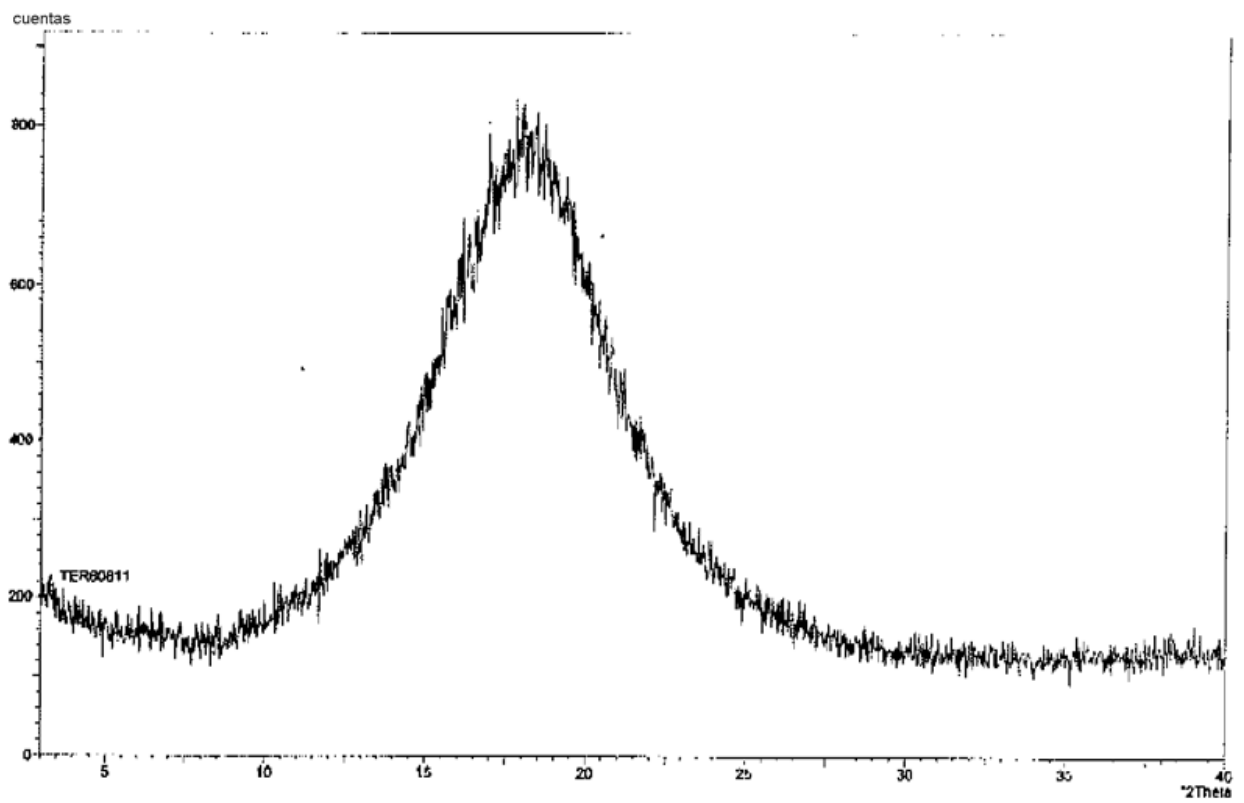


Figura 7

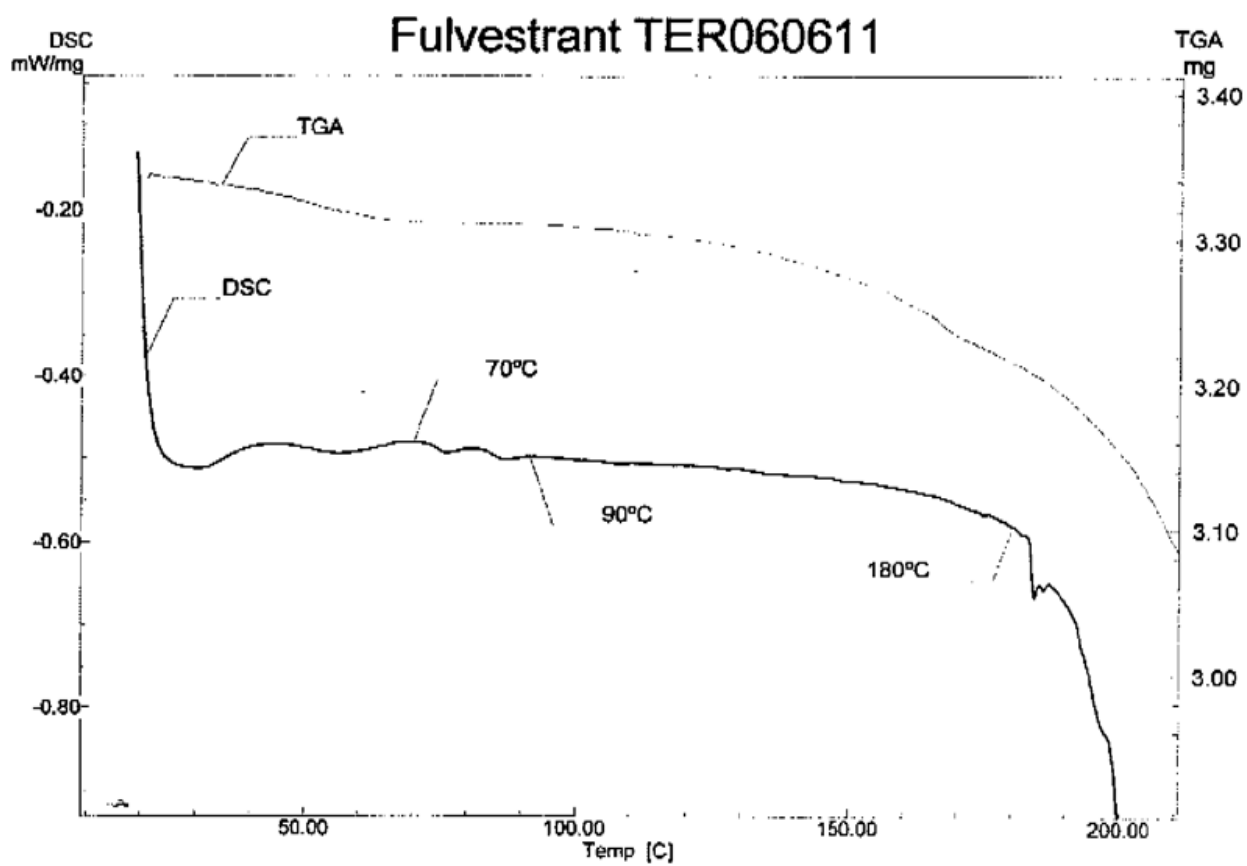


Figura 8

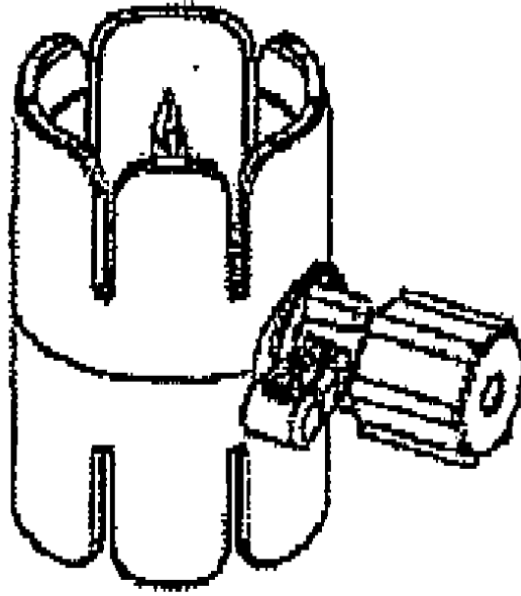


Figura 9