



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 092**

51 Int. Cl.:
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99963614 .5**
86 Fecha de presentación : **16.12.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1140196**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

54 Título: **Soluciones farmacéuticas que comprenden antiestrógenos de trifeniletileno.**

30 Prioridad: **17.12.1998 FI 982733**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **Orion Corporation**
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es: **Kiesvaara, Juha;**
Örn, Gunilla;
Kananen, Mikko;
Kortesuo, Pirjo;
Niskanen, Heikki;
Salmia, Jukka y
Af Ursin, Kaija

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

ES 2 272 092 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

Soluciones farmacéuticas que comprenden antiestrógenos de trifeniletileno.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a soluciones acuosas de antiestrógenos de trifeniletileno no esteroideos para uso farmacéutico y a métodos para la preparación de las mismas.

10 El toremifeno, el tamoxifeno, el 3-hidroxitamoxifeno (droloxifeno), el 4-hidroxitamoxifeno, el idoxifeno, el raloxifeno, el levormeloxifeno, el centromano, el clomifeno y sus sales farmacéuticamente aceptables son ejemplos de antiestrógenos de trifeniletileno no esteroideos útiles para el tratamiento de trastornos dependientes de estrógenos, por ejemplo en la prevención o el tratamiento de cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno. Esta clase de compuestos comparte la estructura del trifeniletileno y los compuestos generalmente son muy poco solubles en agua.
15 Existe una necesidad de formulaciones acuosas estables de antiestrógenos de trifeniletileno no esteroideos y sus sales farmacéuticamente aceptables, que sean adecuadas, por ejemplo, para formulaciones parenterales, transdérmicas o tópicas de alta concentración. Formulaciones parenterales de toremifeno en forma de una emulsión, un liposoma o un complejo con ciclodextrina se han descrito en WO 93/11757. Las formulaciones transdérmicas de toremifeno en DMSO/etanol/metilcelulosa/agua se han descrito en WO 93/19746. El gel hidroalcohólico percutáneo de 4-hidroxi-
20 taminofeno se ha descrito en US 4.919.937. Sin embargo, estas formulaciones anteriores son engorrosas de preparar, son irritantes o no proporcionan soluciones de concentración suficientemente alta de antiestrógenos de trifeniletileno no esteroideos.

Sumario de la invención

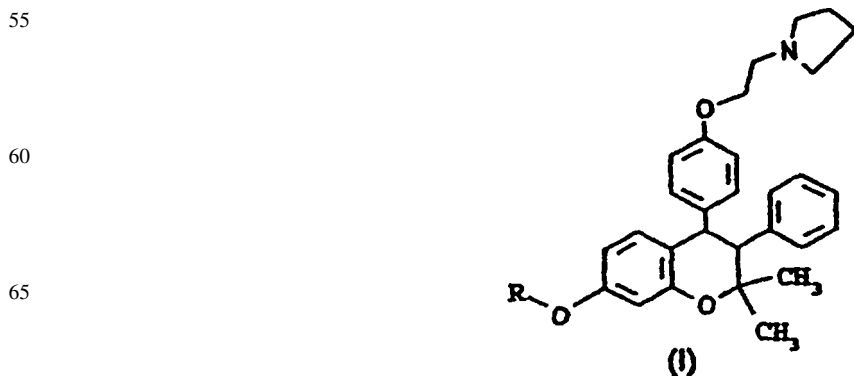
25 Se ha encontrado que las soluciones acuosas de antiestrógenos de trifeniletileno no esteroideos y sus sales farmacéuticamente aceptables con altas concentraciones de fármaco pueden prepararse usando como un agente potenciador de la solubilidad un ácido mono- o di-carboxílico farmacéuticamente aceptable que tiene 1-5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 sustituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios halógeno, o un anión correspondiente del mismo, o ácido metanosulfónico o su anión correspondiente, en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno. Por otra parte, se encontró que el pH de tales formulaciones puede incrementarse hasta casi la neutralidad sin precipitación del fármaco de trifeniletileno si el agente potenciador de la solubilidad se usa junto con un codisolvente orgánico miscible con agua, preferiblemente polietilenglicol (PEG), propilenglicol, etanol o isopropanol o una combinación de los mismos.

35 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona una solución farmacéutica que consiste en:

- 40 - un antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- un agente potenciador de la solubilidad seleccionado de ácidos mono- o di-carboxílicos farmacéuticamente aceptables que tienen 1-5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 sustituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios halógeno, o un anión correspondiente del mismo, o ácido metanosulfónico o su anión correspondiente, en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno;
- 45 - agua; y opcionalmente
- 50 - un codisolvente orgánico miscible con agua, un agente de ajuste del pH y/o un conservante.

con la condición de que cuando el antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo tenga una estructura de 3,4-diarilcromano de fórmula I



ES 2 272 092 T3

en la que R es alquilo C₁₋₆, el agente potenciador de la solubilidad no sea ácido acético.

5 La presente invención también proporciona una composición acuosa de un antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se describe anteriormente, que comprende como un agente potenciador de la solubilidad un ácido mono- o di-carboxílico farmacéuticamente aceptable que tiene 1-5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 substituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios halógeno, o un anión correspondiente del mismo, o ácido metanosulfónico o su anión correspondiente, en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno, junto con un codisolvente orgánico miscible con agua.

10 La presente invención proporciona además un método para preparar una composición acuosa de un antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se describe anteriormente, que comprende poner en contacto un antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un medio acuoso y un agente potenciador de la solubilidad seleccionado de un grupo que consiste en un ácido mono- o di-carboxílico farmacéuticamente aceptable que tiene 1-5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 substituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios halógeno, o un anión correspondiente del mismo, o ácido metanosulfónico o su anión correspondiente, en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno.

20 La presente invención también proporciona un método para preparar una composición acuosa de un antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se describe anteriormente, que comprende poner en contacto un antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un medio acuoso, un codisolvente orgánico miscible con agua y un agente potenciador de la solubilidad seleccionado de un grupo que consiste en un ácido mono- o di-carboxílico farmacéuticamente aceptable que tiene 1-5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 substituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios halógeno, o un anión correspondiente del mismo, o ácido metanosulfónico o su anión correspondiente, en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno.

30 El agente potenciador de la solubilidad se usa en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo. Preferiblemente, el agente potenciador de la solubilidad se usa en al menos aproximadamente 1,5 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 2 veces, de exceso molar, por ejemplo de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 veces, típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces, con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo.

35 La cadena carbonada del agente potenciador de la solubilidad de la invención puede ser una cadena carbonada lineal o ramificada, saturada o insaturada.

Agentes potenciadores de la solubilidad adecuados que tienen una cadena carbonada ramificada incluyen ácido citramálico y ácido isobutírico, y los correspondientes aniones.

40 Agentes potenciadores de la solubilidad adecuados que tienen una cadena carbonada lineal incluyen ácido láctico, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido acrílico, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido tartárico y ácido glutárico o los correspondientes aniones (lactato, acetato, formiato, mesilato, 3-hidroxibutirato, glicolato, piruvato, acrilato, propionato, trifluoroacetato, oxalato, malonato, maleato, tartrato y glutarato).

45 Agentes potenciadores de la solubilidad preferidos son ácidos mono- o di-carboxílicos que tienen 1-4 átomos de carbono y ácidos dicarboxílicos que tienen 5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 substituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios, por ejemplo 1-3, halógeno, y los aniones correspondientes. Un substituyente halógeno preferido es el flúor.

50 Se prefieren más los ácidos mono- o di-carboxílicos que tienen 1-3 átomos de carbono y ácidos dicarboxílicos que tienen 5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-2 substituyentes hidroxilo o 1 oxo, y los aniones correspondientes. Tales agentes potenciadores de la solubilidad incluyen ácido láctico, ácido acético, ácido fórmico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido acrílico, ácido propiónico, ácido glutárico, ácido oxálico o ácido malónico, o los aniones correspondientes.

55 Se prefieren aún más ácidos monocarboxílicos que tienen 1-3 átomos de carbono y ácidos dicarboxílicos que tienen 5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-2 substituyentes hidroxilo, y los aniones correspondientes. Se prefieren particularmente el ácido láctico, el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido glicólico y el ácido glutárico y los aniones correspondientes. Los más preferidos son el ácido láctico y el anión correspondiente (lactato).

60 Preferiblemente, el codisolvente orgánico miscible con agua es polietilenglicol (PEG), propilenglicol, etanol o isopropanol o una combinación de los mismos. La cantidad del codisolvente orgánico miscible con agua es habitualmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 75%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, en peso de la formulación.

Las formulaciones de la invención pueden prepararse, por ejemplo, mezclando entre sí el ácido y/o la sal correspondiente del mismo, agua purificada y opcionalmente el codisolvente orgánico miscible con agua y añadiendo posteriormente antiestrógeno de trifeniletano o sal del mismo y agitando la mezcla. Por ejemplo, pueden prepararse soluciones de hasta aproximadamente 50% en peso de un antiestrógeno de trifeniletano o sal del mismo usando el procedimiento, el pH de la solución puede ajustarse con una solución acuosa de la sal del ácido correspondiente o, por ejemplo, hidróxido sódico. Generalmente, cuando el pH se incrementa, la solubilidad de un antiestrógeno de trifeniletano se disminuye. Sin embargo, usando el codisolvente orgánico miscible con agua de la invención, pueden prepararse soluciones que tienen un pH solo ligeramente ácido o casi neutro. Las concentraciones más altas de fármaco se obtienen cuando el pH de la solución está por debajo de 7, en particular de pH 6. Preferiblemente, el pH de la formulación de la invención está entre 4 y 7, más preferiblemente entre 5 y 7.

Pueden usarse diversos aditivos usados en la técnica, tales como conservantes, por ejemplo parabenes, benzoato sódico o ácido benzoico o diversas combinaciones de los mismos. Las soluciones de la invención son adecuadas en la preparación de, por ejemplo, formulaciones parenterales, transdérmicas o tópicas de alta concentración.

Los siguientes experimentos demuestran que la solubilidad en agua de un antiestrógeno de trifeniletano no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede mejorarse drásticamente usando el agente potenciador de la solubilidad de acuerdo con la invención. Los experimentos también comparan el efecto de agentes mejoradores de la solubilidad de la invención con otros ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido glucónico o ácido cítrico. Los experimentos también demuestran que, usando un codisolvente orgánico miscible con agua de acuerdo con la invención, el pH de las soluciones puede incrementarse sin precipitación del fármaco, incluso si los codisolventes orgánicos miscibles con agua de la invención solos no son capaces de solubilizar significativamente el fármaco.

Experimentos

Ejemplo 1

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido acético como un agente potenciador de solubilidad (el % se calcula en peso de la composición)

Base de toremifeno	18,4%
Ácido acético glacial	9,0%
Agua purificada	72,6%

El ácido acético glacial y el agua purificada se mezclaron, la base de toremifeno se añadió y se disolvió, el pH de la solución era aproximadamente 4.

Ejemplo 2

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico como un agente potenciador de la solubilidad

Base de toremifeno	52,6%
Ácido láctico (85%)	24,0%
Agua purificada	23,4%

El ácido láctico (solución acuosa al 85%) y el agua purificada se mezclaron, se añadió la base de toremifeno y se disolvió.

Ejemplo 3

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido fórmico como un agente potenciador de la solubilidad

Base de toremifeno	8,2%
Ácido fórmico	1,6%
Agua purificada	90,2%

Se mezclaron el ácido fórmico y el agua purificada, se añadió la base de toremifeno; el toremifeno se disolvía lentamente (en 3 horas).

ES 2 272 092 T3

Ejemplo 4

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido metanosulfónico como un agente potenciador de la solubilidad

5	Base de toremifeno	16,7%
	Ácido metanosulfónico	66,6%
	Agua purificada	16,7%

10 La base de toremifeno se disolvió en ácido metanosulfónico y a continuación se añadió agua purificada. Se obtuvo una solución transparente.

Ejemplo 5

15 *Formulación acuosa de base de tamoxifeno que usa ácido acético como un agente potenciador de la solubilidad*

	Base de tamoxifeno	44,2%
	Ácido acético glacial	27,9%
20	Agua purificada	27,9%

Se mezclaron el ácido acético glacial y el agua purificada, la base de tamoxifeno se añadió y se disolvió.

Ejemplo 6

25 *Formulación acuosa de base de tamoxifeno que usa ácido láctico como un agente potenciador de la solubilidad*

	Base de tamoxifeno	44,0%
	Ácido láctico (85%)	28,0%
30	Agua purificada	28,0%

Se mezclaron el ácido láctico (solución acuosa al 85%) y el agua purificada, la base de tamoxifeno se añadió y se disolvió.

35 Ejemplo 7

Formulación acuosa de tamoxifeno que usa ácido fórmico como un agente potenciador de la solubilidad

40	Base de tamoxifeno	5,0%
	Ácido fórmico	10,4%
	Agua purificada	84,6%

45 Se mezclaron el ácido fórmico y el agua purificada, la base de tamoxifeno se añadió y se disolvió.

Ejemplo 8

Formulación acuosa de base de tamoxifeno que usa ácido metanosulfónico como agente potenciador de la solubilidad

50	Base de tamoxifeno	16,7%
	Ácido metanosulfónico	66,6%
	Agua purificada	16,7%

55 Se mezclaron la base de tamoxifeno y el ácido metanosulfónico y a continuación se añadió el agua purificada. Se obtuvo una solución transparente.

Ejemplo 9

60 *Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico/lactato como un agente potenciador de la solubilidad, pH 5*

	Base de toremifeno	3,7%
	Ácido láctico (85%)	1,7%
65	Lactato sódico (50%)	4,4%
	Agua purificada	90,2%

ES 2 272 092 T3

Se mezclaron el ácido láctico y el agua purificada, la base de toremifeno se añadió y se disolvió, el pH se ajustó hasta aproximadamente 5 mediante lactato sódico (solución acuosa agua al 50%).

Ejemplo 10

5 *Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico como un agente potenciador de la solubilidad, pH 5*

10	Base de toremifeno	36,3%
	Ácido láctico (85%)	18,2%
	Hidróxido sódico 2 M	27,3%
	Agua purificada	18,2%

15 Se mezclaron el ácido láctico y el agua purificada, la base de toremifeno se añadió y se disolvió, el pH se ajustó hasta aproximadamente 5 con hidróxido sódico 2 M.

Ejemplo 11

20 (Referencia)

25	Base de toremifeno	9,1%
	Ácido clorhídrico 1 N	31,8%
	Agua purificada	59,1%

Se mezclaron el ácido clorhídrico y el agua purificada, se añadió la base de toremifeno. El toremifeno no se disolvía.

Ejemplo 12

30 (Referencia)

35	Base de toremifeno	1,0%
	Ácido glucónico (30%)	10,6%
	Etanol (96%)	88,3%

40 Se mezclaron entre sí la base de toremifeno y solución acuosa al 30% de ácido glucónico y se añadió gradualmente etanol. El toremifeno no se disolvía.

Ejemplo 13

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico/lactato y etanol, pH aproximadamente 6

45	Base de toremifeno	13,6%
	Ácido láctico (85%)	6,8%
	Agua purificada	13,6%
	Lactato sódico (50%)	52,4%
50	Etanol (96%)	13,6%

55 La base de toremifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadió el etanol y el pH se incrementó añadiendo el lactato sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

Ejemplo 14

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico/hidróxido sódico y etanol, pH aproximadamente 6

60	Base de toremifeno	36,60%
	Ácido láctico (85%)	18,35%
	Agua purificada	18,35%
	Hidróxido sódico (10 M)	8,35%
65	Etanol (96%)	18,35%

ES 2 272 092 T3

Se disolvió la base de toremifeno en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

5 Ejemplo 15

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico/hidróxido sódico y PEG 400A

10	Base de toremifeno	27,5%
	Ácido láctico (85%)	13,75%
	Agua purificada	27,5%
	Hidróxido sódico (10 M)	3,75%
15	PEG 400A	27,5%

La base de toremifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadió PEG 400A y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

20 Ejemplo 16

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico/lactato e isopropanol

25	Base de toremifeno	17,7%
	Ácido láctico (85%)	9,3%
	Agua purificada	18,5%
	Lactato sódico (50%)	36,0%
30	Isopropanol	18,5%

La base de toremifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada, se añadió isopropanol y el pH se incrementó añadiendo lactato sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 5.

35 Ejemplo 17

Formulación acuosa de tamoxifeno que usa ácido láctico/lactato y etanol

40	Base de tamoxifeno	11,1%
	Ácido láctico (85%)	5,5%
	Agua purificada	11,1%
	Lactato sódico (50%)	61,1%
45	Etanol (96%)	11,2%

La base de tamoxifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo lactato sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

50 Ejemplo 18

Formulación acuosa de tamoxifeno que usa ácido láctico/hidróxido sódico y etanol

55	Base de tamoxifeno	36,5%
	Ácido láctico (85%)	18,3%
	Agua purificada	18,3%
	Hidróxido sódico (10 M)	8,6%
60	Etanol (96%)	18,3%

La base de tamoxifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

65

ES 2 272 092 T3

Ejemplo 19

Formulación acuosa de tamoxifeno que usa ácido láctico/lactato y PEG 400A

5	Base de tamoxifeno	22,2%
	Ácido láctico (85%)	11,1%
	Agua purificada	22,3%
	Lactato sódico (50%)	22,2%
10	PEG 400A	22,2%

La base de tamoxifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadió PEG 400A y el pH se incrementó añadiendo lactato sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 5.

Ejemplo 20

Formulación acuosa de tamoxifeno que usa ácido láctico/lactato e isopropanol

20	Base de tamoxifeno	22,2%
	Ácido láctico (85%)	11,1%
	Agua purificada	22,3%
	Lactato sódico (50%)	22,2%
25	Isopropanol	22,2%

La base de tamoxifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadió isopropanol y el pH se incrementó añadiendo lactato sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 5.

Ejemplo 21

Formulación acuosa de citrato de toremifeno que usa lactato, PEG 300 y etanol

35	Citrato de toremifeno	15%
	Agua purificada	20%
	Lactato sódico (50%)	40%
	PEG 300	15%
40	Etanol (96%)	10%

El citrato de toremifeno se añadió a la mezcla de todos los otros componentes. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 5.

Ejemplo 22

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico/hidróxido sódico, PEG 300 y etanol, pH aproximadamente 6

50	Base de toremifeno	28,10%
	Agua purificada	14,05%
	Ácido láctico (85%)	11,1%
	PEG 300	29,20%
55	Etanol (96%)	14,05%
	Hidróxido sódico (10 M)	0,55%

La base de toremifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadieron PEG 300 y etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

65

ES 2 272 092 T3

Ejemplo 23

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido acético y etanol

5	Base de toremifeno	17,5%
	Ácido acético	8,7%
	Etanol (96%)	73,8%

10 Se mezclaron el ácido acético glacial y el etanol, la base de toremifeno se añadió y se disolvió.

Ejemplo 24

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido acético/hidróxido sódico y etanol.

15	Base de toremifeno	14,6%
	Ácido acético	7,3%
	Etanol (96%)	29,4%
20	Agua purificada	43,9%
	Hidróxido sódico (10 M)	4,8%

25 La base de toremifeno se disolvió en la solución de ácido acético y agua purificada. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

Ejemplo 25

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido láctico/lactato, propilenglicol y etanol

30	Base de toremifeno	13,3%
	Agua purificada	13,3%
	Ácido láctico (85%)	6,7%
35	Lactato sódico (50%)	53,3%
	Propilenglicol	6,7%
	Etanol (96%)	6,7%

40 La base de toremifeno se disolvió en la solución de ácido láctico y agua purificada. Se añadieron etanol y propilenglicol y el pH se incrementó añadiendo lactato sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

Ejemplo 26

45 *Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 20% de ácido glicólico/hidróxido sódico y etanol*

	Base de toremifeno	8,3%
	Ácido glicólico (20%)	41,5%
50	Etanol (96%)	42,1%
	Hidróxido sódico (10 M)	8,1%

55 La base de toremifeno se disolvió en la solución acuosa al 20% de ácido glicólico. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 5.

Ejemplo 27

60 *Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 30% de ácido pirúvico/hidróxido sódico y etanol*

	Base de toremifeno	7,6%
	Ácido pirúvico (30%)	41,1%
	Etanol (96%)	38,6%
65	Hidróxido sódico (10 M)	12,7%

ES 2 272 092 T3

La base de toremifeno se disolvió en la solución acuosa al 30% de ácido pirúvico. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 5.

5 Ejemplo 28

Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 20% de ácido acrílico/hidróxido sódico y etanol

10	Base de toremifeno	8,2%
	Ácido acrílico (20%)	40,4%
	Etanol (96%)	42,8%
	Hidróxido sódico (10 M)	8,6%

15 La base de toremifeno se disolvió en la solución acuosa al 20% de ácido acrílico. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 5.

20 Ejemplo 29

Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 23% de ácido propiónico/hidróxido sódico y etanol

25	Base de toremifeno	8,1%
	Ácido propiónico (20%)	41,9%
	Etanol (96%)	41,0%
	Hidróxido sódico (10 M)	8,9%

30 Se elaboró una mezcla al 20% de anhídrido de ácido propiónico y agua. La mezcla se dejó reposar durante cuatro días a temperatura ambiente. Después de cuatro días, se suponía que todo el anhídrido de ácido propiónico había reaccionado con agua para formar una solución acuosa aproximadamente al 23% de ácido propiónico. La base de toremifeno se disolvió en esta solución acuosa al 23% de ácido propiónico. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 5.

35 Ejemplo 30

Formulación acuosa de toremifeno que usa ácido trifluoroacético/hidróxido sódico y etanol

40	Base de toremifeno	5,2%
	Ácido trifluoroacético	26,3%
	Agua purificada	17,7%
	Etanol (96%)	26,2%
45	Hidróxido sódico (10 M)	24,6%

La base de toremifeno se disolvió en ácido trifluoroacético. Cuando se añadía agua, la mezcla se volvía turbia. Cuando se añadía etanol, la mezcla se volvía transparente de nuevo, el pH se incrementaba añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 2. Debe ser posible elevar el pH hasta un valor más neutro, debido a que el ácido trifluoroacético ya está casi totalmente neutralizado a pH 2.

50 Ejemplo 31

Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 10% de dihidrato de ácido oxálico y etanol

55	Base de toremifeno	2,4%
	Dihidrato de ácido oxálico (10%)	61,0%
	Etanol (96%)	36,6%

60 La base de toremifeno se mezcló con solución acuosa al 10% de dihidrato de ácido oxálico. Cuando se añadía etanol, se obtenía una solución transparente.

65

ES 2 272 092 T3

Ejemplo 32

Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 40% de ácido malónico/hidróxido sódico y etanol

5	Base de toremifeno	4,4%
	Ácido malónico (40%)	44,5%
	Etanol (96%)	22,9%
	Hidróxido sódico (10 M)	28,2%

10

La base de toremifeno se disolvió en la solución acuosa al 40% de ácido malónico. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

15 Ejemplo 33

Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 30% de ácido maleico y etanol

20	Base de toremifeno	8,8%
	Ácido maleico (30%)	44,7%
	Etanol (96%)	46,5%

25

La base de toremifeno se mezcló con solución acuosa al 30% de ácido maleico. Cuando se añadía etanol, se obtenía una solución transparente.

Ejemplo 34

Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 30% de ácido tartárico y etanol

30

	Base de toremifeno	9,1%
	Ácido tartárico (30%)	45,4%
	Etanol (96%)	45,5%

35

La base de toremifeno se mezcló con solución acuosa al 30% de ácido tartárico. Cuando se añadía etanol, se obtenía una solución transparente.

Ejemplo 35

40

Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 30% de ácido glutárico/hidróxido sódico y etanol

45	Base de toremifeno	7,2%
	Ácido glutárico (30%)	40,1%
	Etanol (96%)	37,0%
	Hidróxido sódico (10 M)	15,7%

50

La base de toremifeno se disolvió en la solución acuosa al 30% de ácido glutárico. Se añadió etanol y el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

Ejemplo 36

55

Formulación acuosa de toremifeno que usa solución acuosa al 25% de ácido 3-hidroxibutírico/hidróxido sódico y etanol

60	Base de toremifeno	2,9%
	Ácido 3-hidroxibutírico (25%)	57,3%
	Etanol (96%)	28,9%
	Hidróxido sódico (10 M)	10,9%

65

Se elaboró una solución al 30% de sal sódica de ácido 3-hidroxibutírico en agua. La solución se acidificó con ácido clorhídrico (pH aproximadamente 1). La base de toremifeno y esta solución acuosa al 25% de ácido 3-hidroxibutírico se mezclaron entre sí. Cuando se añadía etanol, el toremifeno se disolvía, el pH se incrementó añadiendo hidróxido sódico. La formulación anterior era una solución transparente, pH aproximadamente 6.

ES 2 272 092 T3

Ejemplo 37

(Referencia)

5	Base de toremifeno	1,0%
	Ácido cítrico (30%)	10,3%
	Etanol (96%)	88,7%

10 La base de toremifeno y la solución acuosa al 30% de ácido cítrico se mezclaron entre sí y el etanol se añadió gradualmente. El toremifeno no se disolvía.

Ejemplo 38

15 (Referencia)

	Citrato de toremifeno	1,0%
	PEG 300	99,0%

20 El citrato de toremifeno no se disolvía en la solución de PEG 300.

Ejemplo 39

25 (Referencia)

La solubilidad del citrato de toremifeno en etanol es aproximadamente 3 mg/ml.

Ejemplo 40

30 (Referencia)

La solubilidad del citrato de toremifeno en HCl 0,1 M es aproximadamente 0,03 mg/ml.

35

40

45

50

55

60

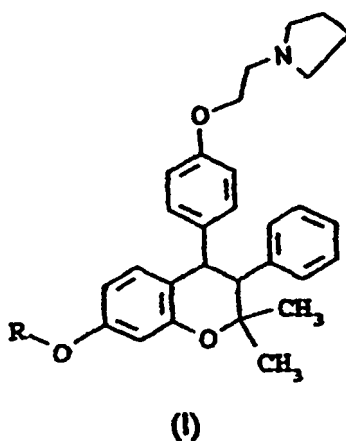
65

REIVINDICACIONES

1. Una solución farmacéutica que consiste en:

- un antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- un agente potenciador de la solubilidad seleccionado de ácidos mono- o di-carboxílicos farmacéuticamente aceptables que tienen 1-5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 sustituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios halógeno, o un anión correspondiente del mismo, o ácido metanosulfónico o su anión correspondiente, en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno;
- agua; y opcionalmente
- un codisolvente orgánico miscible con agua, un agente de ajuste del pH y/o un conservante.

con la condición de que cuando el antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo tenga una estructura de 3,4-diarilcromano de fórmula I



en la que R es alquilo C_{1-6} , el agente potenciador de la solubilidad no sea ácido acético.

2. Solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que está presente un disolvente orgánico miscible con agua.

3. Solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el codisolvente es polietilenglicol (PEG), propilenglicol, etanol o isopropanol.

4. Solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente potenciador de la solubilidad se usa en al menos aproximadamente 1,5 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 2 veces, de exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo.

5. Solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un valor de pH entre 4 y 7.

6. Solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo es toremifeno, tamoxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, raloxifeno, levormeloxifeno, centromano, clomifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un método para preparar una solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende poner en contacto un antiestrógeno de trifeniletileno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un medio acuoso y un agente potenciador de la solubilidad seleccionado de ácidos mono- o di-carboxílicos farmacéuticamente aceptables que tienen 1-5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 sustituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios halógeno, o un anión correspondiente del mismo, o ácido metanosulfónico o su anión correspondiente, en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletileno.

ES 2 272 092 T3

8. Un método para preparar una solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende poner en contacto un antiestrógeno de trifeniletieno no esteroideo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un medio acuoso, un codisolvente orgánico miscible con agua y un agente potenciador de la solubilidad seleccionado de ácidos mono- o di-carboxílicos farmacéuticamente aceptables que tienen 1-5 átomos de carbono, en donde la cadena carbonada puede contener además 1-4 sustituyentes hidroxilo, 1-3 oxo o uno o varios halógeno, o un anión correspondiente del mismo, o ácido metanosulfónico o su anión correspondiente, en exceso molar con respecto al antiestrógeno de trifeniletieno.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el codisolvente es polietilenglicol (PEG), propilenglicol, etanol o isopropanol.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65