

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 895 772**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/69** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2016** **PCT/EP2016/067413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017** **WO17013208**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016** **E 16744351 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2022** **EP 3324937**

54 Título: **Solución de bortezomib lista para usar**

30 Prioridad:

**22.07.2015 EP 15002163**

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

**17.11.2022**

73 Titular/es:

**STADA ARZNEIMITTEL AG (100.0%)**

**Stadastrasse 2-18**  
**61118 Bad Vilbel, DE**

72 Inventor/es:

**SCHRIDDE, EDGAR**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 895 772 T3

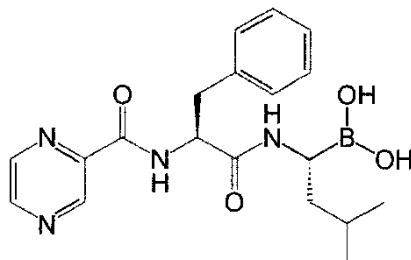
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Solución de bortezomib lista para usar

La presente invención se refiere a una solución farmacéutica líquida de bortezomib lista para usar.

Bortezomib es el Nombre Libre Internacional (INN (international nonproprietary name)) para el ácido (1R)-3-metil-1-[(2S)-3-fenil-2-[(2-pirazinilcarbonyl)-amino]propanoil)amino]butilbórico, que presenta la siguiente fórmula estructural:



Bortezomib es un fármaco del grupo de inhibidores del proteasoma que está aprobado para monoterapia y terapia combinada en el tratamiento del mieloma múltiple y el linfoma de células del manto. El efecto de bortezomib se basa en este caso en la inhibición selectiva de la actividad similar a la quimotripsina del proteasoma 26S (véase Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9ª edición, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, p. 947; ISBN 978-3-8047-1952-1).

Bortezomib se comercializa bajo la marca Velcade® en forma de un polvo liofilizado en concentraciones de 1 mg y 3,5 mg. Bortezomib está en Velcade® en forma de éster de ácido bórico de manitol que, después de la reconstitución, debe liberar al componente farmacéuticamente activo bortezomib in vivo relativamente bien. Para la administración intravenosa, el polvo estéril contenido en un frasco perforable (vial) se reconstituye con una solución de cloruro de sodio al 0,9 %, preparándose una solución con 1 mg/ml de bortezomib para administración intravenosa o 2,5 mg/ml de bortezomib para administración subcutánea. La estabilidad al almacenamiento de un vial sin abrir de Velcade® se dice que es de 3 años a una temperatura de hasta 30 °C, por el contrario, la de una solución de bortezomib obtenida por reconstitución de Velcade® a 25 °C, solo de 8 horas.

El documento WO 2015/025000 A1 da a conocer una composición farmacéutica liofilizada que comprende bortezomib mezclado con gluconato de sodio, un procedimiento para su preparación, así como una composición farmacéutica líquida que comprende una solución de una composición que comprende bortezomib y gluconato de sodio en un diluyente adecuado para administración parenteral y un procedimiento para preparar la composición líquida que comprende la reconstitución de la composición liofilizada con un diluyente adecuado para administración parenteral.

El documento EP 2 644 189 A1 da a conocer una composición farmacéutica líquida estable al almacenamiento que comprende bortezomib en una cantidad terapéuticamente eficaz, comprendiendo la composición lo siguiente: una formulación líquida monofásica que comprende un sistema disolvente sustancialmente no acuoso, que es adecuado para la inyección, un tampón acetato acuoso y bortezomib, en donde bortezomib está presente en la formulación en una concentración terapéuticamente efectiva, comprendiendo el sistema disolvente propilenglicol como componente predominante y presentando el tampón un pH de 3, y el sistema disolvente, el tampón y el pH se eligen de manera que supriman efectivamente la formación de al menos uno de un producto de degradación de amida, un primer producto de degradación de carbinolamida y un segundo producto de degradación de carbinolamida cuando la formulación líquida se almacena en condiciones de almacenamiento.

El documento WO 2013/128419 A2 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden bortezomib, trometamina y un ácido carboxílico orgánico, teniendo la composición un pH de aproximadamente 3 a 6.

Con respecto a una manipulación más segura del citostático bortezomib, sería deseable que bortezomib pudiera ofrecerse en el mercado en forma de una solución lista para usar. Aunque el éster de manitol de bortezomib es relativamente estable en formulación sólida, este no es el caso en formulación acuosa, ya que bortezomib libre en solución acuosa es muy sensible a la oxidación y el éster de manitol de bortezomib en solución está en equilibrio con sus productos de hidrólisis, bortezomib libre y manitol.

De manera correspondiente, el documento WO 2011/116286 A2 propone una solución de bortezomib lista para usar basada en el disolvente orgánico propilenglicol. Se afirma que una solución de este tipo cumple los requisitos exigidos a una solución lista para usar con respecto a la estabilidad y, por lo tanto, a la capacidad de almacenamiento. La desventaja de dicha solución es, no obstante, que el propilenglicol puede causar irritación severa, así como conducir a anomalías hepáticas y lesiones renales.

Por lo tanto, misión de la presente invención es proporcionar una solución farmacéutica líquida de bortezomib lista para usar que presente una tolerancia fisiológica mejorada.

Este problema se resuelve mediante una solución farmacéutica líquida lista para usar que comprende

- un disolvente acuoso;
- un éster de bortezomib que está contenido disuelto en el disolvente, siendo el componente formador de éster de bortezomib manitol.

- 5 Sorprendentemente, se comprobó que se puede proporcionar una solución de bortezomib farmacéutica líquida lista para usar que contiene bortezomib en forma de un éster de manitol sobre la base de un disolvente acuoso. La solución según la invención se caracteriza por una tolerancia fisiológica mejorada.

La solución según la invención presenta, además, la ventaja de que es estable.

- 10 En este contexto, se entiende por el término "estabilidad" la definición elaborada por Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV), según la cual se entiende por "estabilidad" la calidad del fármaco que se ajusta a la especificación hasta el final del plazo especificado por el fabricante. La calidad del medicamento está determinada en este caso por el contenido del principio activo y la pureza, las propiedades sensoriales, físico-químicas y microbiológicas, debiendo el contenido de principio activo no ser inferior al 90 % del valor declarado al final del plazo.

- 15 A una temperatura de 2 a 8 °C, la solución según la invención presenta una estabilidad (o, dicho de otro modo, una capacidad de almacenamiento o vida útil) de al menos 3 meses, preferentemente de al menos 6 meses, más preferentemente de al menos 12 meses, incluso más preferiblemente de al menos 24 meses y lo más preferiblemente de al menos 36 meses, sin que el contenido de bortezomib caiga por debajo del 90 %, preferiblemente del 95 %, del bortezomib usado originalmente al final de la vida útil.

- 20 De acuerdo con la invención, la solución de acuerdo con la invención presenta, además, preferiblemente una estabilidad (o, dicho de otro modo, una capacidad de almacenamiento o vida útil) de 3 meses a una temperatura de 2 a 8 °C, más preferiblemente una estabilidad de 6 meses, más preferentemente una estabilidad de 9 meses, más preferentemente una estabilidad de 12 meses, más preferentemente una estabilidad de 15 meses, más preferentemente una estabilidad de 18 meses, más preferentemente una estabilidad de 21 meses, más preferentemente una estabilidad de 24 meses, más preferentemente una estabilidad de 27 meses, más preferentemente una estabilidad de 30 meses, más preferentemente una estabilidad de 33 meses y todavía más preferentemente una estabilidad de 36 meses, sin que el contenido de bortezomib caiga por debajo del 90 % del bortezomib utilizado originalmente al final del plazo.

- 25 De acuerdo con la invención, la solución de acuerdo con la invención presenta, además, preferiblemente una estabilidad (o, dicho de otro modo, una capacidad de almacenamiento o vida útil) de 3 meses a 6 meses a una temperatura de 2 a 8 °C, más preferentemente una estabilidad de 3 a 9 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 12 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 15 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 18 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 21 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 24 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 27 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 30 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 33 meses, y aún más preferentemente una estabilidad de 3 a 36 meses, siendo el contenido de bortezomib hasta el final de la vida útil no inferior al 90 % del bortezomib utilizado originalmente.

- 35 De acuerdo con la invención, la solución de acuerdo con la invención presenta, además, preferiblemente una estabilidad (o, dicho de otro modo, capacidad de almacenamiento o vida útil) de 3 meses a una temperatura de 2 a 8 °C, más preferiblemente una estabilidad de 6 meses, más preferentemente una estabilidad de 9 meses, más preferentemente una estabilidad de 12 meses, más preferentemente una estabilidad de 15 meses, más preferentemente una estabilidad de 18 meses, más preferentemente una estabilidad de 21 meses, más preferentemente una estabilidad de 24 meses, más preferentemente una estabilidad de 27 meses, más preferentemente una estabilidad de 30 meses, más preferentemente una estabilidad de 33 meses y aún más preferentemente una estabilidad de 36 meses, en donde el contenido de bortezomib hasta el final de la vida útil no caiga por debajo del 95 % del bortezomib utilizado originalmente.

- 40 De acuerdo con la invención, la solución de acuerdo con la invención presenta, además, preferiblemente una estabilidad (o, dicho de otro modo, una capacidad de almacenamiento o vida útil) de 3 meses a 6 meses a una temperatura de 2 a 8 °C, más preferentemente una estabilidad de 3 a 9 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 12 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 15 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 18 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 21 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 24 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 27 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 30 meses, más preferentemente una estabilidad de 3 a 33 meses, y aún más preferentemente una estabilidad de 3 a 36 meses, en donde el contenido de bortezomib hasta el final de la vida útil no caiga por debajo inferior del 95 % del bortezomib utilizado originalmente.

- 45 De acuerdo con la invención, la solución de acuerdo con la invención presenta, además, preferiblemente una estabilidad (o, dicho de otro modo, una capacidad de almacenamiento o vida útil) a una temperatura de 25 °C de al menos 3 meses, preferiblemente de al menos 6 meses, más preferentemente de al menos 12 meses e incluso más preferentemente de al menos 24 meses, en donde el contenido de bortezomib hasta el final de la vida útil no caiga por debajo del 90 %, preferiblemente del 95 %, del bortezomib utilizado originalmente.

La presente invención se refiere a una solución de principio activo farmacéutico líquido lista para usar con bortezomib como principio activo. Soluciones que contienen principios activos listos para usar son conocidas en el estado de la técnica y también allí se denominan soluciones ready-to-use (RTU). Mientras que las formulaciones de principios activos sólidas a aplicar como solución, p. ej., en forma de polvos o liofilizados, salen al mercado y solo se convierten en solución mediante reconstitución poco antes de la administración, las soluciones listas para usar ya se comercializan en forma de soluciones.

La solución de acuerdo con la invención puede, por ejemplo, administrarse inmediatamente, es decir, sin preparación adicional, o solo después de una preparación adicional tal como, por ejemplo, una dilución a una concentración de sustancia activa deseada.

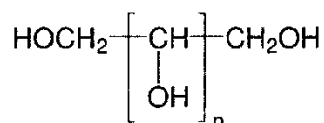
La solución lista para usar según la invención comprende un disolvente acuoso. En el marco de la presente invención se entiende por disolvente acuoso un disolvente o bien una mezcla de disolventes de componentes individuales que son líquidos a una temperatura de 20 °C y una presión de 1013 mbar, que se compone de al menos un 50 % en peso de agua, preferiblemente de al menos un 70 % en peso de agua, más preferiblemente de al menos un 90 % en peso de agua, e incluso más preferiblemente de al menos un 95 % en peso de agua. A este respecto, se prefiere especialmente según la invención que el disolvente se componga de al menos un 99 % en peso de agua y aún más preferiblemente de un 100 % en peso de agua.

Además de agua, el disolvente de la solución según la invención también puede contener una determinada proporción de uno o varios componentes orgánicos líquidos miscibles con agua. Etanol e isopropanol pueden mencionarse como ejemplos de componentes orgánicos de este tipo.

En la solución según la invención está contenido de forma disuelta un éster de bortezomibmanitol. Bortezomib es un denominado ácido bórico que contiene el grupo funcional  $-B(OH)_2$ , que puede esterificarse con un componente de formación de éster de bortezomib con contenido en uno o varios grupos alcohol con eliminación de agua y eventualmente ácido. De acuerdo con la divulgación de la presente invención, se pueden usar cualesquiera ésteres de bortezomib con un componente de formación de éster de bortezomib que sean adecuados para el propósito farmacéutico. Sin embargo, se prefiere que el éster de bortezomib sea un éster de bortezomib con un poliol como componente formador de éster de bortezomib. Con ello se garantiza una estabilidad relativamente alta de la solución lista para usar. Particularmente preferidos son en este caso aquellos ésteres de poliol de bortezomib en los que los dos grupos OH del grupo  $-B(OH)_2$  de una molécula de bortezomib están esterificados con dos grupos OH de una molécula de poliol con eliminación de agua y formación de una estructura de anillo, tal como por ejemplo se muestra en el documento EP 1 355 910 con ayuda de fórmulas estructurales.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la solución descrita, se prevé que el componente formador de éster de bortezomib sea un alditol. Una solución que contiene un éster de bortezomib-alditol se caracteriza por una estabilidad relativamente alta. Se da preferencia, en particular, a aquellos ésteres de bortezomib-alditol en los que los dos grupos OH del grupo  $-B(OH)_2$  de una molécula de bortezomib están esterificados con dos grupos OH de una molécula de alditol con eliminación de agua y configuración de una estructura de anillo, tal como, se muestra, por ejemplo, en el documento EP 1 355 910 con ayuda de fórmulas estructurales.

Alditales son conocidos en la técnica y corresponden a la siguiente fórmula estructural general, en donde n se selecciona de los números naturales mayores que/ iguales a 1



De manera correspondiente a otra forma de realización preferida de la solución descrita, está previsto que el componente de formación del éster de bortezomib sea un alditol de la fórmula estructural anterior con  $n = 1$  a 10, preferiblemente un alditol con  $n = 2$  a 4. Soluciones que contienen un éster de bortezomib-alditol de dicha selección se caracterizan por una estabilidad relativamente alta y una solubilidad alta.

De acuerdo con otra forma de realización preferida adicional de la solución descrita, se prevé que el componente de formación de éster de bortezomib se seleccione del grupo que consiste en arabitól, dulcitol, eritritol, manitol, ribitol, sorbitol y xilitol y, en particular, del grupo que consiste en manitol, sorbitol y xilitol, en donde el manitol se prefiere según la invención y en particular se prefiere particularmente D-manitol. Las soluciones que contienen un éster de bortezomib-alditol de dichos alditales se caracterizan por una estabilidad y una solubilidad especialmente elevadas.

En la solución según la invención, el éster de bortezomib está presente en equilibrio con sus productos de hidrólisis, bortezomib libre y componente de formación de éster de bortezomib libre. Para aumentar aún más la estabilidad de la solución según la invención, según otra forma de realización preferida de la invención está previsto que el componente de formación de éster de bortezomib se disuelva en un exceso molar de al menos 10 veces en la solución con respecto al bortezomib contenido en la solución tanto en forma libre como esterificada, preferiblemente en un exceso molar de 10 a

400 veces y de manera particularmente preferida en un exceso molar de 10 a 100 veces y muy preferiblemente en un exceso molar de 15 a 30 veces.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la solución según la invención, se prevé que al menos el 90 % del bortezomib contenido en la solución esté en forma de un éster, más preferiblemente al menos el 95 % e incluso más preferiblemente al menos el 99 %. Con ello se garantiza una estabilidad relativamente alta de la solución según la invención. El grado de esterificación del bortezomib en la solución según la invención se puede ajustar mediante medidas conocidas por el experto en la materia, tales como. p. ej., por el valor del pH de la solución o por el contenido de componente libre formador de éster de bortezomib en la solución. De acuerdo con la invención, el grado de esterificación del bortezomib se determina preferiblemente mediante una titulación y el valor pka aparente determinado del bortezomib o mediante <sup>11</sup>B-RMN (véase W. Marinaro, Physical and chemical properties of boronic Acids: Formulation implications, Dissertation University Kansas, ProQuest, UMI Dissertations Publishing 2007, ISBN-13: 978-0-549-13739-9).

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la solución según la invención, se prevé que el contenido de éster de bortezomib de la solución, referido a bortezomib sea de 0,5 mg/ml a 10 mg/ml, preferiblemente de 1,0 mg/ml a 5 mg/ml y de manera particularmente preferida de 2,5 mg/ml.

Según otra forma de realización preferida de la solución según la invención, se prevé que en la solución esté contenido en forma disuelta también NaCl. Se pudo demostrar que el NaCl mejora aún más la estabilidad de la solución según la invención.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la solución según la invención, se prevé que la solución a una temperatura de 20 °C presente un valor del pH en un intervalo de 3 a 6, preferiblemente en un intervalo de 3 a 5 y de manera particularmente preferida en un intervalo de 3,5 a 4,5. Se pudo demostrar que la solución según la invención se caracteriza por una estabilidad particularmente alta en los intervalos de pH mencionados.

En otra forma de realización preferida, se prevé utilizar ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el valor del pH de la solución según la invención, dependiendo de qué valor del pH se deba ajustar.

Para mantener el valor del pH de la solución según la invención lo más constante posible en un intervalo de valores de pH de 3,7 a 5,7 y garantizar con ello permanentemente una mayor estabilidad de la solución según la invención, según otra forma de realización preferida de la solución según la invención se prevé que en la solución esté contenido de forma disuelta un sistema tampón de ácido acético/acetato.

Para mantener el valor del pH de la solución según la invención lo más constante posible en un intervalo de valores del pH de 2,8 a 4,8 y garantizar con ello permanentemente una mayor estabilidad de la solución según la invención, de manera correspondiente a otra forma de realización preferida de la solución según la invención está previsto que en la solución esté contenido de forma disuelta un sistema tampón de ácido láctico/lactato.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la solución según la invención, se prevé que la solución sea adecuada para la administración parenteral, preferiblemente para la administración intravenosa y/o subcutánea.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la solución según la invención, se prevé que la solución esté libre de estabilizadores, en particular libre de quelantes y antioxidantes. Sorprendentemente, se comprobó que la solución según la invención es suficientemente estable a pesar de la ausencia de quelantes tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y antioxidantes.

Para mejorar aún más la tolerancia fisiológica de la solución según la invención, otra forma de realización preferida de la solución según la invención prevé que la solución esté exenta de un disolvente orgánico.

Según otra forma de realización preferida de la solución según la invención, se prevé que la solución esté libre de liposomas y/o libre de detergentes. Esta medida contribuye igualmente a mejorar la tolerancia fisiológica de la solución según la invención.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la solución según la invención, se prevé que la solución sea estéril.

Una solución típica según la invención contiene 65 % en peso a 99,85 % en peso de agua, 0,05 % en peso a 1 % en peso de bortezomib (calculado en forma libre y esterificada como bortezomib libre), 0,1 a 20 % en peso de manitol (calculado en forma libre y esterificada como manitol libre) y 0 % en peso a 14 % en peso de coadyuvantes farmacéuticos, por ejemplo, NaCl y/o un disolvente orgánico.

Otra solución típica según la invención contiene 80 % a 99,85 % en peso de agua, 0,05 % a 1 % en peso de bortezomib (en forma libre y esterificada calculado como bortezomib libre), 0,1 a 5 % en peso de manitol (calculado en forma libre y esterificada como manitol libre) y 0 % en peso a 14 % en peso de coadyuvantes farmacéuticos, por ejemplo, NaCl y/o un disolvente orgánico.

La presente invención también se refiere al uso de la solución según la invención para el tratamiento de mieloma múltiple y/o linfoma de células del manto.

Se comprobó que el principio activo contenido en la solución según la invención está sujeto a degradación provocada por la acción de la luz. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un recipiente que contiene la solución según la invención, protegiendo el recipiente la solución según la invención del efecto de la luz o reduciendo el efecto de la luz sobre la solución según la invención. En este caso, el recipiente puede ser, por ejemplo, un recipiente de envase primario, tal como una ampolla hecha de vidrio ámbar - o un recipiente de envase secundario, tal como una caja plegable disponible comercialmente como envase exterior.

La presente invención se refiere, además, a un recipiente herméticamente cerrado que contiene la solución según la invención.

De acuerdo con una forma de realización preferida del recipiente según la invención, se prevé que el recipiente esté hecho de un material que no sea permeable al oxígeno.

De acuerdo con otra forma de realización preferida del recipiente según la invención, se prevé que el recipiente sea de vidrio, preferentemente de un vidrio ámbar, protegiendo este último la solución según la invención no solo de los efectos del aire sino también de la luz.

Según otra forma de realización preferida del recipiente según la invención, se prevé que el recipiente sea un vial.

De manera correspondiente a una forma de realización preferida del recipiente según la invención, se prevé que el espacio superior del recipiente esté lleno de un gas inerte. El espacio superior del recipiente según la invención es el espacio del interior del recipiente según la invención que no está ocupado por la solución según la invención. Como gas inerte entran en consideración, por ejemplo, los gases nobles y el nitrógeno, prefiriéndose particularmente el nitrógeno por razones de coste.

De manera correspondiente a otra forma de realización preferida del recipiente según la invención, se prevé que el recipiente presente una relación molar oxígeno-bortezomib inferior a 1:40, preferentemente una relación molar oxígeno-bortezomib inferior a 1:60, en el interior, de preferencia inmediatamente después del cierre completo y más preferiblemente una relación molar de oxígeno-bortezomib de 1:60 a 1:100. A la hora de calcular dicha relación molar, se tiene en cuenta tanto el bortezomib presente libre en la solución según la invención como el bortezomib esterificado. De acuerdo con la invención, el contenido de oxígeno en la solución se ha de determinar con un sensor de oxígeno basado en el electrodo de Clark (documento US 2.913.386) según Allen J. Lab Medicine 2003(34), 544-547). El contenido de oxígeno en el espacio superior del recipiente según la invención se ha de determinar preferentemente según la invención por medio de cromatografía de gases usando un detector de ionización de llama o por medio de medición de láser de diodo de infrarrojo cercano según Posset et al., Pharm Ind. 77(5), 739-747 (2015).

De acuerdo con otra forma de realización preferida del recipiente según la invención, se prevé que en el espacio superior del recipiente haya una presión en un intervalo de 870 mbar a 1085 mbar, siendo preferida una presión de 950 mbar a 1050 mbar, una presión de 1010 mbar a 1050 mbar o una presión de 1020 mbar a 1030 mbar.

De manera correspondiente a una forma de realización preferida del recipiente según la invención, se prevé que el espacio superior del recipiente, preferiblemente inmediatamente después de cerrar el recipiente, presente un contenido de oxígeno de como máximo 0,15 % en volumen, preferiblemente un contenido de oxígeno de 0,15 % en volumen a 0,005 % en volumen. De acuerdo con la invención, el contenido de oxígeno en el espacio superior del recipiente de acuerdo con la invención se ha de determinar preferiblemente por medio de cromatografía de gases usando un detector de ionización de llama o por medio de medición de láser de diodo infrarrojo cercano. Posset et al., Pharm Ind. 77(5), 739-747 (2015).

De acuerdo con otra forma de realización preferida del recipiente según la invención, se prevé que la relación entre el espacio superior y el espacio interior del recipiente sellado presente un valor de menos de 0,95, preferiblemente un valor de 0,75 a 0,95. En otra forma de realización preferida se prevé que la relación entre el espacio superior y el interior del recipiente sellado tenga un valor de menos de 0,75, preferiblemente un valor de 0,5 a 0,75.

La siguiente descripción de algunas formas de realización preferidas sirve para explicar la invención.

La solución según la invención o bien el recipiente según la invención pueden, por ejemplo, con la ayuda de la divulgación del documento US 6.274.169 se fabrican, en particular, con la ayuda de los dispositivos mostrados y descritos allí.

### Ejemplo de realización 1

Preparación de una solución lista para usar según la invención:

1250,0 g de manitol se disolvieron en 48,88 kg de agua con agitación. Se hizo pasar nitrógeno filtrado en condiciones estériles a través de la solución resultante con agitación hasta que el contenido de oxígeno de la solución fue de 0,5 mg/l (medido mediante un electrodo Clark, Mettler Toledo InPro 6800). La solución de manitol así preparada se calentó luego a una temperatura de 45 °C. A continuación, se disolvieron con agitación primero 125,0 g de bortezomib y luego 450,0 g de NaCl en la solución de manitol calentada.

Después de disolver el NaCl, la solución de bortezomib-manitol, obtenida como se describe anteriormente, se completó primero con agua a temperatura ambiente hasta un volumen final de 50 l y luego se enfrió a una temperatura de 20 °C. A

continuación, se ajustó el pH de la solución enfriada a un valor de 4,3 con una solución acuosa al 1 % de NaOH o bien HCl. Después de ajustar el valor del pH, se hizo pasar de nuevo nitrógeno filtrado en condiciones estériles a través de la solución de bortezomib-manitol con agitación hasta que el contenido de oxígeno de la solución fue de 0,5 mg/l (medido mediante un electrodo Clark, Mettler Toledo InPro 6800). Después, la solución de bortezomib-manitol se filtró en condiciones estériles utilizando una cápsula de filtración estéril utilizando una presión de nitrógeno de 1,5 bares.

Fabricación de un recipiente según la invención:

La solución filtrada en condiciones estériles antes mencionada se llenó en porciones de 1,4 ml bajo una atmósfera de nitrógeno en viales (10R DIN, cuello de 13 mm) que habían sido enjuagados varias veces con nitrógeno y tenían un volumen interior de 12,15 ml. A continuación, los viales abiertos llenos se colocaron en una cámara de liofilización. En la cámara se hizo un vacío a una temperatura de 20 °C a una presión de 50 mbar +/- 10 mbar y a continuación se enjuagó con nitrógeno filtrado en condiciones estériles, ajustándose una presión de nitrógeno de 950 +/- 25 mbar. A continuación, dicho proceso de vacío/enjuague se repitió dos veces más, siendo ajustada la presión de nitrógeno en la cámara a un valor de 1013 mbar durante la segunda repetición al enjuagar con nitrógeno. Los viales se cerraron con un tapón de goma en la cámara bajo una atmósfera de nitrógeno, se retiraron de la cámara y luego se cerraron con una tapa de aluminio. El contenido de oxígeno en el espacio superior del vial fue del 0,15 % en volumen inmediatamente después del sellado y el prensado (medido mediante cromatografía de gases con un detector de ionización de llama: Muestreo: desplazamiento del gas en el espacio superior del vial por el agua que se presiona mientras se extrae a través de una válvula de tres vías; para ello, el vial se sumergido en agua de abajo arriba se sujetó en una fijación; determinación de oxígeno además de nitrógeno; columna: tamiz molecular 5 A, 50 m, 0,53 µm; gas portador: helio (aprox. 80 kPa); inyección: manual; nota: dado que el contenido de oxígeno en la muestra es significativamente inferior al límite de cuantificación (Ref-Std. 0,50 % (V/V) de oxígeno), se puede utilizar una prueba de límite de calibración de un punto para evaluar el LOQ (0,1 % (V/V)).

Estudio de estabilidad

Los viales llenos de acuerdo con el Ejemplo de realización 1 se almacenaron a temperaturas de 2-8 °C, 15 °C y 25 °C durante un período de 6 meses. Después de uno, dos, tres y seis meses, se determinó el contenido de bortezomib de las soluciones utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) como se detalla a continuación. En la siguiente Tabla se indican como porcentaje los contenidos relativos de bortezomib de las soluciones almacenadas en relación con el bortezomib utilizado originalmente.

| Tiempo  | 2-8°C | 15 °C | 25 °C |
|---------|-------|-------|-------|
| 1 mes   | -     | -     | 101,4 |
| 2 meses | 101,8 | 101,5 | 100,9 |
| 3 meses | 102,3 | 102,1 | 100,7 |
| 6 meses | 101,1 | 100,2 | 97,9  |

## Ejemplo de realización 2

(dependencia del valor de pH de la estabilidad)

Los viales se prepararon de manera análoga al Ejemplo de realización 1, con la única diferencia de que el pH de la solución se ajustó a un valor de 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0 o bien 6,5 con ácido clorhídrico 1 N o bien lejía de sosa 1 N.

Estudio de estabilidad

Los viales llenos según el Ejemplo de realización 2 se almacenaron a una temperatura de 40 °C durante un período de 4 semanas. Después de una, dos, tres y cuatro semanas de almacenamiento, se determinó el contenido de bortezomib de las soluciones mediante HPLC como se detalla más adelante.

La evaluación de los contenidos de bortezomib de las soluciones demostró que una solución presenta la mayor estabilidad cuando el valor del pH de la solución se ha ajustado a un valor de 3,5 a 4,5.

HPLC

El contenido relativo de bortezomib de las soluciones, basado en la cantidad pesada, se determinó mediante HPLC de acuerdo con la Farmacopea Europea, 8ª edición, número 2.2.29, páginas 60 a 62 con los siguientes parámetros del sistema:

- Aparato: HPLC SpectraSYSTEM de Thermo Electron Corp. equipado con detector de campo de diodos así como un horno de columna;

- Columna: SymmetryShield RP 18, 5 µm, 250 × 4,6 mm, número de artículo de Waters 186000112;

- Fase móvil A: mezcla desgasificada de 715 ml de agua, 285 ml de acetonitrilo y 1 ml de ácido fórmico;

5 - Fase móvil B: mezcla desgasificada de 200 ml de agua, 800 ml de metanol y 1 ml de ácido fórmico;

- Caudal: 1,0 ml/min;

- Volumen de inyección: 20 µl;

- Detección: Espectrofotómetro de red de diodos con una longitud de onda fijada en 270 nm y un barrido espectral de 200 a 420 nm;

10 - Temperatura: 35 °C;

- Patrón externo: 10 mg de bortezomib disueltos en 20 ml de diluyente

- Preparación de la muestra: 1 ml de una solución de bortezomib con una concentración de 2,5 mg/ml se diluye con diluyente hasta un volumen de 5 ml.

- Diluyente: agua / acetonitrilo 70:30 (% en vol/% en vol )

15 - Gradiente:

| Tiempo [min] | Fase móvil A [% en volumen] | Fase móvil A [% en volumen] |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 0 - 20       | 100                         | 0                           |
| 20 - 35      | 100 → 0                     | 0 → 100                     |
| 35 - 50      | 0                           | 100                         |
| 50 - 52      | 0 → 100                     | 100 → 0                     |
| 52 - 57      | 100                         | 0                           |

## REIVINDICACIONES

1. Solución farmacéutica líquida lista para usar, que comprende
  - un disolvente acuoso;
  - un éster de bortezomib que está contenido en forma disuelta en el disolvente, en donde el componente para formar el éster de bortezomib es manitol,
- 5 en donde la solución presenta una vida útil a una temperatura de 2 a 8 °C de al menos 3 meses, en donde el contenido de bortezomib no cae hasta el final de la vida útil por debajo del 90 % del bortezomib usado originalmente.
- 10 2. Solución según la reivindicación 1, caracterizada por que el componente para formar el éster de bortezomib está contenido en forma disuelta en la solución en un exceso molar de al menos 10 veces basado en el bortezomib contenido en la solución, preferiblemente en un exceso molar de 10 veces a 400 veces, de manera particularmente preferida en un exceso molar de 10 veces a 100 veces, de manera muy particularmente preferida en un exceso molar de 15 veces a 30 veces.
- 15 3. Solución según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el contenido de éster de bortezomib en la solución, basado en bortezomib, es de 0,5 mg/ml a 10 mg/ml, preferentemente de 1,0 mg/ml a 5 mg/ml y de forma especialmente preferente de 2,5 mg/ml.
4. Solución según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que NaCl está adicionalmente presente en forma disuelta en la solución.
5. Solución según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la solución presenta un valor del pH dentro de un intervalo de 3 a 6, preferiblemente dentro de un intervalo de 3 a 5 y de manera particularmente preferida dentro de un intervalo de 3,5 a 4,5.
- 20 6. Solución según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que un sistema tampón de ácido acético/acetato está presente en forma disuelta en la solución.
7. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la solución es adecuada para la administración parenteral, preferiblemente para la administración intravenosa y/o subcutánea.
- 25 8. Solución según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la solución está libre de cualquier disolvente orgánico.
9. Recipiente con cierre hermético, que contiene una solución según una de las reivindicaciones anteriores.
10. Recipiente según la reivindicación 9, caracterizado por que el recipiente es un vial.
11. Recipiente según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el espacio superior del recipiente está lleno de un gas inerte.
- 30 12. Recipiente según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el recipiente presenta en su interior una relación molar de oxígeno a bortezomib menor que 1:40, preferentemente una relación molar de oxígeno a bortezomib menor que 1:60.