

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 665**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2012 E 12183276 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2644189**

54 Título: **Formulaciones estables de bortezomib**

30 Prioridad:

27.03.2012 US 201213431313

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

23.09.2014

73 Titular/es:

**INNOPHARMA, INC. (100.0%)
10 Knightsbridge Road
Piscataway, New Jersey 08854, US**

72 Inventor/es:

**SOPPIMATH, KUMARESH;
PEJAVAR, SATISH;
PATEL, KANAIYALAL R.;
DASARADHI, LAKKARAJU;
SODUM, RAMA;
DESU, HARI y
PURI, NAVNEET**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 497 665 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

Formulaciones estables de bortezomib

5 **Campo de la invención**

El campo de la invención es formulaciones de bortezomib con estabilidad mejorada, y particularmente formulaciones de bortezomib líquidas de dosis múltiple de almacenamiento estable.

10 **Antecedentes**

Bortezomib ((ácido N-(2-pirazina)carbonil-L-fenilalanina-L-leucinaborónico); comercializado como Velcade™, Millennium Pharmaceuticals) es un inhibidor del proteasoma 26S que está aprobado para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas, y especialmente el tratamiento de mieloma múltiple recurrente y linfoma de células de manto. Se cree que el átomo de boro del bortezomib se une al sitio catalítico del proteasoma, conduciendo en última instancia a la inhibición del proteasoma y a una reducción en la degradación de factores proapoptóticos, que a su vez desencadenan la apoptosis en las células tratadas. El bortezomib y los compuestos relacionados se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5780454, 6083903, 6297217, 6617317, 6713446, 6747150, 6958319, 7119080.

Desafortunadamente, numerosos ácidos aminoalquilborónicos (incluyendo bortezomib) experimentan una transposición 1,3 espontánea para dar las aminas homólogas, lo que se debe a la inestabilidad de los grupos α -amino libres. Estos compuestos proporcionan por degradación ácidos bóricos y alcoholes y experimentan reacciones oxidativas que destruyen fácilmente el enlace C-B que tiene mayor longitud y es más débil que el correspondiente enlace C-C (véase, por ejemplo, Adele Bolognese, Anna Esposito, Michele Manfra, Lucio Catalano, Fara Petruzzello, Maria Carmen Martorelli, Raffaella Pagliuca, Vittoria Mazzarelli, Maria Ottiero, Melania Scalfaro, y Bruno Rotoli. *Advances in Hematology*, 2009 (2009) 1-5). Tal inestabilidad queda confirmada en los ensayos de estrés y los estudios acelerados de estabilidad del bortezomib que han establecido que el bortezomib en solución acuosa para inyección es intrínsecamente inestable. Por ejemplo, en etanol:solución salina normal (2:98, pH 2,8), Bortezomib (0,5 mg/ml) se degradó un 20 % a 25 °C en 1 mes, y en propilenglicol:etanol:agua (50:10:40), la estabilidad del compuesto mejoró, pero todavía se degradó un 20 % en 8 meses cuando se almacenó a 25 °C. Entre otros factores, se especuló que la degradación de Bortezomib observada en un disolvente de PEG300:EtOH:H₂O (40:10:50) se podría deber a la presencia de peróxidos, ya que se sabe que el PEG300 experimenta una autooxidación con generación de peróxidos concomitante (*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89, 2000 758-765).

En otros estudios, se ha informado que bortezomib es susceptible a la degradación oxidativa en diversas condiciones experimentales, y que la oxidación de los alquilboranos (que proporciona el éster de ácido bórico) también se puede deber a la reacción con alquil perácidos, peróxidos de alquilo, y especies radicalarias de oxígeno (Brown HC. 1972, *Boranes in organic chemistry*. Ithaca, NY: Cornell University Press.) La oxidación inicial se puede atribuir a los peróxidos o al oxígeno molecular y a sus radicales y condiciones tales como luz, iones metálicos, y condiciones alcalinas facilitan normalmente la oxidación. Por lo tanto, estas condiciones no se consideran favorables para la estabilidad de bortezomib o de cualquier otro derivado de ácido alquilborónico (Hussain MA, Knabb R, Aungust BJ, Kettner C. 1991, *Anticoagulant activity of a peptide boronic acid thrombin inhibitor by various routes of administration in rats*. *Peptides* 12:1153-1154).

La formación de ésteres borónicos a partir de dioles y polioles se ha informado por Kuivila *et al.* que informan de la preparación de varios ésteres de ácido fenilborónico por reacción con azúcares tales como manitol y sorbitol, y 1,2-dioles tales como catecol y pinacal (*J. Org. Chem.* 1954, 8, 780-783), y la formación reversible de ésteres borónicos mediante la interacción de ácidos borónicos y polioles en agua se observó por primera vez por Lorand y Edwards (*J. Org. Chem.* 1959, 24, 769-774). Los documentos de Patente de Estados Unidos con números 7119080, 6713446, 6958319, 6747150, y 6297217 desvelan la formación de diésteres del grupo funcional ácido borónico con manitol después de liofilización. Partiendo del éster formado de ese modo, se obtiene el ácido borónico activo después de reconstitución del producto farmacológico en solución salina para inyección. De forma análoga, en el documento de Patente WO 2009/154737 se desvelan intentos de formar el éster de ácido borónico con ácidos alfa-hidroxi y beta-carboxílicos tales como ácido cítrico junto con agentes para el aumento volumen y tampones.

Para sortear los problemas de estabilidad del bortezomib en solución, el compuesto se puede liofilizar y reconstituir antes de inyección. Sin embargo, mientras que el enfoque tiende a solucionar los problemas asociados con la estabilidad del bortezomib, la solución reconstituida sin usar se debe inyectar dentro de un periodo de horas o días (véase, por ejemplo, *Stability of unused reconstituted bortezomib in original manufacturer vials*; *J Oncol Pharm Pract.* 6 de octubre de 2010, o *Stability of bortezomib 1-mg/mL solution in plastic syringe and glass vial*; *Ann Pharmacother.*, septiembre de 2005;39(9):1462-6). De forma análoga, cuando se reconstituyen los ésteres de manitol de bortezomib, solo son adecuados para administración dentro de un periodo de 8 h cuando se almacenan a temperatura ambiente. Otros enfoques conocidos incluyen el aislamiento de formas polimórficas específicas que presentan una estabilidad mejorada como se describe en el documento de Patente WO2008075376A1, y formas liofilizadas con trometamina como se describe en el documento de Patente WO2010089768A2. Desafortunadamente, la totalidad o casi la totalidad de tales composiciones conocidas fracasan al proporcionar una

estabilidad significativa para el bortezomib, especialmente estabilidad de almacenamiento cuando la formulación es una formulación líquida.

5 Por lo tanto, aunque se conocen en la técnica numerosas formulaciones para bortezomib, la totalidad o casi la totalidad de las mismas adolecen de una estabilidad limitada cuando el bortezomib está en solución, particularmente durante periodos prolongados. Por consiguiente, los productos usados en la actualidad fracasan al proporcionar flexibilidad de dosificación. De forma más importante, los productos conocidos o comercializados en la actualidad no permiten formulaciones líquidas de dosis múltiple listas para uso que tengan una estabilidad prolongada. Por lo tanto, aún existe la necesidad de proporcionar formulaciones líquidas de bortezomib mejoradas con una mayor estabilidad.

Sumario de la invención

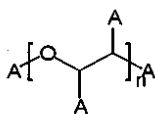
15 La materia objeto de la invención se refiere a composiciones y métodos para bortezomib en solución en los que el bortezomib tiene un aumento considerable de estabilidad durante periodos prolongados de tiempo. En la mayoría de los aspectos preferentes, las formulaciones contempladas son formulaciones líquidas de fase individual básicamente no acuosas, y/o formulaciones en las que el bortezomib se formula con un compuesto base de Lewis donador heterobifuncional para formar un complejo de Lewis donador-aceptor.

20 En un aspecto preferente de la materia objeto de la invención, se formula una composición farmacéutica de fase individual líquida para dosificación múltiple y se proporciona en un recipiente adecuado para uso individual o múltiple que incluye una formulación líquida que comprende bortezomib, en la que la formulación líquida es un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, y en la que el sistema de disolventes comprende como componente principal propilenglicol. Como se usa en el presente documento, las expresiones "dosificación múltiple" y "dosis múltiple" se usan de forma intercambiable en el presente documento, y cuando se usan junto con una composición farmacéutica o formulación, se refieren a una composición farmacéutica o formulación que tiene un volumen y/o cantidad de ingrediente farmacéutico activo adecuado para al menos dos administraciones independientes y distintas (a pacientes iguales o diferentes) de la composición farmacéutica o formulación. Más preferentemente, el bortezomib en tales formulaciones está presente en una concentración farmacéuticamente eficaz y en una cantidad suficiente para al menos dos dosificaciones independientes, y el sistema de disolventes se formula para mantener la degradación del bortezomib a un nivel de menos de un 10 % en peso (más habitualmente menor igual que un 8 % en peso, y lo más habitualmente un 2-6 % en peso e incluso inferior) cuando la formulación líquida se almacena durante al menos tres meses en condiciones ambientales (es decir, 25 °C, 60 % de humedad relativa).

35 Es especialmente preferente que el sistema de disolventes básicamente no acuoso comprenda al menos un 50 % en volumen, más preferentemente al menos un 75 % en volumen, y lo más preferentemente un 100 % en volumen de propilenglicol. En tales formulaciones, es además preferente que el sistema de disolventes básicamente no acuoso comprenda además un disolvente polar en una cantidad menor o igual que un 50 % en volumen, más preferentemente menor o igual que un 25 % en volumen, y lo más preferentemente menor o igual que un 15 % en volumen. Entre otras alternativas, el disolvente polar es lo más preferentemente etanol. Alternativamente, el sistema de disolventes básicamente no acuoso puede incluir el disolvente polar en una cantidad menor o igual que un 15 % en volumen, más habitualmente menor o igual que un 10 % en volumen. En tal caso, el disolvente polar es preferentemente agua.

45 En otro aspecto preferente de la materia objeto de la invención, una composición farmacéutica comprende bortezomib y una base de Lewis heterobifuncional, en la que el bortezomib y la base de Lewis heterobifuncional están presentes conjuntamente en forma de un complejo de Lewis donador-aceptor, y en la que las bases de Lewis heterobifuncionales especialmente preferentes tienen al menos dos grupos donadores distintos (seleccionados lo más preferentemente entre -NH₂, -SH, COOH, y -OH). Tales formulaciones contempladas estarán preferentemente liofilizadas o en solución.

55 Generalmente, es preferente que en tales formulaciones el bortezomib y la base de Lewis heterobifuncional estén presentes en una relación de 1:200, más preferentemente en una relación de 5:80, y lo más preferentemente en una relación de 20:40. Lo más habitualmente, las bases de Lewis heterobifuncionales preferentes incluyen aminoácidos (por ejemplo, aminoácidos de origen natural o aminoácidos N-acetilados), péptidos (por ejemplo, dipéptidos o tripéptidos naturales o sintéticos), y polietilenglicoles sustituidos. Un polietilenglicol sustituido particularmente preferente tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula I



Fórmula I

60

en la que n es un número entero entre 2 y 5.000, y en la que cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -NH₂, -SH, -COOH, y -OH. Cuando la composición está liofilizada, es preferente que la formulación incluya un agente de tamponamiento, un lioprotector, un crioprotector, un conservante, y/o un antioxidante.

5 En otro aspecto más de la materia objeto de la invención, una composición farmacéutica líquida de almacenamiento estable incluye bortezomib en una formulación líquida de fase individual que comprende un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, un tampón, y bortezomib, en la que el bortezomib está presente en la formulación en una concentración terapéuticamente eficaz (por ejemplo, entre 1 mg/ml y 5 mg/ml). En 10 composiciones especialmente preferentes, el sistema de disolventes comprende como componente predominante (es decir, al menos un 50 % en volumen, más habitualmente al menos un 70 % en volumen, lo más habitualmente al menos un 90 % en volumen) propilenglicol. Además, se contempla que el sistema de disolventes, el tampón, y el pH se seleccionen de modo que sean eficaces para evitar 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 15 carbinolamida cuando la formulación líquida se almacena en condiciones de almacenamiento (por ejemplo, al menos 15 días a 50 °C). Visto desde una perspectiva diferente, un sistema de disolventes no acuoso particularmente preferente consiste básicamente en propilenglicol, o comprende al menos un 70 % en volumen (y más habitualmente al menos un 90 % en volumen) de propilenglicol, e incluye como tampón especialmente preferente un tampón acetato acuoso (por ejemplo, con una concentración entre 0,05 y 0,25 M), particularmente a pH 3.

20 De ese modo, los presentes inventores también contemplan un recipiente (por ejemplo, un vial, una ampolla, una bolsa intravenosa, o una jeringa) que puede estar o no estar configurado como un recipiente multiuso. En tales usos, el recipiente incluye una cantidad de la formulación líquida que es adecuada para administraciones independientes y múltiples.

25 Visto desde otra perspectiva, los inventores también contemplan un método para evitar la formación de una pluralidad de productos de degradación de bortezomib en solución. Métodos especialmente preferentes incluyen una etapa de formación de compuesto de una formulación líquida de fase individual a partir de un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, un tampón, y bortezomib, en la que el bortezomib está presente en la formulación en una concentración farmacéuticamente eficaz (preferentemente entre 1 mg/ml y 5 mg/ml). Más 30 preferentemente, el sistema de disolventes consiste básicamente en, o comprende, como componente principal, propilenglicol, y el sistema de disolventes, el tampón, y el pH se seleccionan de modo que sean eficaces para evitar 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 (por ejemplo, almacenamiento a 50 °C durante 15 días). En métodos 35 especialmente preferentes, el tampón es un tampón acetato acuoso con una concentración entre 0,05 y 0,25 M y el pH de la formulación es pH 3.

40 Diversos objetivos, características, aspectos y ventajas de la materia objeto de invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones preferentes.

Descripción detallada

45 La presente invención se refiere generalmente a composiciones farmacéuticas y métodos de preparación de formulaciones líquidas y liofilizadas que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de bortezomib, donde la formulación proporciona una estabilidad considerablemente mejorada para el bortezomib, especialmente cuando la formulación es una formulación líquida. Cuando la formulación está liofilizada o concentrada por encima de la concentración adecuada para inyección, las composiciones contempladas se administran después de reconstitución con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, que contienen además, opcionalmente, antioxidantes, 50 estabilizantes, conservantes y/o cosolventes farmacéuticamente aceptables.

En ciertos aspectos de la materia objeto de la invención, las formulaciones contempladas incluyan bortezomib y un donador de base de Lewis heterobifuncional para formar de ese modo un complejo donador-aceptor, mientras que en otros aspectos las formulaciones contempladas son formulaciones líquidas e incluirán un sistema de disolventes 55 no acuoso al menos binario. En otros aspectos contemplados más, el bortezomib y/o los complejos donador-aceptor de bortezomib también se pueden encapsular en un sistema de suministro o vehículo farmacéuticamente aceptable, particularmente en liposomas, micelas, nanopartículas, microesferas, emulsiones, y/o suspensiones. Independientemente de la forma de preparación particular, las formulaciones contempladas pueden incluir además agentes estabilizantes, componentes de tamponamiento, antioxidantes, agentes de ajuste de la isotonicidad y 60 agentes lioprotectores.

Lo más habitualmente, las formulaciones farmacéuticas contempladas son estables durante meses en condiciones ambientales (es decir, 25 °C, 60 % de humedad relativa) cuando se almacenan en un vial ámbar con un espacio superior de nitrógeno. Lo más habitualmente, las formulaciones contempladas se someterán a filtración estéril y, 65 cuando estén liofilizadas, se pueden reconstituir con diluyentes intravenosos tales como solución salina, dextrosa, o agua para inyección.

Por ejemplo, en un aspecto preferente, las composiciones farmacéuticas contempladas incluirán una formulación líquida que incluye bortezomib en un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, y en las que el sistema de disolventes comprende propilenglicol como componente principal. La expresión "sistema de disolventes básicamente no acuoso" se refiere a un sistema de disolventes en el que bortezomib es completamente soluble sin agua a una concentración de hasta 10 mg/ml y que comprende agua en una cantidad total menor o igual que un 15 % en volumen. Cuando se desee, se puede incluir un antioxidante en la formulación. Como también se usa en el presente documento, la expresión "fase individual" junto con un sistema de disolventes se refiere a una composición en la que los múltiples componentes no se separan o no existen en distintas fases. Por lo tanto, las formulaciones liposomales, emulsiones, y suspensiones no se consideran sistemas de disolventes de fase individual. Por otra parte, una mezcla de dos o más disolventes que son miscibles entre sí se considera un sistema de disolventes de fase individual. En otro ejemplo preferente, las composiciones farmacéuticas contempladas incluirán una formulación en la que bortezomib y una base de Lewis heterobifuncional forman un complejo de Lewis donador-aceptor. Lo más habitualmente, la base de Lewis heterobifuncional tiene al menos dos grupos donadores distintos (seleccionados preferentemente entre el grupo de -NH₂, -SH, COOH, y -OH), y la formulación está liofilizada o en solución. Como se usa en el presente documento, la expresión "complejo donador-aceptor" se refiere a una asociación no covalente y no iónica con una estabilidad que es intermedia con respecto a la estabilidad de los enlaces covalente e iónico.

Más preferentemente, bortezomib y la base de Lewis heterobifuncional están presentes en una relación de 1:100 a 1:200, más habitualmente de 1:10 a 1:100, y lo más habitualmente de 1:1 a 1:10. A menos que el contexto indique lo contrario, se debería interpretar que todos los intervalos que se exponen en el presente documento son inclusivos en sus puntos extremos, y se debería interpretar que los intervalos de extremos abiertos incluyen valores comercialmente prácticos. De forma análoga, se debería considerar que todas las listas de valores son inclusivas de los valores intermedios a menos que el contexto indique lo contrario.

En otro aspecto preferente, se contempla una composición farmacéutica líquida de almacenamiento estable que incluye bortezomib en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica líquida de almacenamiento estable" se refiere a una composición farmacéutica líquida en la que el ingrediente farmacéuticamente activo (bortezomib) se disuelve en un disolvente o sistema de disolventes (que puede comprender un tampón) con una concentración lista para su uso, y en el que al menos un 99 % del ingrediente farmacéuticamente activo permanece en estado no degradado después del almacenamiento de la composición durante siete días a 50 °C.

Más preferentemente, la composición comprende una formulación líquida de fase individual que comprende un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, un tampón, y bortezomib, en la que el bortezomib está presente en la formulación en una concentración terapéuticamente eficaz. En los aspectos más preferentes de la materia objeto de invención, bortezomib estará presente en la misma con una concentración entre 0,1 mg/ml y 10,0 mg/ml, y más habitualmente entre 0,5 mg/ml y 5,0 mg/ml, y lo más habitualmente entre 1,0 mg/ml y 2,5 mg/ml, inclusive.

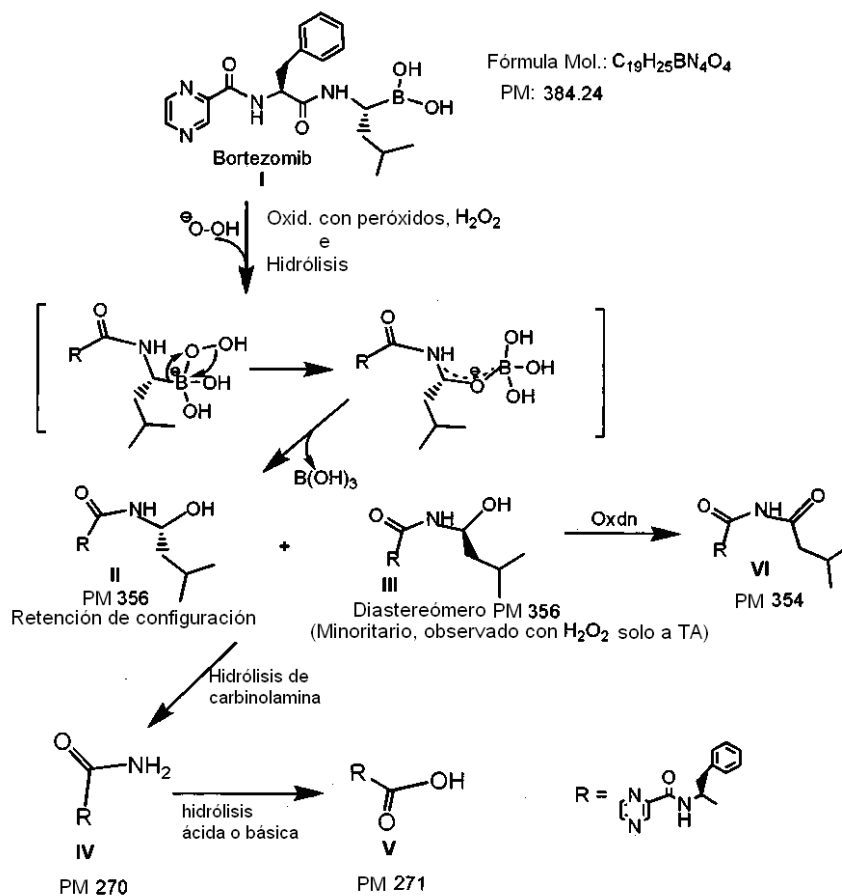
En aspectos particularmente preferentes, el sistema de disolventes en tales formulaciones tiene como componente individual y predominante propilenglicol. Por lo tanto, el sistema de disolventes en las formulaciones especialmente preferentes consiste básicamente en propilenglicol. Sin embargo, en aspectos menos preferentes, la formulación también puede incluir uno o más disolventes adicionales que son miscibles con propilenglicol, y cosolventes especialmente preferentes incluyen polietilenglicol y etanol. Por lo tanto, las formulaciones contempladas comprenderán al menos un 70 % en volumen, y más habitualmente al menos un 90 % en volumen de propilenglicol. Como se puede observar a partir de los datos experimentales posteriores, la estabilidad química de bortezomib puede aumentar considerablemente mediante la selección apropiada del sistema de disolventes.

De forma análoga, aunque se consideran apropiados numerosos tampones farmacéuticamente aceptables para su uso en el presente documento, los tampones especialmente preferentes son tampones acuosos, y especialmente tampón acetato (véanse también los resultados posteriores). Con respecto a la concentración del tampón, generalmente es preferente que el tampón esté presente en una concentración entre 0,01 M y 0,5 M, más habitualmente entre 0,025 M y 0,3 M, y lo más habitualmente entre 0,05 M y 0,2 M. El tampón tendrá, lo más preferentemente, un pH de 3,0, aunque también se contemplan modificaciones moderadas de este valor de pH. Como se muestra con mayor detalle posteriormente, los presentes inventores han descubierto que las formulaciones de bortezomib contempladas tienen una alta estabilidad considerable e inesperada con un pH que es aproximadamente 3,0 en tampón acetato acuoso, particularmente cuando la formulación tiene un sistema de disolventes básicamente no acuoso que tiene como componente individual y predominante propilenglicol. Por supuesto, se debería entender que también se puede conseguir una alta estabilidad similar con pequeñas desviaciones alrededor de pH 3,0. La determinación del intervalo de estabilidad preferente alrededor de pH 3 usando tampón acetato se puede llevar a cabo sin excesiva experimentación. Por lo tanto, valores de pH adecuados de tampón acetato también incluirán habitualmente valores de pH entre 2,7 y 3,0 y 3,0 y 3,3.

Basándose en los datos experimentales posteriores, los presentes inventores contemplan por lo tanto formulaciones que incluyen bortezomib, un sistema de disolventes, y un tampón a un pH, en el que el sistema de disolventes y el pH se seleccionan de modo que sean eficaces para evitar la formación de un producto de degradación de amida, un

5 primer producto de degradación de carbinolamida, y/o un segundo producto de degradación de carbinolamida cuando la formulación líquida se almacena en condiciones de almacenamiento. Como se usa en el presente documento, la expresión "evitar la formación" con respecto a los productos de degradación (producto de degradación de amida, primer producto de degradación de carbinolamida, y/o segundo producto de degradación de carbinolamida) significa que no existe ninguna cantidad detectable (usando un método de ensayo por HPLC modificado como se publica en Journal of Pharmaceutical Sciences, 89, 2000, 758-765) de al menos uno de los productos de degradación en una formulación después de almacenamiento durante un periodo de al menos siete días a una temperatura de 50 °C. Las condiciones cromatográficas para el análisis por HPLC de las formulaciones de Bortezomib usaron una columna Symmetry, Waters C-8, 3,5 µ, 4,6 x 150 mm con una temperatura de columna de 30 °C. La fase móvil fue agua/acetonitrilo 68/32 que contenía ácido fórmico al 0,1 % y trietilamina al 0,05 % con un caudal de 1,0 ml/min y elución isocrática. La detección UV se llevó a cabo a 270 nm, y el volumen de inyección fue de 10 µl.

15 Se debería observar en particular que la estabilidad de almacenamiento de la composición líquida de bortezomib es particularmente importante ya que el bortezomib es altamente inestable en una gran diversidad de disolventes y condiciones líquidas como es claramente evidente a partir de los datos publicados y los datos experimentales posteriores. En consecuencia, la mayoría de las composiciones de bortezomib disponibles en el mercado son por lo tanto composiciones liofilizadas que necesitan de reconstitución con un disolvente. Sin embargo, una vez reconstituidas, tales soluciones no se pueden almacenar durante periodos prolongados sin una degradación considerable, lo que excluye las formulaciones líquidas de dosis múltiple de su uso en múltiples pacientes y/o su uso para un paciente individual durante un periodo de tratamiento prolongado. La degradación del bortezomib en solución es un fenómeno bien conocido y en el siguiente Esquema I se representa un esquema de degradación a modo de ejemplo. En este, el compuesto II es un primer producto de degradación de carbinolamida, y el compuesto III es un segundo producto de degradación de carbinolamida (que es un estereoisómero de II). La hidrólisis de II o III conducirá a la formación de la correspondiente amida IV, que además se puede hidrolizar al producto de ácido carboxílico V.



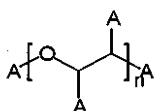
30 Por lo tanto, y visto desde otra perspectiva, la materia objeto de la presente invención se refiere a composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden bortezomib en una forma de dosificación líquida estable o en forma de un producto liofilizado estable. En la mayoría de los ejemplos, los inventores contemplan que las formulaciones farmacéuticas en formas líquidas proporcionan estabilidad al bortezomib en condiciones ambientales durante al

- menos dos, más habitualmente seis, incluso más habitualmente 12, y lo más habitualmente 24 meses e incluso más. Como se observará además posteriormente (véanse los ejemplos, no se muestran datos adicionales), las formulaciones contempladas proporcionan una estabilidad considerable del bortezomib en diversos sistemas de disolventes, y los sistemas de disolventes preferentes se formulan de modo que la degradación del bortezomib se mantenga en o por debajo de un 10 % en peso, más habitualmente en o por debajo de un 8 % en peso, incluso más habitualmente en o por debajo de un 6 % en peso, y lo más habitualmente en o por debajo de un 4 % en peso e incluso en o por debajo de un 2 % en peso cuando la formulación líquida se almacena durante al menos tres meses en condiciones ambientales.
- 5
- 10 Con respecto a la estabilidad de almacenamiento, los presentes inventores usaron condiciones modélicas bien conocidas en la técnica para pronosticar o extrapolar la estabilidad de almacenamiento en condiciones ambientales. Por ejemplo, como se puede observar a partir de los datos experimentales posteriores, los presentes inventores usaron condiciones de almacenamiento "aceleradas" en las que las formulaciones se almacenaron a 40 °C y un 75 % de humedad relativa, y condiciones de almacenamiento "superaceleradas" en las que las formulaciones se almacenaron a 50 °C y un 75 % de humedad relativa durante un mes, que habitualmente permiten pronosticar o extrapolar los datos de estabilidad correspondientes en los que las formulaciones se almacenan en condiciones ambientales durante 16 meses.
- 15
- 20 De forma análoga, cuando bortezomib está en forma liofilizada, las formas contempladas proporcionan la estabilidad del bortezomib en condiciones ambientales durante al menos dos, más habitualmente 6, y lo más habitualmente 12 meses e incluso más. Se debería entender que el bortezomib puede estar presente en las formulaciones farmacéuticas contempladas en cualquier cantidad adecuada, y lo más preferentemente en una cantidad que es adecuada para inyección después de reconstitución. Por lo tanto, y visto desde una perspectiva diferente, bortezomib está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una afección neoplásica (u otra afección) en un ser humano u otro mamífero no humano. En aspectos preferentes, bortezomib está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar cáncer. Habitualmente, el bortezomib está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 99 % p/p de la composición total.
- 25
- 30 En aspectos especialmente preferentes, el sistema de disolventes no acuoso es un disolvente individual o un sistema de disolventes binario, que además puede incluir opcionalmente un tampón. Aunque también se consideran adecuados diversos disolventes alternativos para su uso en el presente documento, los disolventes y sistemas de disolventes particularmente preferentes incluyen propilenglicol, uno o más alcoholes (C₁-C₆) de cadena corta, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, y glicerol. Visto desde una perspectiva diferente, los disolventes adecuados incluyen especialmente disolventes polares no próticos y próticos. Cuando el sistema de disolventes es un sistema binario es preferente que los disolventes sean dos o más de alcoholes de cadena corta (por ejemplo, etanol, alcohol terc-butílico), alcoholes arílicos (por ejemplo, alcohol bencílico), glicoles (y especialmente propilenglicol), dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y dimetilsulfóxido.
- 35
- 40 Inesperadamente, los presentes inventores descubrieron además que ciertos disolventes permitían la formación de una formación líquida y estable, mientras que disolventes estrechamente relacionados conducían a una rápida degradación. Por ejemplo, y como se podrá observar además posteriormente, el propilenglicol permitía la formación de una solución estable de bortezomib mientras que soluciones con polietilenglicol a menudo conducían a la rápida degradación del bortezomib. De forma análoga, el etanol en concentraciones relativamente bajas (por ejemplo, menor o igual que un 25 % en volumen, más habitualmente menor o igual que un 20 % en volumen) proporcionaron una formulación más estable mientras que cantidades de etanol superiores a un 25 % en volumen condujeron a una degradación acusada. Además, se debería entender que los disolventes especialmente preferentes (por ejemplo, propilenglicol, etanol) no conducirán a la formación de éster o diéster, incluso en formulaciones con un bajo contenido (por ejemplo, menor o igual que un 15 % en volumen) o ningún contenido de agua.
- 45
- 50 De forma análoga, se debería observar que el bortezomib no formará un éster o un diéster con una molécula donadora base de Lewis (hetero)bifuncional. En su lugar, el bortezomib formará en la mayoría de los casos un complejo donador y receptor que es intermedio en estabilidad a un enlace iónico y un enlace covalente. Por lo tanto, el resto de ácido borónico permanece protegido en solución o en estado liofilizado sin la formación de éster, lo que conduce a una mejora considerable de estabilidad. Por ejemplo, donadores de base de Lewis heterobifuncionales incluyen compuestos con dos o más grupos -OH, -SH, -COOH, y/o -NH₂, que lo más habitualmente son grupos vecinales o separados por no más de 4 átomos en dimensión lineal. Por ejemplo, donadores de base de Lewis heterobifuncionales adecuados incluyen compuestos en los que los dos grupos heterofuncionales son -OH y -SH, -OH y -NH₂, -SH y -NH₂, -COOH y -NH₂, y -COOH y -SH.
- 55
- 60 Se conocen en la técnica una gran diversidad de donadores de base de Lewis heterobifuncionales y los donadores especialmente preferentes incluyen numerosos aminoácidos (por ejemplo, proteínogénicos, esenciales, no esenciales, modificados químicamente, sintéticos, beta-, gamma-aminoácidos, etc.), todos los cuales pueden estar en configuración D o L. Por ejemplo, aminoácidos contemplados incluyen alanina, asparagina, ácido aspártico, arginina, cisteína, glutamina, glicina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, lisina, leucina, fenilalanina, metionina, serina, prolina, triptófano, treonina, tirosina y valina.
- 65

En ejemplos adicionales, el donador de base de Lewis heterobifuncional también puede ser un péptido sintético o

natural, y especialmente un dipéptido, un tripéptido, o un oligopéptido. Ejemplos de péptidos incluyen carnosina, anserina, homoanserina, kiotorfina, balenina, aspartamo, glorina, baretina, pseudoprolina, glicilglicina, isoleucina-prolina-prolina (ipp), glutatión, hormona liberadora de tirotrópina, melanostatina, ácido oftálmico, leupeptina, y eisenina. Los oligopéptidos también se consideran adecuados, aunque menos preferentes.

En otros ejemplos adicionales considerados, los donadores de base de Lewis heterobifuncionales también pueden ser diversos polímeros con grupos donadores de base de Lewis laterales y/o terminales. Entre otras selecciones preferentes, los polímeros especialmente adecuados incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo polietilenglicoles sustituidos con una estructurada acuerdo con la Fórmula I



Fórmula I

en la que n es un número entero entre 2 y 5.000, y en la que cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -NH₂, -SH, COOH, y -OH. En otros aspectos preferentes más, el polímero también puede comprender una cadena principal de carbohidrato que se derivatiza con dos o más grupos donadores de Lewis distintos. Por supuesto, se debería entender que todos los polímeros son especialmente los que son farmacéuticamente aceptables.

Además, se debería observar que el complejo del donador de base de Lewis heterobifuncional con el bortezomib se puede formar de numerosas formas, y las formas particularmente adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente de elección durante un periodo de tiempo apropiado. Alternativamente, también se pueden preparar complejos o ésteres por evaporación de disolvente, precipitación salina, o precipitación (facilitada mediante siembra). Otra forma especialmente preferente es liofilización conjunta de bortezomib con un donador de base de Lewis heterobifuncional, habitualmente a partir de una solución acuosa que comprende bortezomib y un exceso molar del donador de base de Lewis heterobifuncional. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende además un cosolvente (preferentemente miscible en agua). Ejemplos de cosolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol terc-butílico, metanol, etanol, y las mezclas de los mismos. Aunque el exceso molar del donador de base de Lewis heterobifuncional con respecto al bortezomib puede estar en un amplio intervalo, es generalmente preferente que el exceso sea de 1:1 a 1:200, más habitualmente de 1:100 a 1:200, incluso más habitualmente de 1:10 a 1:100, y lo más habitualmente de 1:1 a 1:10.

Dependiendo de la formulación en particular, las composiciones contempladas pueden comprender uno o más agentes para aumentar el volumen, crioprotectores, o lioprotectores para facilitar la liofilización. En algunas realizaciones, la molécula donadora base de Lewis también puede actuar como agente para aumentar el volumen, crioprotector, lioprotector, y/o estabilizador. Otros lioprotectores adecuados incluyen aminoácidos, y polímeros. Preferentemente, los aminoácidos se seleccionarán entre lisina, alanina y glicina. Los polímeros adecuados incluyen diversas proteínas (por ejemplo, gelatina, albúmina, etc.), polietilenglicol, polivinilpirrolidona, y Dextrano-40. Lo más habitualmente, el lioprotector representa menos de un 50 % p/p de la composición total, y todas las concentraciones superiores a un 1 % p/p de la composición total se consideran eficaces para aumentar la estabilidad de la formulación. Por lo tanto, el lioprotector puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente un 5 % p/p, al menos aproximadamente un 10 % p/p, o al menos aproximadamente un 20 % p/p de la composición total.

Las composiciones contempladas en el presente documento pueden incluir además agentes de tonicidad, y los agentes de tonicidad adecuados incluyen cloruro sódico, glicerol, y tioglicerol. Además, las formulaciones contempladas pueden incluir además excipientes farmacéuticamente aceptables, y especialmente tampones, conservantes, y antioxidantes, y cualquier mezcla razonable de los mismos. Sin embargo, en al menos algunas formulaciones, los presentes inventores descubrieron inesperadamente que las formulaciones sin antioxidantes (y particularmente sin N-acetil cisteína) presentan un aumento de estabilidad.

Además, se debería entender que dependiendo de los ingredientes en particular, el pH de la formulación puede variar. Sin embargo, es generalmente preferente que el pH de las formulaciones sea adecuado para inyección y estará habitualmente entre 4,0 y 9,0, más habitualmente entre 5,5 y 8,0. Por lo tanto, se pueden emplear uno o más sistemas de tampones para estabilizar el pH en un valor o intervalo deseado. Tampones adecuados incluyen tampón ácido cítrico, tampón ácido acético, tampón ácido maleico, tampón ácido fosfórico, tampón ácido succínico, y tampón ácido tartárico. Lo más habitualmente, la concentración de tampón está entre 5 mM y 150 mM, aunque las concentraciones superiores e inferiores también se consideran adecuadas para su uso en el presente documento. Notablemente, también se observaron aumentos considerables en la estabilidad cuando la solución se tamponó con tampón acetato a pH 3 (o próximo a pH 3, habitualmente entre pH 2,7-3,3).

Para mejorar aún más la estabilidad, las formulaciones también pueden incluir uno o más antioxidantes. Por ejemplo, antioxidantes hidrofóbicos que incluyen hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, y α-tocoferol,

DL-tocoferol, y acetato de α -tocoferol, Polietilenglicol Succinato de Tocoferol (Vitamina E TPGS), L-cisteína, o antioxidantes hidrofílicos, que incluyen AEDT sódico y tioglicerol. Lo más habitualmente, la concentración del antioxidante estará entre un 0,005 % y un 5 % p/p de la composición total. Además, o alternativamente, las formulaciones contempladas pueden incluir un conservante (por ejemplo, fenol, timerosal, clorobutanol, alcohol bencílico, m-cresol, fenoxietanol, metilparabeno y propilparabeno), habitualmente en una concentración entre un 0,001 % p/p y menos de un 5 % p/p de la composición total, y lo más habitualmente entre un 0,003 % y un 2,0 % p/p de la composición total.

Además, se debería entender que se esterilizarán las formulaciones contempladas y todas las formas de esterilización se consideran adecuadas para su uso el presente documento, incluyendo filtración a través de filtros de 0,22 micrómetros, esterilización térmica, radiación (por ejemplo, gamma, haz de electrones, microondas), y/o esterilización con óxido de etileno para hacer las formulaciones estériles. Cuando las formulaciones contempladas se liofilizan, se pueden preparar en forma de una torta liofilizada, polvo liofilizado, etc. Las soluciones o las formas liofilizadas se pueden diluir y/o reconstituir con diluyentes intravenosos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, diluyentes intravenosos convencionales para su uso en la presente invención incluyen agua, solución salina, dextrosa al 5 % en agua, agua para inyección o solución de Ringer lactato.

Por lo tanto, los presentes inventores contemplan particularmente una composición farmacéutica líquida que incluye bortezomib en una cantidad terapéuticamente eficaz, un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, y un tampón acuoso, en la que la composición tiene un pH que es menor o igual que 4,0. En un aspecto especialmente preferente, la composición farmacéutica líquida comprende (a) bortezomib en una concentración de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml, más habitualmente de 0,5 mg/ml a 5,0 mg/ml, y lo más habitualmente de 1 mg/ml a 2,5 mg/ml, (b) propilenglicol como componente predominante (habitualmente al menos un 50 % en volumen, más habitualmente al menos un 70 % en volumen, incluso más habitualmente al menos un 90 % en volumen, y lo más habitualmente que consiste básicamente en propilenglicol) del sistema de disolventes básicamente no acuoso, y (c) un tampón no quelante o un tampón monodentado, lo más preferentemente tampón acetato con una concentración de tampón entre 0,01 y 0,5 M, y más habitualmente entre 0,05 y 0,25 M, en la que el tampón tiene un pH entre 2,0 y 4,0, más habitualmente entre 2,3 y 3,7, y lo más habitualmente entre 2,7 y 3,3. Tales composiciones exhibirán una degradación de bortezomib menor o igual que un 10 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses, y más preferentemente una degradación de bortezomib menor o igual que un 7 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses, incluso más preferentemente una degradación de bortezomib menor o igual que un 5 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses, y lo más preferentemente una degradación de bortezomib menor o igual que un 3 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses. Por lo tanto, y visto desde una perspectiva diferente, las composiciones contempladas son composiciones farmacéuticas líquidas de almacenamiento estable.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas líquidas particularmente preferentes comprenden bortezomib en una concentración de 1 mg/ml a 2,5 mg/ml, incluyen propilenglicol en una cantidad de al menos un 70 % en volumen del sistema de disolventes básicamente no acuoso, e incluyen además tampón acetato con una concentración de tampón entre 0,05 y 0,25 M, en las que el tampón tiene un pH entre 2,7 y 3,3. Tales composiciones exhibirán una degradación de bortezomib menor o igual que un 10 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses.

En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas líquidas particularmente preferentes comprenden bortezomib en una concentración de 0,5 mg/ml a 5,0 mg/ml, incluyen propilenglicol en una cantidad de al menos un 90 % en volumen del sistema de disolventes básicamente no acuoso, e incluyen además tampón acetato con una concentración de tampón entre 0,05 y 0,25 M, en las que el tampón tiene un pH entre 2,7 y 3,3. Tales composiciones exhibirán una degradación de bortezomib menor o igual que un 10 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses. En otro ejemplo más, las composiciones farmacéuticas líquidas particularmente preferentes comprenden bortezomib en una concentración de 1 mg/ml a 2,5 mg/ml, incluyen propilenglicol en una cantidad de al menos un 70 % en volumen del sistema de disolventes básicamente no acuoso, e incluyen además un tampón no quelante (por ejemplo, tampón ácido monocarboxílico) o tampón monodentado (es decir, solo se forma un enlace complejo entre un grupo químico de la molécula de tampón y el resto de boro del bortezomib) con una concentración de tampón entre 0,05 y 0,25 M, en las que el tampón tiene un pH entre 2,3 y 3,7. Tales composiciones exhibirán una degradación de bortezomib menor o igual que un 10 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses.

En otro ejemplo más, las composiciones farmacéuticas líquidas particularmente preferentes comprenden bortezomib en una concentración de 1 mg/ml a 2,5 mg/ml, incluyen propilenglicol en una cantidad de al menos un 90 % en volumen del sistema de disolventes básicamente no acuoso, e incluyen además tampón acetato con una concentración de tampón entre 0,05 y 0,25 M, en las que el tampón tiene un pH entre 2,3 y 3,7. Tales composiciones exhibirán una degradación de bortezomib menor o igual que un 10 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses.

En aún otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas líquidas particularmente preferentes comprenden bortezomib en una concentración de 1 mg/ml a 2,5 mg/ml, incluyen propilenglicol en una cantidad de al menos un 70 % en volumen del sistema de disolventes básicamente no acuoso, e incluyen además tampón acetato con una

concentración de tampón entre 0,05 y 0,25 M, en las que el tampón tiene un pH entre 2,7 y 3,3 (y lo más habitualmente 3,0). Tales composiciones exhibirán una degradación de bortezomib menor o igual que un 10 % en condiciones de almacenamiento aceleradas después de 3 meses.

5 Independientemente de la formulación en particular, es especialmente preferente que la formulación se envase en un recipiente adecuado para uso tanto individual como múltiple. Por lo tanto, los recipientes especialmente preferentes incluyen una ampolla, un vial, una jeringa llenada previamente, y una bolsa intravenosa. Los recipientes multiuso especialmente preferentes contendrán bortezomib en una cantidad adecuada para permitir al menos dos usos distintos, más habitualmente al menos cinco, y lo más habitualmente al menos diez usos distintos (cada uno de los cuales puede requerir o no requerir la misma cantidad de formulación administrada al paciente). Por lo tanto, los recipientes particularmente preferentes están configurados en forma de un recipiente multiuso (por ejemplo, contienen un volumen de la composición que es adecuado para administraciones múltiples e independientes), y los recipientes multiuso especialmente preferentes incluyen viales con un tapón de caucho que se puede atravesar con la aguja de una jeringa.

15 Por lo tanto, se debería entender que las formulaciones contempladas permitirán habitualmente el almacenamiento del bortezomib durante al menos 1 semana después del primer uso, más habitualmente al menos 2-4 semanas después del primer uso, y lo más habitualmente al menos 1-3 meses (e incluso más) después del primer uso sin una degradación considerable (es decir, menos de un 10 % de degradación, más habitualmente menos de un 5 % de degradación) del bortezomib en condiciones ambientales. Por lo tanto, el bortezomib se puede formular para administración a seres humanos y diversos animales, y especialmente mamíferos. Por ejemplo, las formulaciones pueden estar en forma de una solución para inyección (por ejemplo, composiciones estériles inyectables de dosis múltiple), y en forma de una composición en polvo estéril (por ejemplo, torta liofilizada, polvo, polvo liofilizado), que se puede administrar después de dilución o reconstitución.

25 Por lo tanto, los presentes inventores también contemplan un método para evitar la formación de una pluralidad de productos de degradación del bortezomib en solución en el que se forma una formulación líquida de fase individual a partir de un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, un tampón, y bortezomib, en el que el bortezomib está presente en la formulación en una concentración farmacéuticamente eficaz. Más preferentemente, el sistema de disolventes comprende como componente principal propilenglicol, y el sistema de disolventes, el tampón, y el pH se seleccionan de modo que sean eficaces para evitar la formación 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. Con respecto a los productos de degradación, el sistema de disolventes, el tampón, y el pH, se aplican las mismas consideraciones que se han observado anteriormente y no se repiten aquí.

Ejemplos

40 Los siguientes experimentos se proporcionan para ilustrar a modo de ejemplo diversos aspectos de la materia objeto de la invención que se presentan en el presente documento. Sin embargo, será evidente para los expertos en la materia que son posibles muchas más modificaciones además de las ya descritas sin apartarse de los conceptos de la invención del presente documento.

45 Formulaciones no acuosas (Conjunto 1): se prepararon cinco formulaciones no acuosas con diversos ingredientes que se muestran en la Tabla 1. Más particularmente, se preparó una solución patrón de D/L-Tocoferol disolviendo 625 mg de D/L-Tocoferol en 25 ml de etanol, y se prepararon una solución patrón de hidroxitolueno butilado (BHT) y de hidroxianisol butilado (BHA) disolviendo 15 mg de cada uno en 100 ml de etanol, respectivamente. Las cinco formulaciones se prepararon disolviendo, 20 mg de bortezomib en 200 de prueba 10 ml de etanol y se añadieron 100 ml de solución patrón etanólica de DL-Tocoferol, y 0,2 ml de solución patrón de BHT y de BHA según se indica en la
50 **Tabla 1**. Las muestras se almacenaron a continuación en un vial ámbar con un espacio superior de nitrógeno y se almacenaron en diversas condiciones de almacenamiento como se indica en las tablas. El pH de las Formulaciones I-V fue 4,0.

Tabla 1

Ingredientes	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV	Formulación V
Bortezomib	4,0 mg	4,0 mg	4,0 mg	4,0 mg	4,0 mg
Etanol	2,0 ml	2,4 ml	2,2 ml	2,2 ml	10,0 ml
Propilenglicol	8,0 ml	7,6 ml	7,8 ml	7,8 ml	
DL Tocoferol % p/v		0,05	0,05	0,05	
Hidroxitolueno butilado % p/v		0,00003		0,00003	
Hidroxianisol butilado % p/v		0,00003		0,00003	

5 Los resultados de estabilidad se muestran en las Tablas 2-4, en los que la **Tabla 2** muestra los resultados para los ensayos de estabilidad de bortezomib a 40 °C y un 75 % de humedad relativa, la **Tabla 3** muestra los resultados para los ensayos de estabilidad de bortezomib a 25 °C y un 60 % de humedad relativa, y la **Tabla 4** muestra los resultados para los ensayos de estabilidad de bortezomib a 4 °C. Carbinolamida I es el compuesto II del Esquema I; Carbinolamida II es el compuesto III del Esquema I; Amida es el compuesto IV del Esquema I; Ácido carboxílico es el compuesto V del Esquema I.

Tabla 2

Formulación	I	II	III	IV	V
Ensayo					
1 Mes	93	91	94	91	76
2 Meses	95	91	93	94	65
3 Meses	93	91	92	92	51
Amida					
1 Mes	1,1	1,29	1,05	1,13	12
2 Meses	1,9	4,22	3,17	2,63	26
3 Meses	3,2	3,94	3,86	3,36	41
Ácido carboxílico					
1 Mes	2,01	2,01	-	3,66	8,9
2 Meses	0,99	1,40	1,38	1,30	5,4
3 Meses	2,14	2,02	2,18	1,92	4,3
Carbinolamida I					
1 Mes	1,15	0,14	1,24	1,4	0,38
2 Meses	1,18	2,21	1,88	1,52	0,07
3 Meses	1,25	1,43	1,29	1,4	0,12
Carbinolamida II					
1 Mes	-	-	-	0,08	-
2 Meses	0,10	0,23	0,16	0,16	0,03
3 Meses	0,15	0,19	0,18	0,17	0,03
Desconocido (2,15 RRT)					
1 Mes	-	-	-	-	-
2 Meses	0,06	0,14		0,12	1,79
3 Meses	0,17	0,19	0,19		2,40

Tabla 3

Formulación	I	II	III	IV	V
Ensayo					
1 Mes	94,39	94,41	95,2	95,2	90,6
2 Meses	98,96	98,55	98,6	98,8	92,6
3 Meses	98,75	98,07	98,24	98,49	88,37
Amida					
1 Mes	0,1	0,13	0,08	0,11	1,38
2 Meses	0,2	0,27	0,26	0,23	2,91
3 Meses	0,27	0,38	0,35	0,33	5,44

Formulación	I	II	III	IV	V
Ácido carboxílico					
1 Mes	-	-	-	-	4,55
2 Meses	-	-	-	-	3,62
3 Meses	-	-	-	-	5,15
Carbinolamida I					
1 Mes	0,73	0,91	0,8	0,94	-
2 Meses	0,62	1,03	0,9	0,72	0,06
3 Meses	0,77	1,04	1,21	1,04	0,07
Carbinolamida II					
1 Mes	-	-	-	-	-
2 Meses	0,06	0,08	0,07	0,07	-
3 Meses	0,07	0,09	0,09	0,08	-
Desconocido (2,15 RRT)					
1 Mes	-	-	-	-	-
2 Meses	-	-	-	-	1,02
3 Meses	-	-	-	-	0,77

Tabla 4

Formulación	I	II	III	IV	V
Ensayo					
3 Meses	99,47	99,31	99,38	99,40	98,8
Amida (0,72 RRT)					
3 Meses	0,10	0,10	0,10	0,10	0,59
Ácido carboxílico					
3 Meses	-	-	-	-	-
Carbinolamida I					
3 Meses	0,36	0,48	0,40	0,39	0,40
Carbinolamida II					
3 Meses	0,06	0,06	0,06	0,06	0,11
Desconocido (2,15 RRT)					
3 Meses					0,07

5 Formulaciones no acuosas (Conjunto 2): se prepararon cinco formulaciones adicionales con diversos ingredientes como se muestra en la Tabla 5. Las formulaciones se prepararon como sigue a continuación: desgasificar el agua para inyección (WFI) para retirar el oxígeno disuelto en WFI y Propilenglicol, Polietilenglicol 300 refinado y Tampón acetato, pesar la cantidad requerida de Bortezomib y añadir al recipiente de preparación de compuesto y disolver en PG o PEG en el recipiente de preparación de compuesto con agitación. Después de completar la disolución del fármaco añadir la cantidad restante de vehículo tal como propilenglicol, polietilenglicol, y tampón. En el caso de la formulación con N-acetil cisteína, añadir y disolver N-acetil cisteína en tampón en atmósfera de nitrógeno y añadir a la solución de fármaco. Para las formulaciones A-E el pH fue 4,0.

10

Tabla 5

Ingredientes	Concentración (mg/ml)	Cantidad de lote
<u>Formulación A</u>		
Bortezomib	1	25,0 mg
Propilenglicol	c.s.	25 gm
<u>Formulación B</u>		
Bortezomib	1	25,0 mg
PEG refinado	c.s.	25 gm
<u>Formulación C</u>		
Bortezomib	1	25,0 mg
Propilenglicol	45	22,5 gm
Tampón acetato	5	2,5 gm
<u>Formulación D</u>		
Bortezomib	1	25,0 mg
Propilenglicol	25	12,5 gm
Tampón acetato	25	12,5 gm
<u>Formulación E</u>		
Bortezomib	1	50,0 mg
Propilenglicol	25	25 gm
Tampón acetato	25	25 gm
N-Acetil cisteína	5	0,250 gm

5 Los resultados de estabilidad se muestran en las Tablas 6-8, en los que la **Tabla 6** enumera los resultados para los ensayos de estabilidad de 2 semanas de bortezomib en las condiciones de almacenamiento indicadas, la **Tabla 7** enumera los resultados para los ensayos de estabilidad de 6 semanas de bortezomib en las condiciones de almacenamiento indicadas, y la **Tabla 8** enumera los resultados para los ensayos de estabilidad de 2 meses de bortezomib en las condiciones de almacenamiento indicadas. ND = no detectado usando el método de HPLC que se ha descrito anteriormente NA = no disponible; QL = límite de cuantificación; ND = no detectado.

Tabla 6

Formulación	Inicial	2 Semanas	
Condiciones de almacenamiento		25 °C/60 % HR	40 °C/75 % HR
<u>Formulación A</u>			
Bortezomib (1 mg/ml) en 100 % de PG			
Ensayo %	100	100	99,5
% de mayor impureza	ND	ND	0,13

ES 2 497 665 T3

Formulación	Inicial	2 Semanas	
<u>Formulación D</u> Bortezomib (1 mg/ml) en 50 % de PG y 50 % de Tampón acetato			
Ensayo %	99,65	99,86	99,26
% de mayor impureza	ND	0,14	0,62
<u>Formulación C</u> Bortezomib (1 mg/ml) en 90 % de PG y 10% de Tampón acetato			
Ensayo %	99,84	98,34	99,61
% de mayor impureza	ND	0,18	ND
<u>Formulación E</u> Bortezomib (1 mg/ml) en 90 % de PG y 10 % de Tampón acetato con NAC			
Ensayo %	99,74	99,88	84,52
% de mayor impureza	0,16	0,12	7,11

Tabla 7

Formulación	Inicial		6 Semanas	
Condiciones de almacenamiento	0-4 °C		25 °C/60 % HR	40 °C/75 % HR
<u>Formulación A</u> Bortezomib (1 mg/ml) en 100 % de PG				
Ensayo %	100	100	99,64	98,25
% de mayor impureza	ND	ND	0,14	0,65
<u>Formulación D</u> Bortezomib (1 mg/ml) en 50 % de PG y 50 % de Tampón acetato				
Ensayo %	99,65	99,42	99,01	94,83
% de mayor impureza	ND	0,08	0,42	1,93
<u>Formulación C</u> Bortezomib (1 mg/ml) en 90 % de PG y 10 % de Tampón acetato				
Ensayo %	99,84	99,85	99,56	98,34
% de mayor impureza		ND	0,16	0,51
<u>Formulación E</u> Bortezomib (1 mg/ml) en 90 % de PG y 10 % de Tampón acetato con NAC				
Ensayo %	99,74	62,36	91,64	44,21
% de mayor impureza	0,16	1,16	0,28	27,42

Tabla 8

Formulación	Inicial	2 Meses			3 Meses		
Condiciones de almacenamiento		0-4 °C	25 °C/60 % HR	40 °C/75 % HR	0-4 °C	25 °C/60 % HR	40 °C/75 % HR
<u>Formulación A</u> Bortezomib (1 mg/ml) en 100 % de PG							
Ensayo %	100	99,79	99,32	97,46	99,73	99,77	96,11
Formulación	Inicial	2 Meses			3 Meses		

Formulación A Bortezomib (1 mg/ml) en 100 % de PG							
% de mayor impureza	ND	0,07	0,23	0,98	< QL	0,11	1,7
Formulación D Bortezomib (1 mg/ml) en 50 % de PG y 50 % de Tampón acetato							
Ensayo %	99,65	98,66	97,67	88,66	99,55	98,69	86,06
% de mayor impureza	ND	0,11	0,72	3,29	0,07	0,98	4,73
Formulación C Bortezomib (1 mg/ml) en 90 % de PG y 10 % de Tampón acetato							
Ensayo %	99,84	99,68	99,41	96,28	99,68	99,58	94,65
% de mayor impureza		0,07	0,15	1,06	< QL	< QL	1,74
Formulación E Bortezomib (1 mg/ml) en 90 % de PG y 10 % de Tampón acetato con NAC							
Ensayo %	99,74	63	61	49,89			
% de mayor impureza	0,16	26	20,47	31,7		NA	NA

La formulación B con PEG no se incluyó en el estudio debido a la insolubilidad del fármaco en PEG. Como se puede observar a partir de los resultados anteriores, la estabilidad de bortezomib aumenta en presencia de PG. La formulación con un 10 % de tampón acuoso también mostró una estabilidad comparable a la de la formulación solo con PG. Sin embargo, el aumento en la concentración de tampón ha revelado un aumento indeseable en los productos de degradación. En particular, la presencia de un estabilizante/antioxidante tal como N-Acetil cisteína dio como resultado una degradación considerable del bortezomib.

5 Formulaciones no acuosas (Conjunto 3): se prepararon seis formulaciones básicamente no acuosas adicionales con diversos ingredientes como se muestra en la **Tabla 9** y en la **Tabla 10**. Las formulaciones se prepararon como sigue a continuación: desgasificar las soluciones de tampón y el agua para inyección para retirar el oxígeno disuelto, pesar la cantidad requerida de Bortezomib y añadir al recipiente de preparación de compuesto y disolver en PG en el recipiente de preparación de compuesto con agitación. Después de completar la disolución del fármaco, añadir la cantidad restante de vehículo tal como agua para inyección y tampón. A continuación se llenaron con las muestras viales ámbar con espacio superior de nitrógeno y se almacenaron en condiciones de almacenamiento de 40 °C/75 % de HR con una duración de 3 meses.

Tabla 9

Ingredientes	Formulación I	Formulación II	Formulación III	Formulación IV
Bortezomib	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg
Propilenglicol	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml
Tampón acetato (pH 4,0, 0,1 M)	-	1,0 ml	-	-
Tampón acetato (pH 4,0, 0,5 M)	-	-	1,0 ml	-
Tampón acetato (pH 4,0, 1 M))	-	-	-	1,0 ml
W.F.I	1,0 ml	-	-	-

Tabla 10

Ingredientes	Formulación V	Formulación VI
Bortezomib	10,0 mg	10,0 mg

20

Ingredientes	Formulación V	Formulación VI
Tampón acetato (pH 4,0, 0,1 M)	5,0 ml	3,0 ml
Propilenglicol	5,0 ml	7,0 ml

5 Los resultados de estabilidad se muestran en las la Tabla 11, en los que la Tabla 11 enumera los resultados para los ensayos de estabilidad de bortezomib almacenado a 40 °C y 75 % de humedad relativa. La estabilidad de estas formulaciones se monitorizó para definir el efecto de la concentración de tampón y la proporción de propilenglicol en el la estabilidad del producto. ND = no detectado usando el método de HPLC que se ha descrito anteriormente; Carbinolamida I es el compuesto II del Esquema I; Carbinolamida II es el compuesto III del Esquema I; Amida es el compuesto IV del Esquema I; Ácido carboxílico es el compuesto V del Esquema I.

Tabla 11

Formulación	I	II	III	IV	V	VI
% Ensayo						
1 Mes	97,2	98,9	98,3	96,7	97,6	98,4
2 Meses	88,5	95,7	93,0	91,0	78,7	92,8
3 Meses	79,5	87,1	87,4	84,9	75,5	81,6
Amida						
1 Mes	0,43	0,11	0,13	0,16	0,18	0,08
2 Meses	0,60	0,14	0,20	0,24	0,28	0,12
3 Meses	1,38	0,25	0,30	0,42	0,47	0,20
Ácido carboxílico						
1 Mes	0,77	0,47	0,55	0,70	1,92	1,11
2 Meses	1,00	0,67	0,81	1,00	2,50	1,56
3 Meses	1,62	0,89	1,11	1,42	3,78	2,22
Carbinolamida I						
1 Mes	1,16	0,33	0,5	0,56	0,15	0,24
2 Meses	1,38	0,46	0,56	0,75	0,15	0,29
3 Meses	2,39	0,61	0,79	1,01	0,16	0,35
Carbinolamida II						
1 Mes	0,36	0,11	0,13	0,19	0,05	ND
2 Meses	0,37	0,13	0,16	0,22	0,07	0,06
3 Meses	0,42	0,14	0,15	0,19	0,08	0,06

10 Como se puede observar a partir de los resultados anteriores, la estabilidad de bortezomib parece comprometerse al aumentar la concentración de tampón de 0,1 M a 1 M. El orden de estabilización con respecto a la concentración de tampón es 0,1 M > 0,5 M > 1,0 M. En un comentario similar, las formulaciones sin ningún tampón mostraron una disminución en el % de ensayo y un aumento en las sustancias relacionadas en comparación con la de tampón acetato 0,1 M. En las formulaciones V y VI, donde la composición de la fase acuosa se fija y la proporción de PG varía, el orden de estabilización fue 70 % de PG > 50 % de PG.

20 Formulaciones no acuosas (Conjunto 4): se prepararon varias composiciones adicionales con diversos ingredientes y diversos ejemplos enumerados en la Tabla 12. En este ejemplo, se investigaron los posibles efectos de disolventes superrefinados en la estabilidad del bortezomib básicamente como se ha descrito anteriormente. Las soluciones se prepararon como sigue a continuación: desgasificar el WFI para retirar el oxígeno disuelto en WFI y Propilenglicol, PG refinado, Polietilenglicol 300 refinado (PEG) y Tampón acetato, pesar la cantidad requerida de Bortezomib y añadir al recipiente de preparación de compuesto y disolver en PG y PEG en el recipiente de preparación de compuesto con agitación para preparar una solución de 2 mg/ml. La solución patrón se diluyó adicionalmente a 1 mg/ml por adición de la cantidad restante de vehículo tal como PG, PEG y tampón acetato. El pH de todas las formulaciones de la Tabla 12 fue 4,0.

Tabla 12 Potencia inicial de la formulación con PEG y PG

	Formulación con PG			Formulación con PG superrefinado			Formulación con PEG superrefinado		
	2 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml con 20 % de Tampón acetato	2 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml con 20 % de Tampón acetato	2 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml con 20 % de Tampón acetato
% Ensayo	992	99,2	99,2	99,12	99,1	99,37	95,8	94,8	95,8
% de mayor impureza	0,8	0,8	0,91	0,88	ND	0,63	4,2	5,17	4,19

De forma extraordinaria, los resultados indican que no existe ninguna influencia del tipo de PG en la formulación. Sin embargo, los presentes inventores han observado una degradación considerable del bortezomib en presencia de PEG superrefinado. Esto indica que el bortezomib se puede estabilizar en presencia de propilenglicol, pero según parece no se puede estabilizar en presencia de un disolvente glicólico alternativo estrechamente relacionado, PEG, en los parámetros experimentales que se muestran.

Formulaciones no acuosas (Conjunto 5): se prepararon cinco formulaciones básicamente no acuosas con diversos ingredientes como se muestra en la Tabla 13. En estas formulaciones de ejemplo, la proporción de propilenglicol se fijó en un 90 %, siendo variable la composición de la fase acuosa. En estas formulaciones, se usaron tampón citrato a pH 4,0, y tampón fosfato a pH 7,4, cada una a dos niveles de fuerza iónica. Además, al medir el efecto de la fuerza iónica en la estabilidad del producto, se añadió NaCl para aumentar la fuerza iónica a 0,5 M. Las formulaciones se prepararon como sigue a continuación: desgasificar las soluciones de tampón para retirar el oxígeno disuelto, pesar la cantidad requerida de Bortezomib y añadir al recipiente de preparación de compuesto y disolver en PG en el recipiente de preparación de compuesto con agitación. Después de completar la disolución del fármaco añadir la cantidad restante de vehículo tal como propilenglicol y tampón. A continuación se llenaron con las muestras viales ámbar con espacio superior de nitrógeno y se almacenaron en condiciones de almacenamiento de condiciones de estabilidad "superaceleradas" de 50 °C con una duración de siete días.

Tabla 13

Ingredientes	Formulación VII	Formulación VIII	Formulación IX	Formulación X	Formulación XI
Bortezomib	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg
Propilenglicol	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml
Tampón citrato (pH 4,0, 0,05 M)	1,0 ml	-	-	-	-
Tampón citrato (pH 4,0, 0,5 M)	-	1,0 ml	-	-	-
Tampón fosfato (pH 7,4, 0,05 M)	-	-	1,0 ml	-	-
Tampón fosfato (pH 7,4, 0,5 M)	-	-	-	1,0 ml	-
Tampón acetato (pH 4,0, 0,1 M)	-	-	-	-	1,0 ml
NaCl	-	-	-	-	0,29 g

Los resultados del ensayo de estabilidad se muestran en la Tabla 14. Carbinolamida I es el compuesto II del Esquema I; Carbinolamida II es el compuesto III del Esquema I; Amida es el compuesto IV del Esquema I; Ácido carboxílico es el compuesto V del Esquema I.

Tabla 14

Formulación	VII	VIII	IX	X*	XI*
% Ensayo					
0	99,8	99,7	99,9	-	-

Formulación	VII	VIII	IX	X*	XI*
3 días	99,5	NT	98,8	-	-
7 días	94,7	95,9	95,3	-	-
Amida					
0	ND	ND	ND	-	-
3 días	0,30	NT	0,18	-	-
7 días	1,70	0,55	1,38	-	-
Ácido carboxílico					
0	ND	ND	ND	-	-
3 días	0,20	NT	0,16	-	-
7 días	0,51	0,97	0,49	-	-
Carbinolamida I					
0	ND	ND	ND	-	-
3 días	ND	NT	0,06	-	-
7 días	0,45	0,37	0,40	-	-
Carbinolamida II					
0	ND	ND	ND	-	-
3 días	ND	NT	0,63	-	-
7 días	1,33	0,40	1,22	-	-

La adición de Propilenglicol a las fases acuosas respectivas de las formulaciones X y XI condujo la precipitación de las sales del tampón. Y por lo tanto, el análisis de estabilidad de estas formulaciones no fue posible. Comparando los resultados de estabilidad acelerada de siete días se observó que las formulaciones con tampón fosfato a pH 7,4 fueron las menos estables seguidas de las formulaciones con tampón citrato a pH 4,0 (estabilidad moderada).

Formulaciones no acuosas (Conjunto 6): para definir adicionalmente el efecto del pH en la estabilidad del bortezomib, se prepararon siete formulaciones básicamente no acuosas (F-XII a F-XVIII) con diversos ingredientes como se muestra en la Tabla 15. En estas formulaciones de ejemplo la proporción de propilenglicol se fijó en un 90 %, mientras que variaba el pH de la fase acuosa de pH 2,2 a 5,0. Las formulaciones se prepararon como sigue a continuación: desgasificar las soluciones tampón para retirar el oxígeno disuelto, pesar la cantidad requerida de Bortezomib y añadir al recipiente de preparación de compuesto y disolver en PG en el recipiente de preparación de compuesto con agitación. Después de completar la disolución del fármaco añadir la cantidad restante de vehículo tal como propilenglicol y tampón. A continuación se llenaron con las muestras viales ámbar con espacio superior de nitrógeno y se almacenaron en condiciones de almacenamiento de estabilidad "superacelerada" de 50 °C con una duración de 15 días.

Tabla 15

Ingredientes	F-XII	F-XIII	F-XIV	F-XV	F-XVI	F-XVII	F-XVIII
Bortezomib	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg	10,0 mg
Propilenglicol	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml	9,0 ml
Tampón acetato (pH 3,0, 0,1 M)	-	1,0 ml	-	-	-	-	-
Tampón acetato (pH 5,0, 0,1 M)	-	-	1,0 ml	-	-	-	-
Tampón acetato (pH 4,0, 0,1 M)	-	-	-	1,0 ml	-	-	-
Tampón cloruro potásico/HCl (pH 2,2, 0,1 M)	-	-	-	-	1,0 ml	-	-
Tampón hidrogenoftalato potásico/HCl (pH 2,2, 0,1 M)	-	-	-	-	-	1,0 ml	-
Tampón citrato (pH 3,0, 0,1 M)	-	-	-	-	-	-	1,0 ml
W.F.I., pH 4,0	1,0 ml	-	-	-	-	-	-

Los resultados de estabilidad se muestran en la Tabla 16. Carbinolamida I es el compuesto II del Esquema I; Carbinolamida II es el compuesto III del Esquema I; Amida es el compuesto IV del Esquema I; Ácido carboxílico es el compuesto V del Esquema I.

5

Tabla 16

Formulación	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
% Ensayo							
0	101,2	100,9	100,5	101,2	100,1	99,2	100,2
3 días	100,5	100,5	93,6	100,6	89,2	91,9	69,1
7 días	94,4	100,5	85,9	95,3	79,7	86,5	58,2
15 días	NT	99,8	NT	NT	NT	NT	NT
Amida							
0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3 días	0,08	ND	0,20	ND	0,95	0,59	1,74
7 días	0,13	ND	0,79	0,06	1,96	1,25	2,65
15 días	-	ND	-	-	-	-	-
Ácido carboxílico							
0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3 días	0,10	0,07	0,25	0,10	0,21	0,19	0,22
7 días	0,26	0,12	0,23	0,23	0,35	0,32	0,33
15 días	-	0,42	-	-	-	-	-
Carbinolamida I							
0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3 días	ND	ND	0,72	ND	0,05	ND	0,03
7 días	0,30	ND	0,14	0,16	0,02	ND	0,04
15 días	-	ND	-	-	-	-	-
Carbinolamida II							
0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3 días	0,08	ND	0,21	0,06	0,41	0,26	4,9
7 días	0,18	ND	0,12	0,10	0,60	0,38	3,58
15 días	-	ND	-	-	-	-	-

Los resultados de los estudios de estabilidad "superacelerada" de 15 días indican que además de la proporción de propilenglicol, el pH de la fase acuosa tiene un efecto en la estabilidad del bortezumib. Específicamente, para las formulaciones con pH de fase acuosa de 3,0, el % de ensayo al final de los 15 días estaba en 99,8, el mayor entre todas las formulaciones analizadas. En comparación, en las formulaciones con un pH de fase acuosa de 5,0 y pH 2,2, Bortezumib exhibió una rápida degradación.

Formulaciones no acuosas (Conjunto 7): se prepararon formulaciones básicamente no acuosas con diversos ingredientes como se muestra en la Tabla 17. Las formulaciones se prepararon como sigue a continuación: desgasificar la solución tampón y el agua para inyección para retirar el oxígeno disuelto, pesar la cantidad requerida de Bortezumib y añadir al recipiente de preparación de compuesto y disolver en PG en el recipiente de preparación de compuesto con agitación para preparar la solución de Bortezumib, seguido de la adición de la cantidad apropiada de tampón acetato para conseguir una concentración de 2,5 mg/ml. Las composiciones se utilizaron a 4 °C y temperatura ambiente para monitorizar la estabilidad física. Las tres composiciones son estables físicamente, siendo la Formulación XIX la más preferente para administración de Bortezumib por vía subcutánea con una concentración de Bortezumib de 2,5 mg/ml.

Tabla 17

Ingredientes	Formulación XIX	Formulación XX	Formulación XXI
Bortezomib	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Propilenglicol	9,0 ml	7,0 ml	5,0 ml
Tampón acetato (pH 3,0, 0,1 M)	1,0 ml	3,0 ml	5,0 ml

5 Por lo tanto, las formulaciones particularmente preferentes incluirán las que son una solución transparente, incolora, estéril, autoconservada, para dosis múltiple, no pirogénica, preferentemente en dos concentraciones, 1 mg y 2,5 mg de bortezomib por ml para uso intravenoso (IV) y subcutáneo (SC), respectivamente. Más preferentemente, tales formulaciones se proporcionarán en un vial ámbar de 10 ml que contiene 1 mg/ml de Bortezomib y un vial de 5 ml que contiene 2,5 mg/ml de bortezomib. Cada vial de cada uno de los dos tamaños también contiene 0,9 ml/1,0 ml de Propilenglicol USP y 0,1 ml/ml de tampón acetato acuoso 0,1 molar a pH 3,0 como se muestra a modo de ejemplo en la Tabla 18.

Tabla 18

	Composición 1	Composición 2
Bortezomib	1 mg	2,5 mg
Propilenglicol USP	0,9 ml	0,9 ml
Tampón acetato acuoso, 0,1 M, pH 3,0	0,1 ml	0,1 ml

10 Formulaciones no acuosas (Conjunto 8): se prepararon formulaciones básicamente no acuosas con diversos ingredientes como se muestra en la Tabla 19. Las formulaciones se prepararon como sigue a continuación: desgasificar la solución tampón y el agua para inyección para retirar el oxígeno disuelto, pesar la cantidad requerida de Bortezomib y añadir al recipiente de preparación de compuesto y disolver en PG en el recipiente de preparación de compuesto con agitación para preparar la solución de Bortezomib, seguido de la adición de la cantidad apropiada de tampón acetato para conseguir una concentración de 1,0 mg/ml. Se llenaron con las soluciones en bruto de Bortezomib viales ámbar de 10 ml de tipo I con o sin el espacio superior de nitrógeno. A continuación las composiciones se sometieron a 2-8 °C, temperatura ambiente (25 °C/60 % HR) y temperatura acelerada (40 °C/75 % HR) para monitorizar la estabilidad química, y los resultados después de 1 mes de almacenamiento se proporcionan en la Tabla 20.

Tabla 19

Ingredientes	Formulación XIX	Formulación XX	Formulación XXI
Bortezomib	100,0 mg	100,0 mg	100,0 mg
Propilenglicol	50,0 ml	70,0 ml	90,0 ml
Tampón acetato (pH 3,0, 0,1 M)	50,0 ml	30,0 ml	10,0 ml

Tabla 20

Almacenamiento	Espacio superior	Nombre de la muestra	% Ensayo	Amida	Ácido carboxílico	Carbinol-amida 1	Carbinol-amida 2
2-8 °C	sin N ₂	Formulación XIX	98,7	< QL	< QL	ND	0,08
		Formulación XX	99,0	< QL	ND	ND	ND
		Formulación XXI	100,2	< QL	ND	ND	< QL
	con N ₂	Formulación XIX	99,6	< QL	< QL	ND	< QL
		Formulación	99,9	< QL	ND	ND	ND

ES 2 497 665 T3

Almacenamiento	Espacio superior	Nombre de la muestra	% Ensayo	Amida	Ácido carboxílico	Carbinol-amida 1	Carbinol-amida 2
		XX					
		Formulación XXI	97,5	< QL	ND	ND	0,05
25 °C/60 % HR	sin N ₂	Formulación XIX	99,1	0,07	0,21	ND	< QL
		Formulación XX	97,8	< QL	0,08	ND	ND
		Formulación XXI	97,0	< QL	< QL	ND	0,05
	con N ₂	Formulación XIX	97,3	0,06	0,20	ND	< QL
		Formulación XX	98,9	< QL	0,09	ND	ND
		Formulación XXI	98,8	< QL	< QL	ND	ND
40 °C/75 % HR	sin N ₂	Formulación XIX	97,0	0,49	1,34	< QL	< QL
		Formulación XX	97,3	< QL	0,54	< QL	ND
		Formulación XXI	98,5	< QL	0,17	< QL	< QL
	con N ₂	Formulación XIX	97,6	0,32	1,16	< QL	0,18
		Formulación XX	99,5	< QL	0,55	< QL	ND
		Formulación XXI	100,2	< QL	0,18	< QL	< QL

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica líquida de almacenamiento estable que incluye bortezomib en una cantidad terapéuticamente eficaz, comprendiendo la composición:
- 5 una formulación líquida de fase individual que comprende un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, un tampón acetato acuoso, y bortezomib, en la que el bortezomib está presente en la formulación en una concentración terapéuticamente eficaz;
- 10 en la que el sistema de disolventes comprende como componente predominante propilenglicol, y en la que el tampón tiene un pH de 3; y en la que el sistema de disolventes, el tampón, y el pH se seleccionan de modo que sean eficaces para evitar 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.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1 en la que el sistema de disolventes básicamente no acuoso consiste fundamentalmente en propilenglicol.
- 20 3. La composición de la reivindicación 1 en la que la formulación comprende al menos un 70 % en volumen de propilenglicol.
4. La composición de la reivindicación 1 en la que la formulación comprende al menos un 90 % en volumen de propilenglicol.
- 25 5. La composición de la reivindicación 1 en la que la formulación líquida se almacena durante al menos 15 días en condiciones de almacenamiento.
6. La composición de la reivindicación 5 en la que las condiciones de almacenamiento comprenden almacenamiento a 50 °C.
- 30 7. La composición de la reivindicación 1 en la que el bortezomib está presente en una concentración entre 1 mg/ml y 5 mg/ml.
- 35 8. La composición de la reivindicación 7 en la que el tampón es un tampón acetato acuoso en una concentración entre 0,05 y 0,25 M.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en un recipiente, en la que el recipiente es un vial, una ampolla, una bolsa intravenosa, o una jeringa, y en la que el recipiente se configura opcionalmente como recipiente multiuso.
- 40 10. El recipiente de la reivindicación 9 que comprende una cantidad de la formulación líquida que es adecuada para administraciones múltiples independientes.
- 45 11. Método para evitar la formación de una pluralidad de productos de degradación de bortezomib en solución, que comprende:
- 50 preparar una formulación líquida de fase individual a partir de un sistema de disolventes básicamente no acuoso adecuado para inyección, un tampón acetato acuoso, y bortezomib, en el que el bortezomib está presente en la formulación en una concentración farmacéuticamente eficaz;
- 55 en el que el sistema de disolventes comprende como componente predominante propilenglicol y en el que el tampón tiene un pH de 3; y en el que el sistema de disolventes, el tampón, y el pH se seleccionan de modo que sean eficaces para evitar 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.
- 60 12. El método de la reivindicación 11 en el que el sistema de disolventes básicamente no acuoso consiste fundamentalmente en propilenglicol.
- 65 13. El método de la reivindicación 12 en el que el tampón es un tampón acetato en una concentración entre 0,05 y 0,25 M.
14. El método de la reivindicación 11 en el que el bortezomib está presente en una concentración entre 1 mg/ml y 5 mg/ml.
15. El método de la reivindicación 11 en el que las condiciones de almacenamiento comprenden el almacenamiento a 50 °C durante 15 días.