

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 840**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2015 PCT/US2015/026487**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15161263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2015 E 15779418 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3131567**

54 Título: **Método de fabricación de gel que contiene GnRH**

30 Prioridad:

18.04.2014 US 201461981370 P
18.07.2014 US 201462026153 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2019

73 Titular/es:

UNITED-AH II, LLC (100.0%)
322 South Main
Sheridan, IN 46069, US

72 Inventor/es:

SWANSON, MARK E.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 732 840 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

Método de fabricación de gel que contiene GnRH

5 Campo de la invención

La divulgación se refiere a composiciones para sincronizar el momento de inseminación en un animal. Más en particular, la invención se refiere a un proceso para la fabricación y estabilización de dichas composiciones.

10 Antecedentes de la invención

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es un péptido de 10 aminoácidos y se conoce también como hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). La hormona liberadora de gonadotropina se produce en el hipotálamo y es responsable de la liberación de hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante desde la glándula pituitaria. La hormona liberadora de gonadotropina se libera desde las neuronas en el hipotálamo y desempeña un papel en la compleja regulación de la liberación de la hormona folículo-estimulante y de la hormona luteinizante. La hormona folículo-estimulante y la hormona luteinizante, en combinación, regulan el funcionamiento de las gónadas para producir testosterona en los testículos y progesterona y estrógenos en los ovarios y regulan la producción de la maduración de gametos. Por ejemplo, la hormona folículo-estimulante estimula el crecimiento y reclutamiento de folículos de ovario inmaduros en el ovario y la hormona luteinizante desencadena la ovulación.

Se ha aislado la hormona liberadora de gonadotropina y se ha caracterizado como decapeptido. Las formas sintéticas de hormona liberadora de gonadotropina están disponibles y las modificaciones de la estructura decapeptídica de la hormona liberadora de gonadotropina han llevado a múltiples análogos de hormona liberadora de gonadotropina que, o bien estimulan (p.ej., agonistas de hormona liberadora de gonadotropina) o bien suprimen (p.ej., antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina) la liberación de gonadotropinas, como por ejemplo hormona luteinizante y hormona folículo-estimulante.

Es importante, para la producción comercial de porcino maximizar la eficiencia reproductora para hacer que la producción de cerdos sea más rentable. Se ha dependido en gran medida de la detección de calor diario de cerdas hembra individuales, con los costes de mano de obra que lleva asociados dedicados a la detección manual de calor en las cerdas hembra que se basa en exámenes de cerdas o cerdas jóvenes para conseguir los mejores resultados por ejemplo, con inseminación artificial. La detección de calor empleando métodos de mano de obra intensiva, como los exámenes diarios, aumenta la probabilidad de éxito con inseminación artificial. Por lo tanto, dedicar tiempo, mano de obra manual y coste de materiales para los exámenes diarios de detección de calor es necesario, ya que resulta difícil predecir el momento de calor y ovulación (es decir, para determinar el mejor momento para la inseminación) sin utilizar métodos que requieren un régimen diario para supervisar la detección de calor. Por consiguiente, se necesitan composiciones para optimizar el éxito de la inseminación de animales, para reducir o eliminar la necesidad de detección de calor, para reducir los costes de mano de obra y para aumentar la rentabilidad de la producción de cerdos.

La patente estadounidense US 6503534 B1 divulga composiciones farmacéuticas para liberación prolongada de péptido.

La patente internacional WO 03/006049 A1 divulga composiciones que comprenden GnRH que forman geles tras su administración.

Los autores de la solicitud han descubierto una composición de hormona liberadora de gonadotropina en un gel útil para controlar el momento de ovulación a través de la administración de hormona y con la que se puede eliminar la reproducción basada en detección de estro y permitir que la cerda reciba solamente una o dos inseminaciones para una fertilidad óptima y un gasto económico óptimo. Se necesitan procesos de fabricación mejorados para preparar tamaños de lotes comerciales uniformes más grandes de esta composición que contiene GnRH para sincronizar el momento de la inseminación en un animal. Los autores de la solicitud han descubierto métodos de preparación de dicha composición de gel que contiene GnRH que tienen como resultado una mayor uniformidad de la composición.

55 Sumario de la invención

Los autores de la solicitud han descubierto un proceso eficaz para fabricar una composición de gel que contiene una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o un agonista de GnRH, indicado como gel que contiene hormona liberadora de gonadotropina, gel que contiene GnRH, medicamento que contiene GnRH o composición de gel que contiene GnRH. Más específicamente, los autores de la solicitud han descubierto un proceso de fabricación mejorado para la producción de tamaños de lotes más grandes uniformes de la composición de gel que contiene GnRH. El proceso mejorado facilita la preparación de un tamaño de lote más grande uniforme de gel que contiene GnRH.

65

En la preparación del gel que contiene GnRH, normalmente, se mezclan la hormona liberadora de gonadotropina y otros componentes opcionales, como un conservante, un estabilizante, un agente tónico y un agente de tampón, en agua para proporcionar una mezcla acuosa. Se añade a esta mezcla, con agitación continua, un agente gelificante, como metil celulosa, y se agita la mezcla resultante en condiciones de mezclado de alta cizalla (por ejemplo, a 450-570 rpm) para proporcionar una mezcla que se indica en la presente solicitud como "lote de mezcla de composición primaria" que incluye la que se proporciona más adelante en la etapa a). A continuación, puede transferirse el lote a un recipiente de retención antes del envasado. La uniformidad del lote se asegura extrayendo muestras en varios sitios en el recipiente de retención, por ejemplo, en el centro superior, o en el borde superior (a 0°, 90°, 180° y 270°), en el centro medio y en el borde medio (a 0°, 90°, 180° y 270°) y en el fondo, véase Figura 1. Se ha observado que la etapa de mezclado de alta cizalla que se ha descrito puede ser insuficiente para asegurar la uniformidad del producto en el recipiente de retención cuando se lleva a cabo el procedimiento a escala comercial, por ejemplo, a la escala de 500 kg de hormona liberadora de gonadotropina.

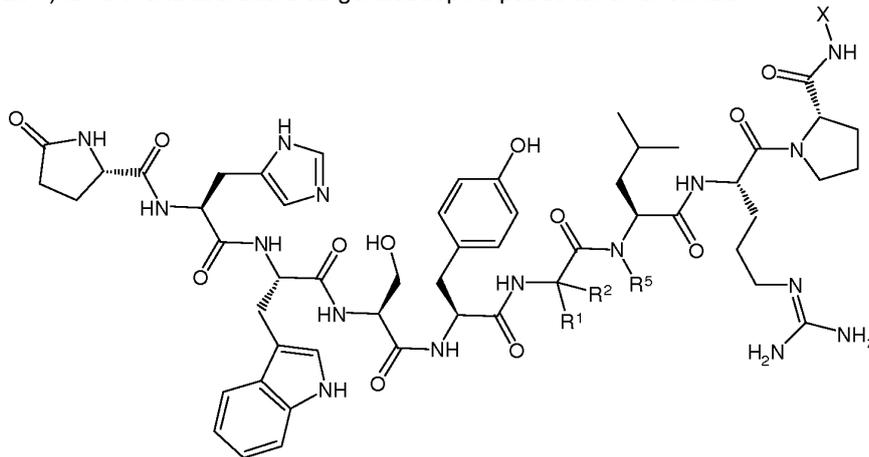
En una realización de la invención, se describe un proceso para la fabricación de un gel que contiene hormona liberadora de gonadotropina a partir de un lote de mezcla de composición primaria de un medicamento que comprende la etapa de mezclado adicional del el lote de mezcla de composición primaria (antes descrito) con mezclado de baja cizalla, por ejemplo, utilizando una mezcladora de contra movimiento utilizando un mezclado de contra movimiento (CMM) para la fase de composición final.

En otra realización de la invención, se describe un proceso para la fabricación de un gel que contiene hormona liberadora de gonadotropina que comprende la etapa mencionada de mezclado adicional utilizando CMM y una etapa adicional en la que se utiliza CMM con enfriamiento a 15 °C o menos.

Para las realizaciones mencionadas que comprenden una etapa de utilización de CMM, una realización más comprende la etapa de retención de la mezcla durante al menos aproximadamente 24 horas a 2-8 °C.

En una realización, se describe un proceso para la fabricación de un gel que contiene hormona liberadora de gonadotropina. El proceso comprende las etapas de: a) proporcionar un primer lote de mezcla de composición primaria de un medicamento que comprende la hormona liberadora de gonadotropina en una mezcla acuosa, que comprende además: opcionalmente, un conservante; opcionalmente, un estabilizante; opcionalmente, un agente de tonicidad; opcionalmente, un agente de tampón; y un agente gelificante; b) mezclar adicionalmente la mezcla utilizando mezclado con contra movimiento (CMM); c) opcionalmente, ajustar el pH de la mezcla; d) mezclar adicionalmente la mezcla utilizando un mezclado con contra movimiento (CMM) con enfriamiento a 15 °C o menos; e) opcionalmente, filtrar la mezcla, y; f) retener la mezcla durante al menos 24 horas a 2-8 °C.

En la realización descrita, se aplican las siguientes características, o cualquier combinación de las mismas. En la realización descrita: 1) la hormona liberadora de gonadotropina puede tener la fórmula



o un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde R¹ y R² son independientemente en cada caso hidrógeno o se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente o R¹ y R² y el carbono unido forma un carbociclo o heterociclo; R⁵ es hidrógeno o alquilo; y X es hidrógeno o X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, opcionalmente alquilen-carboxamida sustituido y HNC(O)NR³R⁴, donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo; 2) la hormona liberadora de gonadotropina puede seleccionarse del grupo que consiste en compuestos de la fórmula anterior donde a) R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R; b) R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno; c) R¹ es 1H-1-bencilimidazol-4-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno; d) R¹ es 2-metilpropilo, R² es hidrógeno, X es

etilo; y R⁵ es hidrógeno; e) R¹ es 2-naftilmetilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno; f) R¹ es t-butoximetilo, R² es hidrógeno, X es etilo; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R; g) R¹ es bencilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R; h) R¹ es t-butoximetilo, R² es hidrógeno, X es HN(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno; i) R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno; j) R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R; k) R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; R⁵ es metilo; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R; l) R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R; m) R¹ es 4-aminobutilo, R² es hidrógeno, X es HN(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R; n) R¹ es metilo, R² es metilo, X es HN(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno; y o) R¹ es etilo, R² es hidrógeno, X es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R; 3) la hormona liberadora de gonadotropina puede ser triptorelina; 4) la hormona puede estar en forma acetato; 5) la mezcla puede comprender un conservante donde el conservante se selecciona del grupo que consiste en metil parabeno y propil parabeno; 6) la mezcla puede comprender un estabilizante donde el estabilizante es L-metionina; 7) la mezcla puede comprender un agente de tonicidad donde el agente de tonicidad es cloruro sódico; 8) la mezcla puede comprender un agente de tampón donde el agente de tampón es citrato sódico-ácido cítrico; 9) el agente gelificante puede ser un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en celulosas, dextranos y alginatos; 10) el agente gelificante puede ser una celulosa; 11) la celulosa puede ser metil celulosa; 12) la mezcla puede comprender aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 4,0 % en peso de metil celulosa; 13) la mezcla puede comprender aproximadamente 1,2 % en peso de metil celulosa; 14) la mezcla puede comprender triptorelina, metil parabeno, propil parabeno, L-metionina, cloruro sódico, citrato sódico, ácido cítrico y metil celulosa; 15) la mezcla puede comprender triptorelina en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en peso por volumen (como el acetato), metil parabeno en una cantidad de aproximadamente 0,09 % en peso por volumen, propil parabeno en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en peso por volumen, cloruro sódico en una cantidad de aproximadamente 0,91 % en peso por volumen, L-metionina en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso por volumen, citrato sódico en una cantidad de aproximadamente 0,186 % en peso por volumen, ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente 0,07 % en peso por volumen y metil celulosa en una cantidad de aproximadamente 1,2 % en peso por volumen; 16) la mezcla puede tener un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6; 17) la mezcla en la etapa b) puede mezclarse durante un período de aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 100 minutos; 18) el pH puede ajustarse a entre aproximadamente 5,3 y aproximadamente 5,7 por adición de solución acuosa de ácido cítrico; 19) la etapa de mezclado adicional d), puede llevarse a cabo con enfriamiento a 15 °C o menos durante un período de aproximadamente 70 minutos a aproximadamente 80 minutos; 20) la hormona liberadora de gonadotropina puede ser a una concentración de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml; 21) el proceso puede proporcionar gel de triptorelina a una concentración de 100 µg de triptorelina por ml (como acetato de triptorelina).

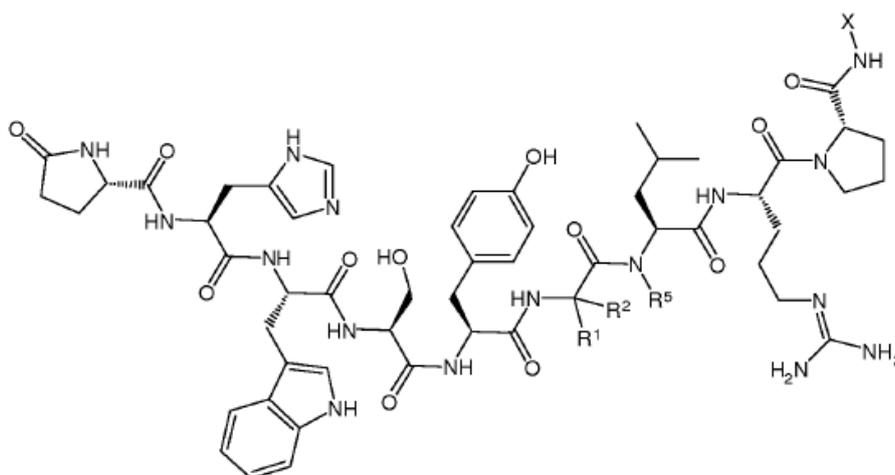
Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Localizaciones de muestreo de uniformidad en masa en un recipiente de retención.
 Figura 2. Ejemplo alternativo de localizaciones de muestreo en un recipiente de retención.
 Figura 3. Resultados del ensayo para un lote de validación de proceso en los días 0, 7, 21 y 30 para triptorelina.
 Figura 4. Resultados del ensayo para un lote de validación de proceso en los días 0, 7, 21 y 30 para metil parabeno.
 Figura 5. Resultados del ensayo para un lote de validación de proceso en los días 0, 7, 21 y 30 para propil parabeno.
 Figura 6. Resultados del ensayo para un lote de validación de proceso en los días 0, 7, 14, 21 y 30 para triptorelina.
 Figura 7. Resultados del ensayo para un lote de validación de proceso en los días 0, 7, 14, 21 y 30 para metil parabeno.
 Figura 8. Resultados del ensayo para un lote de validación de proceso en los días 0, 7, 14, 21 y 30 para propil parabeno.
 Figura 9A y Figura 9B. Comparación de un proceso propuesto (A) y un proceso mejorado (modificado) (B) comercial. Se lleva a cabo la fabricación en un espacio que bloquea o no emite longitudes de onda UV-A, UV-B y UV-C.

Descripción detallada de la invención

En las siguientes cláusulas se proporcionan también las diferentes realizaciones expuestas a continuación.

1. Un proceso para la fabricación de un gel que contiene hormona liberadora de gonadotropina a partir de un primer lote de mezcla de composición primaria de un medicamento que comprende la etapa de mezclado adicional del primer lote de mezcla de composición primaria utilizando mezclado con contra movimiento (CMM).
 2. El proceso de cláusula 1 donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula:



o un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

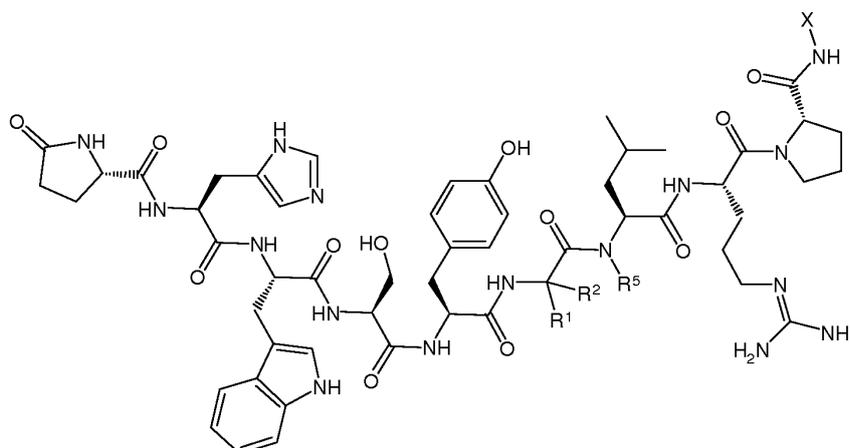
- 5 R¹ y R² son independientemente en cada caso hidrógeno o se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente o R¹ y R² y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo;
- 10 R⁵ es hidrógeno o alquilo; y
- X es hidrógeno o X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida sustituida opcionalmente y HNC(O)NR³R⁴, donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

3. El proceso de acuerdo con cláusula 2 donde la hormona liberadora de gonadotropina se selecciona del grupo que consiste en compuestos de la fórmula de la cláusula 2 donde

- 15 a) R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- b) R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno;
- 20 c) R¹ es 1H-1-bencil-imidazol-4-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno;
- d) R¹ es 2-metilpropilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno;
- e) R¹ es 2-naftilmetilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno;
- f) R¹ es t-butoximetilo, R² es hidrógeno, X es etilo; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- 25 g) R¹ es bencilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- h) R¹ es t-butoximetilo, R² es hidrógeno, X es HN(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno;
- i) R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno;
- 30 j) R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- k) R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; R⁵ es metilo; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- l) R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- 35 m) R¹ es 4-aminobutilo, R² es hidrógeno, X es HN(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- n) R¹ es metilo, R² es metilo, X es HN(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno; y
- o) R¹ es etilo, R² es hidrógeno, X es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R.

4. El proceso de acuerdo con cláusula 1 donde la hormona liberadora de gonadotropina es triptorelina.
5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-4 donde la hormona está en forma acetato.
6. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-5 donde la mezcla comprende un conservante donde el conservante se selecciona del grupo que consiste en metil parabeno y propil parabeno.
- 45 7. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-6 donde la mezcla comprende un estabilizante donde el estabilizante es L-metionina.
8. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-7 donde la mezcla comprende un agente de tonicidad donde el agente de tonicidad es cloruro sódico.

9. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-8 donde la mezcla comprende un agente de tampón donde el agente de tampón es citrato sódico-ácido cítrico.
10. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-9 donde el agente gelificante es un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en celulosas, dextranos y alginatos.
- 5 11. El proceso de cláusula 10 donde el agente gelificante es una celulosa y la celulosa es metil celulosa.
12. El proceso de cláusula 11 donde la mezcla comprende de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 4,0 % en peso de metil celulosa.
- 12.1. El proceso de cláusula 11 donde la mezcla comprende de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 1,4 % en peso de metil celulosa.
- 10 13. El proceso de cláusula 12 donde la mezcla comprende aproximadamente 1,2 % en peso de metil celulosa.
14. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-5 donde la mezcla comprende triptorelina, metil parabeno, propil parabeno, L-metionina, cloruro sódico, citrato sódico, ácido cítrico y metil celulosa.
- 15 15. El proceso de cláusula 14 donde la mezcla comprende triptorelina en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en peso por volumen (como el acetato), metil parabeno en una cantidad de aproximadamente 0,09 % en peso por volumen, propil parabeno en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en peso por volumen, cloruro sódico en una cantidad de aproximadamente 0,91 % en peso por volumen, L-metionina en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso por volumen, citrato sódico en una cantidad de aproximadamente 0,186 % en peso por volumen, ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente 0,07 % en peso por volumen y metil celulosa en una cantidad de aproximadamente 1,2 % en peso por volumen.
- 20 16. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-15 donde la mezcla tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
17. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-16 donde la hormona liberadora de gonadotropina es a una concentración de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml.
- 25 18. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-17 donde el proceso proporciona gel de triptorelina a una concentración de 100 µg triptorelina por ml (como acetato de triptorelina).
19. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-18, donde la metil celulosa está presente en una cantidad que proporciona una viscosidad de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 400 cP.
20. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-19 que comprende el mezclado de la mezcla utilizando CMM durante un período de aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 100 minutos.
- 30 21. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-20 donde el mezclado de la mezcla utilizando CMM se lleva a cabo a aproximadamente 15 rpm.
22. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-21, donde el mezclado de la mezcla utilizando CMM se lleva a cabo al vacío pasivo.
- 35 23. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-22 que comprende la etapa de mezclado adicional de la mezcla utilizando CMM con enfriamiento to 15 °C o menos.
- 23a. El proceso de cláusula 23 donde se lleva a cabo el mezclado con enfriamiento durante un período de al menos aproximadamente 70 minutos.
24. El proceso de cláusula 23 donde se lleva a cabo el mezclado con enfriamiento durante un período de aproximadamente 70 minutos a aproximadamente 80 minutos.
- 40 25. El proceso de cláusula 23, 23a o 24 donde se lleva a cabo el mezclado utilizando CMM con enfriamiento a aproximadamente 15 rpm.
26. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 23-25, donde se lleva a cabo el mezclado utilizando CMM con enfriamiento con vacío pasivo.
- 45 27. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-26 que comprende la etapa adicional de retener la mezcla durante al menos aproximadamente 24 horas a 2-8 °C.
101. Un proceso para la fabricación de un gel que contiene hormona liberadora de gonadotropina que comprende las etapas de:
- 50 a) proporcionar un primer lote de mezcla de composición primaria de un medicamento que comprende la hormona liberadora de gonadotropina en una mezcla acuosa que comprende además:
- opcionalmente, un conservante;
opcionalmente, un estabilizante;
opcionalmente, un agente de tonicidad;
55 opcionalmente, un agente de tampón; y
un agente gelificante;
- b) mezclar adicionalmente la mezcla utilizando mezclado con contra movimiento (CMM);
c) opcionalmente, ajustar el pH de la mezcla;
60 d) mezclar adicionalmente la mezcla utilizando mezclado con contra movimiento (CMM) con enfriamiento a 15 °C o menos;
e) opcionalmente, filtrar la mezcla, y;
f) retener la mezcla durante al menos 24 horas a 2-8 °C.
- 65 102. El proceso de cláusula 101 donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula



o un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

- 5 R^1 y R^2 son independientemente en cada caso hidrógeno o se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente o R^1 y R^2 y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo;
- 10 R^5 es hidrógeno o alquilo; y
X es hidrógeno o X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida sustituida opcionalmente y $\text{HNC(O)NR}^3\text{R}^4$, donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

15 103. El proceso de acuerdo con cláusula 102 donde la hormona liberadora de gonadotropina se selecciona del grupo que consiste en compuestos de la fórmula de la cláusula 102 donde

- 20 a) R^1 es 1H-indol-3-il-metilo, R^2 es hidrógeno, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R;
- b) R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$; y R^5 es hidrógeno;
- c) R^1 es 1H-1-bencilimidazol-4-il-metilo, R^2 es hidrógeno, X es etilo; y R^5 es hidrógeno;
- d) R^1 es 2-metilpropilo, R^2 es hidrógeno, X es etilo; y R^5 es hidrógeno;
- e) R^1 es 2-naftilmetilo, R^2 es hidrógeno, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$; y R^5 es hidrógeno;
- f) R^1 es t-butoximetilo, R^2 es hidrógeno, X es etilo; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R;
- 25 g) R^1 es bencilo, R^2 es hidrógeno, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R;
- h) R^1 es t-butoximetilo, R^2 es hidrógeno, X es $\text{HN}(\text{CO})\text{NH}_2$; y R^5 es hidrógeno;
- i) R^1 es 1H-indol-3-il-metilo, R^2 es hidrógeno, X es etilo; y R^5 es hidrógeno;
- 30 j) R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, X es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R;
- k) R^1 es 1H-indol-3-il-metilo, R^2 es hidrógeno, X es etilo; R^5 es metilo; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R;
- l) R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R;
- 35 m) R^1 es 4-aminobutilo, R^2 es hidrógeno, X es $\text{HN}(\text{CO})\text{NH}_2$; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R;
- n) R^1 es metilo, R^2 es metilo, X es $\text{HN}(\text{CO})\text{NH}_2$; y R^5 es hidrógeno; y
- o) R^1 es etilo, R^2 es hidrógeno, X es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R.

40 104. El proceso de acuerdo con cláusula 101 donde la hormona liberadora de gonadotropina es triptorelina.

105. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 101-104 donde la hormona está en forma acetato.

45 106. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-105 donde la mezcla comprende un conservante donde el conservante se selecciona del grupo que consiste en metil parabeno y propil parabeno.

107. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-106 donde la mezcla comprende un estabilizante donde el estabilizante es L-metionina.

108. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-107 donde la mezcla comprende un agente de tonicidad donde el agente de tonicidad es cloruro sódico.

50 109. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-108 donde la mezcla comprende un agente de tampón donde el agente de tampón es citrato sódico-ácido cítrico.

110. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-109 donde el agente gelificante es un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en celulosas, dextranos y alginatos.

111. El proceso de cláusula 110 donde el agente gelificante es una celulosa y la celulosa es metil celulosa.

5 112. El proceso de cláusula 111 donde la mezcla comprende aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 4,0 % en peso de metil celulosa.

112.1. El proceso de cláusula 111 donde la mezcla comprende aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 1,4 % en peso de metil celulosa.

113. El proceso de cláusula 112 donde la mezcla comprende aproximadamente 1,2 % en peso de metil celulosa.

10 114. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-105 donde la mezcla comprende triptorelina, metil parabeno, propil parabeno, L-metionina, cloruro sódico, citrato sódico, ácido cítrico y metil celulosa.

115. El proceso de cláusula 114 donde la mezcla comprende triptorelina en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en peso por volumen (como el acetato), metil parabeno en una cantidad de aproximadamente 0,09 % en peso por volumen, propil parabeno en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en peso por volumen, cloruro sódico en una cantidad de aproximadamente 0,91 % en peso por volumen, L-metionina en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso por volumen, citrato sódico en una cantidad de aproximadamente 0,186 % en peso por volumen, ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente 0,07 % en peso por volumen y metil celulosa en una cantidad de aproximadamente 1,2 % en peso por volumen.

15 116. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-115 donde la mezcla tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

20 117. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-116 que comprende el mezclado de la mezcla en la etapa b) durante un período de aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 100 minutos.

118. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-117 que comprende la etapa c) donde se ajusta el pH a entre 5,3 y 5,7 por adición de solución acuosa de ácido cítrico.

25 119. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-118 donde la etapa adicional de mezclado d), con enfriamiento a 15 °C o menos, se lleva a cabo durante un período de aproximadamente 70 minutos a aproximadamente 80 minutos.

120. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-119 donde la hormona liberadora de gonadotropina está a una concentración de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml.

30 121. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-119 donde el proceso proporciona gel de triptorelina a una concentración de 100 µg de triptorelina por ml (como acetato de triptorelina).

122. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-121, donde la metil celulosa está presente en una cantidad que proporciona una viscosidad de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 400 cP.

123. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-122, donde se lleva a cabo el mezclado de la mezcla con vacío pasivo

35 124. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 101-123 donde se lleva a cabo el mezclado de la mezcla utilizando mezclado de bajo cizallamiento, por ejemplo, utilizando una mezcladora de contra movimiento, por ejemplo a 15 rpm.

125. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-124 donde se filtra la mezcla utilizando un tamiz de malla 60.

40 126. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-125 donde se transfiere el primer lote de mezcla de composición primaria del medicamento a un recipiente para la fase de composición final utilizando una bomba, por ejemplo, una bomba de transferencia de lóbulo rotatorio de bajo cizallamiento.

45 127. El proceso de una cualquiera de las cláusulas 1-126 donde se transfiere el lote de la fase de composición final del medicamento al recipiente para una fase de retención final utilizando una bomba, por ejemplo, una bomba de transferencia de lóbulo rotatorio de bajo cizallamiento.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

50 En una realización, se describe un proceso para la fabricación de un gel que contiene GnRH. El proceso comprende las etapas de: a) proporcionar un primer lote de mezcla de composición primaria de un medicamento que comprende la hormona liberadora de gonadotropina en una mezcla acuosa, que comprende además: opcionalmente, un conservante; opcionalmente, un estabilizante; opcionalmente, un agente de tonicidad; opcionalmente, un agente de tampón; y un agente gelificante; b) mezclar adicionalmente la mezcla; c) opcionalmente, ajustar el pH de la mezcla; d) mezclar adicionalmente la mezcla con enfriamiento to 15 °C o menos; e) opcionalmente, filtrar la mezcla, y; f) 55 retener la mezcla durante al menos 24 horas a 2-8 °C.

Todas las realizaciones ilustrativas, modificaciones y formas alternativas que se describen a continuación pueden aplicarse a las realizaciones descritas en el párrafo anterior en la presente sección Descripción Detallada y a las realizaciones descritas en el Sumario de la Invención.

60 En una realización descrita en el presente documento, la composición de gel que contiene GnRH puede comprender: a) una hormona; y b) un agente de tampón de pH farmacéuticamente aceptable para proporcionar un pH en el intervalo de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 9. El pH de la composición descrita en el presente documento puede oscilar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9. En otras realizaciones, el pH 65 puede oscilar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7,

entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 6,5, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 o entre aproximadamente 5,3 y 5,7.

Asimismo, se puede producir la mezcla de acuerdo con la forma farmacéutica, a través de un método mezclando, diluyendo o disolviendo apropiadamente en un aditivo dichos diversos excipientes, disgregantes, aglutinantes, sales, lubricantes, anestésicos locales (p.ej., lidocaína), diluyentes, conservantes, agentes quelantes, tampones, agentes de tonicidad, agentes antisépticos, agentes hidratantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizantes, un adyuvante de solución o una combinación de los mismos.

A modo ilustrativo, el gel que contiene GnRH puede tener por ejemplo una viscosidad de aproximadamente 10 (centipoise) cP a aproximadamente 300.000 cP. En varias realizaciones ilustrativas, la viscosidad puede ser de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 100.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 400 cP, de aproximadamente 300 cP a aproximadamente 400 cP, de aproximadamente 500 cP a aproximadamente 100.000 cP, de aproximadamente 700 cP a aproximadamente 100.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 20.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 10.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 5000 cP, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 600 cP, de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 600 cP, de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 500 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 500 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 450 cP o de aproximadamente 100.000 cP a aproximadamente 250.000 cP. De acuerdo con varias realizaciones descritas en el presente documento, la viscosidad puede ser aproximadamente 200 cP, aproximadamente 250 cP, aproximadamente 300 cP, aproximadamente 400 cP, aproximadamente 500 cP, aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 15.000 cP, aproximadamente 20.000 cP, aproximadamente 30.000 cP, aproximadamente 40.000 cP, aproximadamente 50.000 cP, aproximadamente 75.000 cP, aproximadamente 100.000 cP, aproximadamente 200.000 cP o aproximadamente 300.000 cP. La viscosidad de una solución puede medirse utilizando un viscosímetro, como por ejemplo un reómetro, sobre la base de las técnicas conocidas en la materia.

Normalmente, la composición de gel que contiene GnRH, tal como se describe en el presente documento, puede comprender de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3,0 % peso/peso (p/p) de GnRH o una sal de la misma, más normalmente de aproximadamente 0,5-5,0 % (p/p) o aproximadamente 0,1-5,0 % (p/p) de GnRH o una sal de la misma, un conservante, un agente gelificante (es decir, un agente de modificación de la viscosidad), un agente de tampón para mantener un pH entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 y un agente de tonicidad para mantener una tonicidad entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mOsm/kg.

De acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la composición e gel que contiene GnRH es suficientemente viscosa como para que la composición permanezca adherida al tejido diana durante un período de tiempo suficiente para entregar una cantidad eficaz de GnRH y/o que la composición de gel que contiene GnRH pueda ser eficaz porque la viscosidad de la composición que contiene GnRH es similar a la viscosidad intracelular. La viscosidad típica dependerá de factores como, por ejemplo, la velocidad de penetración de GnRH y la cantidad de la hormona que se aplique. Entre los agentes gelificantes adecuados se incluyen, pero sin limitarse a ellos, polímeros hidrosolubles iónicos y no iónicos; polímeros de ácido acrílico reticulados; polímeros hidrófilos, como polióxidos de etileno; copolímeros polióxido de etileno- polióxido de propileno y polialcohol vinílico; polímeros celulósicos y derivados de polímeros celulósicos, como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa y celulosa eterificada; gomas gomo tragacanto y goma de xantana; alginato sódico; gelatina; ácido hialurónico y sales de los mismos, quitosanos, gelanos y cualquier combinación de los mismos.

El agente gelificante puede estar en forma de gel, pasta, crema, pomada y similares. En una realización, la composición de gel que contiene GnRH comprende una hormona y un gel, como agente modificador de la viscosidad. En una realización, el gel es un hidrogel, un lipogel o un sol viscoso. En otra realización, el gel es un hidrogel. El gel puede prepararse utilizando cualquier método conocido en la técnica, como por ejemplo, los métodos descritos en las patentes estadounidenses Nos. 6.908.623 y 7.456.207. Particularmente, se puede preparar el gel tal como se describe en el presente documento.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el gel gelificante (es decir, un agente modificador de la viscosidad) comprende un polisacárido. De acuerdo con las composiciones que se describen en el presente documento, el polisacárido puede incluir por ejemplo alginatos y glucosa, como glicógenos, almidones (p.ej., amilosa y amilopectina), celulosas y dextranos. El polisacárido puede ser por ejemplo un éster, éter, hidroxietil, hidroxialquilo o hidroxietil de metil, etil o propil celulosa. Para conseguir la viscosidad deseada, se puede utilizar una cantidad suficiente de uno o más polisacáridos. Normalmente, es deseable de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 10 % en peso de polisacárido (sobre la base del peso total de la composición). En otra realización, el % en peso del polisacárido es de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 3,0 % en peso, de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 7 % en peso, de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 4,0 % en peso o de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 2,0 % en peso. En otras realizaciones el % en peso del polisacárido es aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,75 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,1 %,

aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 8 % o aproximadamente 10 % (todos en peso/peso). Para aumentar la viscosidad de la composición se puede utilizar el polisacárido junto con uno o más agentes de viscosidad que no sean polisacárido, conocidos en la técnica. Entre los ejemplos de posibles agentes de viscosidad que no sean polisacáridos que se pueden utilizar junto con uno o más polisacáridos se incluyen goma de xantana, ácidos alginicos y sales de los mismos, silicato de aluminio y magnesio, dextrinas, sacarosa y derivados y mezclas de los mismos. La cantidad del agente de viscosidad que no es polisacárido, si está presente, puede ser de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, dependiendo de la viscosidad deseada.

En cualquiera de las realizaciones descritas, el agente gelificante comprende una celulosa. En las realizaciones ilustrativas de la celulosa, tal como se describe en el presente documento se incluyen metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, carbometil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y hidroxietil metil celulosa. La celulosa puede ser un derivado de celulosa, preferentemente un éster, éter, hidroxí-éter o hidroxí-éster de celulosa no iónico o un derivado de almidón no iónico. Normalmente, es deseable de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de la celulosa (sobre la base del peso total de la composición). En otra realización, el % en peso de la celulosa es de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 3,0 % en peso, de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 3,0 % en peso, de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 4,0 % en peso, de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 7 % en peso, de aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 4,0 % en peso o aproximadamente 1,0 % en peso a aproximadamente 2,0 % en peso. En otras realizaciones, el % en peso de la celulosa es aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,75 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 8 % o aproximadamente 10 % (todos en peso/peso). Si se desea un gel uniforme, se pueden agregar agentes de dispersión, como alcohol, sorbitol o glicerina o se puede dispersar el agente gelificante por trituración, mezclado mecánico o agitación o combinaciones de los mismos.

Entre los estabilizantes aceptables para su uso en las composiciones descritas se incluyen, un L-aminoácido y una L-metionina. En otras realizaciones, entre los estabilizantes que se pueden utilizar se incluyen, pero sin limitarse a ellos, polisacáridos como acacia, agar, ácido alginico, goma guar y tragacanto, gelatina y polímeros sintéticos y semi-sintéticos como resinas de carbómero, éteres de celulosa y carboximetil quitina. El estabilizante está generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % (todos en peso/volumen). En una realización, en presencia de un estabilizante, tal como se describe en el presente documento, la vida en almacenamiento de la composición puede ser al menos 12 meses, al menos 18 meses o al menos 24 meses. En otra realización, se puede almacenar la composición a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C. Pueden incluirse también vehículos inertes como lactosa, almidón, dextrina, fosfato dicálcico y sulfato de calcio. En una realización que incluye un estabilizante, la composición es químicamente estable y permanece pura en al menos un 99 %, al menos 99,5 % pura o al menos 99,7 % pura durante el menos tres meses.

El agente de tonicidad puede ser no iónico o iónico. A modo ilustrativo, entre los agentes de tonicidad aceptables para su uso en los métodos y composiciones descritos se incluyen por ejemplo agentes iónicos, como cloruro sódico, cloruro potásico o una solución de sal equilibrada. De acuerdo con una realización, el agente de tonicidad está presente una cantidad para conseguir una tonicidad de entre aproximadamente 200-400 mOsm/kg, aproximadamente 220-380 mOsm/kg o aproximadamente 250-340 mOsm/kg. El agente de tonicidad no iónico incluye dioles como glicerol, manitol, eritritol, polietilén glicol, propilén glicol y azúcares como sacarosa y dextrosa. El agente de tonicidad está generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 %, de 0,5 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,8 %, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,8 %, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 %, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 % (todos en peso/volumen).

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los agentes de tampón para su uso en las composiciones del presente documento que se han descrito son agentes conocidos entre las personas expertas en la materia como composiciones o agentes de tampón de pH e incluyen, por ejemplo, tampones de acetato, borato, carbonato, citrato y fosfato, así como varios tampones biológicos como, por ejemplo, TAPS, Bicina, Tris, Tricina, HEPES, TES, MOPS, PIPES, Cacodilato y MES. Otros agentes de tampón incluyen ácido clorhídrico, hidróxido sódico, óxido de magnesio, fosfato monopotásico, bicarbonato, amoníaco, ácido carbónico, citrato sódico, ácido

cítrico, ácido acético, hidrogeno fosfato disódico, bórax, ácido bórico, y similares. El agente de tampón está generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1,0 %, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % (todos en peso/volumen).

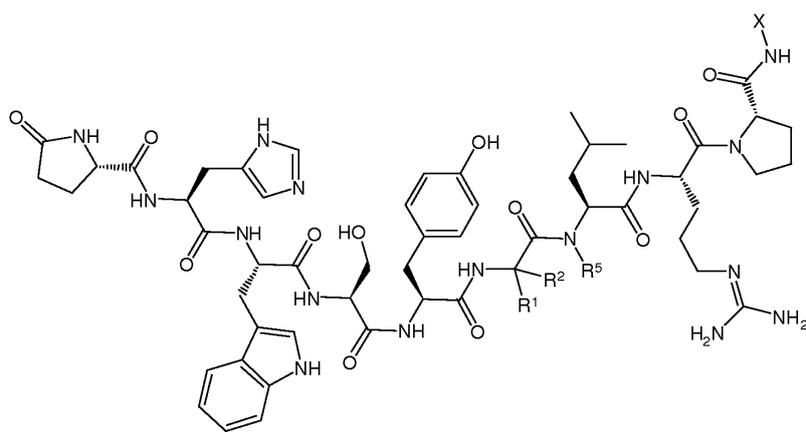
El agente de tampón utilizado en la composición de gel que contiene GnRH descrita en el presente documento puede utilizarse a cualquier concentración necesaria para obtener el intervalo de pH deseado. Por ejemplo, el agente de tampón puede utilizarse a una concentración de aproximadamente 0,001 M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,001 M a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,001 M a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 0,1 M, de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 0,2 M, de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 1 M, de 0,05 M a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 5 M. Puede utilizarse cualquier cantidad de agente de tampón necesaria para obtener el intervalo de pH deseado en las formulaciones que se describen en el presente documento. Normalmente, se puede utilizar el agente de tampón farmacéuticamente aceptable para proporcionar un pH en el intervalo de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 9. El pH de la composición describe en el presente documento puede oscilar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 o aproximadamente 4 y aproximadamente 9. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el pH puede oscilar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 6,5, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 6, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 5,5, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 5,5 o entre aproximadamente 5,3 y 5,7.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la composición de gel que contiene GnRH descrita en el presente documento comprende uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "conservante" incluye un agente o una combinación de agentes que ayuda a estabilizar la composición, a inhibir el crecimiento microbiano, o ambos. Entre los ejemplos de conservantes adecuados se incluyen parabenos (p.ej., ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo de ácido para hidroxibenzoico), galato de propilo, ácido sórbico y sales de potasio y sodio, ácido propiónico y sus sales de calcio y sodio, "Dioxina" (6-acetoxi-2,4-dimetil-m-dioxano), "Bronopol" (2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol) y salicilanilidas como disbromosalicilanilida, tribromosalicilanilidas, "Cinaril" 100 y 200 o "Dowicil" 100 y 200 (isómero cis de cloruro de 1-(3-cloroalil-3,5,7-triaza-1-azanidadamantano), hexaclorofeno, benzoato sódico, ácido cítrico, ácido etilen diaminotetraacético y sus sales de metal alcalino y alcalinotérreo, butil hidroxianisol, butil hidroxitolueno, compuestos fenólicos como cloro- y bromocresoles y cloro- y bromo- oxilenoles, compuestos de amonio cuaternario como cloruro de benzalconio, alcoholes aromáticos como alcohol fenil etílico, alcohol bencílico, etc., clorobutanol, derivados de quinolina como yodoclorohidroquinolina y similares. La cantidad total de conservante, cuando está presente, es de aproximadamente 0,005 % en peso a aproximadamente 2 % en peso, de aproximadamente 0,001 % en peso a 1,0 % en peso, de aproximadamente 0,005 % en peso a aproximadamente 0,25 % en peso o de aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 0,2 % en peso, normalmente, de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 0,1 % en peso (todos en peso/peso).

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la composición de gel que contiene GnRH puede comprender un agente quelante, como por ejemplo los conocidos entre las personas expertas en la materia, como por ejemplo tetraacetato de etilen diamina (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) y N,N-bis(carboximetil)glicina (NTA) o sales de los mismos. La composición de gel que contiene GnRH puede contener de aproximadamente 0,003 % en peso a aproximadamente 1,0 % en peso, de aproximadamente 0,02 % en peso a aproximadamente 0,2 % en peso, de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 1,0 % en peso o de aproximadamente 0,02 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso (todos en peso/volumen) del agente quelante.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, pueden incluirse agentes antimicrobianos en la composición de gel que contiene GnRH descrita en el presente documento. Entre dichos agentes se pueden incluir, sin limitarse a ellos, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, 8- hidroxiquinolina, compuestos de cobre II, ácido ftálico, clorhexidina, alexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilanilida, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio, cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio, octenidina, yodo, sulfonamidas, bisbiguanidas, fenólicos, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino y preparaciones de nicina, cualquier antibiótico adecuado como augmentine, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, kanamicina y clindamicina y cualquier sal de cualquiera de estos compuestos, donde sea aplicable y cualquier combinación de estos compuestos. En otra realización más, pueden incluirse compuestos anti-fúngicos, ya sea en solitario o combinados con cualquiera de los antimicrobianos que se han descrito. Entre los

- agentes anti-fúngicos que son adecuados para su uso en la composición de gel que contiene GnRH descrita en el presente documento se incluyen, pero sin limitarse a ellos, nistatina, miconazol, nitrato de econazol, clotrimazol y flucitosina. Se pueden añadir los agentes antimicrobianos o anti-fúngicos a las formulaciones descritas en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2 %, de 0,05 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % (todos en peso/volumen).
- En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, se pueden añadir también antioxidantes a la composición de gel que contiene GnRH. Por ejemplo, entre los antioxidantes utilizados se incluyen beta-caroteno, vitamina E, vitamina C, vitamina A, tocoferol, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, terc-butilhidroquinona, galato de propilo, ácido ascórbico, metasulfito sódico, ácido úrico, carotenoides, flavonoides, metatonina, toxiquinina. Se puede agregar los antioxidantes a las formulaciones descritas en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2 %, de 0,05 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 %, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % (todos en peso/volumen).
- La composición de gel que contiene GnRHs puede comprender también vehículos o excipientes en fase sólida o gel adecuados. Entre los ejemplos de dichos vehículos o excipientes se incluyen, sin limitarse a ellos, carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros como polietilen glicoles.
- Tal como se describe en el presente documento, la composición de gel que contiene GnRH contiene una hormona liberadora de gonadotropina o un derivado o análogo de la misma y combinaciones de los mismos, en una cantidad eficaz para sincronizar el momento de la inseminación en un cerdo sin detección de calor. La hormona puede estar en forma acetato. Asimismo, la hormona puede ser una hormona liberadora de gonadotropina. Tal como se utiliza en el presente documento, "hormona liberadora de gonadotropina " (GnRH) se refiere a cualquier hormona liberadora de gonadotropina, incluyendo análogos y derivados de hormona liberadora de gonadotropina y agonistas de hormona liberadora de gonadotropina. En una realización, la hormona liberadora de gonadotropina puede ser sintética. En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina puede ser pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-GlyNH₂ (véase por ejemplo la patente estadounidense No. 5.688.506) o triptorelina.
- Entre los ejemplos de hormonas liberadoras de gonadotropina para su uso en el presente documento se incluyen, pero sin limitarse a ellas leuprolida, nafarelina, buserelina, [DAla⁶, des-Gly-NH₂¹⁰]GnRH, [DLys⁶]GnRH, [DAla⁶]GnRH, [2-Me-Ala⁶]GnRH, [D-α-aminobutiroil⁶, des-GlyNH₂¹⁰]GnRH, triptorelina, lutrelina, goserelina, deslorelina e histrelina. Generalmente, se modelan las hormonas liberadoras de gonadotropina según el decapeptido de la hormona liberadora de gonadotropina natural con sustituciones de aminoácido específicas, normalmente, en las posiciones 6 y 10. Triptorelina es un ejemplo de una hormona liberadora de gonadotropina con una única sustitución en la posición position 6 solamente.
- En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, puede utilizarse una hormona liberadora de gonadotropina de fórmula (I)



(I)

o un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma donde

- 5 R^1 y R^2 son independientemente en cada caso hidrógeno o se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente o R^1 y R^2 y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo;
- 10 R^5 es hidrógeno o alquilo; y
 X es hidrógeno o X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida sustituida opcionalmente y $\text{HNC(O)NR}^3\text{R}^4$, donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

- 15 En otra realización, R^1 es a metilen-arilo. En otra realización, el arilo es fenilo o 4-hidroxifenilo. En otra realización, R^1 es a metilen-heteroarilo. En otra realización más, el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo y benzimidazolilo; y R^2 es hidrógeno o metilo. En otras realizaciones diversas, R^1 es 2-metilpropilo, R^1 es 2-naftilmetilo, R^1 es t-butoximetilo, R^1 es metilo, R^1 es 4-aminobutilo, R^1 es etilo, R^1 y R^2 are metilo, R^1 es 1H-indol-3-il-metilo, R^1 es 1H-1-bencil-imidazol-4-il-metil o R^1 es bencilo.

- 20 En realizaciones adicionales, R^2 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y la hormona liberadora de gonadotropina tiene la configuración R en el carbono al que está unido R^1 , R^2 es hidrógeno y la hormona liberadora de gonadotropina tiene la configuración S en el carbono al que está unido R^1 o R^2 es hidrógeno y la hormona liberadora de gonadotropina es una mezcla de hormonas liberadoras de gonadotropina que tienen la configuración R en el carbono al que está unido R^1 y la configuración S en el carbono al que está unido R^1 .

- 25 En otras realizaciones más, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$, X es $\text{HN}(\text{CO})\text{NH}_2$, X es etilo, X es hidrógeno, R^5 es hidrógeno o R^5 es metilo.

- 30 En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R^1 es 1H-indol-3-il-metilo, R^2 es hidrógeno, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R.

- 35 En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$; y R^5 es hidrógeno.

- En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R^1 es 1H-1-bencil-imidazol-4-il-metilo, R^2 es hidrógeno, X es etilo; y R^5 es hidrógeno.

- 40 En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R^1 es 2-metilpropilo, R^2 es hidrógeno, X es etilo; y R^5 es hidrógeno.

En otra realización más, se proporciona cualquiera de las realizaciones antes descritas donde X es $\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$.

- 45 En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R^1 es 2-naphthylmetilo, R^2 es hidrógeno, X es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$; y R^5 es hidrógeno.

- En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R^1 es t-butoximetilo, R^2 es hidrógeno, X es etilo; R^5 es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R^1 es R.

50

En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R¹ es bencilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R.

5 En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R¹ es t-butoximetilo, R² es hidrógeno, X es HN(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno.

En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno.

10 En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R.

15 En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; R⁵ es metilo; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R.

En otra realización, la hormona liberadora de gonadotropina es una hormona de fórmula I donde R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R.

20 La hormona liberadora de gonadotropinas y los análogos de la misma, como puedan ser los descritos en la fórmula anterior, utilizados en el presente documento, se pueden administrar en forma de sales o complejos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Entre las sales se incluyen, sales de adición de ácido como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, oxalato, fumarato, gluconato, tanato, maleato, acetato, benzoato, succinato, alginato, malato, ascorbato, tartrato y similares. Los complejos pueden ser con metales como por ejemplo zinc, bario, calcio, magnesio, aluminio y similares.

25 La cantidad de GnRH eficaz para su uso de acuerdo con los métodos y las composiciones descritas en el presente documento dependen de muchos parámetros, incluyendo el peso molecular de la hormona, su ruta de administración y si se encuentra o no en su forma nativa.

30 En una realización, las modificaciones del proceso descrito en el presente documento incluyen una etapa de mezclado adicional como la etapa de proceso de composición final con una mezcladora de contra movimiento y el enfriamiento del lote. En otra realización, después de haber agregado y mezclado todos los componentes químicos en la fase de composición primaria, se transfiere el lote de composición primaria a un recipiente con capacidad de mezclado con contra movimiento, se mezcla al vacío pasivo y se enfría después con agua fría a 15 °C o menos. En otro aspecto más ilustrativo, se almacena el lote en almacenamiento frío (2 °C a 8 °C) durante al menos 24 hasta que está listo para su envasado.

35 En otra realización, para un lote de 500 kg, se puede llevar a cabo la etapa de mezclado final en una caldera de presión/vacío de 1500 l de acero inoxidable, con manguito y fondo redondo con una mezcladora de contra movimiento. En otra realización más, tras el enfriamiento con agua fría a 15 °C o menos, se transfiere el lote a una caldera de 700 l de acero inoxidable, con manguito, de fondo redondo como caldera de retención final para retener en almacenamiento en frío (2 °C a 8 °C) durante al menos 24 horas hasta que está listo para el envasado.

45 En otra realización ilustrativa más, para un lote de 500 kg, para el mezclado de la fase de composición primaria que proporciona el lote de composición primaria, la hoja del dispensador para la caldera de 700 l de acero inoxidable, con manguito, fondo redondo, puede ser una hoja de dispensador de 35,56 cm (14 pulgadas) para mezclar más adecuadamente el gran volumen del producto y la fase de parabens puede transformarse en la fase de composición final utilizando una bomba debido al mayor volumen del producto.

50 En otro aspecto ilustrativo, en la fase de composición final, tal como se describe en el presente documento, el mezclado adicional y el enfriamiento proporcionan un mezclado adecuado y el tiempo suficiente para enfriar el lote e hidratar la metil celulosa como consecuencia del gran tamaño del lote. En otra realización, el vacío pasivo favorece la ventilación del producto. En otra realización ilustrativa, se ha demostrado que el mezclado adicional y el enfriamiento no tienen efectos adversos en la identidad, resistencia, calidad, pureza o potencial del medicamento, tal como lo demuestran los datos de estabilidad para lotes de 500 kg fabricados con el proceso modificado. Tal como se utiliza en el presente documento, el vacío pasivo es una presión obtenida cuando se vacía un recipiente a un nivel establecido especificado, a continuación, se desconecta la bomba de vacío hasta que el nivel de vacío se aproxima a un límite de especificación en el que la bomba se conecta para reestablecer el nivel de vacío establecido. El nivel establecido para el vacío puede ser aproximadamente 0,4 bar (12 pulgadas de mercurio), siendo el límite de especificación inferior, por ejemplo, aproximadamente 0 bar (0 pulgadas de mercurio).

60 En otra realización más, tras la fabricación, puede envasarse la composición de gel que contiene GnRH descrita en un recipiente primario, por ejemplo, un vial de vidrio, como por ejemplo un vial de vidrio ámbar con un tapón de caucho y/o un sello de aluminio desprendible. En otra realización, el envase puede ser de plástico o aluminio y el recipiente primario puede estar sellado. En otra realización, el contenedor primario puede estar incluido dentro de un

65

recipiente secundario para proteger mejor la composición de la luz. El recipiente secundario puede ser por ejemplo de cartón.

Ejemplos

5

Ejemplo

En la Figura 9ª, se describe un `proceso de fabricación propuesto para un medicamento que contiene GnRH. En la patente internacional WO 2010/124220 A1 se describen procesos a una escala más pequeña. En la Figura 9A, (**)

10 indica una modificación de la etapa. Para ciertos valores de los procesos propuestos que se enumeran como "no definidos" en las Tablas 1-4, véase los valores del Ejemplo 1, a continuación.

EJEMPLO DE VIABILIDAD

15 PROCESO DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTO DE 500-Kg

Mediante el uso de un proceso de fabricación similar al descrito en la Figura 9A, se preparó un lote de viabilidad a escala comercial para gel de triptorelina, 100 µg/ml. Se transfirió el lote para su almacenamiento en un recipiente de almacenamiento de acero inoxidable. Se llevaron a cabo análisis preliminares (momento 0) y análisis después de la

20 retención en masa a temperatura ambiente en el lote con respecto a las siguientes especificaciones.

- Viscosidad (250 - 400 cPs)
- Triptorelina (90 % - 110 % L, L = 0,010 % p/v) L = etiqueta
- 25 Metil parabeno (sal sódica) (80 % - 120 % F, F = 0,089 % p/v) F = fórmula
- Propil parabeno (sal sódica) (80 % - 120 % F, F = 0,010 % p/v) F = fórmula

Para analizar la uniformidad, se sacaron muestras de un recipiente en masa en las siguientes localizaciones, tal como se muestra en la Figura 1: TE 0°, TE 180°, TC, ME 0°, MC y B.

30 En el momento 0 (tiempo inicial), se analizaron los resultados de las localizaciones de muestra superior, media y fondo en cuanto a la viscosidad y se mantuvieron dentro de la especificación:

Viscosidad (250 - 400 cPs)

T	385
M	356
B	345

35

Los resultados para triptorelina no satisficieron la especificación.

40 Se sometió el lote de viabilidad a un estudio de retención de masa a temperatura ambiente, registrándose los siguientes resultados:

	Viscosidad	Triptorelina	Metil parabeno	Propil parabeno
Día 7				
T	36	110	88	80
M	>400 (fuera de escala)	122	102	106
B	>400 (fuera de escala)	122	105	114
Día 14				
T	27	108	88	80
M	208	117	96	95
B	554	129	106	106
Día 21				
T	24	106	89	81
M	265	114	97	97
B	453	118	104	109

45 Los ejemplos que se exponen a continuación incluyen uno o más de los siguientes cambios, reflejados en la Figura 1B: en la primera fase de composición, se modifica el equipo por un ligero aumento (de 30,48 cm to 35,56 cm– de 12 pulgadas a 14 pulgadas) de la fase de composición primaria. Se utiliza una bomba de transferencia para la adición de la fase de parabenos a la mezcla en agitación de la fase de composición final. Se enfría el lote a 15 °C o menos antes de la transferencia. Después de la transferencia, se mantiene el lote en almacenamiento refrigerado durante al menos 24 horas.

50

Ejemplo 1DESCRIPCIÓN DE UN PROCESO DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTO DE 500 kg COMERCIAL MODIFICADO

5 Se describe un proceso de fabricación mejorado (modificado) para un medicamento que contiene GnRH como el utilizado inicialmente para proporcionar una formulación de placebo. Este proceso es un ejemplo de las veces y las velocidades de mezclado para el "Proceso propuesto" omitido en la Tabla 1 y la Tabla 2, pero añade la primera etapa de CMM de la Tabla 3 y además proporciona la velocidad de mezclado para la Transferencia de producto a la etapa de retención de la Tabla 4.

10 Este proceso modificado se describe en la Figura 9B, a través de la fase de comprobación de pH y en la Transferencia de producto para retención. En la figura 9B, (**) indica la modificación de una etapa y (*) indica una nueva etapa. La fase de parabenos, la fase de composición primaria, la fase de composición final, la fase de ajuste del pH y la transferencia/filtro para la fase para retención se llevan a cabo con iluminación que bloquea o que no emite longitudes de onda UV-A, UV-B y UV-C ya que la sustancia de fármaco deberá protegerse de la luz. El producto en masa se protege de la luz y se almacena en un espacio frío tras la composición y hasta que se necesita para su envasado. A continuación, se proporciona una descripción de las fases.

20 Fase de parabeno: la fase de parabeno se prepara en una caldera de acero inoxidable, con manguito y fondo redondo de 700 l que se carga con aproximadamente 245 kg de agua purificada USP/EP. Se coloca en un disolventor 60 HP con una hoja de disolventor normal de 25,4 cm (10 pulgadas). Se mezcla la fase a 420 rpm al mismo tiempo que se agregan sal sódica de metil parabeno (445 g) y sal sódica de propil parabeno (50,0 g). Se continúa el mezclado durante 5 minutos a 420 rpm. Se agrega cloruro sódico USP (4,51 kg) y se continúa mezclando durante 5 minutos a 450 rpm. Se agrega al lote L-metionina USP (495 g) y se continúa mezclando durante 5 minutos a 450 rpm. Se agrega citrato sódico USP (920 g) y se mezcla la fase durante 10 minutos a 450 rpm.

30 Fase de composición primaria. Se prepara la fase de composición primaria en una caldera de acero inoxidable, con manguito, de fondo redondo de 700 l, que se carga con 219 kg de agua purificada USP/EP. Se coloca bajo un disolventor 60 HP con una hoja de dispersador de 35,56 cm (14 pulgadas). Se mezcla a 383 rpm al mismo tiempo que se añade ácido cítrico USP (345 g). Se continúa mezclando durante 5 minutos a 383 rpm. Se omite acetato de triptorelina para el placebo; en cambio, se agregan aproximadamente 50,0 g de acetato de triptorelina (ajustado en cuanto a la potencia). Esto va seguido de un aclarado con agua purificada USP/EP (100 g) del recipiente de acetato de triptorelina. Se continúa mezclando durante 10-20 minutos a 300-400 rpm. Mediante el uso de una bomba de transferencia de 13,66 m³/h (60 GPM), se transfiere la fase de parabeno a la fase de composición primaria. Esto va seguido de aclarado con agua purificada USP/EP (7,50 kg). Se continúa el mezclado durante 5 minutos a 383 rpm. Se agregan lentamente aproximadamente 6,00 kg de metil celulosa USP (ajustado para la viscosidad) al lote por mezclado a 383 a 505 rpm. Se continúa el mezclado durante 15 minutos a 505 rpm.

40 Fase de composición final: se transfiere el medicamento a una caldera de presión/vacío de acero inoxidable con manguito, de fondo redondo, de 1500 l, con mezclado con contra movimiento (CMM) para la fase de composición final. Se transfiere el lote a la caldera de composición final con vacío pasivo. Esto va seguido de un aclarado con 10,0 kg de agua purificada USP/EP utilizando vacío pasivo, al mismo tiempo que se mezcla CMM a 12 rpm. Se mezcla el lote al vacío pasivo con CMM a 15 rpm durante 60-90 minutos. Se toma una muestra para comprobar el pH dentro del proceso (intervalo de especificación: 5,3-5,7). Si no es necesario ajuste, se agregan 5,00 kg de agua purificada USP/EP al lote y se continúa mezclando durante 70 minutos con vacío pasivo, CMM a 15 rpm.

50 Fase de comprobación de pH: si es necesario el ajuste de pH, se disuelve en los 5,00 kg de agua purificada USP/EP anteriores la cantidad necesaria de ácido cítrico USP, antes de la adición al lote.

55 Transferencia/retención: Después de la reconciliación de lote, se transfiere el lote con CMM a 10 rpm utilizando una bomba de transferencia de 13,66 m³/h (60 GPM)) con un filtro de cartucho de 0,30 m (1 pie) con un tamiz de malla 60 en una caldera de acero inoxidable de fondo redondo de 700 litros. Se toman muestras del medicamento en masa y se analizan antes del relleno.

Ejemplo 2DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTO DE 500 kg COMERCIAL MODIFICADO

60 Se describe un proceso de fabricación mejorado (modificado) para un medicamento que contiene GnRH. En la Figura 9B se describe el proceso modificado. Los procesos a una escala menor se describen en la patente internacional WO 2010/124220 A1. En la figura 9B, (**) indica la modificación de una etapa y (*) indica una nueva etapa. La fase de parabenos, la fase de composición primaria, la fase de composición final, la fase de ajuste del pH y la transferencia/filtro para la fase para retención se llevan a cabo con iluminación que bloquea o que no emite longitudes de onda UV-A, UV-B y UV-C ya que la sustancia de fármaco deberá protegerse de la luz. El producto en

masa se protege de la luz y se almacena en un espacio frío tras la composición y hasta que se necesita para su envasado. A continuación, se proporciona una descripción de las fases.

5 Fase de parabeno: la fase de parabeno se prepara en una caldera de acero inoxidable, con manguito y fondo redondo de 700 l que se carga con aproximadamente 245 kg de agua purificada USP/EP. Se coloca en un disolvedor 60 HP con una hoja de disolvedor normal de 25,4 cm (10 pulgadas). Se mezcla la fase a 525-575 rpm al mismo tiempo que se agregan sal sódica de metil parabeno (445 g) y sal sódica de propil parabeno (50,0 g). Se continúa el mezclado durante 5-10 minutos a 525-575 rpm. Se agrega cloruro sódico USP (4,51 kg) y se continúa
10 mezclando durante 5-10 minutos a 525-575 rpm. Se agrega al lote L-metionina USP (495 g) y se continúa mezclando durante 5-10 minutos a 525-575 rpm. Se agrega citrato sódico USP (920 g) y se mezcla la fase durante 10-20 minutos a 450 rpm.

15 Fase de composición primaria. Se prepara la fase de composición primaria en una caldera de acero inoxidable, con manguito, de fondo redondo de 700 l, que se carga con 219 kg de agua purificada USP/EP. Se coloca bajo un disolvedor 60 HP con una hoja de dispersador de 35,56 cm (14 pulgadas). Se mezcla a 300-400 rpm al mismo tiempo que se añade ácido cítrico USP (345 g). Se continúa mezclando durante 5-10 minutos a 300-400 rpm. Se añaden aproximadamente 50,0 g de acetato de triptorelina (ajustado para la potencia). Esto va seguido de un aclarado con agua purificada USP/EP (1000 g) del recipiente de acetato de triptorelina. Se continúa mezclando
20 durante 10-20 minutos a 300-400 rpm. Mediante el uso de una bomba de transferencia de 13,66 m³/h (60 GPM), se transfiere la fase de parabeno a la fase de composición primaria. Esto va seguido de aclarado con agua purificada USP/EP (7,50 kg). Se continúa el mezclado durante 5-10 minutos a 300-400 rpm. Se agregan lentamente aproximadamente 6,00 kg de metil celulosa USP (ajustado para la viscosidad) al lote. Se continúa mezclando durante 30-60 minutos a 450-570 rpm.

25 Fase de composición final: se transfiere el medicamento a una caldera de presión/vacío de acero inoxidable con manguito, de fondo redondo, de 1500 l, con mezclado con contra movimiento (CMM) para la fase de composición final. Se transfiere el lote a la caldera de composición final con vacío pasivo. Esto va seguido de un aclarado con 10,0 kg de agua purificada USP/EP utilizando vacío pasivo, al mismo tiempo que se mezcla CMM a 12 rpm. Se mezcla el lote al vacío pasivo con CMM a 15 rpm durante 90-100 minutos. Se toma una muestra para comprobar el
30 pH dentro del proceso (intervalo de especificación: 5,3-5,7). Si no es necesario ajuste, se agregan 5,00 kg de agua purificada USP/EP al lote y se continúa mezclando durante 70-80 minutos con vacío pasivo, CMM a 15 rpm y se enfría con agua fría a 15 °C o inferior.

35 Fase de comprobación de pH: si es necesario el ajuste de pH, se disuelve en los 5,00 kg de agua purificada USP/EP anteriores la cantidad necesaria de ácido cítrico USP antes de la adición al lote. Una vez completado el enfriamiento, si el ajuste de pH ha sido necesario, se extrae una muestra para comprobar el pH.

40 Transferencia/retención: Después de la reconciliación de lote, se transfiere el lote con CMM a 10 rpm utilizando una bomba de transferencia de 13,66 m³/h (60 GPM) con un filtro de cartucho de 0,30 m (1 pie) con un tamiz de malla 60 en una caldera de acero inoxidable de fondo redondo de 700 l. Se almacena en una sala fría durante al menos 24 horas antes de la extracción de muestras para el análisis preliminar. Se recoge una muestra de la parte superior, el medio y el fondo de la caldera de retención para el análisis. Se retornan a la sala de frío las muestras y el lote. Se extraen muestras del medicamento en masa y se analizan antes del relleno.

45 Los informes de retención en masa para el desarrollo de lotes de placebo (no activos) y activos a una escala de 500 kg y Los estudios de validación del proceso a una escala de 500 kg de acuerdo con el protocolo expuesto satisfacen las especificaciones del producto, sin falta de estabilidad o uniformidad, tal como se demuestra en las tablas a continuación, que presentan los resultados tras una retención a temperatura ambiente para porciones transferidas a un recipiente de acero inoxidable más pequeño desde la caldera de retención final (seguido de al menos 24 horas de
50 retención a temperatura ambiente fría) y se extraen muestras, tal como se indica en la tabla 2:

Placebo de gel de triptorelina

(Aproximadamente 50 kg de gel en una caldera con manguito de fondo redondo de 70 l)

Inicial	Descripción*	pH 5,0-6,0	Viscosidad 250-400	Peso específico Resultados registrados	Triptorelina 90-110 % p/p L	Metil parabeno sódico 80-120 % p/p F	Propil parabeno sódico 80-120 °C p/p F
Superior	Pasa	5,6	315	1,01	Ausente	93	89
Superior 180			335			93	89
Centro superior			342			93	89
Medio D	Pasa	5,6	349	1,01	Ausente	94	89
Centro medio			346			93	89
Fondo	Pasa	5,6	349	1,01	Ausente	93	89

* Descripción – Gel transparente a ligeramente turbio

Retención en masa 7 días							
Superior	Pasa	5,5	337	1,01	Ausente	92	87
Medio	Pasa	5,5	343	1,01	Ausente	92	87
Fondo	Pasa	5,5	342	1,01	Ausente	92	87

5

Retención en masa 14 días							
Superior	Pasa	5,5	335	1,01	Ausente	93	87
Medio	Pasa	5,6	339	1,01	Ausente	93	88
Fondo	Pasa	5,6	344	1,01	Ausente	93	88

Retención en masa 21 días							
Superior	Pasa	5,5	342	1,01	Ausente	93	88
Medio	Pasa	5,5	347	1,01	Ausente	93	88
Fondo	Pasa	5,5	345	1,01	Ausente	93	88

Retención en masa 30 días							
Superior	Pasa	5,5	335	1,01	Ausente	94	90
Medio	Pasa	5,6	338	1,01	Ausente	94	90
Fondo	Pasa	5,6	329	1,01	Ausente	93	90

Gel de triptorelina 100 µg/ml

(Aproximadamente 20 kg de gel en una caldera con manguito, de fondo redondo de 30 l)

Inicial	Descripción*	pH 5,0-6,0	Viscosidad 250-400	Peso específico Resultados informe	Triptorelina 90-110 % p/p L	Metil parabeno sódico 80-120 % p/p F	Propil parabeno sódico 80-120 °C p/p F
Superior	Pasa	5,6	345	1,01	104	95	96
Superior 180			350		106	96	97
Centro superior			350		105	95	96
Medio D	Pasa	5,5	359	1,01	106	95	96
Centro medio			358		106	96	97
Fondo	Pasa	5,5	359	1,01	106	95	96

* Descripción – gel delgado transparente a ligeramente turbio.

Retención en masa 7 días							
Superior	Pasa	5,6	349	1,01	105	94	96
Medio	Pasa	5,6	356	1,01	106	94	97
Fondo	Pasa	5,6	349	1,01	106	94	97

5

Retención en masa 14 días							
Superior	Pasa	5,7	364	1,01	106	94	96
Medio	Pasa	5,6	372	1,01	106	94	97
Fondo	Pasa	5,6	364	1,01	106	94	97

Retención en masa 21 días							
Superior	Pasa	5,5	352	1,01	105	93	94
Medio	Pasa	5,5	354	1,01	105	93	94
Fondo	Pasa	5,5	344	1,01	104	94	94

Gel de triptorelina 100 µg/ml

10 (Aproximadamente 60 kg de gel en un recipiente de almacenamiento de acero inoxidable, de fondo redondo de 70 l)

15 A continuación, se muestran los resultados del ensayo para el lote EMCR en los días 0, 7, 14, 21 y 30 para triptorelina, metil parabeno y propil parabeno, así como en las Figuras 3, 4, y 5 respectivamente. (Las muestras del día 14 no se tomaron ya que el trabajo de las instalaciones se realizó en el área de composición. Se cerró el área y se restringió el acceso).

Gel de triptorelina 100 µg/ml

20 (Aproximadamente 50 kg de gel en un recipiente de almacenamiento de acero inoxidable, de fondo redondo de 70 l)

A continuación, se muestran los resultados del ensayo para el lote FECC en los días 0, 7, 14, 21 y 30 para triptorelina, metil parabeno y propil parabeno, así como en las Figuras 6, 7 y 8 respectivamente.

Día 0

Análisis	Método	Límites	Muestras ⁷	Resultados		Pasa/Desv
				EMCR	FECC	
Descripción ⁸	73.4009	Pasa	Centro superior	Pasa	Pasa	Pasa
			Centro medio	Pasa	Pasa	Pasa
			Fondo	Pasa	Pasa	Pasa
pH (neto)	73.4011	Límite alerta 5,6-5,7	Centro superior	5,8	5,5	Pasa
			Centro medio	5,6	5,5	Pasa
			Fondo	5,6	5,5	Pasa
Viscosidad ⁹	73.6211	250-400 cPs	Centro superior	371	348	Pasa
			Centro medio	368	367	Pasa
			Fondo	360	349	Pasa
Peso específico - pichnómetro	73.0197	Valor registrado xxx	Centro superior	1,01	1,01	Pasa
			Centro medio	1,01	1,01	Pasa
			Fondo	1,01	1,01	Pasa
Ensayo de triptorelina (L = 0,010 % p/v)	73.6203	95-108 % etiqueta RSD ≤ 5 %	Centro superior	103	99	Pasa
			Centro medio	103	101	Pasa
			Fondo	102	99	Pasa
			% RSD	0	1	Pasa
Ensayo metil parabeno (sal sódica) F=0,089 % p/p)	73.6204	82-118 % F RSD ≤ 5 %	Centro superior	94	93	Pasa
			Centro medio	94	93	Pasa
			Fondo	94	93	Pasa
			% RSD	0	0	Pasa
Ensayo propil parabeno (sal sódica) F=0,010 % p/p)	73.6204	82-120 % F RSD ≤ 5 %	Centro superior	98	97	Pasa
			Centro medio	97	97	Pasa
			Fondo	98	97	Pasa
			% RSD	0	0	Pasa

L = Etiqueta; F = Fórmula

7) Los resultados del Día 0 son los resultados del muestreo preliminar de validación del proceso

5 8) Gel delgado transparente a ligeramente turbio

9) Reómetro de Brookfield Modelo DV-III, huso CP-40 a 5 rpm @ 25 °C

Día 7

Análisis	Método	Límites	Muestras	Resultados		Pasa/Desv
				EMCR	FECC	
Descripción ¹¹	73.4009	Pasa	Centro superior	Pasa	Pasa	Pasa
			Centro medio	Pasa	Pasa	Pasa
			Fondo	Pasa	Pasa	Pasa
pH (neto)	73.4011	Límite alerta 5,6-5,7	Centro superior	5,6	5,5	Pasa
			Centro medio	5,6	5,5	Pasa
			Fondo	5,6	5,5	Pasa
Viscosidad ¹²	73.6211	250-400 cPs	Centro superior	353	345	Pasa
			Centro medio	364	334	Pasa
			Fondo	359	327	Pasa
Peso específico - pichnómetro	73.0197	Valor registrado xxx	Centro superior	1,01	1,01	Pasa
			Centro medio	1,01	1,01	Pasa
			Fondo	1,01	1,01	Pasa
Ensayo de triptorelina (L = 0,010 % p/v)	73.6203	90-110 % etiqueta RSD ≤ 5 %	Centro superior	101	101	Pasa
			Centro medio	101	101	Pasa
			Fondo	101	100	Pasa
			% RSD	0	0	Pasa
Ensayo metil parabeno (sal sódica) F=0,089 % p/p)	73.6204	80-120 % F RSD ≤ 5 %	Centro superior	93	93	Pasa
			Centro medio	93	93	Pasa
			Fondo	93	94	Pasa
			% RSD	0	0	Pasa
Ensayo propil parabeno (sal sódica) F=0,010 % p/p)	73.6204	80-120 % F RSD ≤ 5 %	Centro superior	95	98	Pasa
			Centro medio	95	98	Pasa
			Fondo	95	98	Pasa
			% RSD	0	0	Pasa

L = Etiqueta; F = Fórmula

10 11) Gel delgado transparente a ligeramente turbio

12) Reómetro de Brookfield Modelo DV-III, huso CP-40 a 5 rpm @ 25 °C

Día 14

Análisis	Método	Límites	Muestras	Resultados		Pasa/Desv	
				EMCR	FECC		
Descripción ¹⁴	73.4009	Pasa	Centro superior		Pasa	Pasa	
			Centro medio		Pasa	Pasa	
			Fondo		Pasa	Pasa	
pH (neto)	73.4011	Límite alerta 5,6-5,7	Centro superior		5,6	Pasa	
			Centro medio		5,6	Pasa	
			Fondo		5,6	Pasa	
Viscosidad ¹⁵	73.6211	250-400 cPs	Centro superior		330	Pasa	
			Centro medio		327	Pasa	
			Fondo		338	Pasa	
Peso específico - picnómetro	73.0197	Valor registrado xxx	Centro superior		1,01	Pasa	
			Centro medio		1,01	Pasa	
			Fondo		1,01	Pasa	
Ensayo de triptorelina (L = 0,010 % p/v)	73.6203	95-100 % etiqueta RSD ≤ 5 %	Centro superior		98	Pasa	
			Centro medio		99	Pasa	
			Fondo		99	Pasa	
			% RSD		0	Pasa	
Ensayo metil parabeno (sal sódica) F=0,089 % p/p)	73.6204	82-118 % RSD ≤ 5 %	F	Centro superior		93	Pasa
			Centro medio		93	Pasa	
			Fondo		93	Pasa	
			% RSD		0	Pasa	
Ensayo propil parabeno (sal sódica) F=0,010 % p/p)	73.6204	80-120 % RSD ≤ 5 %	F	Centro superior		97	Pasa
			Centro medio		97	Pasa	
			Fondo		97	Pasa	
			% RSD		0	Pasa	

L = Etiqueta; F = Fórmula

13) Muestra no tomada, véase anterior

14) Gel delgado transparente a ligeramente turbio

5 15) Reómetro de Brookfield Modelo DV-III, huso CP-40 a 5 rpm @ 25 °C

Día 21

Análisis	Método	Límites	Muestras	Resultados		Pasa/Desv	
				EMCR	FECC		
Descripción ¹⁶	73.4009	Pasa	Centro superior	Pasa	Pasa	Pasa	
			Centro medio	Pasa	Pasa	Pasa	
			Fondo	Pasa	Pasa	Pasa	
pH (neto)	73.4011	Límite alerta 5,6-5,7	Centro superior	5,4	5,6	Pasa	
			Centro medio	5,4	5,6	Pasa	
			Fondo	5,4	5,6	Pasa	
Viscosidad ¹⁷	73.6211	250-400 cPs	Centro superior	358	325	Pasa	
			Centro medio	363	328	Pasa	
			Fondo	358	328	Pasa	
Peso específico - picnómetro	73.0197	Valor registrado xxx	Centro superior	1,01	1,01	Pasa	
			Centro medio	1,01	1,01	Pasa	
			Fondo	1,01	1,01	Pasa	
Ensayo de triptorelina (L = 0,010 % p/v)	73.6203	90-110 % etiqueta RSD ≤ 5 %	Centro superior	103	101	Pasa	
			Centro medio	98	101	Pasa	
			Fondo	100	100	Pasa	
			% RSD	2	1	Pasa	
Ensayo metil parabeno (sal sódica) F=0,089 % p/p)	73.6204	80-120 % RSD ≤ 5 %	F	Centro superior	95	93	Pasa
			Centro medio	95	93	Pasa	
			Fondo	95	93	Pasa	
			% RSD	0	0	Pasa	
Ensayo propil parabeno (sal sódica) F=0,010 % p/p)	73.6204	60-120 % RSD ≤ 5 %	F	Centro superior	99	97	Pasa
			Centro medio	99	86	Pasa	
			Fondo	99	87	Pasa	
			% RSD	0	5	Pasa	

L = Etiqueta; F = Fórmula

16) Gel delgado transparente a ligeramente turbio

10 17) Reómetro de Brookfield Modelo DV-III, huso CP-40 a 5 rpm @ 25 °C

Día 30

Análisis	Método	Límites	Muestras	Resultados		Pasa/Desv
				EMCR	FECC	
Descripción ¹⁸	73.4009	Pasa	Centro superior	Pasa	Pasa	Pasa
			Centro medio	Pasa	Pasa	Pasa
			Fondo	Pasa	Pasa	Pasa
pH (neto)	73.4011	Límite alerta 5,6-5,7	Centro superior	5,5	5,6	Pasa
			Centro medio	5,5	5,6	Pasa
			Fondo	5,5	5,6	Pasa
Viscosidad ¹⁹	73.6211	260-400 cPs	Centro superior	340	336	Pasa
			Centro medio	346	355	Pasa
			Fondo	351	357	Pasa
Peso específico - picnómetro	73.0197	Valor registrado xxx	Centro superior	1,01	1,01	Pasa
			Centro medio	1,01	1,01	Pasa
			Fondo	1,01	1,01	Pasa
Ensayo de triptorelina (L = 0,010 % p/v)	73.6203	90-110 % etiqueta RSD ≤ 5 %	Centro superior	102	102	Pasa
			Centro medio	103	101	Pasa
			Fondo	102	101	Pasa
			% RSD	1	1	Pasa
Ensayo metil parabeno (sal sódica) F=0,089 % p/p)	73.6204	80-120 % F RSD ≤ 5 %	Centro superior	93	94	Pasa
			Centro medio	90	94	Pasa
			Fondo	92	94	Pasa
			% RSD	2	0	Pasa
Ensayo propil parabeno (sal sódica) F=0,010 % p/p)	73.6204	80-120 % F RSD ≤ 5 %	Centro superior	96	98	Pasa
			Centro medio	93	98	Pasa
			Fondo	96	98	Pasa
			% RSD	2	0	Pasa

L = Etiqueta; F = Fórmula

18) Gel delgado transparente a ligeramente turbio

19) Reómetro de Brookfield Modelo DV-III, huso CP-40 a 5 rpm @ 25 °C

5

Ejemplo

DESCRIPCIÓN DE PROCESO DE FABRICACIÓN Y CONTROLES DE PROCESO PARA EL TAMAÑO DE LOTE COMERCIAL DE 500 kg (OVITGEL™, GEL DETRIPTORELINA 100 µg/ml)

10 Se modificó el proceso de fabricación para el tamaño de lote comercial de 500 kg para gel de triptorelina tal como se describe en el Ejemplo 2, anterior. Las modificaciones permiten la preparación de un tamaño de lote mayor con la necesidad de un mezclado adicional y enfriamiento. No se introdujeron cambios en la formulación, las especificaciones, los métodos, las materias primas o el sitio de fabricación. Los datos de estabilidad y liberación (en masa) preliminares para los lotes indicaron que no se produjo ningún efecto adverso en la identidad, la resistencia, la calidad, la pureza o la potencia del medicamento a través del proceso de fabricación modificado.

20 Entre las modificaciones del proceso se incluyen una etapa de mezclado adicional como la etapa de proceso de composición final con una mezcladora con contra movimiento y enfriamiento del lote. Una vez añadidos todos los componentes químicos y mezclados en la fase de composición preliminar, se transfirió el lote a un recipiente con capacidad de mezclado de contra movimiento, se mezcló al vacío pasivo y después se enfrió con agua fría a 15 °C o menos. Se transfirió el lote a un recipiente de 700 l. Se almacenó el lote en almacenamiento frío (2 °C a 8 °C) durante al menos 24 horas hasta quedar listo para envasado. Por otra parte, se aumentó el tamaño de la hoja del dispersador de la fase de composición primaria a 35,56 cm (14 pulgadas) para mezclar más adecuadamente el gran volumen del producto y se transfirió la fase de parabeno a la fase de composición final utilizando una bomba dado el mayor volumen del producto. El mezclado adicional y el enfriamiento proporcionaron un mezclado adecuado y el tiempo suficiente para enfriar el lote e hidratar la metil celulosa debido al mayor tamaño del lote. El vacío pasivo favoreció la ventilación del producto.

30 Se ha demostrado que las etapas de mezclado adicional y enfriamiento no presentan ningún efecto adverso sobre la identidad, la resistencia, la calidad, la pureza o la potencia del medicamento, tal como lo demuestran los datos de estabilidad de para los dos lotes de 500 kg fabricados a través del proceso revisado.

35 En las Tablas 1-4 se proporciona una comparación del proceso y el equipo del proceso de fabricación del medicamento de 500 kg propuesto y el proceso comercial de 500 kg modificado.

TABLA 1. Comparación de equipo y proceso: Fase parabeno

Tabla 3.2.P.3.3.1-1: Comparación de equipo y proceso			
Etapa de proceso	Proceso 500-kg propuesto	Proceso 500-kg modificado	Cambio
Fase parabeno			
Introducir en la caldera de fase parabeno agua purificada USP/EP Colocar bajo el disolvedor, empezar a mezclar y añadir sal sódica de metil parabeno y sal sódica de propil parabeno. Mezclar hasta que las sales se disuelven			Parámetros definidos
Caldera	Caldera con manguito, de fondo redondo de 700 l	Caldera con manguito, de fondo redondo de 700 l	
Velocidad de mezclado	No definida (Disolvedor Cowles 20-60 HP p/25,4 cm (10 pulgadas) hoja convencional)	525-575 rpm Disolvedor Cowles 60 HP p/25,4 cm (10 pulgadas) hoja convencional)	
Tiempo	No definido	5-10 minutos	
Mezclar y añadir Cloruro sódico USP			Parámetros definidos
Velocidad de mezclado	No definida	525-575 rpm	
Tiempo	No definido	10-15 minutos	
Mezclar y añadir L-Metionina USP			Parámetros definidos
Velocidad de mezclado	No definido	525-575 rpm	
Tiempo	No definido	5-10 minutos	
Mezclar y añadir Sodio USP, citrato sódico USP			Parámetros definidos
Velocidad de mezclado	No definido	525-575 rpm	
Tiempo	No definido	10-20 minutos	

TABLA 2. Comparación de equipo y proceso: Fase composición primaria

5

Tabla 3.2.P.3.3.1-1: Comparación de equipo y proceso			
Etapa de proceso	Proceso 500-kg propuesto	Proceso 500-kg modificado	Cambio
Fase de composición primaria			
Introducir en la caldera de fase de composición primaria agua purificada USP/EP Colocar bajo el disolvedor, empezar a mezclar y añadir ácido cítrico USP. Mezclar hasta que quede disuelto			Se cambia de una hoja de dispersador de 30,48 cm (12 pulgadas) a una hoja de dispersador de 35,56 cm (14 pulgadas) y se definen los parámetros según el tamaño del lote
Caldera	Caldera con manguito, de fondo redondo de 700 l	Caldera con manguito, de fondo redondo de 700 l	
Velocidad de mezclado	No definida (Disolvedor Cowles 25-60 HP) Disolvedor Cowles p/30,48 cm (hoja dispersador 12 pulgadas)	300-400 rpm Disolvedor Cowles HP p/35,56 cm (14 pulgadas) hoja convencional)	
Tiempo	No definido	5-10 minutos	
Mezclar y añadir acetato de triptorelina seguido de aclarado con agua purificada USP: EP			Parámetros definidos

Tabla 3.2.P.3.3.1-1: Comparación de equipo y proceso

Etapa de proceso	Proceso 500-kg propuesto	Proceso 500-kg modificado	Cambio
Fase de composición primaria			
Velocidad de mezclado Tiempo	No definida No definido	300-400 rpm 10-20 minutos	
Mezclar y añadir fase de parabeno con aclarado con agua purificada USP/EP Bomba de transferencia Velocidad de mezclado Tiempo	Se transfiere manualmente No definido	Lóbulo rotatorio 300-400 rpm	Parámetros definidos Uso de bomba de transferencia debido por el tamaño del lote
Mezclar y añadir metil celulosa USP Velocidad de mezclado Tiempo	No definido No definido	300-370 rpm 10-20 minutos	Parámetros definidos
Mezclar hasta que metil celulosa USP quede bien dispersada Velocidad de mezclado Tiempo	No definido No definido	450-570 rpm 30-60 minutos	Parámetros definidos

TABLA 3. Comparación de equipo y proceso: Fase composición final

Tabla 3.2.P.3.3.1-1: Comparación de equipo y proceso

Etapa de proceso	Proceso 500-kg propuesto	Proceso 500-kg modificado	Cambio
Fase de composición final			
Transferir a la caldera de la fase de composición final la fase de composición primaria seguido de aclarado con agua purificada USP/EP Caldera Velocidad de mezclado Tiempo	No realizado	Caldera de presión/vacío con manguito, de fondo redondo de 1500 l 15 rpm (CMM) con vacío pasivo 12 mm Hg (que corresponde a 12.101.325) 760 kPa 90-100 minutos	Añadido con mezclado con mezcladora de contra movimiento (CMM) debido al tamaño del lote)
En el proceso comprobar el pH y ajustarlo si es necesario Intervalo de pH	5,5-5,7	5,3-5,7	Sin cambios
Añadir agua purificada USP/EP y mezclar mientras se enfría 15 °C o inferior Velocidad de mezclado Tiempo Temperatura	No realizado	15 rpm (CMM) con vacío pasivo 12 mm Hg (que corresponde a 12.101.325) 760 kPa 70-80 minutos 15°C o menos	Etapa de enfriamiento añadida para empezar la hidratación de metil celulosa debido al tamaño del lote

TABLA 4. Comparación de equipo y proceso: Transferencia y retención

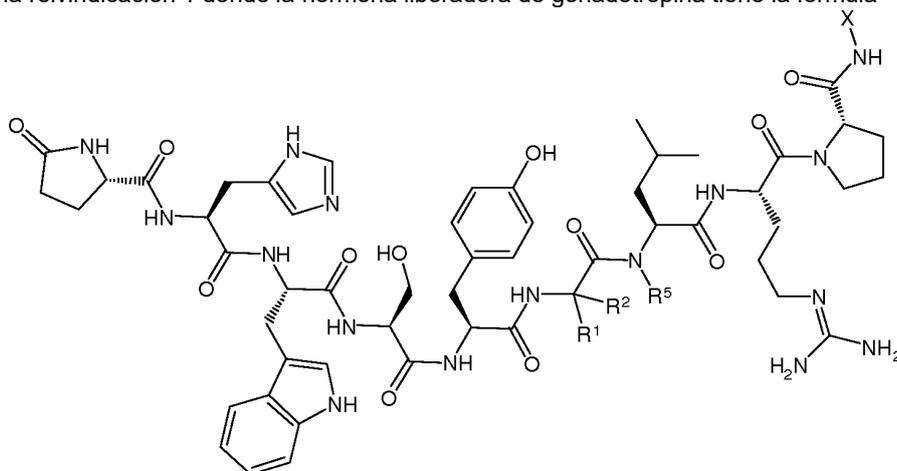
Tabla 3.2.P.3.3.1-1: Comparación de equipo y proceso			
Etapa de proceso	Proceso 500-kg propuesto	Proceso 500-kg modificado	Cambio
Transferencia para retención			
Mezclar y transferir para retención			Parámetros definidos
Velocidad de mezcla	No definida	10 rpm (CMM)	
Bomba de transferencia	Lóbulo rotatorio	Lóbulo rotatorio	
Filtro	Tamiz de malla 60	Tamiz malla 60	
Recipiente de retención	Caldera con maguito de fondo redondo de 700 l	Caldera con manguito de fondo redondo de 700 l	
Colocar el lote en una sala fría (2-3 °C). Almacenar en la sala fría durante el menos 24 horas para extraer muestras			Parámetros definidos
Tiempo	No definido	>24 horas	

REIVINDICACIONES

1. Un método para la fabricación de una composición de gel que contiene hormona liberadora de gonadotropina, comprendiendo el método las etapas de:

- proporcionar una mezcla de composición primaria de un medicamento que comprende la hormona liberadora de gonadotropina en una solución acuosa, un conservante, un estabilizante, un agente de tonicidad, un agente de tampón y un agente gelificante;
- mezclar adicionalmente la mezcla;
- ajustar el pH de la mezcla;
- mezclar adicionalmente la mezcla con enfriamiento a aproximadamente 15°C o menos; y
- retener la mezcla durante al menos 24 horas a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C.

2. El método de la reivindicación 1 donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula



o un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R¹ y R² son independientemente en cada caso hidrógeno o se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente o R¹ y R² y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo; y

X es hidrógeno o X se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida sustituida opcionalmente y HNC(O)NR³R⁴, donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

3. El método de la reivindicación 1 o 2 donde la hormona liberadora de gonadotropina se selecciona del grupo que consiste en compuestos de la fórmula de la reivindicación 2 donde

- R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno;
- R¹ es 1H-1-bencil-imidazol-4-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno;
- R¹ es 2-metilpropilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno;
- R¹ es 2-naftilmetilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno;
- R¹ es t-butoximetilo, R² es hidrógeno, X es etilo; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- R¹ es bencilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- R¹ es t-butoximetilo, R² es hidrógeno, X es HN(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno;
- R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; y R⁵ es hidrógeno;
- R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- R¹ es 1H-indol-3-il-metilo, R² es hidrógeno, X es etilo; R⁵ es metilo; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X es CH₂(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;
- R¹ es 4-aminobutilo, R² es hidrógeno, X es HN(CO)NH₂; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R;

n) R¹ es metilo, R² es metilo, X es HN(CO)NH₂; y R⁵ es hidrógeno; y
 o) R¹ es etilo, R² es hidrógeno, X es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; y la configuración del carbono al que está unido R¹ es R.

- 5 4. El método de la reivindicación 1 o 2 donde la hormona liberadora de gonadotropina es triptorelina.
5. El método de la reivindicación 1 o 4 donde la hormona liberadora de gonadotropina está en forma de acetato.
- 10 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde el conservante se selecciona del grupo que consiste en metil parabeno y propil parabeno.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el estabilizante es L-metionina.
- 15 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el agente de tonicidad es cloruro sódico.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el agente de tampón es citrato sódico-ácido cítrico.
- 20 10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde el agente gelificante es un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en celulosas, dextranos y alginatos, preferentemente la celulosa es metil celulosa, preferentemente, la mezcla comprende de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 4,0 % en peso de metil celulosa, más preferentemente la mezcla comprende aproximadamente 1,2 % en peso de metil celulosa.
- 25 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde la mezcla tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde la hormona de liberación de gonadotropina está en una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % peso/peso de la composición de gel que contiene hormona liberadora de gonadotropina.
- 30 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde el agente gelificante es metil celulosa y la metil celulosa está presente en una cantidad que proporciona una viscosidad de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 400 cP.
- 35 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende el mezclado de la mezcla utilizando mezclado con contra movimiento.
- 40 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende el mezclado de la mezcla con enfriamiento a aproximadamente 15 °C o menos durante un período de aproximadamente 70 minutos a aproximadamente 80 minutos.

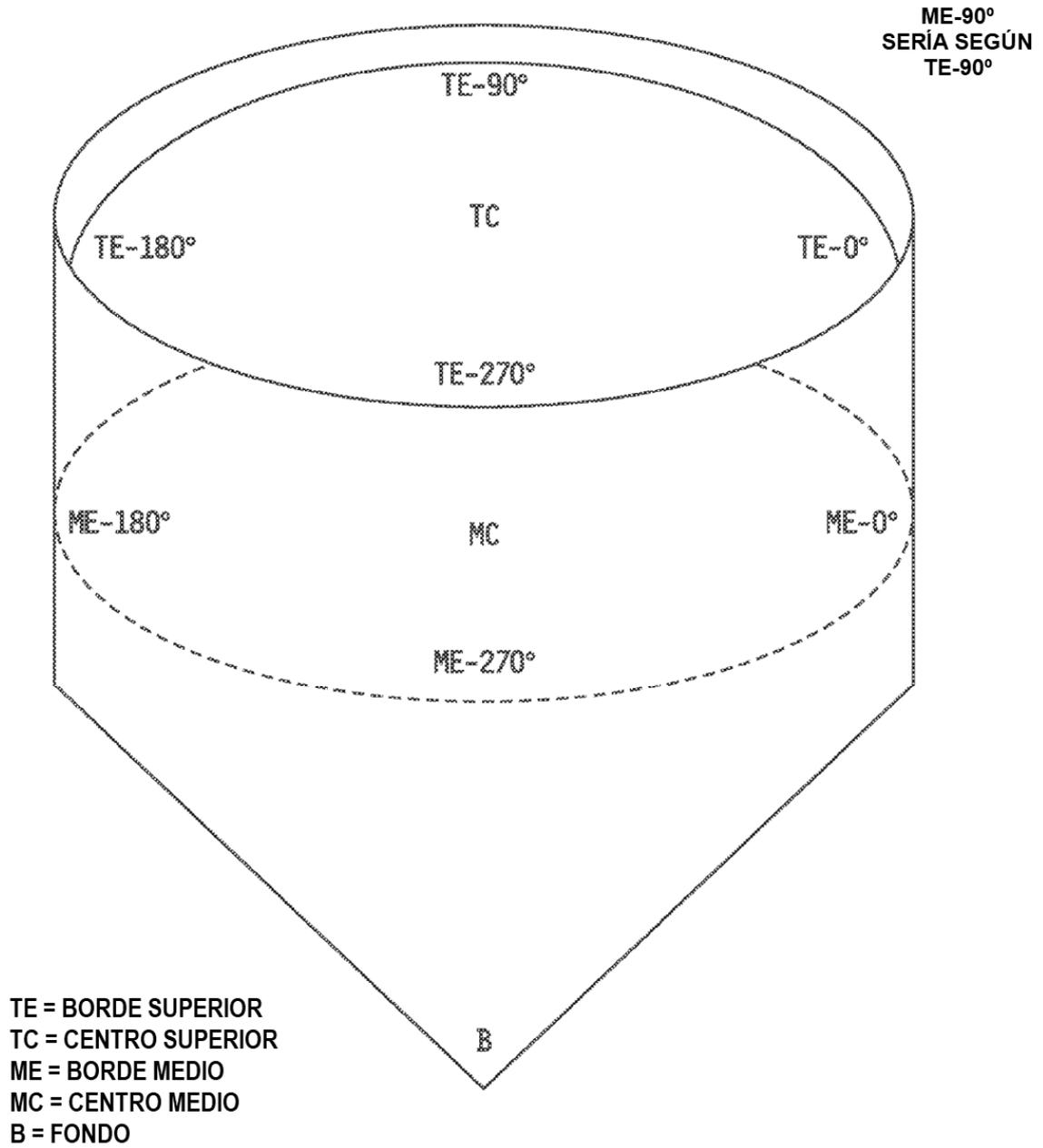


FIG. 1

LOCALIZACIONES DE MUESTREO DE UNIFORMIDAD EN MASA

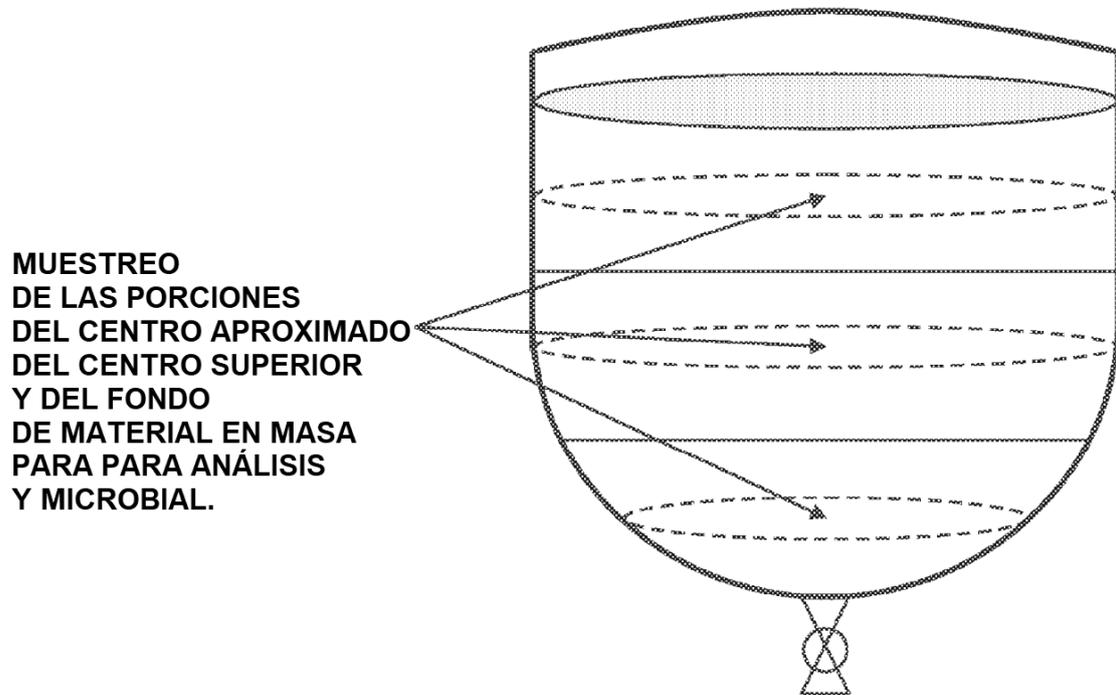


FIG. 2
EJEMPLO DE LOCALIZACIONES DE MUESTREO

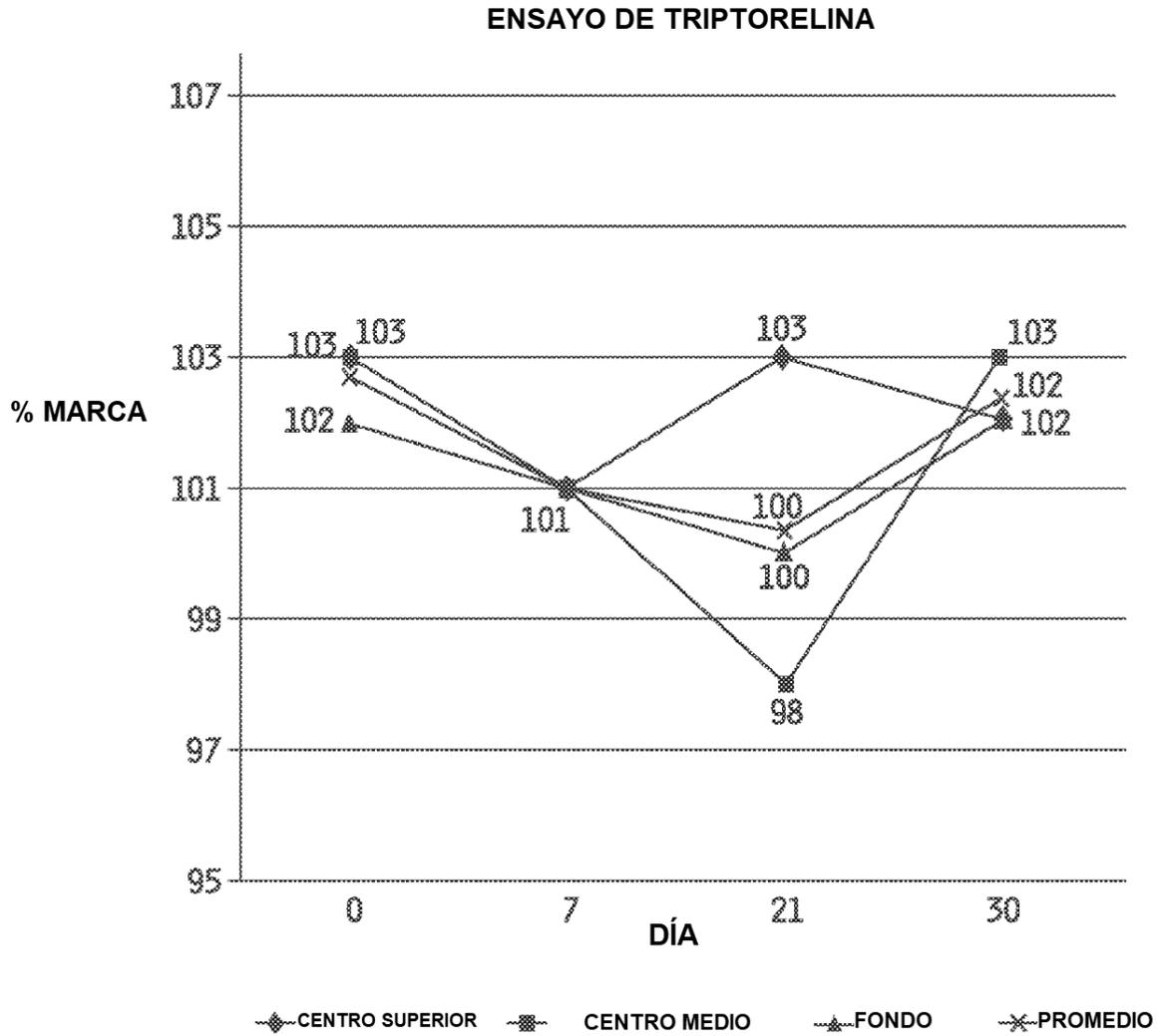


FIG. 3

ENSAYO METILPARABENO

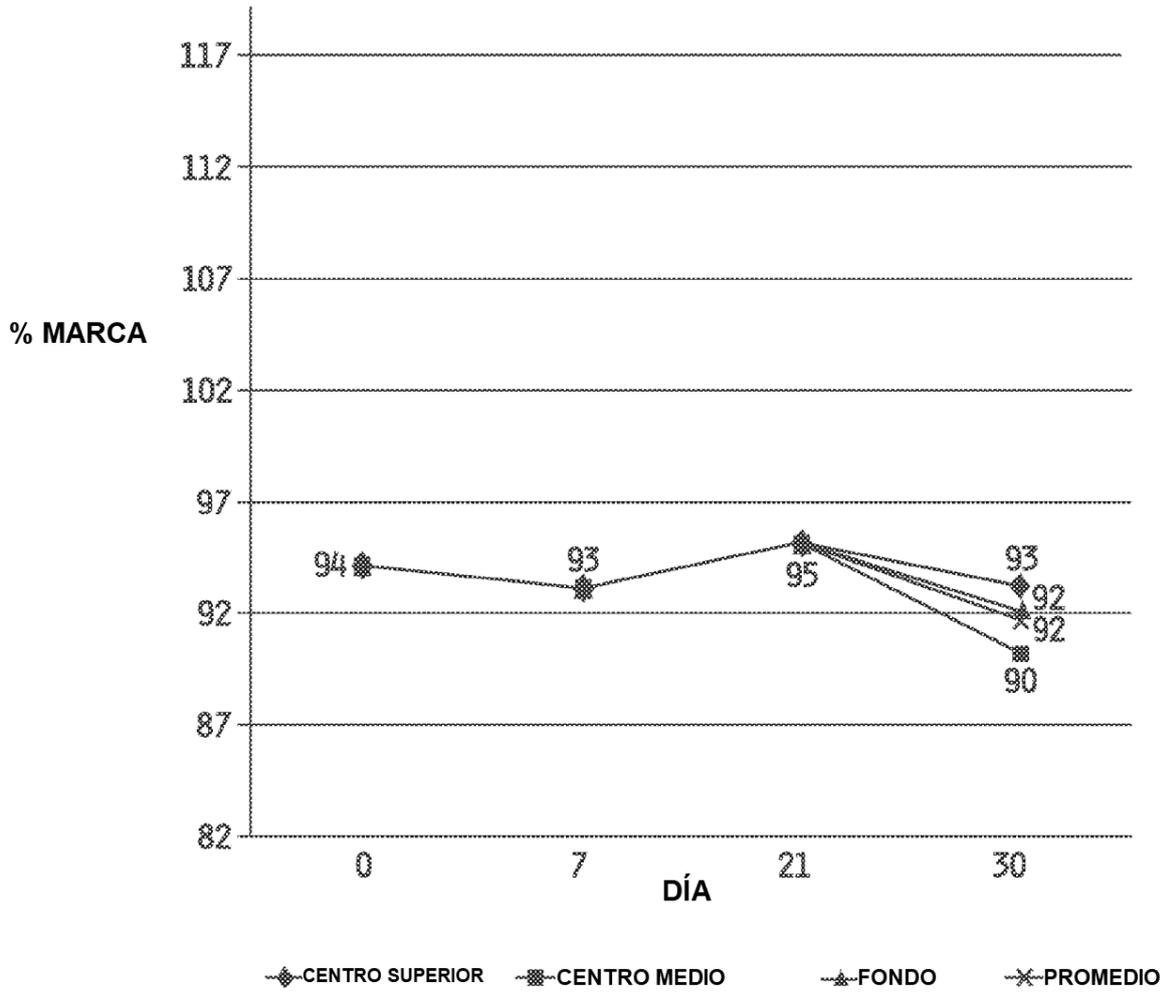


FIG. 4

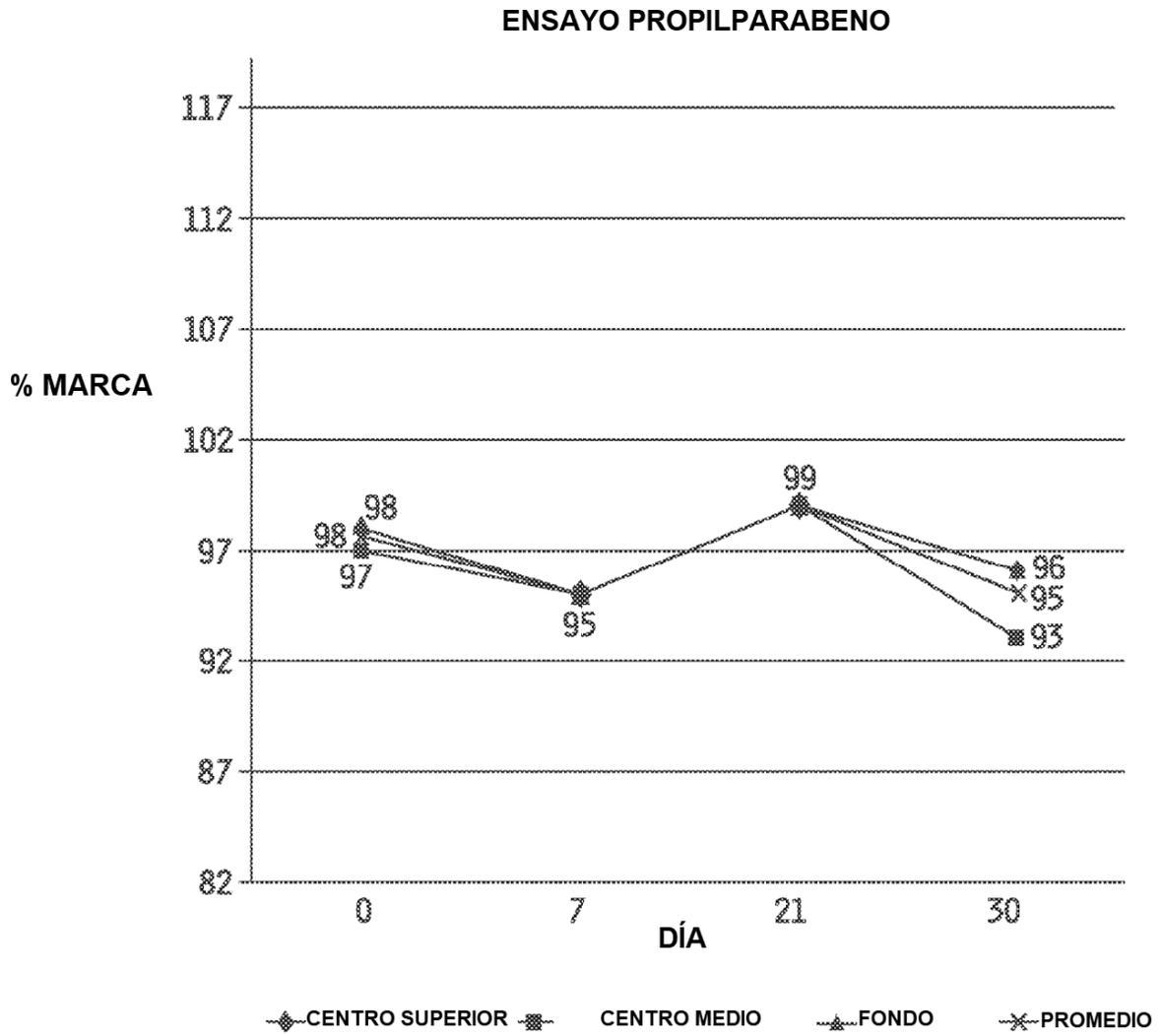


FIG. 5

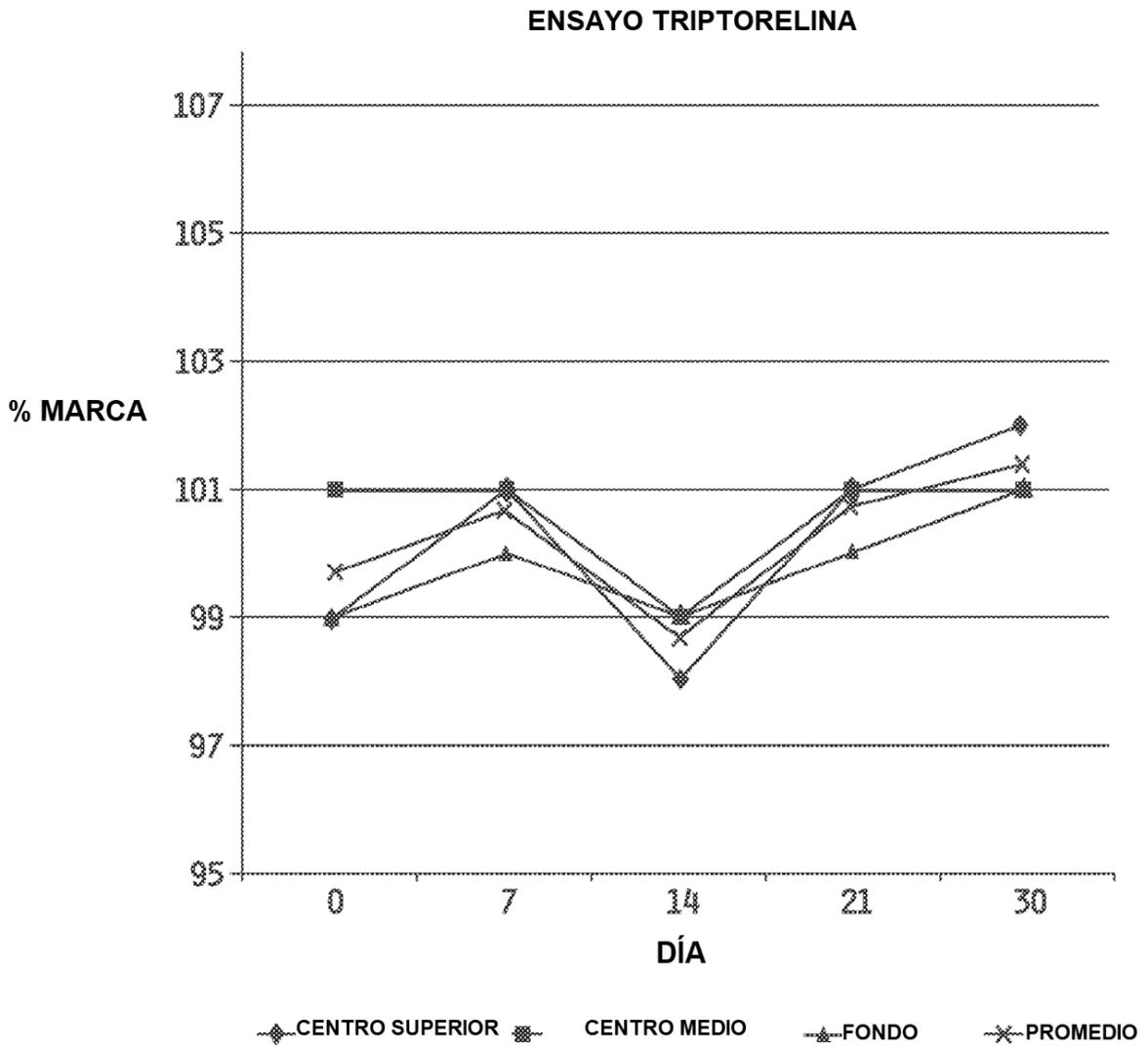


FIG. 6

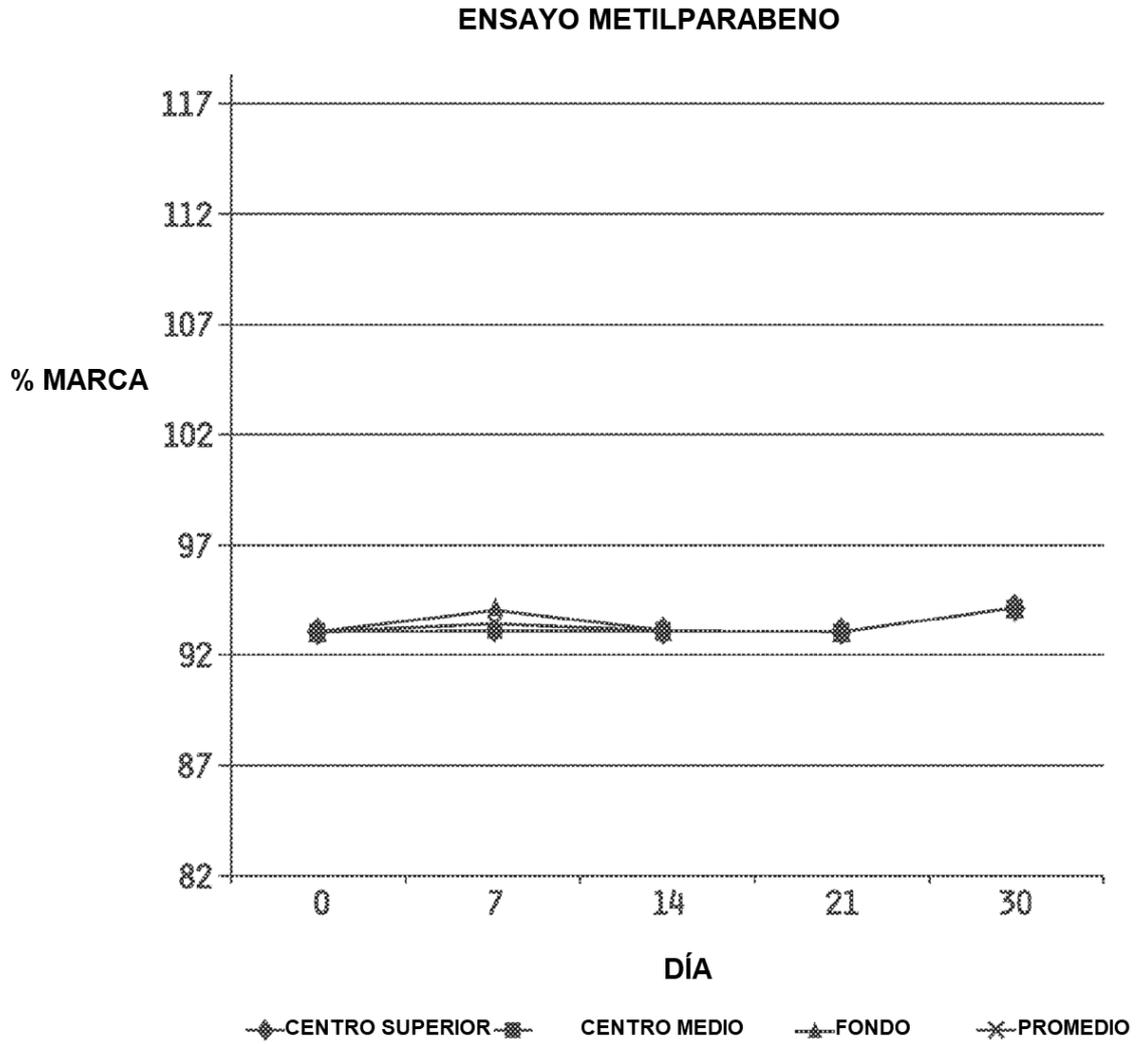


FIG. 7

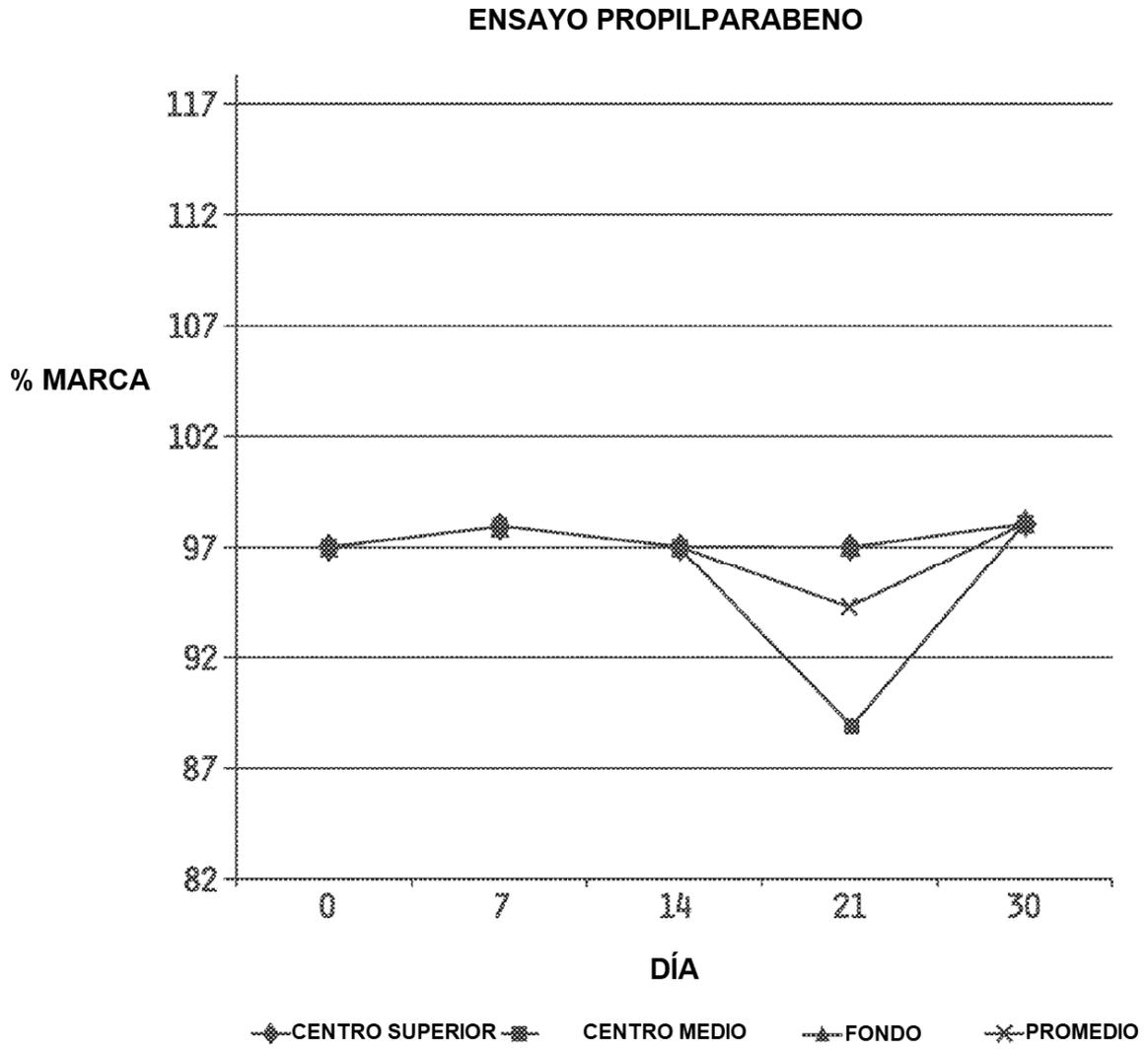


FIG. 8

500 kg COMERCIAL PROPUESTO

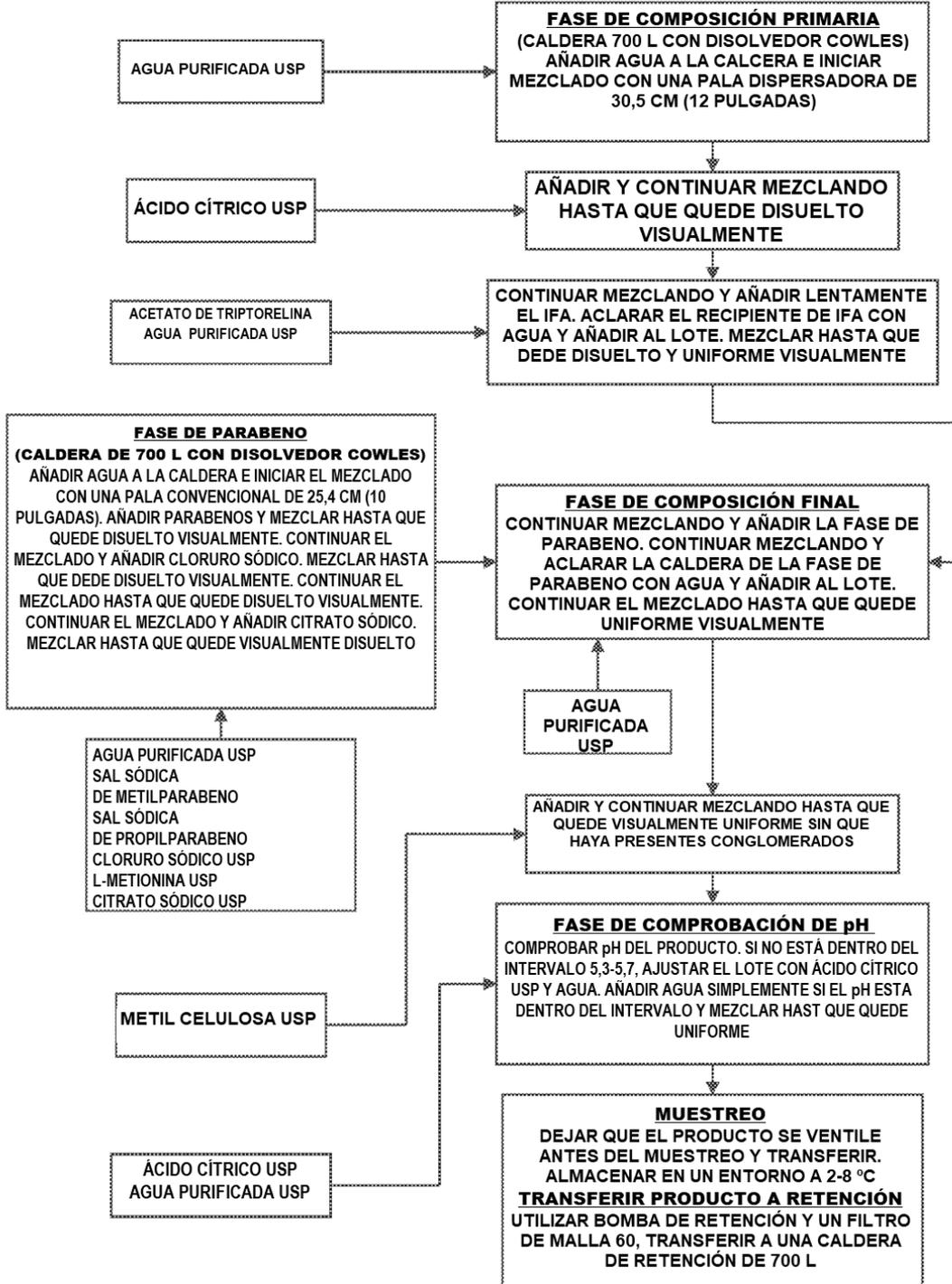


FIG. 9A

500 KG COMERCIAL PROPUESTO

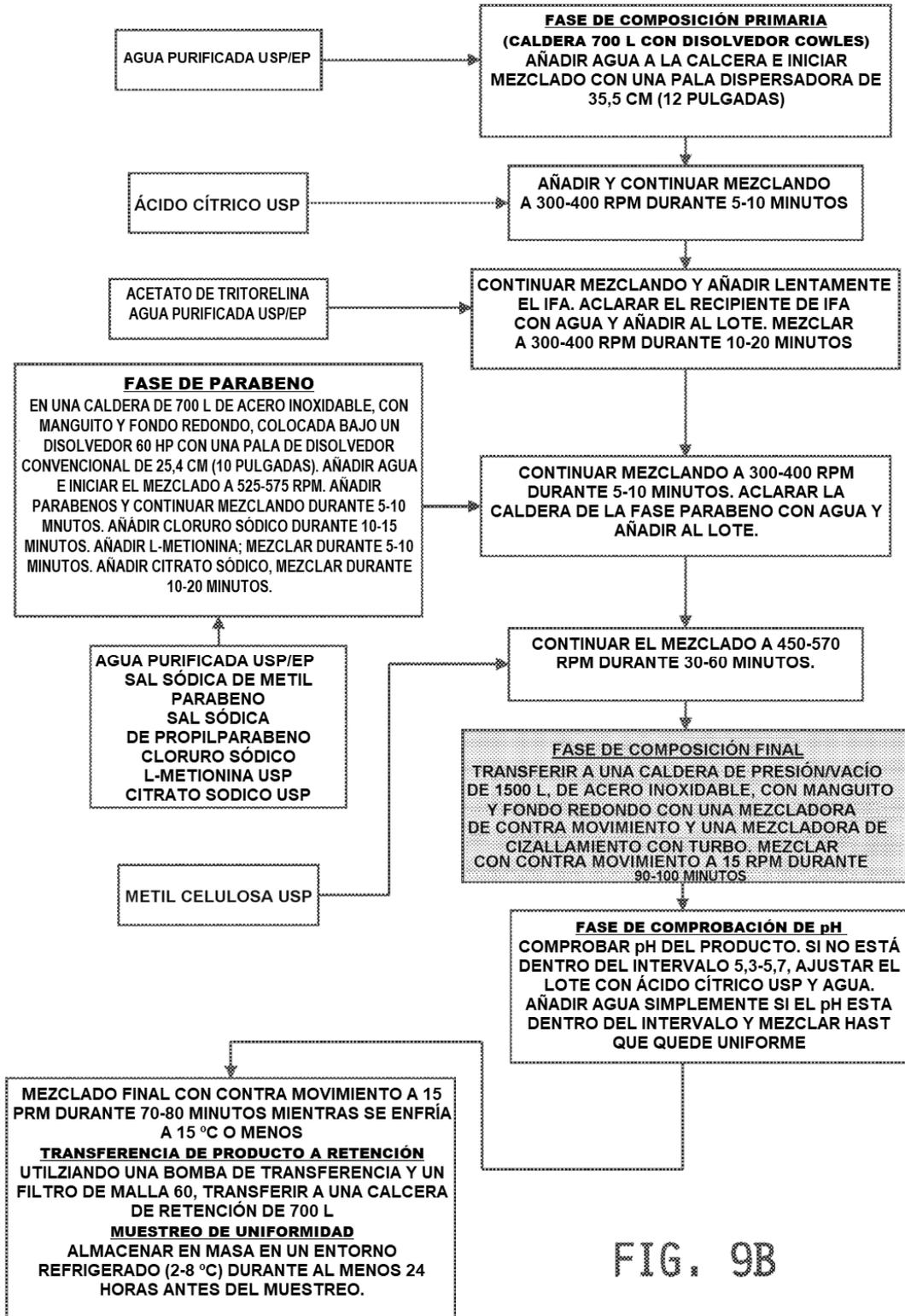


FIG. 9B