

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 363**

51 Int. Cl.:

A61K 47/69 (2007.01)

C08B 37/16 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2014 PCT/EP2014/050328**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108474**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2014 E 14700193 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 2943224**

54 Título: **Complejos de inclusión de voriconazol**

30 Prioridad:

11.01.2013 US 201361751394 P

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

25.08.2020

73 Titular/es:

**XELLIA PHARMACEUTICALS APS (100.0%)
Dalslandsgade 11
2300 Copenhagen S, DK**

72 Inventor/es:

**BEVETEK MOCNIK, ANITA;
JASPRICA, IVONA y
GRUBESIC, SASA**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 780 363 T3

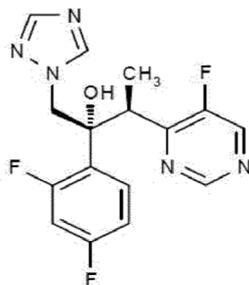
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Complejos de inclusión de voriconazol

5 **Antecedentes**

El voriconazol es un agente antifúngico de triazol con fórmula estructural:

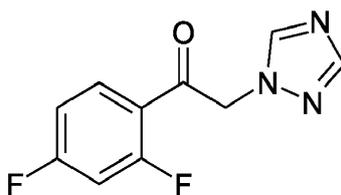


10 El voriconazol se denomina químicamente (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoro-4-pirimidinil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol con una fórmula empírica de $C_{16}H_{14}F_3N_5O$ y un peso molecular de 349.3.

15 El voriconazol contiene una funcionalidad de triazol, y es un diastereómero individual con dos valores de pKa dados a conocer de 4.98 y 12.0. El voriconazol es una base débil; no es higroscópico, y se clasifica como de baja solubilidad (muy poco soluble en agua) y como compuesto de alta permeabilidad (BCS clase II).

20 El voriconazol es un agente antifúngico quiral que pertenece a la clase de antifúngicos triazólicos. El producto farmacéutico de referencia se comercializa en Europa y en los Estados Unidos de América con el nombre comercial Vfend® por Pfizer. El fármaco está indicado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva (*Aspergillus fumigatus*) y la candidiasis esofágica (*Candidia albicans*), así como las infecciones causadas por *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium* spp.

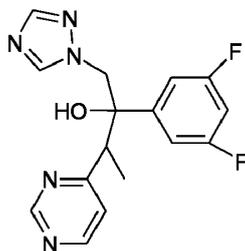
25 La técnica anterior implica que el voriconazol no es una molécula estable -se degrada en agua, es susceptible a la degradación oxidativa, y se descompone en medios ácidos y básicos. La fotodegradación se produce en condiciones severas de estrés lumínico, y se degrada mucho a temperaturas elevadas. Los productos de degradación especificados de voriconazol se identifican como:



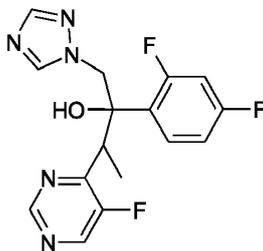
30 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) etanona,



35 4-etil-5-fluoropirimidina,



((2RS,3SR)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol) y enantiómero, y



5 (2RS,3RS)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (enantiómero de voriconazol).

10 El voriconazol es de naturaleza semipolar, esto es, generalmente no se solubiliza por medios convencionales tales como aceites, tensioactivos o codisolventes miscibles con agua. La sustancia farmacológica de voriconazol es un polvo blanco a blanquecino en estado sólido.

15 Para obtener una formulación de voriconazol soluble en agua que sea adecuada para la administración por infusión intravenosa, debe mejorarse la solubilidad del compuesto activo. La 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina se ha usado para ese fin, y la base para su uso es la capacidad de la 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina para interactuar con voriconazol poco soluble en agua, dando como resultado un aumento en su solubilidad aparente en agua. El mecanismo para esta solubilización se basa en la capacidad de la 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina para formar complejos de inclusión dinámica no covalentes en una disolución, en la que las moléculas huésped y hospedante están en equilibrio dinámico con el complejo.

20 La patente US nº 6.632.803 proporciona una formulación farmacéutica que comprende voriconazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sulfobutil éter β-ciclodextrina.

25 El documento EP 2 018 866 describe un procedimiento para mejorar la solubilidad de voriconazol en disoluciones acuosas que comprenden voriconazol y una beta-ciclodextrina. En el documento EP 2 018 866, se ha usado un HPβCD comercializada con el nombre comercial Cavasol W7 HP Pharma de Wacker Chemie. En la hoja de datos de Cavasol W7 HP Pharma de Wacker Chemie del 4 de octubre de 2005, versión 4, se muestra que la MS de la HPβCD usada en el documento EP2018866 es 0.59-0.73.

30 El documento WO 2012/171561 describe un procedimiento para mejorar la estabilidad de voriconazol en composiciones farmacéuticas que comprenden voriconazol y una beta-ciclodextrina, en el que dicha composición comprende una cantidad estabilizante de lactosa.

35 Buchanan, C M et al., CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 337, nº 6, 15 de marzo de 2002 (2002-03-15), páginas 493-507, describen la síntesis de hidroxibutenilciclomaltooligosacáridos (ciclodextrinas) y la capacidad de estos éteres de ciclodextrina para formar complejos huésped-hospedante con moléculas huésped.

40 En CELLULOSE, vol. 14, nº 1, 26 de julio de 2006 (2006-07-26), páginas 35-47, Buchanan et al. describen el aumento de la solubilidad y la disolución de voricaonzol mediante el uso de hidroxibutenil-β-ciclodextrina en lugar de, por ejemplo, hidroxipropil-β-ciclodextrina.

45 "2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin ProductInformation" nº de cat. de SIGMA H-107, 20 de octubre de 2006 (2006-10-20), URL: <http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Datasheet/2/h107dat.pdf> describe las propiedades del producto de Cavasol W7 HP Pharma usado por Buchanan et al., 2006 (*supra*).

El documento WO 2011/020605 se refiere a un método para producir un coevaporado que comprende voriconazol, ciclodextrina y opcionalmente un disolvente orgánico.

50 El documento EP 2 409 699 se refiere a una composición de voriconazol que comprende 2,4-difluoro-1H-1-il-1,2,4-triazolacetofenona en una cantidad especificada. Asimismo describe que se debe añadir glicina a la formulación para que sea estable.

El documento CN 1 788 725 describe un polvo de liofilización de voriconazol para inyección, y su procedimiento de preparación.

55 El documento WO 2011/079969 se refiere a voriconazol, procedimientos de preparación de voriconazol, y composiciones farmacéuticas y usos terapéuticos de las mismas. En particular, la presente invención asimismo se

refiere a voriconazol preparado a partir de voriconazol que presenta una forma sustancialmente indefinida y/o hábito cristalino. La invención se refiere además a voriconazol que presenta un factor de esfericidad modificado y/o un área superficial específica y/o diámetro de Sauter comparado con voriconazol conocido de la técnica anterior.

5 Pharmaceutical formulation containing voriconazole”, IP.COM JOURNAL, 16 de julio de 2008 (2008-07-16), XP013125809, ISSN: 1533-0001, URL:<http://ip.com/IPCOM/000172823> describe una composición farmacéutica que comprende voriconazol y HP β CD del tipo Cavitron W7 HP5 y Cavitron W7 HP7.

10 El documento US 2012/065255 se refiere a una composición farmacéutica que comprende cabazitaxel y un solubilizante, estando dicha formulación sustancialmente libre de polisorbatos y aceite de ricino polietoxilado.

El documento CN 102 058 519 describe un supositorio de liberación lenta de voriconazol y un método de preparación del mismo.

15 El documento CN 101 849 905 describe colirios de voriconazol.

La formulación liofilizada de Voriconazol comercializada (Vfend®) contiene 200 mg de voriconazol, y está destinada a la reconstitución con agua para inyección para obtener una disolución que contiene 10 mg/ml de voriconazol y 160 mg/ml de sulfobutil-éter beta-ciclodextrina. La disolución resultante se diluye adicionalmente antes de la administración como una infusión intravenosa.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona nuevas formulaciones de voriconazol que comprenden 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrinas. La invención se basa, entre otros, en el descubrimiento de que las formulaciones que comprenden voriconazol se estabilizan cuando se formulan usando 2-hidroxi- β -propil-ciclodextrina dentro de un cierto intervalo de sustitución molar.

30 De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, se proporciona así una formulación farmacéutica estabilizada que comprende voriconazol y una β -ciclodextrina sustituida caracterizada por una sustitución molar de la β -ciclodextrina con grupos hidroxipropilo de más de 0.8, en la que la sustitución molar es el número medio de sustituyentes hidroxipropílicos unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina, y siempre que la formulación no comprenda lactosa.

35 Según otra forma de realización, la formulación farmacéutica de la presente invención comprende β -ciclodextrinas sustituidas, en las que el sustituyente en la β -ciclodextrina es un grupo 2-hidroxiopropilo.

40 En una forma de realización de la presente invención, la sustitución molar de la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina es 0.8-1.1, preferentemente 0.8-1.0. Según aún otra forma de realización, la sustitución molar de la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina es 0.9.

45 Según otra forma de realización de la presente invención, dicha formulación farmacéutica estabilizada presenta un pH en el intervalo de aproximadamente 4-7.

Según una forma de realización adicional, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además un agente de ajuste del pH.

50 Según otra forma de realización, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además un agente acidulante.

Según una forma de realización adicional, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además ácidos carboxílicos orgánicos.

55 Según una forma de realización adicional, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además amortiguadores de citrato, acetato, tartrato y/o succinato.

60 Según otra forma de realización, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además ácidos cítrico, acético, tartárico y/o succínico.

Según aún otro aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica según la invención mencionada anteriormente se liofiliza adicionalmente.

65 La presente formulación farmacéutica puede comprender aproximadamente 4-10% p/p de voriconazol en estado sólido, tal como aproximadamente 6% p/p de voriconazol en estado sólido.

Además, la presente formulación farmacéutica puede comprender aproximadamente 90-96% p/p de β -ciclodextrina en estado sólido, tal como, por ejemplo aproximadamente 94% p/p de β -ciclodextrina en estado sólido.

5 Según aún otro aspecto de la presente invención, la formulación comprende voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en una relación molar de hasta 1:5.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, la formulación comprende voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en una relación molar de 1:2 a 1:5

10 Según la forma de realización más preferida de la presente invención, la formulación comprende voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en una relación molar de 1:3.6

15 Según una forma de realización preferida de la presente invención, la formulación en estado sólido comprende voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en una relación en peso de 1:22 a 1:10.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, la formulación en estado sólido comprende voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en una relación en peso de 1:18 a 1:14.

20 Según una forma de realización preferida de la presente invención, la formulación en estado sólido comprende voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en una relación en peso de 1:16.

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación reconstituida que consiste en una disolución que comprende una formulación farmacéutica estabilizada de acuerdo con la presente invención que se disuelve en un diluyente adecuado para inyección o infusión intravenosa.

La formulación reconstituida según la presente invención puede comprender 1-20 mg/ml de voriconazol.

30 La formulación reconstituida según la presente invención puede comprender 50-300 mg/ml de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina.

Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica estabilizada, que consiste en:

35 i. voriconazol;

40 ii. una β -ciclodextrina sustituida caracterizada por una sustitución molar de la β -ciclodextrina con grupos 2-hidroxiopropilo de más de 0.8, en la que la sustitución molar es el número medio de sustituyentes hidroxipropílicos unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina;

45 iii. opcionalmente agentes de ajuste de pH; y

iv. opcionalmente diluyentes o disolventes farmacéuticamente aceptables, y siempre que la formulación no comprenda lactosa.

El pH de dicha formulación está preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 4-7.

50 En el contexto de la presente memoria asimismo se ha descubierto que se logra un efecto estabilizador al mantener el pH dentro de un cierto intervalo al formular la formulación de voriconazol que comprende β -ciclodextrina sustituida. De este modo, según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un producto farmacéutico estabilizado que comprende voriconazol y una β -ciclodextrina sustituida, en el que las composiciones presentan un pH de 4-7 cuando se disuelven en un diluyente adecuado.

55 Según una forma de realización adicional de este aspecto, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además un agente de ajuste del pH.

Según todavía otra forma de realización, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además un agente acidulante.

60 Según aún otra forma de realización, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además ácidos carboxílicos orgánicos.

Según aún otra forma de realización, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además amortiguadores de citrato, acetato, tartrato y/o succinato.

65

Según aún otra forma de realización, la formulación farmacéutica según la presente invención comprende además ácidos cítrico, acético, tartárico y/o succínico.

5 Debe apreciarse que dicha formulación, sobre la base de los hallazgos del efecto estabilizador del pH, puede liofilizarse y reconstituirse adicionalmente de manera similar a las otras formas de realización de la presente invención.

Las presentes solicitudes proporcionan además un método para estabilizar una composición que comprende voriconazol, en el que el método comprende las etapas de:

- 10
- a. proporcionar una disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina que presenta una sustitución molar de la β -ciclodextrina con grupos hidroxipropilo de más de 0.8, en la que la sustitución molar es el número medio de sustituyentes hidroxipropílicos unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina;
 - 15 b. añadir voriconazol;
 - c. opcionalmente ajustar el pH; y
 - 20 d. opcionalmente liofilizar la composición estabilizada obtenida, y en el que la composición preparada no comprende lactosa.

Finalmente, la presente solicitud proporciona el uso de una β -ciclodextrina sustituida que presenta una sustitución molar de la β -ciclodextrina con grupos hidroxipropilo de más de 0.8 como agente para la estabilización de una composición que comprende voriconazol, en la que la sustitución molar es el número medio de sustituyentes hidroxipropílicos unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina.

Descripción detallada de la invención

30 El voriconazol solo es apenas soluble en agua. Sin estar limitados por la teoría, se cree que la β -ciclodextrina sustituida con 2-hidroxiopropilo puede formar un complejo de inclusión con voriconazol y, de este modo, aumentar su solubilidad acuosa. Además, tales complejos de voriconazol son más estables en medios acuosos que el propio voriconazol.

35 Además, los datos de la bibliografía implican que voriconazol es inestable en medios alcalinos, en los que se degrada rápidamente, especialmente cuando se expone a temperaturas elevadas. Los datos disponibles asimismo implican que el pH de los medios puede tener un impacto sobre la estabilidad de las formulaciones de voriconazol.

40 Las ciclodextrinas son un grupo de productos naturales estructuralmente relacionados formados por la digestión bacteriana de la celulosa. Estos oligosacáridos cíclicos consisten en unidades de α -D-glucopiranososa enlazada mediante (α -1,4) y contienen una cavidad central algo lipofílica y una superficie externa hidrófila. Debido a la conformación de silla de las unidades de glucopiranososa, las ciclodextrinas presentan forma de cono truncado en lugar de cilindros perfectos. Las funciones hidroxilo están orientadas hacia el exterior del cono, con los grupos hidroxilo primarios de los restos de azúcar en el borde estrecho del cono y los grupos hidroxilo secundarios en el borde más ancho. La cavidad central está revestida de los carbonos esqueléticos y los oxígenos etéreos de los restos de glucosa, lo que le da un carácter lipófilo. Se ha estimado que la polaridad de la cavidad es similar a la de una disolución etanólica acuosa. La α -, β - y γ -ciclodextrina natural consiste en seis, siete y ocho unidades de glucopiranososa, respectivamente. Los derivados de ciclodextrina de interés farmacéutico incluyen los derivados de hidroxipropilo de β - y γ -ciclodextrina, la β -ciclodextrina metilada al azar, la sulfobutiléter- β -ciclodextrina, y las denominadas ciclodextrinas ramificadas, tales como la glucosil- β -ciclodextrina.

50 En disoluciones acuosas, las ciclodextrinas son capaces de formar complejos de inclusión con muchos fármacos al absorber una molécula de fármaco, o más frecuentemente, un resto lipófilo de la molécula, en la cavidad central. No se forman ni se rompen enlaces covalentes durante la formación del complejo, y las moléculas de fármaco en el complejo están en equilibrio rápido con moléculas libres en la disolución. Las fuerzas impulsoras para la formación del complejo incluyen la liberación de moléculas de agua ricas en entalpía desde la cavidad, interacciones electrostáticas, interacciones de van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno, y liberación de tensión conformacional e interacciones de transferencia de carga.

60 En la industria farmacéutica, las ciclodextrinas se han usado principalmente como agentes complejantes para aumentar la solubilidad acuosa de fármacos poco solubles, y para aumentar su biodisponibilidad y estabilidad.

Aunque los CD naturales y sus complejos son hidrófilos, su solubilidad acuosa puede ser bastante limitada, especialmente en el caso de β CD. Se cree que esto se debe a la unión relativamente fuerte de las moléculas de CD en el estado cristalino (es decir, energía de red cristalina relativamente alta). La sustitución aleatoria de grupos hidroxilo, incluso por restos hidrófobos tales como funciones metoxi, dará como resultado mejoras drásticas en su

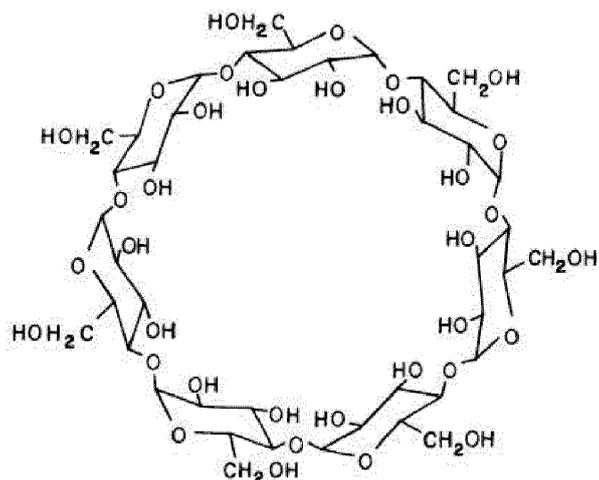
solubilidad. Además, algunos derivados, tales como 2-hidroxiopropilo (HP β CD y HP γ CD) y el sulfobutiléter (SBE β CD), poseen perfiles toxicológicos mejorados en comparación con sus CD originales.

5 El grado de sustitución de ciclodextrina (DS) se define como el número medio de grupos hidroxilo sustituidos por unidad de glucopiranososa del anillo de CD. Dado que el número de hidroxilos reactivos por mol de unidad de glucopiranososa es 3, el número máximo de sustituyentes posibles para las α -, β - y γ -CDs es 18, 21, y 24, respectivamente.

10 Otro término usado para describir la sustitución de ciclodextrina es la sustitución molar (MS). Esta expresión, como se usa en la presente memoria, describe el número medio de moles del agente sustituyente, por ejemplo hidroxipropilo, por mol de glucopiranososa. Por ejemplo, cuando una hidroxipropil- β -ciclodextrina presenta DS = 14, la MS es 14/7 o 2. De este modo, la "sustitución molar de la β -ciclodextrina con grupos hidroxipropilo", tal como se usa en la presente memoria, significa el número medio de sustituyentes hidroxipropílicos unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina.

15 Formulación farmacéutica, tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier formulación destinada al tratamiento terapéutico o profiláctico. Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención pueden estar en estado sólido o líquido.

20 β -ciclodextrina, tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier ciclodextrina que comprende 7 unidades de α -D-glucopiranososa enlazada mediante (α -1,4), por ejemplo

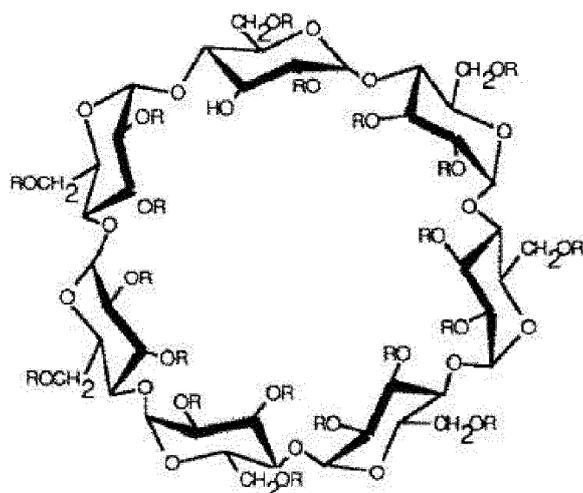


25 Hidroxipropil- β -ciclodextrina, tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier monómero de β -ciclodextrina que comprende por lo menos un sustituyente hidroxipropílico unido a un grupo hidroxilo en la ciclodextrina. La hidroxipropil- β -ciclodextrina se abrevia como HP β CD.

30 El sustituyente hidroxipropílico, tal como se usa en la presente memoria, está destinado a comprender varios sustituyentes diferentes, incluyendo:

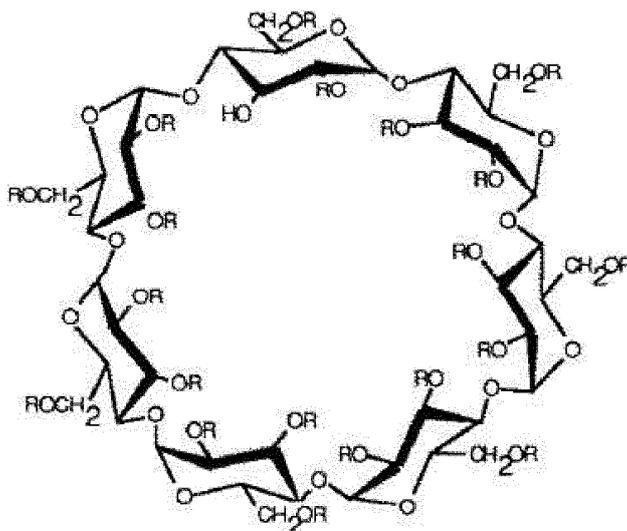
- 35
- CH₂-CH₂-CH₂OH
 - CH₂-CHOH-CH₃
 - CHOH-CH₂-CH₃
 - CHOH-CHOH-CH₃
 - CHOH-CH₂-CH₂OH
 - CH₂-CHOH-CH₂OH
 - CHOH-CHOH-CH₂OH

40 Un ejemplo de una hidroxipropil- β -ciclodextrina podría representarse:



en la que $R = -CH_2-CH_2-CH_2OH$

- 5 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier mon6mero de β -ciclodextrina que comprende por lo menos un sustituyente 2-hidroxiprop6lico unido a un grupo hidroxilo en la β -ciclodextrina. La 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina se abrevia como 2-HP β CD. Un ejemplo de una 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina podr6a representarse como en la siguiente figura:



10

en la que $R = -CH_2-CHOH-CH_3-$

15

Cada vez que se menciona el pH con respecto a una formulaci6n seg6n la presente invenci6n, por ejemplo con respecto a la formulaci6n que presenta un pH dentro de un intervalo especificado, debe entenderse que la formulaci6n est6 en forma l6quida si no se indica lo contrario.

20

"pH de 3-8" incluye pH 8.0, pH 7.5, 7.0, pH 6.5, pH 3.0. Se incluye adem6s cualquier pH entre cualquiera de 6stos; por ejemplo pH 5.23, pH 3.35, pH 7.39, etc.

25

"Agua para inyecci6n", tal como se usa en la presente memoria, es agua sustancialmente pura y est6ril, por ejemplo agua purificada por destilaci6n o un procedimiento de purificaci6n que es equivalente o superior a la destilaci6n en la eliminaci6n de productos qu6micos y microorganismos. "Agua ultrapura" es agua con conductividad por debajo de 0.055 μS y pH en el intervalo de 5.0 a 7.0, y se usa en los siguientes ejemplos como un sustituto de "agua para inyecci6n".

“Efecto estabilizador”, tal como se usa en la presente memoria, es una reducción del nivel de impurezas en formulaciones sólidas o líquidas formuladas según los parámetros descritos en las reivindicaciones, en comparación con las formulaciones que no se fabrican dentro de los mismos parámetros.

- 5 Las “formulaciones farmacéuticas estabilizadas” son formulaciones en las que el voriconazol se degrada en menor medida cuando las formulaciones se exponen a ensayos de estabilidad a temperatura elevada en comparación con las formulaciones no estabilizadas en las que la descomposición de voriconazol es mayor en las mismas condiciones de ensayos de estabilidad.

10 **Ejemplos**

Las formulaciones de voriconazol se prepararon de la siguiente manera: en primer lugar, se disolvió 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina en el vehículo apropiado en una concentración de 160 mg/ml, y luego se añadió voriconazol a la disolución en una concentración de 10 mg/ml. Después de la preparación, las formulaciones líquidas se llenaron en viales, y posteriormente se liofilizaron.

Las siguientes hidroxipropil beta ciclodextrinas se usaron para la preparación de formulaciones de voriconazol:

- 20 1. 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina con sustitución molar = 0.65
 2. 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina con sustitución molar = 0.63
 3. 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina con sustitución molar = 0.87

25 Todas las formulaciones se analizaron inmediatamente después de la liofilización y luego se sometieron a ensayos de estabilidad a temperatura elevada (40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR). Los análisis de las formulaciones se realizaron en puntos de tiempo definidos, y durante el almacenamiento los viales del producto acabado se mantuvieron en posición invertida.

30 Excepto el pH, el contenido de impurezas se analizó en cada punto de tiempo especificado usando métodos de HPLC validados.

Los resultados del estudio y las conclusiones se presentan en el texto y las tablas siguientes.

Ejemplo 1

35 La composición se preparó según el procedimiento descrito anteriormente, y como vehículo, se usó agua ultrapura. La estabilidad del producto acabado se ensayó a 40°C / 75% HR en posición invertida (tomada como el peor de los casos) durante 1 mes. Los resultados se muestran en la tabla 1.

40 Tabla 1. Perfil de impurezas y valores de pH respectivos de formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina preparada usando 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina de sustitución molar igual a 0.65 (se usó agua ultrapura como disolvente).

Formulación:	Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2HPβCD = 0.65) en agua ultrapura		
Condición de almacenamiento:	INICIO	2 semanas 40°C/75% HR IP	1 mes 40°C/75% HR IP
ENSAYOS			
pH	8.9	8.6	8.6
Sustancias relacionadas (%)			
1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona	0.08	1.2	1.8
4-etil-5-fluoropirimidina	0.07	1.2	1.9
((2RS,3SR)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
(2RS,3RS)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol	<LOQ	0.30	0.45
Impurezas totales	0.20	2.6	4.2

Impurezas totales = suma de impurezas especificadas y no especificadas

45 A partir de los resultados presentados anteriormente, se puede apreciar que el nivel encontrado de impurezas después de dos semanas de almacenamiento a 40°C/75% HR fue bastante alto. Los valores de pH obtenidos,

medidos en todas las muestras, estaban en el intervalo de 8.6 a 8.9, lo que implica que el pH de la formulación superior a 8 desestabiliza el compuesto activo.

Ejemplo 2

5

Las composiciones se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente, y como vehículo se usaron diferentes amortiguadores. La estabilidad de los productos acabados se ensayó a 40°C/75% HR en posición invertida (tomada como el peor de los casos) durante 1 mes. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Perfiles de impurezas y valores de pH respectivos de formulaciones de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina preparadas usando 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina de sustitución molar igual a 0.65 disueltas en diferentes amortiguadores con un valor de pH ajustado en el intervalo de 3.8 a 7.2, sujetas a ensayos de estabilidad a temperatura elevada.

Formulación:	Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.65) en amortiguador de citrato con pH ajustado a 7.2		Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.65) en amortiguador de citrato con pH ajustado a 5.5		Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.65) en amortiguador de citrato con pH ajustado a 3.8		Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.65) en amortiguador de succinato con pH ajustado a 4.0		Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.65) en amortiguador de tartrato con pH ajustado a 4.8	
	INICIO	2 semanas *	INICIO	2 semanas *	INICIO	2 semanas *	INICIO	2 semanas *	INICIO	2 semanas *
Condición de almacenamiento: ENSAYOS										
pH	7.4	7.3	5.7	5.7	4.1	4.1	4.3	4.3	5.0	5.0
Sustancias relacionadas										
1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona	0.06	1.8	<LOQ	0.19	0.43	0.20	<LOQ	0.17	<LOQ	0.37
4-etil-5-fluoropirimidina	0.06	1.9	<LOQ	0.19	0.40	0.21	<LOQ	0.18	<LOQ	0.35
((2RS,3SR)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05
(2RS,3RS)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol	<LOQ	0.49	<LOQ	0.05	0.11	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.09
Impurezas totales	0.17	4.2	0.05	0.47	0.98	0.45	<LOQ	0.40	<LOQ	0.91

Impurezas totales = suma de impurezas especificadas y no especificadas

A partir de los resultados obtenidos, se pudo concluir que el nivel encontrado de impurezas en formulaciones con pH ajustado en el intervalo de 3.8 a 5.5 es aproximadamente cuatro veces menor que en la formulación de voriconazol que se preparó usando 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina de sustitución molar igual a 0.5 disuelta solamente en agua ultrapura (para comparación, ver la tabla 1). La formulación preparada con amortiguador de citrato y pH ajustado a 7.2 mostró una degradación significativa del compuesto activo cuando se expuso a temperatura elevada, lo que implica que la formulación se desestabiliza en medios ligeramente alcalinos

Ejemplo 3

Las composiciones se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente, y como vehículo se usó agua ultrapura. La estabilidad de los productos acabados se ensayó a 40°C/75% HR en posición invertida (tomada como el peor de los casos) durante 2 semanas. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Perfiles de impurezas y valores de pH respectivos de formulaciones de voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina preparadas usando 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina de sustitución molar igual a 0.87 o 0.63 disueltas en agua ultrapura y sometidas a ensayos de estabilidad a temperatura elevada.

Formulación:	Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (MS de 2HP β CD = 0.87) en agua ultrapura		Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (MS de 2HP β CD = 0.63) en agua ultrapura		
	Condición de almacenamiento:	INICIO	2 semanas 40°C/75% HR IP	INICIO	2 semanas 40°C/75% HR IP
ENSAYOS					
pH	6.9	7.2	7.1	7.3	
Sustancias relacionadas (%)					
1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona	<LOQ	0.22	<LOQ	0.43	
4-etil-5-fluoropirimidina	<LOQ	0.20	<LOQ	0.39	
((2RS,3SR)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
(2RS,3RS)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol	<LOQ	0.05	<LOQ	0.11	
Impurezas totales	<LOQ	0.47	<LOQ	0.93	

Impurezas totales = suma de impurezas especificadas y no especificadas

Los resultados obtenidos implican que la formulación con 2-HP β CD con mayor MS es más estable que la formulación con menor MS, ya que el nivel de impurezas es dos veces mayor en la formulación que contiene 2-HP β CD con menor sustitución molar.

Ejemplo 4

La composición se preparó según el procedimiento descrito anteriormente, y como vehículo se usó agua ultrapura. La estabilidad del producto acabado se ensayó a 40°C/75% HR en posición invertida (tomada como el peor de los casos) durante 3 meses. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Perfiles de impurezas y valores de pH respectivos de formulaciones de voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina preparadas usando 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina de sustitución molar igual a 0.87 disueltas en agua ultrapura y sometidas a ensayos de estabilidad a temperatura elevada.

Formulación:	Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (MS de 2HP β CD = 0.87) en agua ultrapura			
	Condición de almacenamiento:	INICIO	1 M 40°C/75% HR IP	3 M 40°C/75% HR IP
ENSAYOS				
pH	6.5	6.4	6.4	
Sustancias relacionadas (%)				

1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona	<LOD	0.35	0.91
4-etil-5-fluoropirimidina	<LOD	0.36	0.65
((2RS,3SR)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol)	<LOD	<LOQ	<LOQ
(2RS,3RS)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol	<LOQ	0.10	0.15
Impurezas totales	0.05	0.87	1.8

Impurezas totales = suma de impurezas especificadas y no especificadas

Ejemplo 5

- 5 Las composiciones se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente, y como vehículo se usaron diferentes amortiguadores. La estabilidad de los productos acabados se ensayó a 40°C/75% HR en posición invertida (tomada en el peor de los casos) durante 3 meses. Los resultados se muestran en la tabla 5.

10 Tabla 5. Perfiles de impurezas y valores de pH respectivos de formulaciones de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina preparadas usando 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina de sustitución molar igual a 0.63 disueltas en diferentes amortiguadores con un valor de pH ajustado a 4.7, sujetas a ensayos de estabilidad a temperatura elevada.

Formulación:	Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.63) en amortiguador de citrato con pH ajustado a 4.7		Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.63) en amortiguador de succinato con pH ajustado a 4.7		Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.63) en amortiguador de tartrato con pH ajustado a 4.7		Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.63) en amortiguador de acetato con pH ajustado a 4.7	
	INICIO	3 M 40°C/75% HR IP	INICIO	3 M 40°C/75% HR IP	INICIO	3 M 40°C/75% HR IP	INICIO	3 M 40°C/75% HR IP
Condición de Almacenamiento:								
ENSAYOS								
pH	4.9	5.0	4.9	5.0	5.0	5.0	5.1	5.1
Sustancias relacionadas (%)								
1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona	<LOQ	1.20	<LOQ	1.28	<LOQ	0.96	<LOQ	1.6
4-etil-5-fluoropirimidina	<LOQ	1.26	<LOQ	1.35	<LOQ	0.95	<LOQ	1.6
((2RS,3SR)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05	<LOQ	0.05	<LOQ
(2RS,3RS)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol	<LOQ	0.23	<LOQ	0.23	<LOQ	0.27	<LOQ	0.13
Impurezas totales	0.07	2.7	0.07	2.9	0.10	2.2	0.05	3.4

Impurezas totales = suma de impurezas especificadas y no especificadas

- 15 Al comparar los resultados de los ensayos de estabilidad presentados en las tablas 3 y 5, se puede apreciar que en las formulaciones amortiguadas (valor de pH en el producto acabado igual a aprox. 5) que contienen 2-HPβCD con MS de 0.63, el nivel de impurezas es significativamente menor que en el formulación de voriconazol que contiene 2-HPβCD con MS igual a 0.63 disuelta solamente en agua ultrapura. El nivel de impurezas en la última
- 20 formulación es comparable a las impurezas encontradas en la formulación que contiene 2-HPβCD con MS igual a 0.87.

Ejemplo 6

La composición se preparó según el procedimiento descrito anteriormente, y como vehículo se usó agua ultrapura. El pH de la formulación se ajustó a 8.5 usando NaOH 0.1 M antes de completar el volumen del lote. La estabilidad del producto acabado se ensayó a 40°C/75% HR en posición invertida (tomada en el peor de los casos) durante 2 semanas. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Perfil de impurezas y valores de pH respectivos de formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina preparada usando 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina de sustitución molar igual a 0.87 y valor de pH ajustado a 8.5 con hidróxido de sodio (NaOH) 0.1M, sometida a ensayos de estabilidad a temperatura elevada.

Formulación:	Formulación de voriconazol y 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (MS de 2-HPβCD = 0.87) con pH ajustado a 8.5	
	Condición de almacenamiento:	
ENSAYOS	INICIO	2 semanas 40°C/75% HR IP
pH	8.5	8.5
Sustancias relacionadas (%)		
1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona	0.05	0.58
4-etil-5-fluoropirimidina	0.05	0.65
((2RS,3SR)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol)	<LOQ	<LOQ
(2RS,3RS)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol	<LOQ	0.22
Impurezas totales	0.10	1.5

Impurezas totales = suma de impurezas especificadas y no especificadas

Cuando se comparan los resultados presentados anteriormente con los resultados de 2 semanas de ensayos de estabilidad a 40°C/75% HR de la formulación preparada en agua ultrapura sin ajuste adicional del pH (ver la tabla 3 para comparación), se puede ver el nivel de impurezas encontrado en formulación con pH mayor que 8.5 es aproximadamente tres veces mayor. Este hallazgo implica que el voriconazol en la formulación con pH mayor que 8 es menos estable y se degrada en mayor medida.

Aún así, la formulación básica (pH superior a 8.5) preparada con la 2-HPβCD con MS igual a 0.87 es más estable (el nivel de impurezas es dos veces menor) que la formulación con el pH similar formulada con la 2-HPβCD con MS igual a 0.63 (para comparación, véase la tabla 1).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación farmacéutica estabilizada que comprende voriconazol y una β -ciclodextrina sustituida caracterizada por una sustitución molar de la β -ciclodextrina por grupos hidroxipropilo de más de 0.8, en la que la sustitución molar es el número medio de sustituyentes hidroxipropilo unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina, y siempre que la formulación no comprenda lactosa.
- 10 2. Formulación farmacéutica estabilizada según la reivindicación 1, en la que el sustituyente en la β -ciclodextrina es un grupo 2-hidroxipropilo.
- 15 3. Formulación farmacéutica estabilizada según la reivindicación 1 o 2, en la que la sustitución molar de la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina es 0.8-1.1.
- 20 4. Formulación farmacéutica estabilizada según la reivindicación 3, en la que la sustitución molar de la 2-hidroxipropil β -ciclodextrina es 0.8-1.0.
- 25 5. Formulación farmacéutica estabilizada según la reivindicación 4, en la que la sustitución molar de la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina es 0.9.
- 30 6. Formulación farmacéutica estabilizada según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que presenta un pH en el intervalo de aproximadamente 4-7.
- 35 7. Formulación farmacéutica estabilizada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación comprende además un agente de ajuste del pH.
- 40 8. Formulación farmacéutica estabilizada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación comprende además un agente acidulante.
- 45 9. Formulación farmacéutica estabilizada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha formulación se liofiliza adicionalmente.
- 50 10. Formulación farmacéutica estabilizada según la reivindicación 9, que comprende 4-10% p/p de voriconazol en estado sólido, tal como que comprende 6% p/p de voriconazol en estado sólido.
- 55 11. Formulación farmacéutica estabilizada según cualquiera de las reivindicaciones 9-10, que comprende aproximadamente 90-96% p/p de β -ciclodextrina en estado sólido, tal como que comprende aproximadamente 94% p/p de β -ciclodextrina en estado sólido.
- 60 12. Formulación farmacéutica estabilizada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha formulación comprende voriconazol y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina en una relación molar de hasta 1:5.
- 65 13. Formulación farmacéutica estabilizada según la reivindicación 12, en la que la formulación comprende voriconazol y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina en una relación en peso de 1:16.
14. Formulación reconstituida, que consiste en una disolución que comprende una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 disuelta en un diluyente adecuado para inyección o infusión intravenosa.
15. Formulación reconstituida según la reivindicación 14, que comprende 1-20 mg/ml de voriconazol.
16. Formulación reconstituida según la reivindicación 14, que comprende 50-300 mg/ml de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina.
17. Formulación farmacéutica estabilizada que consiste en:
 - i. voriconazol;
 - ii. una β -ciclodextrina sustituida caracterizada por una sustitución molar de la β -ciclodextrina con grupos 2-hidroxipropilo de más de 0.8, en la que la sustitución molar es el número medio de sustituyentes hidroxipropilo unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina;
 - iii. opcionalmente agentes de ajuste de pH; y
 - iv. opcionalmente diluyentes o disolvente farmacéuticamente aceptables; siempre que la formulación no comprenda lactosa.

18. Formulación farmacéutica estabilizada según la reivindicación 17, que presenta un pH en el intervalo de 4-7.

19. Método para estabilizar una composición que comprende voriconazol, en el que el método comprende las etapas de:

- 5
- a. proporcionar una disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina que presenta una sustitución molar de la β -ciclodextrina por grupos hidroxipropilo de más de 0.8 en el que la sustitución molar es el número medio de sustituyentes hidroxipropilo unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina;
 - 10 b. añadir voriconazol;
 - c. opcionalmente ajustar el pH; y
 - 15 d. opcionalmente liofilizar la composición estabilizada obtenida; siempre que la formulación preparada no comprenda lactosa.

20. Utilización de una β -ciclodextrina sustituida que presenta una sustitución molar de la β -ciclodextrina por grupos hidroxipropilo de más de 0.8 como un agente para la estabilización de una composición que comprende voriconazol, en la que la sustitución molar es el número medio de sustituyentes hidroxipropilo unidos a cada unidad de glucopiranososa en la ciclodextrina, siempre que la composición no comprenda lactosa.

20