

UNA FORMA DE DOSIFICACIÓN PARENTERAL ESTABLE DE ACETATO DE CETRORELIX

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación parenteral estable con una solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar de acetato de cetorelix. La invención también se refiere a un dispositivo de inyección precargado con la solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar de acetato de cetorelix. La presente invención se refiere a un método para inhibir aumentos bruscos prematuros de la hormona

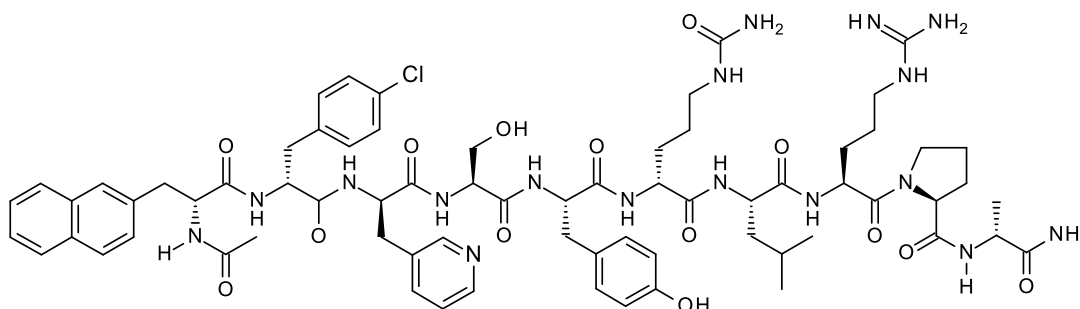
10 luteinizante en mujeres que se someten a estimulación ovárica controlada que comprende una forma de dosificación parenteral estable con una solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar de acetato de cetorelix.

Antecedentes de la invención

Cetorelix es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina

15 (antagonista de la GnRH) acetil-D-3- (2'-naftil)-alanina-D-4-clorofenilalanina-D-3-(3'-piridil)-alanina-L-serina-L-tirosina-D-citrulina-L-leucina-L-arginina-L-prolina-D-alanina-amida (C₇₀H₉₂CIN₁₇O₁₄) con la siguiente fórmula. Es un decapeptido con un grupo amida ácido terminal. Actúa bloqueando la acción de la GnRH sobre la hipófisis, suprimiendo así rápidamente la producción y acción de la hormona leutinizante y la

20 hormona foliculoestimulante.



Se requieren soluciones acuosas de péptidos para la administración parenteral. Sin embargo, las soluciones acuosas de péptidos como cetorelix son susceptibles a la degradación química. También son propensos a la agregación por medio de la cual la

25 turbidez o la opacidad de la solución aumenta en el almacenamiento.

El primer producto del mercado fue Cetrotide®. Está disponible como polvo liofilizado en viales de vidrio que contienen 0.25 mg o 3 mg de cetorelix. Se proporciona por separado una jeringa de vidrio precargada con 1 ml o 3 ml de agua estéril para

inyección y la solución se prepara solo antes de la inyección. Por lo tanto, el primer producto resolvió el problema de degradación en la solución acuosa simplemente al evitar preparar una forma de dosificación que contenía una solución acuosa que debía almacenarse con el tiempo. En su lugar, se eliminó el agua y se preparó un liofilizado para evitar problemas de inestabilidad. Sin embargo, esta solución al problema tiene claras desventajas: (1) un proceso costoso y que lleva mucho tiempo; (2) el producto no está listo para la inyección y requiere reconstitución antes de la administración; y (3) la solución reconstituida es estable solo durante un breve período de tiempo. Por lo tanto, Cetrotide® no cumplió con la necesidad de una solución acuosa lista para inyectar.

US 7,718,599 describe que las soluciones acuosas de cetrotirelix eran propensas a la agregación. Bajo un microscopio de luz polarizada, se observaron estructuras cristalinas líquidas. A las soluciones de acetato de cetrotirelix (2.5 mg/ml), se añadió ácido glucónico, por lo que a concentraciones de ácido glucónico inferiores a 0.07 %, lo que resulta en un pH de 3.7, la agregación se observó en el plazo de 2 días. Se informó un fracaso similar cuando el pH era superior a 3.7. Cuando la concentración de ácido glucónico aumentó a 0.71 %, lo que dio como resultado un pH de 3.1, la agregación se observó en 12 días, lo que indica que las concentraciones más altas de ácido glucónico y, por lo tanto, el pH más bajo, produjeron una mejora. La desventaja del método es que el grado de resolución del problema de agregación depende de la concentración de ácido glucónico y, con más ácido glucónico, el pH disminuye. Sin embargo, en US 7,718,599 no se informó el efecto del pH en la estabilidad química de cetrotirelix. Además, no hubo formulaciones en las que no se observó agregación durante los estudios de estabilidad de almacenamiento a largo plazo. US 2013/0303464 describe una preparación acuosa lista para usar de cetrotirelix que comprende acetato de cetrotirelix, ácido acético glacial, un agente de ajuste de tonicidad y agua para inyección. Se ilustró un pH adecuado mediante ejemplos de trabajo donde el pH era de aproximadamente 3. El pH preferido de acuerdo con la invención fue de pH 2.8 a 3.5.

US 7,214,662 describe soluciones acuosas de péptidos que incluyen acetato de cetrotirelix y soluciones sugeridas para el problema de agregación. Indicó que los ácidos carboxílicos y especialmente los ácidos hidroxicarboxílicos, preferentemente el ácido glucónico, en combinación con un tensioactivo, reducen la agregación. El uso de ácido carboxílico de acuerdo con la US 7,214,662 dio como resultado un pH bajo, como pH 2.5 a 3.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación

parenteral que comprende una solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar, de acetato de cetorelix. Otro objetivo de la invención es proporcionar un dispositivo de inyección precargado con la solución acuosa estable, estéril, de acetato de cetorelix. El término “listo para inyectar” como se usa en la presente descripción se refiere a una

5 solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar de acetato de cetorelix que es adecuada para la administración subcutánea o intramuscular directa, es decir, que está lista para inyectar y no hay necesidad de disolución o dilución antes de la inyección. Más particularmente, es otro objetivo que la solución acuosa estable, estéril, de acetato de cetorelix dispensada en un dispositivo de inyección esté lista para inyectar, no solo sea

10 físicamente estable en términos de control en el desarrollo de agregación o turbidez, sino también químicamente estable de manera que las impurezas permanezcan bajas mientras la forma de dosificación parenteral se almacena en el estante y hasta que se inyecta en el paciente subcutáneamente o intramuscularmente.

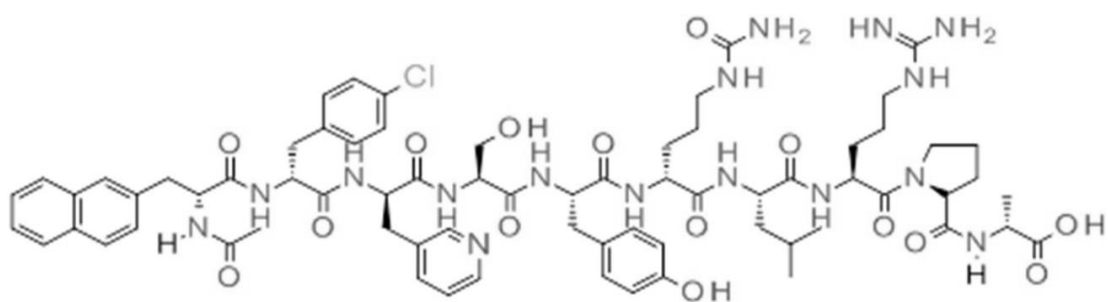
La degradación de péptidos puede conducir a la generación de otros péptidos y/o

15 derivados de péptidos que pueden tener actividad farmacológica en sí mismos. Por lo tanto, el objetivo más particularmente fue desarrollar un método adecuado para separar las impurezas individuales y cuantificarlas. El objetivo era limitar la concentración de dichas impurezas. Los inventores descubrieron un método de cromatografía líquida de alto rendimiento (“HPLC”, por sus siglas en inglés) que proporcionó picos separados para

20 varias impurezas que aquí no se informaron en la técnica anterior. Mientras que la técnica anterior abogó por valores bajos de pH para disminuir la tendencia a la aglomeración, los inventores descubrieron con el uso de su método de HPLC que en la forma de dosificación parenteral de la presente invención, un pH de 3 a 5 fue óptimo para la estabilidad química en términos de aumentos en el nivel de impurezas durante un

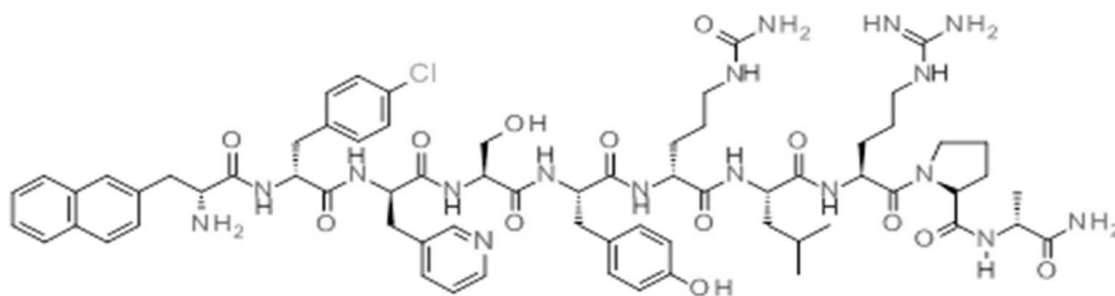
25 período de tiempo y también la solución acuosa de acetato de cetorelix podría prepararse en este pH más alto sin problemas de aglomeración.

Una impureza novedosa descubierta por los inventores fue la Impureza A representada por el compuesto de la Fórmula I que se proporciona a continuación:



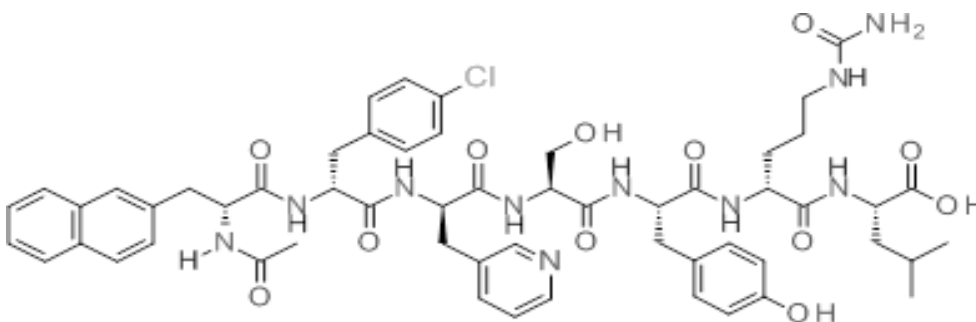
Fórmula I,

La impureza B se caracteriza por tener una estructura representada por el compuesto de la Fórmula II que se proporciona a continuación:



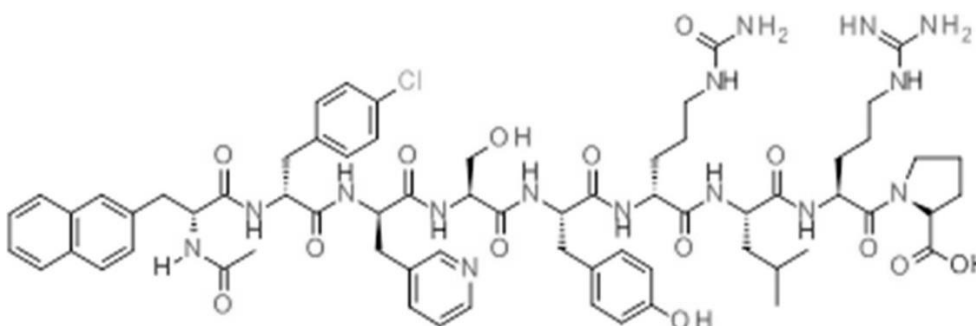
Fórmula II.

- 5 La impureza D se caracteriza por tener una estructura representada por el compuesto de la Fórmula III que se proporciona a continuación:



Fórmula III.

- 10 La impureza F se caracteriza por tener una estructura representada por el compuesto de la Fórmula IV que se proporciona a continuación:



Fórmula IV.

- 15 La técnica anterior consideró que el pH bajo de 3.0 era el pH óptimo para la estabilidad; sin embargo, en la presente invención se descubrió que a valores de pH de 2.5 a 3.0 recomendados por la técnica anterior, el nivel de impureza A aumenta significativamente al almacenar la solución a 25 °C/60 % de humedad relativa.

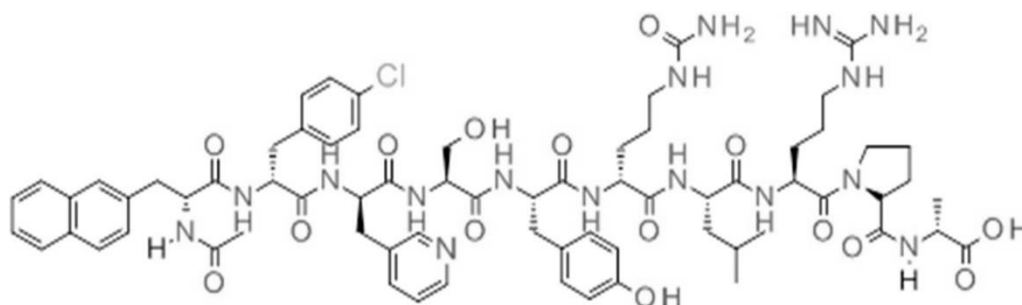
Ninguna de las técnicas anteriores identificó los compuestos de la fórmula I, II, III

y IV, es decir, las impurezas A, B, D y F respectivamente.

En la presente invención se descubrió que se podía preparar no solo la solución acuosa estable de acetato de cetorelix a un pH de 3 a 5 sin problemas de aglomeración, sino también el nivel de impureza A y las impurezas totales estaban bien controladas y permanecieron a concentraciones bajas tras el almacenamiento de la forma de dosificación parenteral a 25 °C/60 % de HR durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, o al menos 6 meses. La forma de dosificación parenteral también podría almacenarse a una temperatura de 2 a 8 °C con buena estabilidad durante al menos 24 meses.

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación parenteral que comprende una solución acuosa estable que comprende:

- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y
- (ii) una impureza de la Fórmula I en una cantidad inferior al 5 % p/v de base de cetorelix,



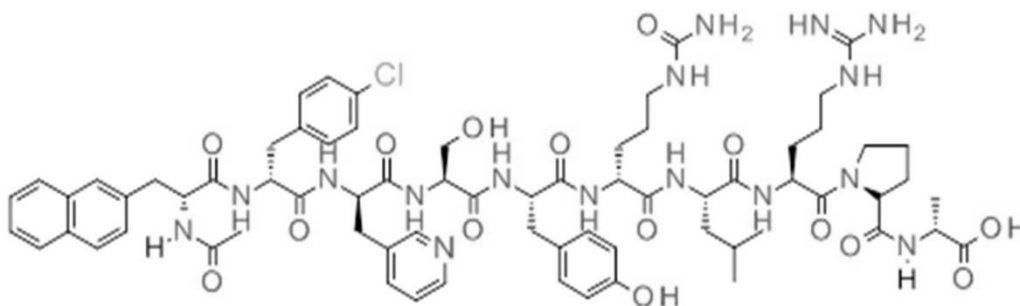
(Fórmula I).

Preferentemente, la forma de dosificación parenteral comprende la impureza de la Fórmula I en una cantidad menor a 4 % p/v de base de cetorelix. Con mayor preferencia, la forma de dosificación parenteral comprende la impureza de la Fórmula I en una cantidad menor a 3 % p/v de base de cetorelix. Con mayor preferencia, la forma de dosificación parenteral comprende la impureza de la Fórmula I en una cantidad menor a 2 % p/v de base de cetorelix. Con mayor preferencia, la forma de dosificación parenteral comprende la impureza de la Fórmula I en una cantidad menor a 1 % p/v de base de cetorelix.

La forma de dosificación parenteral comprende además un agente osmótico y agua para inyección.

En un aspecto preferible, la presente invención proporciona una forma de dosificación parenteral que comprende una solución acuosa estable que comprende:

- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y
- (ii) una impureza de la Fórmula I en una cantidad inferior al 1 % p/v de base de cetorelix,

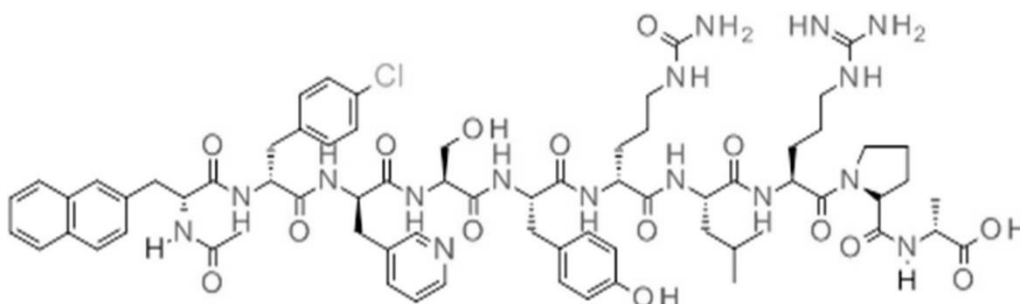


5 Fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación parenteral que comprende una solución acuosa, estable, que comprende:

- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y
- (ii) una impureza de la Fórmula I en una cantidad inferior al 1 % p/v de base de cetorelix,

10

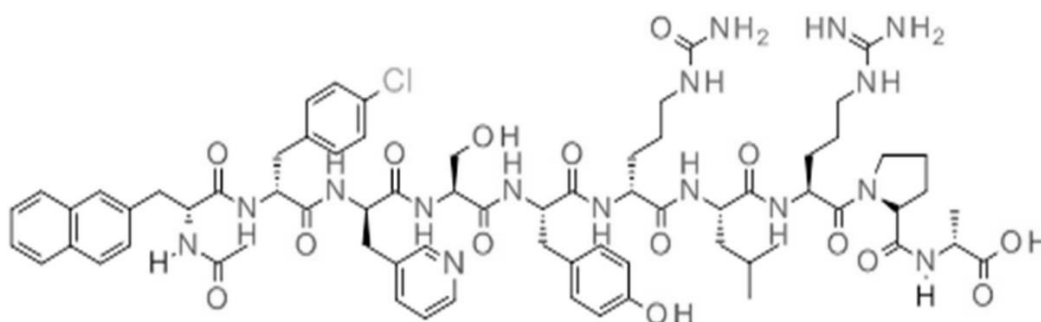


Fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación parenteral que comprende una solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar que comprende:

15

- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
- (ii) un ácido orgánico para ajustar el pH en el rango de 3 a 5,
- (iii) impureza A, un decapeptido de la Fórmula I, en una cantidad inferior al 1 % p/v de base de cetorelix

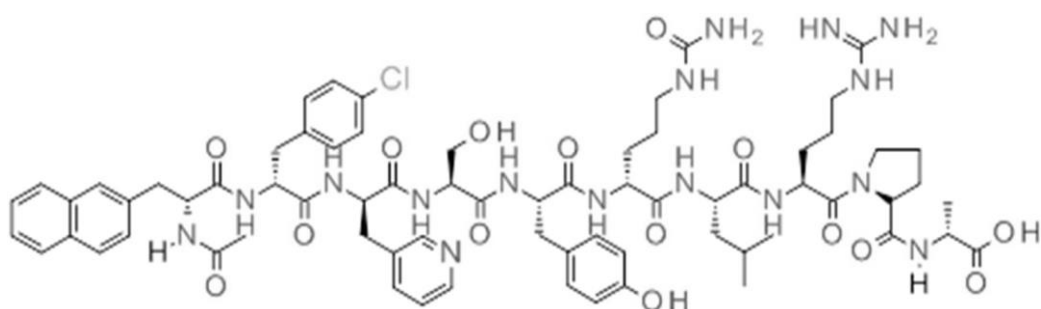


Fórmula I,

- (iv) un agente osmótico; y
- (v) agua para inyección.

5 En una modalidad, la invención proporciona una forma de dosificación parenteral que comprende una solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar, que consiste en:

- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
 - (ii) un ácido orgánico para ajustar el pH en el rango de 3 a 5,
 - (iii) impureza A, un decapeptido de la Fórmula I, en una cantidad inferior al 1 % p/v de base
- 10 de cetorelix



Fórmula I,

- (iv) un agente osmótico, y
- (v) agua para inyección.

15 La forma de dosificación parenteral que comprende la solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar, de cetorelix de acuerdo con la presente invención se mantiene física y químicamente estable cuando se almacena a una temperatura de 2 a 8 °C durante al menos 1 mes, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, o al menos 24 meses; o a temperatura ambiente (25 °C/60 % de HR)

20 por al menos 1 mes, al menos 3 meses, o al menos 6 meses.

Las modalidades preferidas de la forma de dosificación parenteral estable pueden etiquetarse con una vida útil de 2 a 8 °C de al menos 24 meses o de 24 meses. Las

modalidades más preferidas de la forma de dosificación parenteral pueden etiquetarse con una vida útil de al menos 6 meses o de 6 meses en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente (25 °C/60 % de HR).

La concentración de decapeptidos de la Fórmula I (impureza A) permanece en el
5 rango de 0.001 % a 1.0 %, preferentemente 0.05 a 0.5 % en peso de base de cetorelix, la impureza desconocida máxima única sigue siendo inferior a 0.5 % en peso de la base de cetorelix y la impureza total no se mantiene en más de 3.5 % en peso de base de cetorelix tras el almacenamiento a una temperatura de 2 a 8 °C durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 12 meses, al menos
10 18 meses o al menos 24 meses y/o a temperatura ambiente (25 °C/60 % de HR) durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, o al menos 6 meses.

La forma de dosificación parenteral que comprende la solución acuosa, estéril, lista para inyectar, de cetorelix de acuerdo con la presente invención es físicamente estable sin agregación, formación de gel o precipitación de la solución acuosa durante la
15 vida útil. La agregación o formación de gel puede determinarse midiendo la opacidad o turbidez de la solución. Se mide en unidad FTU (unidad de turbidez de la formazina) o unidad NTU (unidad de turbidez nefelométrica).

La prueba se realiza de acuerdo con el protocolo descrito en la Farmacopea Europea 9.0. Se dice que la solución está libre de agregación o formación de gel si el
20 valor de turbidez/opacidad es menor o igual a 8 FTU/NTU. Cuanto mayor sean los valores de FTU/NTU, mayor será la opacidad o turbidez en la solución y viceversa. Los valores de la NTU de la forma de dosificación parenteral lista para inyectar, de acuerdo con la presente invención, se mantienen inferiores a 2 NTU, preferentemente inferiores a 1 NTU, con mayor preferencia inferiores a 0.5 NTU, inicialmente y tras el
25 almacenamiento a largo plazo de la forma de dosificación a 2 a 8 °C durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses o al menos 24 meses y/o a temperatura ambiente (25 °C/60% de HR) durante al menos 6 meses. Por lo tanto, no se produce agregación, formación de gel o precipitación de la solución acuosa durante la vida útil. Además, no se produce un
30 aumento sustancial en la viscosidad de la solución tras el almacenamiento.

La forma de dosificación parenteral que comprende la solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar de cetorelix de acuerdo con la presente invención contiene acetato de cetorelix a una concentración en el rango de 0.26 mg/ml a 0.28 mg/ml, cuya cantidad es equivalente a 0.25 mg/ml de base de cetorelix. Preferentemente, el acetato
35 de cetorelix está presente en la solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar, a

una concentración equivalente a 0.25 mg/ml de base de cetorelix.

En una modalidad, la forma de dosificación parenteral que comprende la solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar, de cetorelix de acuerdo con la presente invención comprende un agente de ajuste del pH a una concentración suficiente para
5 ajustar el pH en el rango de 3 a 6.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación parenteral que comprende la solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar, de cetorelix, de acuerdo con la presente invención comprende un ácido orgánico como un agente de ajuste del pH a una
10 concentración suficiente para ajustar el pH en el rango de 3 a 5, con más preferencia en el rango de 4 a 4.5. El pH de la solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, 3, 3.05, 3.10, 3.15, 3.20, 3.25, 3.30, 3.35, 3.40, 3.45, 3.5, 3.55, 3.60, 3.65, 3.70, 3.75, 3.80, 3.85, 3.90, 3.95, 4.00, 4.05, 4.10, 4.15, 4.20, 4.25, 4.30, 4.35, 4.40, 4.45, 4.50, 4.55, 4.60, 4.65, 4.70, 4.75, 4.80, 4.85, 4.90, 4.95, 5.00, 5.05, 5.10, 5.15, 5.20, 5.25, 5.30, 5.35, 5.40, 5.45, 5.50, 5.55 y 6 o
15 rangos intermedios de estos.

El ácido orgánico puede seleccionarse de cualquier ácido orgánico soluble en agua aceptable parenteralmente, pero preferentemente es ácido acético, con mayor preferencia ácido láctico. Por ejemplo, el ácido láctico puede usarse en la solución
20 acuosa, estéril, lista para inyectar de acuerdo con la presente invención a una concentración que varía de aproximadamente 0.013 mg/ml a 0.53 mg/ml, preferentemente en una cantidad que varía de aproximadamente 0.033 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml; y rangos intermedios de estos.

Preferentemente, de acuerdo con la presente invención, la solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar, de cetorelix, comprende cetorelix (base) y ácido
25 orgánico en una relación de peso que varía de 5 0.47 : 1 a 19.23:1, preferentemente en una relación de peso que varía de aproximadamente 0.47:1 a 7.57:1, con mayor preferencia en una relación de peso que varía de aproximadamente 1.56:1 a 7.57:1 y rangos intermedios de estas.

La forma de dosificación parenteral que comprende la solución acuosa estable,
30 estéril, lista para inyectar, de cetorelix, de acuerdo con la presente invención comprende un agente osmótico o agente de ajuste de la tonicidad, en cantidades adecuadas para ajustar la osmolalidad de la solución en el rango de aproximadamente 250-375 mOsm/kg, preferentemente 270-330 mOsm/kg. El agente osmótico que puede usarse en la solución acuosa de acuerdo con la presente invención se selecciona de, entre otros,
35 manitol, glicerol, sorbitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, sacarosa, y

similares y mezclas de estos.

De acuerdo con una modalidad preferida, el agente osmótico es manitol y puede usarse en la solución acuosa en una cantidad que varía de aproximadamente 40.0 mg/ml a 60.0 mg/ml, preferentemente en una cantidad que varía de aproximadamente 50.0 mg/ml a 58.0 mg/ml. En una modalidad preferida, el agente osmótico es manitol y se usa en la solución acuosa, estéril, lista para inyectar en una cantidad de aproximadamente 55.0 mg/ml.

La solución acuosa, estéril, lista para inyectar de la forma de dosificación parenteral de la presente invención no contiene ácido láctico en la forma de sus derivados, polímeros o copolímeros tales como ácido poliláctico o ácido poliláctico-co-glucólico. Preferentemente, el ácido láctico se usa como único agente de ajuste del pH. En modalidades preferidas, la solución acuosa, estéril, lista para inyectar está libre de cualquier tensioactivo, tal como tween 80, polisorbatos, poloxámeros, spans y similares. La solución acuosa, estéril, lista para inyectar de la forma de dosificación parenteral evita el uso de tensioactivos, agentes de formación de complejos, conservantes o antioxidantes para la solubilización o estabilización. En determinadas modalidades, la solución está libre de agentes de formación de complejos como ciclodextrinas, libre de cosolventes tales como alcoholes o glicoles y también está libre de conservantes y antioxidantes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la solución acuosa, estéril, de acetato de cetorelix como se indicó anteriormente, que permanece estable durante al menos 1 mes, preferentemente durante al menos 3 meses y con mayor preferencia durante al menos 6 meses a 25 °C de temperatura y 60 % de humedad relativa.

Aun en otro aspecto, la presente invención proporciona la solución acuosa, estéril, de acetato de cetorelix como se indicó anteriormente, que permanece estable durante al menos 1 mes, preferentemente durante al menos 3 meses, con mayor preferencia durante al menos 6 meses, incluso con mayor preferencia durante al menos 12 o 18 meses, y con la máxima preferencia durante al menos 24 meses a 2-8 °C.

La forma de dosificación parenteral estable que comprende la solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar de cetorelix de acuerdo con la presente invención es adecuada para la administración por vía subcutánea o intramuscular. La solución acuosa estable, estéril, y lista para inyectar es adecuada para la administración subcutánea directa, es decir, está lista para inyectar o autoadministrar y no hay necesidad de reconstitución o dilución antes del uso. La solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar de acuerdo con la presente invención no implica liofilización.

La forma de dosificación parenteral estable de la presente invención es adecuada

para la autoadministración y permite al paciente autoadministrarse un pequeño volumen de la solución acuosa por vía subcutánea. El volumen de la solución acuosa estéril de cetorelix, lista para inyectar, cargada en el depósito del dispositivo de inyección varía de aproximadamente 0.5 ml a 10.0 ml, preferentemente 1.0 ml a 2.0 ml, con mayor
5 preferencia 1.0 ml. De acuerdo con una de las modalidades preferidas, la solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar de cetorelix se carga en el depósito del dispositivo de inyección en un volumen de 1.0 ml. Preferentemente, la forma de dosificación parenteral de acuerdo con la presente invención es adecuada para administrar una dosis única de acetato de cetorelix. En una modalidad, la forma de
10 dosificación parenteral comprende un volumen de cargado de aproximadamente 1.0 ml de solución acuosa de acetato de cetorelix adecuada para la autoadministración como una dosis única. En alguna modalidad, la forma de dosificación parenteral puede comprender una solución acuosa de cetorelix a un volumen de cargado de aproximadamente 10.0 ml, adecuada para la administración de múltiples dosis.

15 El dispositivo de inyección de acuerdo con la forma de dosificación parenteral, estable, de la presente invención puede seleccionarse de, entre otras, jeringas precargadas, autoinyectores y similares. En una modalidad preferida, el dispositivo de inyección es una jeringa precargada. En otra modalidad preferida, el dispositivo de inyección es un autoinyector tal como un autoinyector de tipo lápiz. Estas jeringas
20 precargadas o autoinyectores son adecuados para la autoadministración o la auto inyección de la solución del fármaco por parte de los pacientes que la necesitan, lo que proporciona un método fácil de usar.

En una modalidad preferida, el dispositivo de inyección es una jeringa precargada. La jeringa precargada comprende los siguientes componentes: un depósito
25 como, por ejemplo, por ejemplo, un cilindro o un cartucho, que almacena la solución acuosa; una aguja apilada acoplada en un extremo del depósito; un protector de aguja o una tapa de la punta que cubre la aguja y sella la abertura de la punta de la aguja, opcionalmente, un protector rígido que cubre el protector de la aguja o la tapa de la punta; un tapón de émbolo en el otro extremo del depósito que tapa y sella la solución
30 acuosa cargada en el depósito; una varilla del émbolo que encaja en el tapón del émbolo y se utiliza para empujar el tapón del émbolo junto con la solución hacia el extremo de la aguja mientras se administra el fármaco.

En otra modalidad preferida, el dispositivo de inyección es un autoinyector. El autoinyector puede tener diversos diseños. En un diseño preferido, el autoinyector
35 comprende los siguientes componentes: un ensamblaje central o porción del cuerpo que es adecuada para contener una jeringa precargada, la jeringa comprende un depósito tal

como un cilindro o un cartucho que almacena la solución acuosa, el depósito tiene una aguja apilada en un extremo y un tapón de émbolo en el otro extremo. La porción del cuerpo central puede tener una ventana de inspección transparente a través de la cual se ve la solución en el depósito. El autoinyector comprende además un ensamblaje frontal que tiene una porción de tapa que contiene un protector de aguja o tapa de punta, y se puede acoplar al ensamblaje central que cubre la aguja apilada y sella la abertura de la punta de la aguja. El autoinyector comprende además un ensamblaje trasero que comprende una varilla de plástico con un ensamblaje de resorte y un botón de activación. Durante la autoadministración de la solución acuosa, primero, se retira la tapa junto con el protector de la aguja de la porción del cuerpo que expone la aguja y, posteriormente, después de colocar la porción del cuerpo del autoinyector en el lugar de administración, se presiona el botón de activación, que empuja la varilla de plástico con el ensamblaje de resorte hacia el tapón del émbolo que conduce a la administración de la solución acuosa a través de la aguja al paciente.

El depósito puede ser un cilindro o un cartucho, tal como, por ejemplo, un cilindro de una jeringa precargada o un cartucho de un autoinyector. Puede estar hecho de un material seleccionado de vidrio, plástico o un material polimérico. En algunas modalidades preferidas, el depósito está hecho de vidrio, tal como vidrio siliconado USP Tipo I o material de vidrio no piogénico. En otras modalidades, el depósito se compone de un material plástico o polimérico que no es de vidrio seleccionado de polímero de cicloolefina, copolímero de cicloolefina, poliolefinas, polímeros a base de estireno-poliolefina y copolímeros de bloque, policarbonatos y similares. En una modalidad preferida, el depósito es un cilindro de vidrio no piogénico de una jeringa precargada o cartucho de vidrio no piogénico de un autoinyector.

En una o más modalidades, el depósito puede tener una aguja apilada en un extremo. En algunas otras modalidades, el depósito no tiene aguja y tiene una punta Luer lock en un extremo con provisión para acoplar una aguja en la punta luer antes de su uso. La aguja apilada puede estar hecha de acero inoxidable. La punta de la aguja está protegida o cubierta con un protector de aguja o una tapa de punta. El depósito que contiene la solución acuosa estéril del fármaco se sella aún más con un tapón, como un tapón de émbolo en el otro extremo. Estos tapones, protectores de agujas o tapas de punta proporcionan una barrera física y de esterilidad contra el entorno exterior.

Preferentemente, el tapón del émbolo, el protector de la aguja/tapa de la punta o la tapa de Luer Lock están hechos de un componente que no es vidrio. El componente que no es vidrio puede ser un caucho o material elastomérico tal como, por ejemplo, caucho de bromobutilo, caucho de clorobutilo, caucho USP tipo II, caucho natural hecho

de poli-cis-1,4-isopreno, caucho de estireno butadieno y similares. Otros materiales adecuados incluyen polietileno de alta densidad o polietileno de baja densidad u otros materiales plásticos. En modalidades preferidas, el tapón del émbolo está hecho de caucho de bromobutilo y el protector de aguja o la tapa de la punta están hechos de caucho natural. El protector de la aguja puede cubrirse además en un lado externo con un protector rígido hecho de polipropileno. Protege el protector de la aguja de daños y mejora la extracción del protector de la aguja antes de la inyección. El ensamblaje del dispositivo de inyección puede tener una varilla del émbolo que se acopla al tapón del émbolo y se usa para empujar el tapón del émbolo junto con la solución hacia el extremo de la aguja mientras se administra el fármaco.

Preferentemente, la solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar, de cetrolix se carga en el depósito del dispositivo de inyección y se tapona de tal manera que no queda sustancialmente aire en el espacio vacío dentro del depósito. La solución acuosa del depósito siempre permanece en contacto con el tapón del émbolo formado por material elastomérico o de caucho durante el almacenamiento. En el caso de las jeringas precargadas que tienen una aguja apilada hecha de acero inoxidable, la aguja que se cubre con un protector de aguja o una tapa de la punta, la solución acuosa permanece en contacto con la aguja y el protector de aguja o la tapa de la punta durante el almacenamiento.

El dispositivo de inyección opcionalmente puede embalarsé o encerrarse en un embalaje secundario. El embalaje secundario puede ser un blíster o una bolsita de aluminio y/o una caja opaca. Un depurador de oxígeno adecuado, opcionalmente, puede colocarse dentro del embalaje secundario.

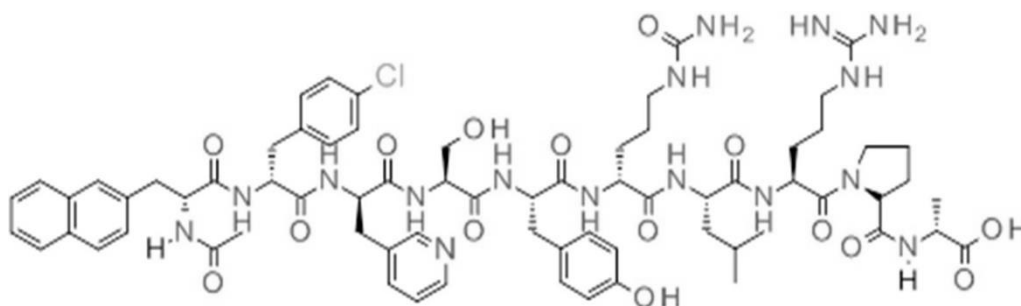
La prueba de estabilidad de la forma de dosificación parenteral se realiza almacenando la forma de dosificación a 2-8 °C y a temperatura ambiente (25 °C/60 % de humedad relativa). Durante la prueba de estabilidad, la solución estéril lista para inyectar de cetorelix permanece en contacto con el tapón del émbolo y el protector de la aguja fabricados con material de caucho elastomérico, así como con la aguja apilada fabricada con acero inoxidable. En modalidades preferidas, la forma de dosificación parenteral que comprende la solución acuosa estéril, lista para inyectar, de cetorelix, de acuerdo con la presente invención permanece física y químicamente estable durante un período de 1 año, preferentemente 2 años cuando se almacena a 2-8 °C y al menos durante 6 meses a temperatura ambiente (25 °C, 60 % de humedad relativa). La concentración de la impureza A sigue siendo inferior al 1.0 % en peso de la base de cetorelix tras el almacenamiento del dispositivo de inyección cargado a temperatura ambiente (25 °C/60 % de humedad relativa) durante al menos 6 meses y a 2-8 °C durante al menos 24

meses. Se determina que la vida útil extrapolada de la solución acuosa de cetorelix determinada mediante el cálculo de Minitab para la impureza A, teniendo en cuenta los niveles de no más del 1 %, es de 122 meses.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para inhibir los aumentos bruscos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres que se someten a estimulación ovárica controlada que comprende:

una forma de dosificación parenteral que comprende: una solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar que comprende:

- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y
- (ii) una impureza de la Fórmula I en una cantidad inferior al 5 % p/v de base de cetorelix,



Fórmula I.

Preferentemente, la solución acuosa estable comprende la impureza de la Fórmula I en una cantidad menor que 4 % p/v de base de cetorelix. Con mayor preferencia, la solución acuosa estable comprende la impureza de la Fórmula I en una cantidad inferior a 3 % p/v de base de cetorelix. Con mayor preferencia, la solución acuosa estable comprende la impureza de la Fórmula I en una cantidad inferior a 2 % p/v de base de cetorelix. Con mayor preferencia, la solución acuosa estable comprende la impureza de la Fórmula I en una cantidad inferior a 1 % p/v de base de cetorelix.

La solución acuosa estable comprende además un agente osmótico y agua para inyección.

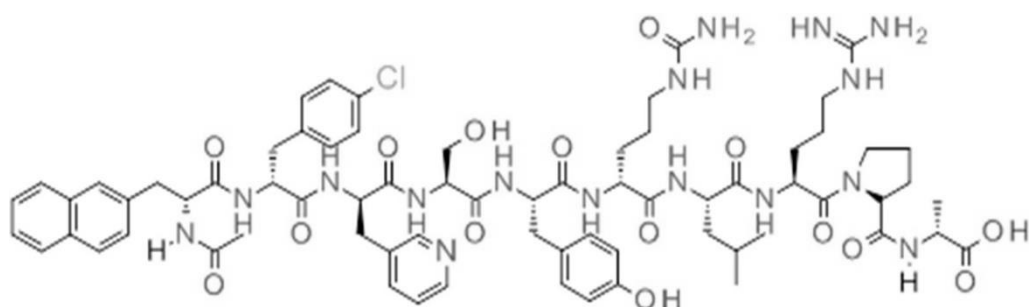
En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para inhibir los aumentos bruscos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres que se someten a estimulación ovárica controlada que comprende:

una forma de dosificación parenteral que comprende: una solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar que comprende:

- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(ii) impureza A, un decapeptido de la Fórmula I, en una cantidad inferior al 1 % p/v de

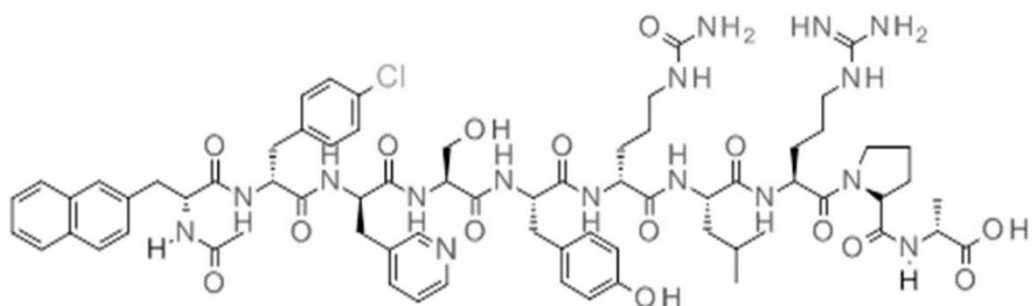
base de cetorelix,



5 Fórmula I

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para inhibir los aumentos bruscos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres que experimentan estimulación ovárica controlada que comprende: una forma de dosificación parenteral que comprende: una solución acuosa estable, estéril, lista para inyectar, que comprende:

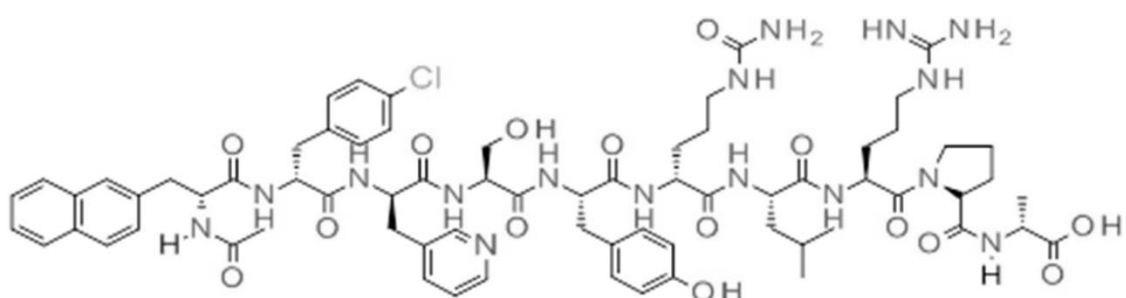
- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
- (ii) impureza A, un decapeptido de la Fórmula I, en una cantidad inferior al 1 % p/v de base de cetorelix,



Fórmula I.

- 15 En un aspecto preferible, la presente invención se refiere a un método para inhibir aumentos bruscos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres que se someten a estimulación ovárica controlada que comprende: una forma de dosificación parenteral que comprende: una solución acuosa, estable, estéril, lista para inyectar que comprende:

- (i) cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
- (ii) un ácido orgánico para ajustar el pH en el rango de 3 a 5,
- (iii) impureza A, un decapeptido de la Fórmula I, en una cantidad inferior al 1 % p/v de base de cetorelix

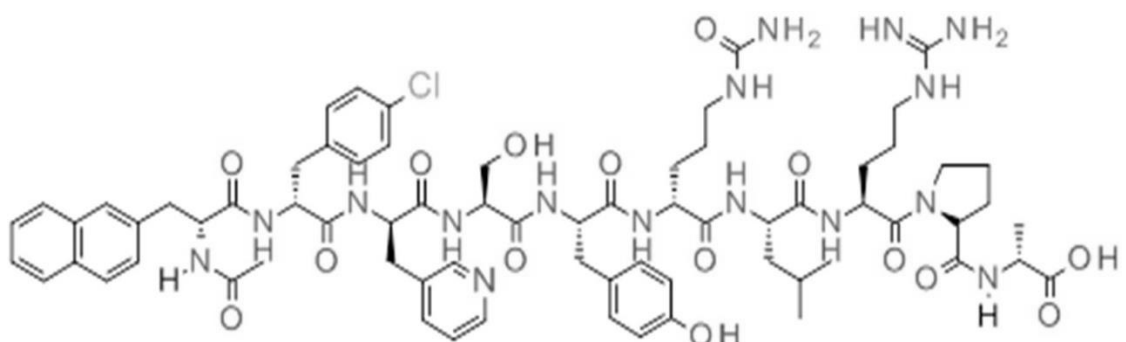


Fórmula I,

(iv) un agente osmótico, y

(v) agua para inyección.

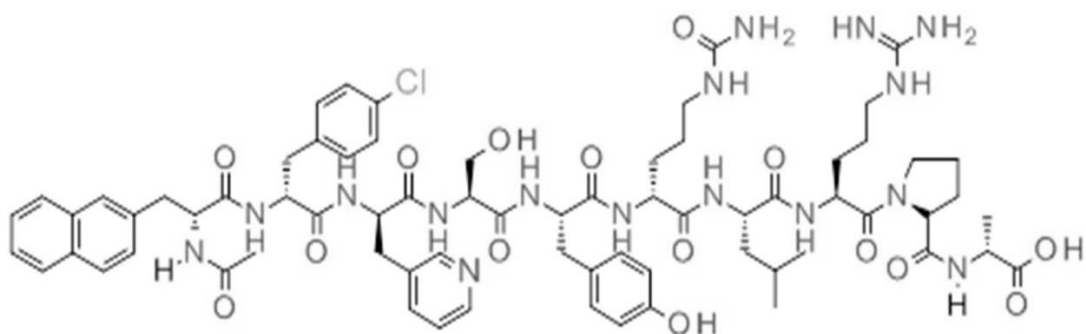
5 En otro aspecto, esta descripción proporciona un decapeptido de fórmula I



Fórmula I.

Este compuesto se denomina “impureza A” en la presente descripción, ya que es una impureza de una solución de cetorelix.

10 Esta descripción también proporciona una composición que comprende un decapeptido de la fórmula I:



Fórmula I.

15 En otro aspecto, la descripción proporciona un proceso para identificar el decapeptido de la Fórmula I mediante análisis por HPLC, el proceso comprende:

a) inyectar un diluyente que comprende agua, acetonitrilo y ácido fórmico en

el sistema cromatográfico,

b) inyectar una solución de idoneidad del sistema que comprende acetato de cetorelix, solución madre de diluyente e impureza, y registrar el cromatograma,

c) inyectar una solución patrón que comprende acetato de cetorelix y
5 diluyente en el sistema cromatográfico,

d) inyectar una muestra que comprende una solución acuosa de acetato de cetorelix y preparación de placebo en el sistema cromatográfico, y

e) determinar el tiempo de retención relativo y el factor de respuesta relativo de las impurezas y el acetato de cetorelix con respecto al acetato de cetorelix.

10 Esta descripción también proporciona un decapeptido de Fórmula I, identificado por análisis de HPLC, el proceso que comprende:

1. inyectar un diluyente que comprende agua, acetonitrilo y ácido fórmico en el sistema cromatográfico,

2. inyectar una solución de idoneidad del sistema que comprende acetato de
15 cetorelix, solución madre de diluyente e impureza, y registrar el cromatograma,

3. inyectar una solución patrón que comprende acetato de cetorelix y diluyente en el sistema cromatográfico,

4. inyectar una muestra que comprende una solución acuosa de acetato de cetorelix y preparación de placebo en el sistema cromatográfico, y

20 5. determinar el tiempo de retención relativo y el factor de respuesta relativo de las impurezas y el acetato de cetorelix con respecto al acetato de cetorelix,

En adelante, la invención se describirá más específicamente a modo de Ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención y se usan simplemente como ilustraciones.

25 EJEMPLO 1A IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO DE DEGRADACIÓN

Para investigar la degradación de cetorelix, se prepararon sustancias de cetorelix relacionadas con péptidos mediante la técnica conocida de síntesis de péptidos en fase sólida. La síntesis implicó el acoplamiento de un aminoácido en un tiempo secuencial a partir de un aminoácido c-terminal en una resina. La síntesis de la cadena
30 peptídica se llevó a cabo mediante el uso de Fluorenilmetiloxycarbonyl (Fmoc)/tButil (Fmoc/tBu) con carbodiimida de N,N'-diisopropilo (DIPC) como reactivo de acoplamiento. Los grupos Fmoc se eliminaron mediante tratamiento con piperidina al 20 % en dimetilformamida. El péptido formado en la resina finalmente se escindió mediante el uso

de ácido trifluoroacético para obtener sustancias relacionadas que se purificaron adicionalmente mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC) en una columna de sílice C18 mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0.1 %. Las sustancias relacionadas con péptidos purificados se liofilizaron para obtener una forma sólida pura. La estructura de estas sustancias relacionadas se caracterizó por NMR de protones, la NMR de carbono, la espectroscopia de masas y el análisis elemental, y se los denominó impureza A, B, D y F.

Impureza A: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-OH (estructura detallada ilustrada como el Compuesto de Fórmula I),

Impureza B: 2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂ (estructura detallada ilustrada como el compuesto de la Fórmula II),

Impureza D: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-OH (estructura detallada ilustrada como el Compuesto de la Fórmula III), y

Impureza F: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-OH (estructura detallada ilustrada como el Compuesto de la Fórmula IV).

Los picos de degradación separados en la columna de HPLC se identificaron como estos compuestos en función de su tiempo de retención relativo. Los detalles del método de HPLC se proporcionan en el Ejemplo 1B a continuación:

EJEMPLO 1B

Cetrorelix y las impurezas identificadas, a saber, impureza A, impureza B, impureza D e impureza F de las muestras de solución acuosa se separaron en una columna de fase inversa (C-18) mediante el uso de una técnica de gradiente (Columna: X-Select CHS C18, (150 x 4.6) mm, 2.5 μ (por Waters, Irlanda, Núm. de pieza: 186006729), detectada y cuantificada por medio de espectroscopía ultravioleta a una longitud de onda de 225 nm. La fase móvil se ejecutó a una velocidad de flujo de 0.7 ml/min y 1.0 ml/min. El tiempo de ejecución del cromatograma fue de 150 minutos.

Detalles de la fase móvil:

Fase móvil A: Una mezcla de solución amortiguadora como se indica a continuación, con acetonitrilo y tetrahidrofurano en la proporción de (700:280:20), desgasificada por sonicación.

Fase móvil B: Una mezcla de solución amortiguadora como se indica a continuación, con acetonitrilo y tetrahidrofurano en la proporción de (500:480:20), desgasificado por

sonicación.

Amortiguador: 2.5 g de ortofosfato de dihidrógeno de amonio y 0.75 g de sal sódica de ácido sulfónico 1-Octano en 1000 ml de agua con pH ajustado a 8.0 ± 0.05 mediante el uso de trietilamina.

- 5 Diluyente: Una mezcla de agua, acetonitrilo y ácido fórmico en la proporción de (700:300:1).

Tabla 1: Detalles de la elución de gradiente

Tiempo (minutos)	Velocidad de flujo	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)
0	0.7	100	0
65	0.7	100	0
75	0.7	0	100
76	1.0	0	100
135	1.0	0	100
136	0.7	100	0
150	0.7	100	0

Preparación de la solución madre de impurezas:

3.125 mg de cada una de la impureza A; impureza B, impureza D e impureza F se tomaron en un matraz volumétrico de 50 ml y se disolvieron en aproximadamente 5 ml de diluyente mediante sonicación, seguido de la preparación del volumen mediante el uso del diluyente.

Preparación de la solución de idoneidad del sistema:

Esto se preparó al pesar y transferir aproximadamente 12.5 mg de patrón de trabajo de acetato de cetorelix en un matraz volumétrico de 100 ml y disolverlo en aproximadamente 50 ml de diluyente mediante sonicación, seguido de la adición de aproximadamente 2 ml de solución madre de impureza y completar el volumen mediante el uso del diluyente.

Preparación de la solución patrón de acetato de cetorelix:

La solución patrón de acetato de cetorelix se preparó al pesar y transferir 20 mg de patrón de trabajo de acetato de cetorelix en un matraz volumétrico de 250 ml y disolverlo en aproximadamente 50 ml de diluyente mediante sonicación, y completar el volumen con el diluyente. Se transfirieron dos ml de esta solución a un matraz volumétrico de 250 ml y se completó el volumen hasta la marca mediante el uso del diluyente con mezcla.

Preparación de la solución de prueba:

La solución acuosa de acetato de cetorelix de aproximadamente 10 jeringas precargadas de la muestra que se va a probar (preparar de acuerdo con el ejemplo como se describió anteriormente) se mezcló en un recipiente. La solución comprende acetato de cetorelix, un ácido orgánico, un agente osmótico y agua para inyección. Se transfirieron con exactitud aproximadamente 5.0 ml de esta solución en un matraz volumétrico de 10 ml y se agregaron aproximadamente 3 ml del diluyente y la solución se sonicó durante 5 minutos con agitación intermedia. Volumen alcanzado mediante el uso

del diluyente con mezcla.

Se preparó el placebo mediante la transferencia exacta de aproximadamente 5.0 ml de solución placebo en un matraz volumétrico de 10 ml y se agregaron aproximadamente 3 ml del diluyente y se sonicó durante 5 minutos con agitación intermedia. Volumen completado mediante el uso del diluyente con mezcla. Se inyectaron 50 inyecciones de microlitros por duplicado de diluyente como blanco en el sistema cromatográfico. Posteriormente, se inyectó la solución de idoneidad del sistema y se registró el cromatograma. La resolución entre la Impureza D y la Impureza F no es inferior a 2.0. Después de esto, se inyectaron seis repeticiones de la solución estándar. Posteriormente, la preparación de la muestra y el placebo se inyectaron en el sistema cromatográfico.

El tiempo de retención relativo y el factor de respuesta relativo del acetato de cetorelix y las impurezas A, B, D y F con respecto al acetato de cetorelix se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2:

Nombre del compuesto	Tempo de retención (minuto)	Retención relativa tiempo
Cetorelix	42.3	1.00
Impureza A	23.5	0.55
Impureza B	56.8	1.34
Impureza D	16.9	0.39
Impureza F	20.3	0.48

El porcentaje de impurezas A, B, D, F y de impurezas desconocidas se calculó excluyendo los picos del diluyente y el placebo. La suma de todas las impurezas conocidas y desconocidas proporcionó el % de impurezas totales.

El % de impurezas identificadas (A, B, D, F) se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{A1}{AS} \times \frac{WS}{250} \times \frac{2}{250} \times \frac{10}{V} \times \frac{P}{LC} \times \frac{1}{RRF}$$

Donde,

A1 = Respuesta del pico de cada impureza conocida en el cromatograma de la preparación de prueba AS = Respuesta del pico promedio de cetorelix en el cromatograma de la preparación patrón WS = Peso del patrón de trabajo de acetato de cetorelix en mg

V = volumen de la muestra tomada en ml

P = % de potencia del patrón de trabajo de cetorelix (en el estado en que se encuentra)

LC = declaración de la etiqueta de cetorelix en mg por ml (0.25 mg/ml) RRF = Factor de respuesta relativa de cada impureza

El % de impureza desconocida se calculó mediante la siguiente fórmula

$$5 \quad \frac{A1}{AS} \times \frac{WS}{250} \times \frac{2}{250} \times \frac{10}{V} \times \frac{P}{LC}$$

Donde,

A1 = Respuesta del pico de cada impureza desconocida en el cromatograma de la preparación de prueba AS = Respuesta del pico promedio de cetorelix en el

10 cromatograma de la preparación patrón WS = Peso del patrón de trabajo de acetato de cetorelix en mg

V = volumen de la muestra tomada en ml

P = % de potencia del estándar de trabajo de cetorelix (en el estado en que se encuentra) LC = declaración de la etiqueta de cetorelix en mg por ml (0.25 mg/ml)

15 El total de impurezas (%) = suma del % de impurezas conocidas y el % de impurezas desconocidas.

Tabla 3: Composición

	Ejemplos de la invención									Ejemplos comparativos				
Ejemplo Números	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ingredientes	Cantidad (mg/ml)													
El acetato de cetorelix se expresa como base de cetorelix	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Manitol	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8	54.8
Ácido láctico	q.s. para ajustar el pH													
pH	3	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	4	4.5	5	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9
Agua para Inyección	q.s. a 1 ml													

Método de preparación:

Se tomó agua para inyección a una temperatura entre 2 °C y 8 °C en un recipiente. Se añadió manitol y se disolvió gradualmente en agua para inyección con agitación, hasta que se obtuvo una solución transparente. A este acetato de cetorelix se
 5 añadió y se disolvió gradualmente con agitación. El pH de la solución se verificó y se ajustó al pH como se menciona en la Tabla 3 para cada ejemplo de la invención y ejemplos comparativos, mediante el uso de una cantidad especificada (volumen) de solución de ácido láctico al 0.1 % p/v. El volumen se completó con agua para inyección. Las soluciones se agitaron durante 10-15 minutos. Las soluciones de los Ejemplos se
 10 filtraron asépticamente a través de un lecho de filtro de membrana de 0.2 micrones. La solución se cargó asépticamente en el depósito del dispositivo de inyección, es decir, en el cilindro de una jeringa de vidrio de 1 ml con un volumen de cargado de 1.1 ml. La aguja apilada en el cilindro se taponó mediante un protector de aguja elastomérico, cubierto por una tapa rígida antes del llenado. Después del llenado, la jeringa de vidrio
 15 (cilindro) se taponó con el tapón del émbolo mediante el taponamiento al vacío de manera tal que no quedara sustancialmente aire en el espacio vacío dentro de la jeringa. La solución acuosa permanece en contacto con el tapón del émbolo hecho de caucho, aguja apilada hecha de acero inoxidable y un protector de aguja hecho de caucho natural al momento de su almacenamiento.

20 La solución acuosa lista para inyectar de los ejemplos de trabajo 1 a 9 y los ejemplos comparativos 10 a 14 se sometieron a análisis químicos en diferentes etapas. Inicialmente, se analizó el % de valoración de cetorelix en la solución antes y después de la filtración mediante el método de HPLC descrito anteriormente. Se determinó el cambio en el % del ensayo químico antes y después de la filtración.

25 Las soluciones de los ejemplos contenidos en las jeringas de vidrio se sometieron a pruebas de estabilidad de almacenamiento. El % de valoración, el nivel de productos de degradación como los compuestos de la fórmula I, II, III y IV y el nivel de impurezas desconocidas y totales en la solución filtrada cargada en el dispositivo de inyección de la forma de dosificación parenteral en el punto cronológico inicial y tras el almacenamiento
 30 en diferentes puntos cronológicos a temperatura ambiente (25 °C/60 % de humedad relativa) y a 2 a 8 °C se determinaron mediante el uso del método de cromatografía líquida de alto rendimiento descrito anteriormente.

Se descubrió que después de 6 meses de almacenamiento a temperatura ambiente, el nivel de las impurezas A, B, la impureza desconocida única máxima y las
 35 impurezas totales permanecieron sin cambios o el cambio fue pequeño. En función de

estos datos, se espera que la forma de dosificación parenteral de la presente invención sea químicamente estable durante un largo período de tiempo. Se encontró que las soluciones no mostraron ningún problema de aglomeración o aumento de la viscosidad cuando se prepararon y se cargaron en el dispositivo de inyección y se almacenaron. Los
5 datos también demostraron que no hubo absorción ni adsorción de cetorelix en los componentes del dispositivo, por ejemplo, el tapón de caucho que estuvo en contacto con la solución durante el período de almacenamiento.

Los resultados de estabilidad para la forma de dosificación parenteral estable a 25 °C/60 % de HR y 2-8 °C de acuerdo con la presente invención se proporcionan en la
10 Tabla 4 y la Tabla 5 a continuación:

Tabla 4

	Observación en diferentes puntos cronológicos tras el almacenamiento a (25 °C/60 % de HR)															
pH	Impureza A (%)				Impureza B (%)				eza desconocida máxima única (%)				Impureza total (%)			
Puntos cronológicos (meses)																
	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
3	BQL	0.20	0.54	1.0	0.055	ND	ND	BQL	0.113	0.123	0.112	0.431	0.363	0.398	0.748	1.829
3.5	BQL	0.07	0.23	0.40	0.068	ND	BQL	BQL	0.105	0.148	0.189	0.392	0.335	0.292	0.623	1.059
4	BQL	BQL	0.09	0.15	0.039	ND	ND	ND	0.095	0.162	0.196	0.388	0.308	0.302	0.496	0.792
4.5	ND	BQL	BQL	0.04	0.058	ND	ND	ND	BQL	0.159	0.204	0.331	0.308	0.237	0.331	0.563
5	BQL	BQL	-	-	ND	BQL	-	-	0.119	0.125			0.205	0.208	-	-

ND: no detectado; HR: humedad relativa; BQL: Por debajo del límite cuantificable

Tabla 5

Observación en diferentes puntos cronológicos tras el almacenamiento a (2-8 °C)																												
pH		Impureza A (%)						Impureza B (%)						Impureza desconocida máxima única (%)						Impureza total (%)								
Puntos cronológicos (meses)																												
	0	1	3	6	12	18	24	0	1	3	6	12	18	24	0	1	3	6	12	18	24	0	1	3	6	12	18	24
3	BQ L	0.0 5	0.0 8	0.1 8	0.36 3	0.49	0.54 5	0.05 5	ND	N D	N D	BQ L	BQ L	BQ L	0.11 3	0.07 9	0.08	0.14 6	0.10 9	0.13 8	0.15	0.36 3	0.20 6	0.16 1	0.33 3	0.55 1	0.62 8	0.69 5
3. 5	BQ L	BQ L	BQ L	0.0 6	0.14 4	0.17 1	0.23 8	0.06 8	BQ L	N D	N D	BQ L	BQ L	BQ L	0.10 5	0.08 7	0.06 9	0.13 5	0.10 8	0.13 9	0.14 9	0.33 5	0.08 7	0.06 9	0.19 7	0.33 7	0.31	0.38 7
4	BQ L	BQ L	BQ L	0.0 3	0.05 5	0.06 8	0.07 8	0.03 9	ND	N D	N D	ND	ND	BQ L	0.09 5	0.16	0.14 4	0.13 8	0.10 5	0.18 6	0.15	0.30 8	0.23	0.14 4	0.17 4	0.24 2	0.39 8	0.22 8
4. 5	ND	BQ L	ND	BQ L	BQL	BQL	BQL	0.05 8	ND	N D	N D	ND	BQ L	ND	BQL	0.14 2	0.13 6	0.13 6	0.10 7	0.13 4	0.15	0.30 8	0.21 3	0.13 6	0.13 6	0.19 3	0.20 2	0.15

ND: no detectado; HR: humedad relativa; BQL: Por debajo del límite cuantificable

Tabla 6

Ensayo de acetato de cetorelix eq. a cetorelix (%)													
Condiciones de almacenamiento													
			2-8 °C							25 °C/60 % de HR			
pH	Sin filtrar	Inicial	1 M	2 M	3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	1 M	2 M	3 M	6 M
2.5	104.05	103.97	103.03	105.51	105.04	104.54	103.7	-	-	102.76	102.9	102.9	99.97
3	103.56	101.11	101.8	104.9	105.42	104	103.5	104.93	104.77	102.09	104.71	105.08	102.36
3.5	103.86	102.51	101.82	104.88	102.88	104.2	103.1	104.13	104.16	103.65	103.62	102.23	103.68
4	103.76	102.96	104	104.17	104.75	104.84	103.3	104.48	103.61	102.58	103.28	103.72	103.39
4.5	102.52	99.56	103.43	103.97	103.57	103.59	102.6	103.97	103.86	101.66	103.62	102.79	102.77
5	99.48	-	-	-	-	-				99.02	-	-	-

Los resultados de estabilidad para los rangos de pH intermedio adicional se estudiaron en diferentes puntos cronológicos tras el almacenamiento a 25 °C/60 % de HR y 2- 8 °C se proporcionan en la Tabla 7 a continuación:

Tabla 7

Puntos cronológicos	Observación en diferentes puntos cronológicos tras el almacenamiento																																		
	pH												Impureza A (%)												Impureza B (%)										
	0 M			1 M			3 M			6 M			12 M			0 M			1 M			3 M			6 M			12 M							
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III					
A (25 °C 60 % de HR)	3.1	0.04	NN	0.28	0.27	0.27	0.53	0.54	0.53	0.62	0.63	0.62	-	-	-	ND	NN	ND	ND	-	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-						
	3.2	BQL	NN	0.29	0.29	0.30	0.57	0.57	0.57	0.64	0.63	0.64	-	-	-	ND	NN	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-						
	3.3	BQL	NN	0.17	0.18	0.17	0.37	0.37	0.37	0.42	0.42	0.42	-	-	-	ND	NN	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-						
	3.4	BQL	NN	0.2	0.2	0.20	0.34	0.34	0.34	0.39	0.39	0.39	-	-	-	ND	NN	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-						
A 2-8 °C	3.1	0.04	NN	0.14	0.15	0.14	0.25	0.24	0.24	0.17	0.17	0.18	0.24	0.25	0.24	ND	NN	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL						
	3.2	BQL	NN	0.14	0.15	0.15	0.26	0.27	0.26	0.17	0.17	0.18	0.29	0.29	0.29	ND	NN	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	ND	ND						
	3.3	BQL	NN	0.1	0.09	0.10	0.17	0.18	0.18	0.11	0.11	0.11	0.18	0.18	0.18	ND	NN	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	ND	ND						
	3.4	BQL	NN	0.09	0.10	0.09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	NN	ND	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-						

ND: no detectado; HR: humedad relativa; BQL: por debajo del límite cuantificable; ND: No disponible

Tempo	Observación en diferentes puntos cronológicos tras el almacenamiento																													
puntos	pH	Impureza desconocida máxima única (%)															Impureza total (%)													
	Puntos cronológicos (meses)																													
	0 M			1 M			3 M			6 M			12 M			0 M			1 M			3 M			6 M			12 M		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III			
A (25 °C 60 % de HR)	3.1	0.13	NN	0.15	0.12	0.14	0.22	0.21	0.22	0.19	0.15	0.17	-	-	-	0.17	NN	0.56	0.51	0.55	0.86	0.87	0.86	0.93	0.89	0.93	-	-	-	
	3.2	0.12	NN	0.13	0.14	0.13	0.21	0.21	0.20	0.18	0.17	0.17	-	-	-	0.12	NN	0.56	0.57	0.57	0.90	0.89	0.89	1.03	0.93	0.93	-	-	-	
	3.3	0.13	NN	0.13	0.15	0.13	0.21	0.21	0.21	0.17	0.18	0.17	-	-	-	0.22	NN	0.51	0.44	0.42	0.7	0.7	0.58	0.72	0.72	0.71	-	-	-	

Tabla 8

Ensayo de acetato de cetorelix eq. a cetorelix (%)									
		Condiciones de almacenamiento							
		2-8 °C					25°C/60 % de HR		
pH	Sin filtrar	Inicial	1 M	3 M	6 M	12 M	1 M	3 M	6 M
3.1	99.96	98.67	99.12	99.32	98.98	98.94	98.65	97.65	97.52
3.2	100.89	100.21	99.9	100.89	99.61	101.27	100.06	100.38	98.2
3.3	99.96	99.05	98.58	100.03	99.13	100.29	98.97	99.87	98.13
3.4	100.02	98.54	99.59	-	-	-	99.91	99.97	99.03

Tabla 9

Datos de estabilidad de la inyección de acetato de cetorelix de 0.25 mg/ml, 1 ml en

5 **PFS a pH 5**

Cada ml contiene acetato de cetorelix eq. a cetorelix 0.25 mg, manitol 54.8 mg, ácido láctico q.s. a pH ajustado 5.0; agua para inyección q.s. a 1 ml

		Descripción	Ensayo de acetato de cetorelix eq. A Cetorelix	Sustancias relacionadas		
				Impurezas conocidas	Impurezas desconocidas	Impurezas totales
				Impureza A	Impureza B	Impureza desconocida más alta
			95.0 % a 100.0 % de LC	No más de 1.0 %	No más de 1.0 %	No más de 0.5 %
SIN FILTRO INICIAL		*	99.59			
		*	99.67	BQL (<0.035 %)	ND	0.131
2-8 °C OTS	1 M	*	98.13	BQL (<0.035 %)	ND	0.11
	2 M	*	98.6	ND	ND	0.109
	3 M	*	99.98	ND	ND	0.112
25 °C /60 % DE HR OTS	1 M	*	98	BQL (<0.035 %)	ND	0.106
	2 M	*	98.24	0.074	ND	0.109
	3 M	*	98.18	0.18	ND	0.107

ND: no detectado; HR: humedad relativa; BQL: Por debajo del límite cuantificable;

* Solución transparente e incolora llena en 1 ml de PFS

EJEMPLOS COMPARATIVOS:

Tabla 10

Puntos cronológicos	Observación en diferentes puntos cronológicos tras el almacenamiento																														
	pH	Impureza A (%)													Impureza B (%)																
		0 M			1 M			3 M			6 M			12 M			0 M			1 M			3 M			6 M			12 M		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III			
A (25 °C 60 % de HR)	2.5	0.08	-	-	0.82	-	-	1.97	-	-	3.38	-	-	-	-	-	0.07 2	-	-	BQL	-	-	0.23	-	-	0.36	-	-	-		
	2.6	0.08	0.08	0.08	1.28	1.29	1.29	2.20	2.19	2.19	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	0.23	0.21	0.25	-	-	-			
	2.7	0.58	0.59	0.58	0.99	1.00	0.98	1.65	1.65	1.64	1.85	1.84	1.86	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	0.21	0.18	BQL	0.18	0.22	0.19			
	2.8	0.06	0.07	0.07	0.80	0.81	0.80	1.38	1.39	1.39	1.56	1.56	1.56	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL 3	0.18	BQL	BQL	BQL	BQL			
	2.9	0.06	0.06	0.05	0.67	0.66	0.66	1.12	1.13	1.12	1.30	1.32	1.30	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	0.204	0.204	0.194			
A 2-8 °C	2.5	0.08	-	-	0.20	-	-	0.35	-	-	0.63	-	-	1.33	-	-	0.07 2	-	-	BQL	-	-	BQL	-	-	BQL	-	-	BQL		
	2.6	0.08	0.08	0.08	0.72	0.73	0.72	1.12	1.13	1.15	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	-	-	-			
	2.7	0.58	0.59	0.58	0.58	ND	ND	0.90	0.91	0.91	0.60	0.6	0.59	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL			
	2.8	0.06	0.07	0.07	0.48	0.49	0.48	0.74	0.77	0.74	0.46	0.45	0.46	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL			
	2.9	0.06	0.06	0.05	0.42	0.42	0.41	0.63	0.63	0.61	0.39	0.39	0.40	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL			

ND: no detectado; HR: humedad relativa; BQL: por debajo del límite cuantificable; ND: No disponible

Tiempo	Observación en diferentes puntos cronológicos tras el almacenamiento																														
puntos	pH	Impureza desconocida máxima única (%)															Impureza total (%)														
	Puntos cronológicos (meses)																														
	0 M			1 M			3 M			6 M			12 M			0 M			1 M			3 M			6 M			12 M			
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III				
A (25 °C 60 % de HR)	2.5	0.105	-	-	0.159	-	-	0.178	-	-	0.417	-	-	-	-	-	0.409	-	-	1.067	-	-	2.57	-	-	4.404	-	-	-	-	-
	2.6	0.138	0.125	0.121	0.155	0.154	0.151	0.18	0.199	0.201	-	-	-	-	-	-	0.227	0.214	0.21	1.708	1.69	1.721	2.821	2.789	2.896	-	-	-	-	-	
	2.7	0.141	0.153	0.141	0.145	0.148	0.189	0.266	0.237	0.245	0.191	0.2	0.194	-	-	-	0.381	0.393	0.311	1.365	1.344	1.46	2.313	2.269	2.092	2.424	2.486	2.423	-	-	-

A 2-8°C	2.8	0.14	0.133	0.145	0.173	0.129	0.133	0.25	0.218	0.247	0.21	0.166	0.165	-	-	-	0.277	0.209	0.299	1.214	1.162	1.149	1.767	1.909	1.831	2.032	2.011	1.914	-	-	-
	2.9	0.142	0.131	0.14	0.137	0.132	0.139	0.23	0.222	0.223	0.19	0.159	0.167	-	-	-	0.272	0.283	0.195	0.939	0.919	1.048	1.496	1.459	1.457	1.902	1.788	1.799	-	-	-
	2.5	0.105	-	-	0.173	-	-	0.131	-	-	0.139	-	-	0.11	-	-	0.409	-	-	0.43	-	-	0.484	-	-	0.842	-	-	1.521	-	-
	2.6	0.138	0.125	0.121	0.107	0.122	0.114	0.14	0.14	0.142	-	-	-	-	-	-	0.227	0.214	0.21	0.923	1.022	0.93	1.353	1.374	1.383	-	-	-	-	-	-
	2.7	0.141	0.153	0.141	0.116	0.109	0.111	0.135	0.146	0.191	0.126	0.132	0.113	-	-	-	0.381	0.393	0.311	0.863	0.866	0.786	1.163	1.188	1.373	0.798	0.731	0.779	-	-	-
	2.8	0.14	0.133	0.145	0.11	0.135	0.135	0.141	0.14	0.125	0.124	0.111	0.11	-	-	-	0.277	0.209	0.299	0.679	0.731	0.731	1.077	1.121	0.991	0.655	0.646	0.725	-	-	-
	2.9	0.142	0.131	0.14	0.126	0.124	0.117	0.137	0.126	0.147	0.112	0.135	0.123	-	-	-	0.272	0.283	0.195	0.673	0.664	0.636	0.897	0.884	0.872	0.505	0.525	0.526	-	-	-

Tabla 11

Ensayo de acetato de cetorelix eq. a cetorelix (%)																						
Condiciones de almacenamiento																						
		Inicial			2-8°C									25°C/60 % de HR								
pH	Sin filtrar				1 M			3			6 M			1 M			3 M			6 M		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
2.6	100.05	100.25	100.04	99.63	98.65	98.32	99.27	98.27	98.22	97.45				97	97.76	97.21	96.58	96.25	96.63			
2.7	-	100.75	100.4	100.66	98.69	99.22	98.78	98.94	98.74	99.77	99.87	97.82	99	98.36	98.22	98.55	97.4	98.04	97.55	96.97	97.07	97.09
2.8	-	100.7	100.93	100.99	99.39	98.76	99.05	98.69	99.33	98.57	99.85	100.18	99.92	97.64	97.62	97.65	97.74	97.65	97.94	98.12	96.51	96.04
2.9	-	97.55	97.6	97.68	98.64	98.62	98.47	95.37	95.42	95.55	97.75	97.8	98.52	96.92	96.84	96.56	95.19	94.8	94.8	94.23	94.32	95.26

EJEMPLO COMPARATIVO 2

Se preparó una solución acuosa de acetato de cetorelix según la descripción de US 2013/0303464 (Patel et al.). La composición se ilustra a continuación en la Tabla 12:

Tabla 12

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)
Acetato de cetorelix	0.25
Manitol	42.0
Ácido acético glacial	q.s. hasta pH 3.0
Agua para inyección	1 ml

Método de preparación: Se tomó agua para inyección a una temperatura entre 2 °C y 8 °C en un recipiente. Se añadió manitol y se disolvió gradualmente en agua para inyección con agitación, hasta que se obtuvo una solución transparente. A este acetato de cetorelix se añadió y se disolvió gradualmente con agitación. Después se añadió ácido acético glacial y el pH de la solución se ajustó a aproximadamente 3.0. El volumen se completó con agua para inyección. La solución se agitó durante 10-15 minutos y posteriormente se filtró asépticamente a través de un lecho de filtro de membrana de 0.2 µm (cápsula de 47 de escala óptica, filtro de membrana de polietersulfona por Millipore). La solución se cargó asépticamente en el depósito del dispositivo de inyección, es decir, en el cilindro de una jeringa de vidrio de 1 ml con un volumen de cargado de 1.1 ml. La aguja apilada en el cilindro se taponó mediante un protector de aguja elastomérico, cubierto por una tapa rígida antes del llenado. Después del llenado, la jeringa de vidrio (cilindro) se taponó con el tapón del émbolo mediante el taponamiento al vacío de manera tal que no quedara sustancialmente aire en el espacio vacío dentro de la jeringa. La solución acuosa permanece en contacto con el tapón del émbolo hecho de caucho, aguja apilada hecha de acero inoxidable y un protector de aguja hecho de caucho natural al momento de su almacenamiento.

La solución de este ejemplo comparativo (ejemplo comparativo 2) cargada en jeringa de vidrio se sometió a pruebas de estabilidad de almacenamiento. El nivel de la impureza A, impureza B y la impureza total en la solución se analizaron inicialmente y tras el almacenamiento a temperatura ambiente (25 °C/60 % de humedad relativa) mediante una técnica de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados se proporcionan en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13: Resultados de estabilidad del ejemplo comparativo 2

Impureza A (%) (25 °C/60 % de HR)			Impureza B (%) (25°C/60 % de HR)			Impureza total (%) (25 °C/60 % de HR)		
Punto cronológico (meses)								
0	3	6	0	3	6	0	3	6
0.06	0.84	1.77	ND	0.07	0.17	0.99	1.88	2.83

ND: No detectado; HR- Humedad relativa

Se observó que la solución de acetato de cetorelix de US 2013/0303464 (comparativo) mostró un aumento significativo en el nivel de la impureza A y la impureza total tras el almacenamiento a temperatura ambiente. Particularmente, el nivel de impureza A, que es una impureza de degradación, aumenta significativamente y aumenta a 1.77 % en peso de cetorelix en 6 meses. Además, el nivel de impureza total aumenta a 2.83 % en peso de cetorelix en 6 meses.

Por el contrario, la forma de dosificación parenteral que comprende la solución acuosa lista para inyectar de acetato de cetorelix de la presente invención se mantiene estable a temperatura ambiente durante un período prolongado de tiempo, por lo tanto, no se produce sustancialmente degradación o aumento en el nivel de la impureza A, otras impurezas o impurezas totales tras el almacenamiento y la solución tiene una vida útil extrapolada de más de 24 meses.