

COMPOSICIÓN LÍQUIDA DE CETRORELIX

[001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida de Cetorelix. La composición farmacéutica líquida comprende y preferentemente consiste en Cetorelix (sal), un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de ambos, un agente osmótico y un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido orgánico.

[002] Además, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación que comprende la composición farmacéutica líquida de la invención en un envase, como un vial o un dispositivo de inyección, por ejemplo, una jeringa precargada.

[003] En otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica líquida o forma farmacéutica según la invención para su uso en la inhibición de aumentos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada o para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, por ejemplo, para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, seguida de la recuperación de ovocitos y una técnica de reproducción asistida.

[004] En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para preparar la composición farmacéutica líquida o la forma de dosificación farmacéutica según la invención, cuyo método comprende los pasos de proporcionar una primera composición que comprende un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico, o una mezcla de los mismos, y un agente osmótico, preferentemente D-manitol; proporcionar una segunda composición que comprende o consiste en Cetorelix (sal), preferentemente acetato de Cetorelix; mezclar la primera

composición y la segunda composición para obtener una composición líquida, y opcionalmente añadir un ácido orgánico a la mezcla obtenida, donde un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera composición y/o donde un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la segunda composición.

[005] Cetorelix (N-acetil-3-(2-naftil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridil)-D-alanil-L-seril-L-tirosil-D-citrulil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-D-alaninamida) es un decapeptido con actividad antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Bloquea los efectos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) en el organismo. La LHRH controla la producción y liberación de la hormona luteinizante (LH), que provoca la ovulación. Durante el tratamiento de fertilidad, se utiliza la estimulación ovárica para que los ovarios produzcan más óvulos. Al bloquear el efecto de la LHRH, el cetorelix detiene la producción de LH y, por lo tanto, previene la ovulación prematura, lo que puede resultar en la liberación de óvulos inmaduros e inadecuados para su uso en técnicas como la fertilización in vitro (FIV).

[006] Una sal farmacéuticamente aceptable de Cetorelix, el acetato de Cetorelix, se comercializa actualmente en forma de un polvo liofilizado coempaquetado con agua para inyección para reconstituir el polvo y obtener una solución para inyección (Cetrotide®). Cada frasco de polvo contiene 0,25 mg de acetato de Cetorelix y manitol. El pH de la solución reconstituida es de 4,0 a 6,0. Por razones de estabilidad, la solución reconstituida es solo para uso inmediato.

[007] Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar una composición líquida estable que contenga Cetorelix, la cual pueda presentarse como una forma farmacéutica lista para usar sin necesidad de reconstitución previa a la administración.

[008] US 2013/0303464 A1 divulga una preparación farmacéutica de acetato de Cetorelix, que además comprende ácido acético glacial, un agente de tonicidad y agua. El pH de la preparación se ajusta a aproximadamente 3.

[009] Los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que las

composiciones líquidas de Cetorelix pueden estabilizarse mediante la incorporación de agentes estabilizantes específicos. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una preparación farmacéutica líquida mejorada de Cetorelix, que tenga alta estabilidad y una vida útil prolongada. Además, al proporcionar composiciones líquidas estables de Cetorelix, la administración de Cetorelix es más fácil de usar y la complejidad de la cadena de suministro se reduce en comparación con las composiciones sólidas de Cetorelix.

[010] Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica líquida que comprende Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de ambos, un agente osmótico y un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido orgánico.

[011] La composición farmacéutica comprende Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente activo. La sal de Cetorelix farmacéuticamente aceptable es preferentemente el acetato de Cetorelix. La cantidad de Cetorelix (sal) presente en la composición farmacéutica puede adaptarse según los requisitos farmacéuticos. En una modalidad de realización, la composición farmacéutica líquida comprende Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,10 - 0,50 mg/ml, como por ejemplo 0,10 - 0,50 mg/ml de Cetorelix o 0,10 - 0,50 mg/ml de acetato de Cetorelix. En una modalidad de realización preferida, la composición farmacéutica líquida comprende una cantidad de 0,2 - 0,3 mg/ml de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato. La cantidad de Cetorelix puede ser de 0,25 mg/ml de péptido puro en su forma de sal de acetato.

[012] La composición farmacéutica además comprende un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de

7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de los mismos. En una modalidad de realización, la composición farmacéutica comprende poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol como agente estabilizante, preferentemente poloxámero con un peso molecular promedio de 7.500-10.000 g/mol. Los poloxámeros son copolímeros tribloque no iónicos compuestos por una cadena central hidrofóbica de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de polioxietileno (poli(óxido de etileno)). Un agente estabilizante de poloxámero adecuado según la presente invención es el poloxámero 188 (con un peso molecular promedio de 7680-9510 g/mol). En otra modalidad de realización, la composición farmacéutica comprende alcohol bencílico como agente estabilizante.

[013] No se requieren agentes estabilizantes adicionales en la composición líquida de Cetorelix, según la presente invención. Particularmente, la composición farmacéutica líquida, según la invención, es preferentemente libre de polisorbato y/o ciclodextrina.

[014] El agente estabilizante puede estar comprendido en la composición farmacéutica en una cantidad de 0,5-20,0 mg/ml, preferentemente 1,0-15,0 mg/ml. La unidad mg/ml, tal como se utiliza en el presente documento, define la cantidad de un compuesto en mg en relación con el volumen total de la composición farmacéutica en ml. Por ejemplo, el agente estabilizante puede ser poloxámero 188 en una cantidad de 0,5-10,0 mg/ml, preferentemente 1,0-5,0 mg/ml, o alcohol bencílico en una cantidad de 5,0-20,0 mg/ml, preferentemente 7,5-15,0 mg/ml.

[015] El agente estabilizante sirve para mejorar la estabilidad de la composición farmacéutica líquida, según la invención. Se descubrió sorprendentemente que los agentes estabilizantes presentes permiten la obtención de una composición líquida de Cetorelix particularmente estable. Específicamente, se reduce o incluso se evita la presencia de agregados, partículas e impurezas. De este modo, se mantienen durante el almacenamiento las propiedades farmacéuticas

relevantes como el pH, el contenido de proteína de Cetorelix y la osmolalidad. Incluso cuando se somete a estrés externo, como impacto mecánico o térmico, la composición farmacéutica líquida de Cetorelix, según la presente invención, exhibe propiedades farmacéuticas y estabilidad deseables.

[016] La composición farmacéutica líquida, además, comprende un agente osmótico. Los agentes osmóticos adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en manitol, glicerol, sorbitol, dextrosa, sacarosa, trehalosa o una combinación de los mismos, preferentemente D-manitol, sorbitol o trehalosa. En una modalidad de realización particularmente preferida, el agente osmótico es D-manitol. El agente osmótico puede estar comprendido en la composición farmacéutica en una cantidad de 30,0-60,0 mg/ml, preferentemente 35,0-55,0 mg/ml.

[017] El agente osmótico sirve para adaptar la osmolalidad de la composición farmacéutica líquida, según la invención. La osmolalidad de la composición farmacéutica puede ser de 250-375 mOsm/kg, preferentemente de 300-350 mOsm/kg. Específicamente, la osmolalidad puede adaptarse según la vía de administración deseada.

[018] En una modalidad de realización preferida, la composición farmacéutica es para administración parenteral. La administración parenteral comprende la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intradérmica, como la inyección y la infusión, preferentemente la inyección subcutánea. Una osmolalidad adecuada para composiciones farmacéuticas parenterales es de 250-375 mOsm/kg, preferentemente de 300-350 mOsm/kg.

[019] La composición farmacéutica líquida comprende además un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido orgánico. El ácido orgánico puede ser cualquier ácido orgánico adecuado y se prefiere que se seleccione entre ácido acético, ácido láctico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido succínico y una mezcla de estos, siendo más preferido el ácido acético. El solvente farmacéuticamente

aceptable puede comprender el ácido orgánico en forma de un tampón ácido o un ácido orgánico libre. Además, el solvente puede contener agua, como agua para inyección. En una modalidad de realización preferida, el solvente farmacéuticamente aceptable es un ácido orgánico acuoso o un tampón ácido acuoso, preferentemente un ácido orgánico acuoso. En una modalidad de realización, la concentración del ácido orgánico (por ejemplo, la concentración del ácido orgánico) en la composición farmacéutica líquida es de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM, como de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, por ejemplo, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 5 mM, como aproximadamente 2 mM. En una modalidad de realización, la concentración del ácido orgánico (por ejemplo, la concentración de ácido acético) en la composición farmacéutica líquida es de aproximadamente 2 mM.

[020] Un tampón ácido según la presente invención comprende el ácido orgánico y una sal del mismo (en forma disuelta). Las sales adecuadas son sales metálicas, como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio, o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio, sales de amonio o sales de amina. Por ejemplo, el solvente farmacéuticamente aceptable puede comprender un tampón de acetato, como tampón de acetato de sodio/ácido acético o tampón de acetato de amonio/ácido acético. La concentración del tampón ácido, preferentemente tampón de acetato, en la composición farmacéutica líquida puede ser de 20 mM. En una modalidad de realización, la concentración del tampón ácido (por ejemplo, la concentración del tampón de acetato) en la composición farmacéutica líquida es de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM, como de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, por ejemplo, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 5 mM, como aproximadamente 2 mM. En una modalidad de realización, la concentración del tampón ácido (por ejemplo, la concentración de tampón de acetato) en la composición farmacéutica líquida es de

aproximadamente 2 mM.

[021] En una modalidad de realización preferida, el solvente farmacéuticamente aceptable comprende el ácido orgánico en forma de ácido orgánico libre. El término “ácido orgánico libre” según la presente invención se refiere a un ácido orgánico en ausencia de su sal. En una modalidad de realización preferida, el solvente farmacéuticamente aceptable de la invención es un ácido orgánico libre acuoso, preferentemente ácido acético acuoso. En presencia de agua, el ácido orgánico libre está presente en su forma protonada y desprotonada.

[022] El ácido orgánico libre puede seleccionarse entre ácido acético, ácido láctico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido succínico y una mezcla de los mismos, siendo preferidos el ácido acético, el ácido glucónico y el ácido glutámico. En una modalidad de realización particularmente preferida, el ácido orgánico libre es ácido acético. Los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que la estabilidad de la composición farmacéutica líquida puede mejorarse aún más por la presencia de ácido acético libre incluido en el solvente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad de realización preferida, el solvente farmacéuticamente aceptable es ácido acético acuoso, por ejemplo, comprendido en una concentración de 0,05-0,50 mg/ml, preferentemente 0,10-0,30 mg/ml.

[023] El ácido orgánico puede servir para ajustar el pH de la composición farmacéutica líquida. El pH de la composición farmacéutica puede ser de 4,0-6,0, preferentemente de 4,3-5,1, y más preferentemente de 4,5-5,0. El ácido orgánico, preferentemente ácido acético, puede estar presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de 4,0-6,0, preferentemente 4,3-5,1, y más preferentemente 4,5-5,0. El pH de la composición farmacéutica puede estar entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0, como por ejemplo entre aproximadamente 4,3 y aproximadamente 5,1, por ejemplo entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 5,0, como aproximadamente 4,7. El ácido orgánico, por

ejemplo ácido acético, puede estar presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, como de aproximadamente 4,3 a aproximadamente 5,1, por ejemplo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0, como aproximadamente 4,7.

[024] La composición farmacéutica líquida según la invención puede tener cualquier forma adecuada y es particularmente en forma de solución. En una modalidad de realización, la composición farmacéutica líquida es una formulación de dosis única. Una formulación de dosis única consiste particularmente en Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de ambos, un agente osmótico y un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido orgánico.

[025] En otra modalidad de realización, la composición farmacéutica líquida es una formulación multidosis que opcionalmente comprende excipientes adicionales, como un conservante farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz. Los conservantes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, m-cresol, fenol, alcohol bencílico y cloruro de benzalconio. Una "cantidad eficaz" de conservante significa que la cantidad es suficiente para prevenir el crecimiento microbiano en la composición farmacéutica líquida. Una formulación multidosis consiste particularmente en Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de ambos, un agente osmótico, un conservante farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz y un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido orgánico.

[026] En una modalidad de realización preferida, la presente invención se

refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende y preferentemente consiste en acetato de cetorelix en una concentración de 0,10-0,50 mg/ml, poloxámero 188 en una concentración de 0,5-10,0 mg/ml, D-manitol en una concentración de 35,0-60,0 mg/ml, ácido acético en una concentración para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de 4,0-6,0 y agua para inyección. En una modalidad de realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende y preferentemente consiste en acetato de Cetorelix en una concentración de 0,2 - 0,3 mg/ml de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato, poloxámero 188 en una concentración de 1,5 mg/ml, D-manitol en una concentración de 54,8 mg/ml, ácido acético en una concentración de 0,1 mg/ml y agua para inyección.

[027] En una modalidad de realización adicionalmente preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende y preferentemente consiste en acetato de cetorelix en una concentración de 0,10-0,50 mg/ml, alcohol bencílico en una concentración de 5,0-20,0 mg/ml, D-manitol en una concentración de 30,0-55,0 mg/ml, ácido acético en una concentración para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de 4,0-6,0 y agua para inyección. En una modalidad de realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende y preferentemente consiste en acetato de Cetorelix en una concentración de 0,2 - 0,3 mg/ml de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato, alcohol bencílico en una concentración de 10 mg/ml, D-manitol en una concentración de 37,8 mg/ml, ácido acético en una concentración de 0,1 mg/ml y agua para inyección.

[028] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación que comprende la composición farmacéutica líquida según la presente invención, como se describe en el presente documento, en un envase. Los envases adecuados para composiciones farmacéuticas líquidas son

conocidos por una persona experta en la materia. La selección de un envase adecuado puede depender de la vía de administración deseada. En una modalidad de realización preferida, la forma farmacéutica de dosificación de la presente invención es una forma de dosificación parenteral, preferiblemente para inyección. Un envase adecuado, particularmente para una forma farmacéutica parenteral, puede seleccionarse entre una ampolla o un vial, como un vial estéril, o un dispositivo de inyección, como una jeringa precargada o un autoinyector.

[029] La forma farmacéutica de dosificación puede ser una forma de dosificación de dosis única o de dosis múltiple. Una forma de dosificación de dosis única puede comprender la composición farmacéutica líquida en una jeringa precargada o en un autoinyector, por ejemplo. Una forma de dosificación de dosis múltiple puede comprender la composición farmacéutica líquida en un vial estéril o en un cartucho precargado, por ejemplo.

[030] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida o una forma farmacéutica según la presente invención, como se describe en el presente documento, para su uso en la inhibición de aumentos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada. En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida o una forma farmacéutica según la presente invención, como se describe en el presente documento, para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, por ejemplo, para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, seguida de la recuperación de ovocitos y una técnica de reproducción asistida.

[031] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para inhibir los aumentos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada, que comprende administrar a la mujer una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica líquida según la presente

invención, tal como se describe en el presente documento. El método puede incluir el uso de una forma farmacéutica de dosificación, según la presente invención, tal como se describe en el presente documento. En otros aspectos, una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica líquida, según la presente invención, puede administrarse para suprimir los niveles séricos de estradiol en mujeres en riesgo de SHO, después de la estimulación ovárica con gonadotropinas y la recuperación de ovocitos; o para regular a la baja la hipófisis antes de la estimulación ovárica en mujeres pospúberes/premenopáusicas que buscan preservar sus opciones de fertilidad mediante reproducción médicamente asistida y criopreservación de ovocitos/embriones antes de los posibles efectos esterilizantes de agentes quimioterapéuticos y radiación pélvica, o la necesidad de extirpar quirúrgicamente las gónadas; o para iniciar de manera aleatoria la estimulación ovárica controlada utilizando un protocolo antagonista, independientemente de la fase del ciclo menstrual en mujeres pospúberes/premenopáusicas para preservar opciones de fertilidad mediante reproducción médicamente asistida y criopreservación de ovocitos o embriones antes de los posibles efectos esterilizantes de agentes quimioterapéuticos y radiación pélvica, o la necesidad de extirpar quirúrgicamente las gónadas; o para proporcionar un efecto protector sobre la función ovárica, cuando se utiliza durante la quimioterapia en mujeres pospúberes/premenopáusicas; o para lograr la regulación a la baja de la hipófisis en un ciclo de tratamiento de reemplazo de embriones/blastocistos criopreservados controlado hormonalmente.

[032] Una cantidad eficaz de la composición farmacéutica líquida puede variar dependiendo de la vía de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y gravedad de las enfermedades a tratar y factores similares. La dosis diaria puede administrarse como una sola dosis, que debe administrarse una vez, o dividirse en dos o más dosis diarias.

[033] La composición farmacéutica líquida de la invención puede

administrarse sola o como una terapia combinada con otros agentes activos.

[034] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica líquida o una forma farmacéutica de dosificación según la presente invención, como se describe en el presente documento, cuyo método comprende los pasos de:

[035] a) proporcionar una primera composición que comprende un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de los mismos, y un agente osmótico,

[036] b) proporcionar una segunda composición que comprenda o consista en Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

[037] c) mezclar la primera composición del paso a) y la segunda composición del paso b) para obtener una composición líquida, y

[038] d) opcionalmente añadir un ácido orgánico y/o una base como hidróxido de sodio a la mezcla obtenida en el paso c),

[039] donde un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera composición y/o donde un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la segunda composición.

[040] En una modalidad de realización, un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera composición. En otra modalidad de realización, un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la segunda composición. En una modalidad de realización preferida, un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera composición y en la segunda composición. El solvente de la primera y la segunda composición puede ser el mismo o diferente. En una modalidad de realización, el solvente de la primera y la segunda composición es el mismo y es preferentemente un ácido orgánico acuoso, preferentemente ácido acético. En otra modalidad de realización, el solvente de la primera y la segunda

composición es diferente, donde preferentemente uno de los solventes es agua para inyección y el otro solvente es un ácido orgánico acuoso, preferentemente ácido acético acuoso.

[041] La primera composición comprende el agente estabilizante, el agente osmótico y, opcionalmente, un solvente farmacéuticamente aceptable, como ácido acético acuoso o agua para inyección. Para obtener la primera composición, el paso a) puede comprender la mezcla del agente estabilizante y el agente osmótico. Opcionalmente, el paso a) puede comprender la mezcla del agente estabilizante, el agente osmótico y un solvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido acético acuoso, para obtener la primera composición.

[042] La segunda composición comprende o consiste en Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente acetato de Cetorelix, y, opcionalmente, un solvente farmacéuticamente aceptable, como ácido acético acuoso o agua para inyección. Para obtener la segunda composición, el paso b) puede comprender mezclar Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente acetato de Cetorelix, con un solvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido acético acuoso. En una modalidad de realización, la segunda composición es una solución acuosa de Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente acetato de Cetorelix. La solución acuosa de Cetorelix puede comprender además un ácido orgánico como se describe en el presente documento, preferentemente ácido acético.

[043] En el paso c), se mezclan la primera composición y la segunda composición para obtener una composición líquida. La mezcla puede comprender añadir la primera composición y la segunda composición en un envase y agitar. Además, el paso c) puede comprender la adición de un solvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente agua para inyección, a la primera y segunda composición. Así, la mezcla del paso c) puede comprender añadir la primera composición, la

segunda composición y el disolvente farmacéuticamente aceptable en un envase y agitar.

[044] En algunas modalidades de realización, el método comprende un paso d) de añadir un ácido orgánico y/o una base como hidróxido de sodio a la mezcla obtenida en el paso c). El ácido orgánico es tal como se describe aquí. El paso d) se realiza particularmente en caso de que al menos uno de los disolventes de la primera y segunda composición, y específicamente ambos disolventes, no contengan un ácido orgánico.

[045] Si es necesario, el método puede comprender además un paso de ajuste del pH de la composición líquida obtenida en el paso c) o d) a un valor predeterminado mediante la adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable, como hidróxido de sodio. El valor de pH predeterminado puede depender de la vía de administración deseada y puede ser de 4,0-6,0, preferentemente de 4,3-5,1, y más preferentemente de 4,5-5,0. Un ajuste del pH puede realizarse mediante cualquier ácido o base farmacéuticamente aceptable, como ácido acético o hidróxido de sodio.

[046] El método de la invención puede comprender además un paso e) de filtración estéril de la composición líquida obtenida en el paso c) o d) para obtener una composición líquida estéril. La composición líquida obtenida en los pasos c) o d), o la composición líquida filtrada y estéril obtenida en el paso e), puede luego ser envasada en un envase, como una ampolla o un frasco, por ejemplo, un frasco estéril, o en un dispositivo de inyección, por ejemplo, una jeringa o un autoinyector, para obtener una forma farmacéutica de dosificación según la presente invención.

[047] El término “poloxámero”, según se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a un copolímero en bloque (por ejemplo, bloque di- o tri-copolímero) compuesto por una cadena de polioxipropileno (el término “óxido de propileno” puede utilizarse de manera intercambiable en el presente documento) flanqueada por dos cadenas de polioxietileno (el término “óxido de etileno” puede

utilizarse de manera intercambiable en el presente documento). El término “poloxámero” puede abarcar compuestos distintos porque se pueden utilizar diferentes longitudes para las cadenas de polioxipropileno y polioxietileno en combinación. La combinación particular de cadenas de polioxipropileno y polioxietileno presente en un poloxámero puede dar lugar a propiedades químicas y/o biofísicas específicas. En algunas modalidades de realización, el poloxámero tiene la fórmula química $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_m(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{H}$. En algunas modalidades de realización, n (es decir, la longitud de la cadena de polioxietileno) tiene un valor de aproximadamente 60 a aproximadamente 150. En algunas modalidades de realización, m (es decir, la longitud de la cadena de polioxipropileno) tiene un valor de aproximadamente 25 a aproximadamente 60. Los poloxámeros suelen describirse mediante un sistema de numeración que indica su peso molecular aproximado y el porcentaje de contenido de polioxietileno. Estos valores pueden referirse a un valor promedio en una composición de poloxámero, en lugar de un valor absoluto de cada molécula de poloxámero en la composición. Bajo este sistema, los dos primeros dígitos se multiplican por 100 para obtener el peso molecular aproximado del bloque de polioxipropileno, y el tercer dígito se multiplica por 10 para obtener el porcentaje en peso del bloque de polioxietileno. Por ejemplo, el poloxámero 188 (CAS N.º 9003-11-6) puede referirse a un poloxámero con n con un valor de aproximadamente 80 y m con un valor de aproximadamente 27, como en la fórmula mostrada arriba. Poloxámero 237 puede referirse a un poloxámero con n con un valor de aproximadamente 64 y con m con un valor de aproximadamente 37. Poloxámero 338 puede referirse a un poloxámero con n con un valor de aproximadamente 141 y con m con un valor de aproximadamente 44. Poloxámero 407 puede referirse a un poloxámero con n con un valor de aproximadamente 101 y con m con un valor de aproximadamente 56. En algunas modalidades de realización, el poloxámero 188 puede referirse a un poloxámero con n con un valor de aproximadamente 80, con m

con un valor de aproximadamente 27 como en la fórmula mostrada arriba, y con el poloxámero teniendo un peso molecular promedio de aproximadamente 7680 a aproximadamente 9510 g/mol.

[048] El término “agente estabilizante”, según se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a sustancias, o a una mezcla de sustancias, que son capaces de estabilizar un polipéptido durante el almacenamiento y/o la producción de una composición que comprende el polipéptido, por ejemplo, para minimizar la formación de agregados (por ejemplo, insolubles y/o solubles) y/o la degradación química. En otra modalidad de realización, se refiere, por ejemplo, a sustancias, o a una mezcla de sustancias, que son capaces de estabilizar el polipéptido durante el almacenamiento y/o la producción de las composiciones, de modo que se mantenga una retención sustancial de la actividad biológica.

[049] El término “agente osmótico”, según se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a un excipiente adecuado para inducir la ósmosis, por ejemplo, que genera una presión osmótica dentro de la formulación líquida o crea un gradiente osmótico, por ejemplo, para generar una fuerza impulsora para la absorción de líquidos. Los agentes osmóticos son generalmente compuestos iónicos que incluyen, pero no se limitan a, sales solubles en agua, como sales solubles en agua de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, citrato de sodio y ascorbato de sodio), sales solubles en agua de ácidos inorgánicos (por ejemplo, cloruro de magnesio o sulfato de magnesio, cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de hidrógeno de litio, fosfato de hidrógeno de sodio, fosfato de hidrógeno de potasio, fosfato de dihidrógeno de litio, fosfato de dihidrógeno de sodio o fosfato de dihidrógeno de potasio), compuestos orgánicos no iónicos con solubilidad en agua (por ejemplo, carbohidratos como manitol, sorbitol, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sacarosa, maltosa, lactosa y rafinosa), aminoácidos solubles en

agua (por ejemplo, glicina, leucina, alanina o metionina), polímeros hidrofílicos, urea o derivados de la urea.

[050] El término “osmolalidad”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la concentración osmótica expresada en términos de miliosmoles de solutos por un kg de solvente [mOsm/kg]. Esta concentración puede medirse utilizando un osmómetro.

[051] El término “disolvente farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, al agua, agua para inyección, soluciones tampón acuosas que sean fisiológicamente compatibles, o soluciones acuosas que contengan disolventes orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, por ejemplo, cualquier medio líquido utilizado para la dilución o disolución de formulaciones parenterales, orales o perorales, como agua, disolvente orgánico acuoso, disolvente orgánico no acuoso y otros líquidos utilizados en la industria farmacéutica. Por ejemplo, puede seleccionarse del grupo que consiste en agua (p. ej., agua para inyección), solución salina (p. ej., solución salina fisiológica, cloruro de sodio isotónico), solución de Ringer, glicerina, diglicéridos, alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, glicerol, acetato de etilo, aceites (p. ej., aceite de maíz, aceite de ricino, escualeno, aceite mineral) y mezclas de los mismos. En una modalidad de realización, el solvente farmacéuticamente aceptable es agua purificada. En otra modalidad de realización, el solvente farmacéuticamente aceptable es un ácido orgánico acuoso (por ejemplo, ácido acético acuoso). Una lista no exhaustiva de disolventes farmacéuticamente aceptables se proporciona, por ejemplo, en el U.S. Department of Health & Human Services, Food & Drug Administration, “Guidance for Industry: Q3C Impurities: Residual Solvents,” diciembre de 1997 o su versión vigente.

[052] El término “agua” o “agua para inyección” se refiere al agua que cumple con los requisitos de, por ejemplo, Agua para Inyección U.S.P (o un estándar

de calidad extranjero equivalente). Ejemplos incluyen agua etiquetada o comercializada como “Agua Purificada U.S.P. de Bajo Endotoxina” y “Agua de Calidad WFI”.

[053] El término “solución”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a una preparación líquida homogénea de uno o más solutos en uno o más disolventes.

[054] El término “ácido orgánico acuoso”, tal como se utiliza en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de un disolvente farmacéuticamente aceptable, se refiere a cualquier solución que contenga un ácido orgánico, según se define en el presente documento, en la que el agua es el único disolvente o uno de los principales disolventes (por ejemplo, igual o superior al 50% V/V).

[055] El término “ácido acético glacial”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, al ácido acético que tiene una pureza de al menos 99,8 por ciento en peso.

[056] El término “agente tampón”, según se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a un agente que confiere características de pH adecuadas a la composición farmacéutica líquida aquí proporcionada (por ejemplo, tampón de acetato, tampón de citrato, tampón de fosfato, tampón de borato, o una combinación de los mismos). Dichos agentes tamponadores se utilizan para ajustar el pH de las composiciones de la invención a un pH, según se define en el presente documento. Los valores de pH mencionados en la presente solicitud se miden, por ejemplo, a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 23°C ±0.5°C) con un pHmetro.

[057] El término “buffer ácido acuoso”, tal como se utiliza en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de un disolvente farmacéuticamente aceptable, se refiere a cualquier solución que contenga un buffer ácido, según se define en el presente documento, en la que el agua es el único disolvente o uno de

los principales disolventes (por ejemplo, igual o superior al 50% V/V).

[058] El término “ácido orgánico libre acuoso”, tal como se utiliza en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de un disolvente farmacéuticamente aceptable, se refiere a cualquier solución que contenga un ácido orgánico libre, según se define en el presente documento, en la que el agua es el único disolvente o uno de los principales disolventes (por ejemplo, igual o superior al 50% V/V).

[059] El término “ácido acético acuoso”, tal como se utiliza en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de un disolvente farmacéuticamente aceptable, se refiere a cualquier solución que contenga ácido acético, según se define en el presente documento, en la que el agua es el único disolvente o uno de los principales disolventes (por ejemplo, igual o superior al 50% V/V).

[060] El término “ácido orgánico”, tal como se utiliza en el presente documento, significa un compuesto orgánico con propiedades ácidas e incluye los ácidos carboxílicos, cuya acidez está asociada a su grupo carboxilo. Ejemplos no limitativos de ácidos orgánicos incluyen ácido acético (por ejemplo, ácido acético glacial), ácido butírico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido propiónico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido tánico y ácido tartárico. En una modalidad de realización, el término “ácido orgánico” está destinado a incluir compuestos, como sales, que formarán dicho ácido orgánico durante el uso al entrar en contacto con agua.

[061] Según se utiliza en el presente documento, el término “ácido orgánico libre” se refiere a un compuesto de ácido orgánico que se encuentra en su estado protonado (es decir, no en forma de sal) cuando está en solución (es decir, a un valor igual o inferior a su pKa).

[062] Tal como se usa en el presente documento, "acid buffer" o "acidic buffer" (en español, "buffer ácido") se refiere a un compuesto químico o compuestos

en una composición que actúan para mantener el pH en un intervalo ácido deseado.” Normalmente, estos tampones ácidos pueden incluir un ácido débil y su sal o una base débil y su sal. Al añadir un ácido o una base, seleccionados adecuadamente, los tampones ácidos permitirán solo cambios menores en el pH.

[063] Según se utiliza en el presente documento, el término “excipiente” o “excipiente farmacéutico” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier compuesto que forma parte de una formulación y que no es un ingrediente activo, es decir, que no tiene actividad biológica relevante, y que se añade a la formulación, por ejemplo, para proporcionar características específicas (por ejemplo, brindar protección al ingrediente activo contra la degradación química).

[064] Como se utiliza en el presente documento, la referencia a una cantidad (por ejemplo, mg, mg/ml, porcentaje) de Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, debe entenderse como la cantidad de Cetorelix en su forma libre, la cual se ajustará en consecuencia para una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, se ajustará en consecuencia para su forma de sal de acetato). Por ejemplo, aproximadamente 0,25 mg de cetorelix son equivalentes a aproximadamente 0,26 - 0,27 mg de acetato de cetorelix; en consecuencia, una concentración de acetato de cetorelix que varíe entre aproximadamente 0,26 - 0,27 mg/ml sería equivalente a aproximadamente 0,25 mg/ml de cetorelix (es decir, base).

[065] Como se utiliza en el presente documento, el término “péptido puro de Cetorelix” debe entenderse como la cantidad de Cetorelix en su forma libre (es decir, base o base libre), la cual se ajustará en consecuencia para una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, se ajustará en consecuencia para su forma de sal de acetato). Por ejemplo, aproximadamente 0,25 mg de cetorelix son equivalentes a aproximadamente 0,26 - 0,27 mg de acetato de cetorelix; en consecuencia, una concentración de acetato de cetorelix que varíe entre

aproximadamente 0,26 - 0,27 mg/ml sería equivalente a aproximadamente 0,25 mg/ml de cetorelix (es decir, base).

[066] Como se utiliza en el presente documento, el término “péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato” debe entenderse como la cantidad de Cetorelix (es decir, en forma libre, es decir, base o también conocida como base libre), que se ajusta en consecuencia para la sal de acetato de Cetorelix. En consecuencia, por ejemplo, la expresión “acetato de Cetorelix en una concentración de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 mg/ml de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato” significa que la sal de acetato de Cetorelix (es decir, acetato de Cetorelix) está presente con una concentración correspondiente de Cetorelix (es decir, en forma libre, es decir, base o también conocida como base libre) en una cantidad de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 mg/ml, por lo que la concentración de acetato de Cetorelix se ajusta en consecuencia para la forma de sal de acetato. De manera similar, la expresión “acetato de Cetorelix en una concentración de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,60 mg/ml de Cetorelix” significa que la sal de acetato de Cetorelix (es decir, acetato de Cetorelix) está presente con una concentración correspondiente de Cetorelix (es decir, en forma libre, es decir, base o también conocida como base libre) en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,60 mg/ml, por lo que la concentración de acetato de Cetorelix se ajusta en consecuencia para la forma de sal de acetato. Por analogía, la expresión “Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50 mg/ml de Cetorelix” significa que ya sea Cetorelix está presente en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50 mg/ml de Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable de Cetorelix está presente con una concentración correspondiente de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50 mg/ml de Cetorelix (es decir, forma libre, es decir, base, también conocida como base libre),

por lo tanto, la concentración de dicha sal farmacéuticamente aceptable de Cetorelix se ajusta en consecuencia para dicha forma de sal. Por ejemplo, aproximadamente 0,25 mg de cetorelix son equivalentes a aproximadamente 0,26 - 0,27 mg de acetato de cetorelix; en consecuencia, una concentración de acetato de cetorelix que varíe entre aproximadamente 0,26 - 0,27 mg/ml sería equivalente a aproximadamente 0,25 mg/ml de cetorelix (es decir, base).

[067] Según se utiliza en el presente documento, los términos “forma libre” o “formas libres” o “en forma libre” o “en la forma libre” se refieren al compuesto en forma no salina, como la forma base libre.

[068] El término “libre de ciclodextrina” o “exento de ciclodextrina”, según se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición farmacéutica, por ejemplo, como se describe en el presente documento, sin ciclodextrina añadida. En una modalidad de realización, significa que no se añade intencionalmente ciclodextrina a la composición farmacéutica (ni está presente en la misma).

[069] El término “libre de polisorbato” o “exento de polisorbato”, según se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición farmacéutica, por ejemplo, como se describe en el presente documento, sin polisorbato añadido. En una modalidad de realización, significa que no se añade intencionalmente polisorbato a la composición farmacéutica (ni está presente en la misma).

[070] El término “composición” o “composición farmacéutica” se define en el presente documento para referirse, por ejemplo, a una mezcla que contiene al menos un ingrediente activo o agente terapéutico que será administrado a un sujeto, con el fin de tratar a un sujeto, por ejemplo, según se define en el presente documento.

[071] El término “composición farmacéutica líquida”, según se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a una composición farmacéutica que comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, uno o más disolventes

farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, según se define en el presente documento, como agua) y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, según se define en el presente documento, como conservadores). En una modalidad de realización, la composición farmacéutica líquida es una solución.

[072] El término “forma farmacéutica” o “preparación farmacéutica”, según se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a una forma de dosificación terminada, por ejemplo, una solución, que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo en la forma en que será administrado a un paciente.

[073] Los términos “fármaco”, “sustancia farmacológica”, “sustancia activa”, “ingrediente activo”, “ingrediente farmacéuticamente activo”, “ingrediente activo farmacéutico”, “agente activo” o “agente terapéutico” deben entenderse como un compuesto en forma libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, destinado a proporcionar actividad farmacológica (por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad).

[074] Según se utiliza en el presente documento, los términos “sal”, “sales” o “forma salina” se refieren a una sal de adición de ácido o de base de un compuesto. “Sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos y que, por lo general, no son biológica ni de otro modo indeseables.

[075] El término “uno o más” se refiere a uno o a un número mayor que uno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, etc.).

[076] El término “al menos uno”, según se utiliza en el presente documento, se refiere a un mínimo de uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5, como 1 o 2, por ejemplo 1.

[077] El término “opcionalmente”, tal como se utiliza en el presente documento, significa que el “elemento” referido (por ejemplo, excipiente) puede estar

presente o no.

[078] Tal como se usa en el presente documento, "multi-dose formulation" o "multidose formulation" (en español, "formulación multidosis") se refiere, por ejemplo, a una formulación que contiene múltiples dosis de un agente terapéutico y que puede administrarse directamente para proporcionar varias dosis individuales del agente terapéutico. Las dosis pueden administrarse durante, por ejemplo, minutos, horas, semanas, días o meses. Las formulaciones multidosis pueden permitir, por ejemplo, el ajuste de dosis o la división de dosis.

[079] Según se utiliza en el presente documento, una "formulación de dosis única" o "formulación monodosis" se refiere, por ejemplo, a una formulación diseñada para ser utilizada en un solo paciente como una única inyección o infusión.

[080] El término "administración parenteral", según se utiliza en el presente documento, significa, por ejemplo, que la administración no es a través del tracto gastrointestinal, sino más bien por alguna otra vía, como la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica.

[081] El término "forma de dosificación parenteral", según se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a una preparación farmacéutica que se administra por vía parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica).

[082] Según se utiliza en el presente documento, el término "conservante" o "conservante farmacéuticamente aceptable" se refiere, por ejemplo, a una sustancia o excipiente que posee actividad conservante, por lo tanto, es capaz de prevenir el deterioro de un producto (por ejemplo, durante un período prolongado de tiempo) y mantener el estado original del producto al evitar el crecimiento microbiano. En una modalidad de realización, el conservante es un "conservante antimicrobiano" o "agente antimicrobiano", por ejemplo, una sustancia que posee actividad o efecto antimicrobiano, por ejemplo, proporciona un efecto de defensa contra el deterioro

causado por la contaminación por microorganismos (p. ej., bacterias, moho o levaduras) o previene el crecimiento microbiano. En una modalidad de realización, el “conservante antimicrobiano” o “agente antimicrobiano” es un agente bacteriostático.

[083] Los términos “tratar”, “tratamiento” o similares, según se utilizan en el presente documento, deben interpretarse como se entiende generalmente en la técnica, por ejemplo, como reducir, impedir el desarrollo de, controlar, retrasar, aliviar y/o revertir los síntomas de una afección o enfermedad en un sujeto, o aliviar o atenuar el trastorno o enfermedad, es decir, provocar la regresión del trastorno o enfermedad. En una modalidad de realización, el término “tratar”, “tratando”, “tratamiento” o “terapia”, según se utiliza en el presente documento, significa obtener resultados beneficiosos o deseados, por ejemplo, resultados clínicos. Un aspecto del tratamiento es, por ejemplo, que dicho tratamiento debe tener un efecto adverso mínimo en el paciente. En una modalidad de realización, el término “método para el tratamiento”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a “método para tratar”.

[084] El término “aproximadamente”, tal como se utiliza en el presente documento, por ejemplo, cuando se emplea para modificar un parámetro definido numéricamente, significa que el parámetro puede variar hasta un 10% por debajo o por encima del valor numérico indicado para ese parámetro (por ejemplo, un valor numérico X significa, por ejemplo, $X \pm 10\%$, incluyendo todos los valores dentro de este rango).

[085] Como se utiliza en el presente documento, el término “paciente” se refiere a un sujeto que padece una enfermedad y se beneficiaría del tratamiento.

[086] Como se utiliza en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un organismo mamífero, preferiblemente un ser humano, como una mujer.

[087] Como se utiliza en el presente documento, un sujeto está “en necesidad de” un tratamiento si dicho sujeto (paciente) se beneficiaría biológica, médica o en calidad de vida de dicho tratamiento.

[088] El término “una cantidad terapéuticamente eficaz” o “una cantidad eficaz” de un compuesto de la presente invención se refiere, por ejemplo, a una cantidad de un compuesto de la presente invención que provoca la respuesta biológica o médica de un sujeto. En otra modalidad de realización, el término se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para al menos mejorar parcialmente una condición, un trastorno o una enfermedad.

[089] El término “compuesto de la presente invención”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a Cetrorelix (es decir, forma libre/base libre) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, acetato de cetrorelix). Cetrorelix también es conocido por el nombre D-alaninamida, *N*-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-L-tirosil-*N*5-(aminocarbonil)-D-ornitil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-, alternativamente por el nombre *N*-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-L-tirosil-*N*5-(aminocarbonil)-D-ornitil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-D-alaninamida, y también por el nombre *N*-acetil-3-(2-naftil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridil)-D-alanil-L-seril-L-tirosil-D-citrulil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-D-alaninamida. El acetato de cetrorelix también es conocido por el nombre *N*-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-L-tirosil-*N*5-(aminocarbonil)-D-ornitil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-D-alaninamida sal de ácido acético, y alternativamente por el nombre *N*-acetil-3-(2-naftil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridil)-D-alanil-L-seril-L-tirosil-D-citrulil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-D-alaninamida, sal de acetato. Los números de registro CAS correspondientes son 120287-85-6 (base libre) y 145672-81-7 (acetato de Cetrorelix).

[090] La invención se define además por, pero no se limita a, los siguientes elementos.

[091] 1. Una composición farmacéutica líquida, que comprende o consiste

en

[092] Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

[093] un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de los mismos,

[094] - un agente osmótico, y

[095] - un disolvente farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido orgánico.

[096] 2. La composición farmacéutica líquida del elemento 1, en la que la sal de Cetorelix farmacéuticamente aceptable es acetato de Cetorelix.

[097] 3. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores, que comprende Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,10 - 0,50 mg/ml, preferentemente en una cantidad de 0,2 - 0,3 mg/ml de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato.

[098] 4. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el agente estabilizante comprende poloxámero con un peso molecular promedio de 7.500-10.000 g/mol.

[099] 5. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el agente estabilizante está comprendido en una cantidad de 0,5-20,0 mg/ml, preferentemente 1,0-15,0 mg/ml.

[0100] 6. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el agente estabilizante es poloxámero 188 comprendido en una cantidad de 0,5-10,0 mg/ml, preferentemente 1,0-5,0 mg/ml.

[0101] 7. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el agente estabilizante es alcohol bencílico comprendido en una cantidad de 5,0-20,0 mg/ml, preferentemente 7,5-15,0 mg/ml.

[0102] 8. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems

anteriores, en la que el agente osmótico se selecciona del grupo que consiste en manitol, glicerol, sorbitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, sacarosa, trehalosa o una combinación de los mismos, preferentemente D-manitol.

[0103] 9. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el agente osmótico está comprendido en una cantidad de 30,0-60,0 mg/ml, preferentemente 35,0-55,0 mg/ml.

[0104] 10. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los elementos anteriores, en la que la composición farmacéutica tiene una osmolalidad de 250-375 mOsm/kg, preferentemente de 300-350 mOsm/kg (por ejemplo, 318 mOsm/kg).

[0105] 11. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los elementos anteriores, en la que el solvente farmacéuticamente aceptable comprende el ácido orgánico en forma de un tampón ácido o un ácido orgánico libre, preferiblemente en la que el solvente farmacéuticamente aceptable es un ácido orgánico acuoso o un tampón ácido acuoso.

[0106] 12. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el ácido orgánico es ácido acético, ácido láctico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido succínico o una mezcla de los mismos, preferentemente ácido acético.

[0107] 13. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el tampón ácido es un tampón de acetato, preferentemente comprendido en una concentración de 20 mM o 2 mM.

[0108] 14. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el solvente farmacéuticamente aceptable es un ácido orgánico acuoso libre o agua, preferentemente ácido acético acuoso.

[0109] 15. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los elementos anteriores, en la que el solvente farmacéuticamente aceptable es ácido

acético acuoso comprendido en una concentración de ácido acético de 0,05-0,50 mg/ml, preferentemente 0,10-0,30 mg/ml (por ejemplo, 0,1 mg/mL).

[0110] 16. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el pH de la composición farmacéutica es de 4,0-6,0, preferentemente de 4,3-5,1, y más preferentemente de 4,5-5,0.

[0111] 17. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los elementos anteriores, en la que la composición farmacéutica líquida está en forma de solución.

[0112] 18. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores, en la que el ácido orgánico, preferentemente, ácido acético, está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de 4,0-6,0, preferentemente 4,3-5,1, y más preferentemente 4,5-5,0.

[0113] 19. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los elementos anteriores, en la que la composición farmacéutica es para administración parenteral.

[0114] 20. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores, en la que la composición farmacéutica está libre de polisorbato.

[0115] 21. La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los elementos anteriores, en la que la composición farmacéutica está libre de ciclodextrina.

[0116] 22. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende y preferentemente consiste en acetato de cetorelix en una concentración de 0,2 - 0,3 mg/ml de péptido puro de cetorelix en su forma de sal de acetato, poloxámero 188 en una concentración de 1,5 mg/ml, D-manitol en una concentración de 54,8 mg/ml, ácido acético en una concentración de 0,1 mg/ml y agua para inyección.

[0117] 23. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los

ítems anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende y preferentemente consiste en acetato de cetorelix en una concentración de 0,2 - 0,3 mg/ml de péptido puro de cetorelix en su forma de sal de acetato, alcohol bencílico en una concentración de 10 mg/ml, D-manitol en una concentración de 37,8 mg/ml, ácido acético en una concentración de 0,1 mg/ml y agua para inyección.

[0118] 24. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los elementos anteriores, que es una formulación de dosis única.

[0119] 24. La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1-23, que es una formulación multidosis que comprende un conservante farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz.

[0120] 25. Una forma farmacéutica de dosificación que comprende la composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1-24 en un envase.

[0121] 26. La forma farmacéutica según el punto 25, en la que el envase es una ampolla o un vial, como un vial estéril, un dispositivo de inyección como una jeringa precargada, o un autoinyector.

[0122] 27. La forma farmacéutica según cualquiera de los puntos 25-26, que es una forma farmacéutica parenteral, preferentemente para inyección.

[0123] 28. La forma farmacéutica según cualquiera de los ítems 25-27, que es una forma farmacéutica de dosis única o de dosis múltiple.

[0124] 29. Una composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1-24 o una forma farmacéutica de dosificación según cualquiera de los ítems 25-28 para su uso en la inhibición de aumentos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada, o para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, por ejemplo, para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, seguida de la recuperación de ovocitos y una técnica de reproducción asistida.

[0125] 30. Un método para preparar una composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1-24 o una forma farmacéutica según cualquiera de los ítems 25-28, que comprende los pasos de:

[0126] a) proporcionar una primera composición que comprende un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de 7.000-12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de los mismos, y un agente osmótico;

[0127] b) proporcionar una segunda composición que comprenda o consista en Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[0128] c) mezclar la primera composición del paso a) y la segunda composición del paso b) para obtener una composición líquida; y

[0129] d) opcionalmente añadir un ácido orgánico a la mezcla obtenida en el paso c),

[0130] donde un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera composición y/o donde un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la segunda composición.

[0131] 31. El método del ítem 30, en el que un disolvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera y segunda composición, donde el disolvente de la primera y segunda composición es el mismo o diferente, preferentemente donde uno de los disolventes es agua para inyección y el otro disolvente es un ácido orgánico acuoso, preferentemente ácido acético acuoso.

[0132] 32. El método de cualquiera de los ítems 30-31, en donde el paso a) comprende mezclar el agente estabilizante y el agente osmótico y, opcionalmente, un solvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido acético acuoso, para obtener la primera composición.

[0133] 32. El método de cualquiera de los ítems 30-31, en donde el paso b) comprende mezclar Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con

un solvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido acético acuoso, para obtener la segunda composición.

[0134] 33. El método de cualquiera de los ítems 30-32, en donde la segunda composición es una solución acuosa de Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0135] 34. El método de cualquiera de los ítems 30-33, que además comprende e) la filtración estéril de la composición líquida obtenida en el paso c) o d) para obtener una composición líquida estéril.

[0136] 35. El método de cualquiera de los ítems 30-34, en el que el paso c) comprende además añadir un solvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente agua para inyección, a la primera y segunda composición.

[0137] 36. El método de cualquiera de los ítems 30-35, que comprende además el paso de ajustar el pH de la composición líquida obtenida en el paso c) o d) a un valor predeterminado mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido acético, o una base farmacéuticamente aceptable, preferentemente hidróxido de sodio.

[0138] 37. El método del elemento 36, en el que el valor de pH predeterminado es 4,0-6,0, preferentemente 4,3-5,1, y más preferentemente 4,5-5,0.

[0139] 38. El método de cualquiera de los ítems 30-37, que además comprende llenar la composición líquida obtenida en el paso c), d) o e) en un envase, como una ampolla, un vial o un dispositivo de inyección, como una jeringa o un autoinyector.

[0140] 39. Una composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1-24 o una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de los ítems 25-28 para su uso en la supresión de los niveles séricos de estradiol en mujeres en riesgo de SHO, posterior a la estimulación ovárica con gonadotropinas y recuperación de ovocitos; o para su uso en la regulación a la baja de la hipófisis antes de la

estimulación ovárica en mujeres pospúberes/premenopáusicas que intentan preservar sus opciones de fertilidad mediante reproducción médicamente asistida y criopreservación de ovocitos/embriones antes de los posibles efectos esterilizantes de agentes quimioterapéuticos y radiación pélvica, o la necesidad de extirpar quirúrgicamente las gónadas; o para su uso en el inicio aleatorio de la estimulación ovárica controlada utilizando un protocolo antagonista, independientemente de la fase del ciclo menstrual en mujeres pospúberes/premenopáusicas para preservar opciones de fertilidad mediante reproducción médicamente asistida y criopreservación de ovocitos o embriones antes de los posibles efectos esterilizantes de agentes quimioterapéuticos y radiación pélvica, o la necesidad de extirpar quirúrgicamente las gónadas; o para su uso en proporcionar un efecto protector sobre la función ovárica, cuando se utiliza durante la quimioterapia en mujeres pospúberes/premenopáusicas; o para su uso en lograr la regulación a la baja de la hipófisis en un ciclo de tratamiento de reemplazo de embriones/blastocistos criopreservados controlado hormonalmente.

[0141] 40. Una composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1-24 o una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de los ítems 25-28, que debe administrarse como una terapia combinada con otros agentes activos.

(A) MODALIDADES DE REALIZACIÓN

[0142] Ítem 1a: Una composición farmacéutica líquida, que comprende o consiste en:

[0143] Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

[0144] un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 12.000 g/mol, alcohol bencílico o una mezcla de los mismos,

[0145] - un agente osmótico, y

[0146] - un disolvente farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido

orgánico.

[0147] Ítem 2a: La composición farmacéutica líquida del Ítem 1a, en la que la sal de Cetorelix farmacéuticamente aceptable es acetato de Cetorelix.

[0148] Ítem 3a: La composición farmacéutica líquida según los ítems 1a o 2a, que comprende Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50 mg/ml de Cetorelix, como por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 mg/ml de Cetorelix; o

[0149] la composición farmacéutica líquida según los ítems 1a o 2a, que comprende Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,21 a aproximadamente 0,26 mg/ml de Cetorelix, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,22 a aproximadamente 0,25 mg/ml de Cetorelix, como por ejemplo 0,21, 0,22, 0,23, 0,24 o 0,25 mg/ml de Cetorelix, por ejemplo, aproximadamente 0,22 o 0,25 mg/ml de Cetorelix.

[0150] Ítem 4a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-3a, en la que el agente estabilizante comprende poloxámero con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.500 a aproximadamente 10.000 g/mol.

[0151] Ítem 5a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-4a, en la que el agente estabilizante está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20,0 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 15,0 mg/ml, como de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 15,0 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 mg/ml, como aproximadamente 1,5 mg/ml.

[0152] Ítem 6a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-5a, en la que el agente estabilizante es poloxámero 188 comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0

mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 mg/ml, como de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 1,5 mg/ml.

[0153] Ítem 7a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-6a, en la que el agente estabilizante es alcohol bencílico comprendido en una cantidad de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 20,0 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 15,0 mg/ml, como de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 12,0 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 10,0 mg/ml.

[0154] Ítem 8a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-7a, en la que el agente osmótico se selecciona del grupo que consiste en manitol, glicerol, sorbitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, sacarosa, trehalosa, o una combinación de los mismos, por ejemplo, manitol (p. ej., D-manitol).

[0155] Ítem 9a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-8a, en la que el agente osmótico está comprendido en una cantidad de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 60,0 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 35,0 a aproximadamente 55,0 mg/ml, como de aproximadamente 36,0 a aproximadamente 55,0 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 37,8 mg/ml o aproximadamente 54,8 mg/ml.

[0156] Ítem 10a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-9a, en la que la composición farmacéutica tiene una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 375 mOsm/kg, por ejemplo, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mOsm/kg, como 318 mOsm/kg.

[0157] Ítem 11a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-10a, en la que el solvente farmacéuticamente aceptable

comprende el ácido orgánico en forma de un tampón ácido o un ácido orgánico libre, por ejemplo, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es un ácido orgánico acuoso o un tampón ácido acuoso.

[0158] Ítem 12a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1a-11a, en la que el ácido orgánico es ácido acético, ácido láctico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fórmico, o una mezcla de los mismos; como ácido acético, ácido láctico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido succínico, o una mezcla de los mismos; por ejemplo, ácido acético.

[0159] Ítem 13a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-12a anteriores, en la que el tampón ácido es un tampón de acetato, por ejemplo, comprendido en una concentración de aproximadamente 20 mM o 2 mM.

[0160] Ítem 14a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-13a anteriores, en la que el solvente farmacéuticamente aceptable es un ácido orgánico acuoso libre, por ejemplo, ácido acético acuoso.

[0161] Ítem 15a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los elementos anteriores 1a-14a, en la que

[0162] - el disolvente farmacéuticamente aceptable es ácido acético acuoso, y

[0163] - -ácido acético se compone en la composición farmacéutica líquida en una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,50 mg/ml, por ejemplo, de 0,10 a aproximadamente 0,30 mg/ml, como de aproximadamente 0,10 a 0,20 mg/ml, por ejemplo, alrededor de 0,10 mg/ml.

[0164] Ítem 16a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1a-15a, en la que el pH de la composición farmacéutica es de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, por ejemplo, de aproximadamente 4,3 a aproximadamente 5,1, como de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0, por ejemplo aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,7 o aproximadamente 5,0, como

aproximadamente 4,7.

[0165] Ítem 17a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-16a anteriores, en la que la composición farmacéutica líquida está en forma de solución.

[0166] Ítem 18a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1a-17a, en la que el ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético, está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, por ejemplo, de aproximadamente 4,3 a aproximadamente 5,1, como de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,7 o aproximadamente 5,0.

[0167] Ítem 19a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-18a anteriores, en la que la composición farmacéutica es para administración parenteral.

[0168] Ítem 20a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-19a anteriores, en la que la composición farmacéutica está libre de polisorbato.

[0169] Ítem 21a: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1a-20a anteriores, en la que la composición farmacéutica está libre de ciclodextrina.

[0170] Ítem 22a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-21a anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende (por ejemplo, consiste en) acetato de Cetrorelix en una concentración de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 mg/ml de Cetrorelix, poloxámero 188 en una concentración de aproximadamente 1,5 mg/ml, D-manitol en una concentración de aproximadamente 54,8 mg/ml, ácido acético en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml y agua para inyección; o

[0171] la composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1a-21a anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende (por ejemplo, consiste en) acetato de Cetorelix en una concentración de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50 mg/ml de Cetorelix, poloxámero 188 en una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 mg/ml, D-manitol en una concentración de aproximadamente 35,0 a aproximadamente 60,0 mg/ml, ácido acético en una concentración para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0 y agua para inyección.

[0172] Ítem 23a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-22a anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende (por ejemplo, consiste en) acetato de Cetorelix en una concentración de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 mg/ml de Cetorelix, alcohol bencílico en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml, D-manitol en una concentración de aproximadamente 37,8 mg/ml, ácido acético en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml y agua para inyección; o

[0173] la composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1a-22a anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende (por ejemplo, consiste en) acetato de Cetorelix en una concentración de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50 mg/ml, alcohol bencílico en una concentración de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 20,0 mg/ml, D-manitol en una concentración de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 55,0 mg/ml, ácido acético en una concentración para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0 y agua para inyección.

[0174] Ítem 24a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-23a anteriores, que es una formulación de dosis única.

[0175] Ítem 25a: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-23a, que es una formulación multidosis que comprende un conservante

farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz.

[0176] Ítem 26a: Una forma farmacéutica de dosificación que comprende la composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-25a en un envase.

[0177] Ítem 27a: La forma farmacéutica según el punto 26a, en la que el envase es una ampolla, un vial (por ejemplo, un vial estéril), un dispositivo de inyección (por ejemplo, una jeringa precargada) o un autoinyector.

[0178] Ítem 28a: La forma farmacéutica según cualquiera de los ítems 26a-27a, que es una forma farmacéutica parenteral (por ejemplo, una forma farmacéutica parenteral para inyección).

[0179] Ítem 29a: La forma farmacéutica según cualquiera de los ítems 26a-28a, que es una forma farmacéutica de dosis única o de dosis múltiple.

[0180] Ítem 30a: Una composición farmacéutica líquida según cualquiera de los Ítems 1a-25a o una forma farmacéutica de dosificación según cualquiera de los Ítems 26a-29a para su uso en la inhibición de aumentos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada o para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, por ejemplo, para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, seguida de la recuperación de ovocitos y una técnica de reproducción asistida.

[0181] Ítem 31a: Un método para preparar una composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1a-25a o una forma farmacéutica según cualquiera de los ítems 26a-29a, que comprende los pasos de:

[0182] a) proporcionar una primera composición que comprende un agente osmótico y un agente estabilizante seleccionado entre poloxámero con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 12.000 g/mol, alcohol bencílico y una mezcla de los mismos;

[0183] b) proporcionar una segunda composición que comprenda, o consista en, Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[0184] c) mezclar la primera composición del paso a) y la segunda composición del paso b) para obtener una composición líquida; y

[0185] d) opcionalmente añadir un ácido orgánico a la mezcla obtenida en el paso c),

[0186] donde un disolvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera composición, y opcionalmente donde un disolvente farmacéuticamente aceptable está presente en la segunda composición.

[0187] Ítem 32a: El método del ítem 31a, en el que un disolvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera y segunda composición, donde el disolvente de la primera y segunda composición es el mismo o diferente, por ejemplo, donde uno de los disolventes es agua para inyección y el otro disolvente es un ácido orgánico acuoso (por ejemplo, ácido acético acuoso).

[0188] Ítem 33a: El método de los ítems 31a o 32a, en donde el paso a) comprende mezclar el agente estabilizante y el agente osmótico y, opcionalmente, un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácido acético acuoso, para obtener la primera composición.

[0189] Ítem 34a: El método de cualquiera de los ítems 31a-33a, en donde el paso b) comprende mezclar Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácido acético acuoso, para obtener la segunda composición.

[0190] Ítem 35a: El método de cualquiera de los ítems 31a-34a, en donde la segunda composición es una solución acuosa de Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0191] Ítem 36a: El método de cualquiera de los ítems 31a-35a, que además comprende e) la filtración estéril de la composición líquida obtenida en el paso c) o d)

para obtener una composición líquida estéril.

[0192] Ítem 37a: El método de cualquiera de los ítems 31a-36a, en el que el paso c) comprende además añadir un solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua para inyección, a la primera y segunda composición.

[0193] Ítem 38a: El método de cualquiera de los ítems 31a-37a, que comprende además el paso de ajustar el pH de la composición líquida obtenida en el paso c) o d) a un valor predeterminado mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácido acético, o una base farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidróxido de sodio.

[0194] Ítem 39a: El método del Ítem 38a, en el que el valor de pH predeterminado es de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, por ejemplo, de aproximadamente 4,3 a aproximadamente 5,1, como de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0.

[0195] Ítem 40a: Un método para preparar una composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1a a 25a o una forma farmacéutica según cualquiera de los ítems 26a a 29a, que comprende los pasos de:

[0196] a) proporcionar una primera composición que comprende un agente osmótico y un agente estabilizante seleccionado del grupo que consiste en poloxámero con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 12.000 g/mol;

[0197] b) proporcionar una segunda composición que comprenda Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto orgánico (por ejemplo, ácido acético);

[0198] c) mezclar la primera composición del paso a) y la segunda composición del paso b) para obtener una composición líquida; y

[0199] d) ajustar el pH añadiendo un ácido farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido acético) o una base farmacéuticamente aceptable (por ejemplo,

hidróxido de sodio),

[0200] donde un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera composición y en la segunda composición.

[0201] Ítem 41a: El método del ítem 40a, en el que la primera y la segunda composición comprenden un solvente farmacéuticamente aceptable, que puede ser el mismo o diferente para cada una, por ejemplo, en el que el solvente es el mismo y es agua para inyección.

[0202] Ítem 42a: El método de los ítems 40a o 41a, en donde el paso a) comprende mezclar el agente estabilizante, el agente osmótico y el solvente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, agua) para obtener la primera composición.

[0203] Ítem 43a: El método de cualquiera de los ítems 40a a 42a, en donde el paso b) comprende mezclar Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, y un ácido orgánico para obtener la segunda composición.

[0204] Ítem 44a: El método de cualquiera de los ítems 40a a 43a, en donde la segunda composición comprende una solución acuosa de Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, acetato de Cetorelix).

[0205] Ítem 45a: El método de cualquiera de los ítems 40a a 44a, en donde en el paso d) el pH se ajusta a un valor de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,0, como de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 3,5, 4,5 o 5,0, por ejemplo, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 4,5.

[0206] Ítem 46a: El método de cualquiera de los ítems 40a a 45a, en el que el paso d) comprende además añadir un solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para alcanzar el peso final de la composición farmacéutica líquida.

[0207] Ítem 47a: El método de cualquiera de los ítems 40a a 46a, que

además comprende un paso f) de filtración estéril de la composición líquida obtenida en el paso e) para obtener una composición líquida estéril.

[0208] Ítem 48a: El método de cualquiera de los ítems 31a-47a, que además comprende llenar la composición líquida obtenida en el paso c), d) o e) en un envase, como una ampolla, un vial o un dispositivo de inyección (por ejemplo, una jeringa o un autoinyector).

[0209] Ítem 49a: Una composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1a-25a o una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de los ítems 26a-29a para su uso en la supresión de los niveles séricos de estradiol en mujeres en riesgo de SHO, posterior a la estimulación ovárica con gonadotropinas y recuperación de ovocitos; o para su uso en la regulación a la baja de la hipófisis antes de la estimulación ovárica en mujeres pospúberes/premenopáusicas que intentan preservar sus opciones de fertilidad mediante reproducción médicamente asistida y criopreservación de ovocitos/embriones antes de los posibles efectos esterilizantes de agentes quimioterapéuticos y radiación pélvica, o la necesidad de extirpar quirúrgicamente las gónadas; o para su uso en el inicio aleatorio de la estimulación ovárica controlada utilizando un protocolo antagonista, independientemente de la fase del ciclo menstrual en mujeres pospúberes/premenopáusicas para preservar opciones de fertilidad mediante reproducción médicamente asistida y criopreservación de ovocitos o embriones antes de los posibles efectos esterilizantes de agentes quimioterapéuticos y radiación pélvica, o la necesidad de extirpar quirúrgicamente las gónadas; o para su uso en proporcionar un efecto protector sobre la función ovárica, cuando se utiliza durante la quimioterapia en mujeres pospúberes/premenopáusicas; o para su uso en lograr la regulación a la baja de la hipófisis en un ciclo de tratamiento de reemplazo de embriones/blastocistos criopreservados controlado hormonalmente.

[0210] Ítem 50a: Una composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1a-25a o una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de los

Ítems 26a-29a, que debe administrarse como una terapia combinada con otros agentes activos.

(B) MODALIDADES DE REALIZACIÓN

OTRAS FORMAS DE MODALIDADES DE REALIZACIÓN (FORMULACIÓN MULTIDOSIS)

[0211] Ítem 1b: Una composición farmacéutica líquida, que comprende o consiste en

[0212] Cetorelix o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

[0213] un agente estabilizante seleccionado entre un poloxámero con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 12.000 g/mol,

[0214] - un agente osmótico,

[0215] - un disolvente farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido orgánico, y

[0216] un conservante farmacéuticamente aceptable.

[0217] Ítem 2b: La composición farmacéutica líquida del elemento 1b, en la que la sal de Cetorelix farmacéuticamente aceptable es acetato de Cetorelix.

[0218] Ítem 3b: La composición farmacéutica líquida según los ítems 1b o 2b, que comprende Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,80 mg/ml de Cetorelix, como por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 mg/ml de Cetorelix, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 mg/ml de Cetorelix, como en una cantidad de aproximadamente 0,49 mg/ml de Cetorelix.

[0219] Ítem 4b: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1b-3b, en la que el agente estabilizante comprende un poloxámero con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.000 a aproximadamente

10.000 g/mol.

[0220] Ítem 5b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1b-4b, en la que el agente estabilizante está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20,0 mg/ml, como de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 15,0 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 mg/ml.

[0221] Ítem 6b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1b-5b, en la que el agente estabilizante es poloxámero 188 comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 mg/ml, como aproximadamente 1,5 mg/ml.

[0222] Ítem 7b: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1b-6b, en la que el agente osmótico se selecciona del grupo que consiste en manitol, glicerol, sorbitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, sacarosa, trehalosa y una combinación de los mismos, como manitol (por ejemplo, D-manitol).

[0223] Ítem 8b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1b-7b, en la que el agente osmótico está comprendido en una cantidad de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 60,0 mg/ml, como de aproximadamente 35,0 a aproximadamente 55,0 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 54,8 mg/ml.

[0224] Ítem 9b: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1b-8b, en la que la composición farmacéutica tiene una osmolalidad de aproximadamente 300 a aproximadamente 500 mOsm/kg, por ejemplo, de 330 a aproximadamente 490 mOsm/kg (p. ej., 330, 349, 351, 353, 357, 361, 366, 385, 387, 388, 413, 469, 472 o 485).

[0225] Ítem 10b: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de

los elementos anteriores 1b-9b, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende el ácido orgánico en forma de un tampón ácido o un ácido orgánico libre, por ejemplo, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es un ácido orgánico acuoso o un tampón ácido acuoso.

[0226] Ítem 11b: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems anteriores 1b-10b, en la que el ácido orgánico es ácido acético, ácido láctico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fórmico, o una mezcla de los mismos, como ácido acético, ácido láctico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido succínico, o una mezcla de los mismos; por ejemplo, el ácido orgánico es ácido acético.

[0227] Ítem 12b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b-11b anteriores, en la que el tampón ácido es un tampón de acetato, por ejemplo, en la que el tampón ácido es un tampón de acetato comprendido en una concentración de 20 mM o 2 mM.

[0228] Ítem 13b: La composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1b-12b anteriores, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es un ácido orgánico acuoso libre, como ácido acético acuoso.

[0229] Ítem 14b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b-13b anteriores, en la que

[0230] - el disolvente farmacéuticamente aceptable es ácido acético acuoso, y

[0231] - el ácido acético está comprendido en la composición farmacéutica líquida en una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,50 mg/ml, como de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,30 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/ml.

[0232] Ítem 15b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1b-14b, en la que el pH de la composición farmacéutica es de

aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,0, como de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 3,5, 4,5 o 5,0, por ejemplo, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 4,5.

[0233] Ítem 16b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los elementos 1b-15b anteriores, en la que la composición farmacéutica líquida está en forma de solución.

[0234] Ítem 17b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1b-16b, en la que el ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético, está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,0, como de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 3,5, 4,5 o 5,0, por ejemplo, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 4,5.

[0235] Ítem 18b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b-17b anteriores, en la que la composición farmacéutica es para administración parenteral.

[0236] Ítem 19b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b-18b anteriores, en la que la composición farmacéutica está libre de polisorbato.

[0237] Ítem 20b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b-19b anteriores, en la que la composición farmacéutica está libre de ciclodextrina.

[0238] Ítem 21b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1b-21b, en la que el conservante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en fenol, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, cloruro de benzalconio, m-cresol, alcohol bencílico, tales como fenol, fenoxietanol, cloruro de benzalconio, m-cresol, alcohol bencílico.

[0239] Ítem 22b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems anteriores 1b-21b, en la que el conservante farmacéuticamente aceptable está comprendido en una cantidad de 0,1 a 20,0 mg/ml, como de aproximadamente 0,5 a 15 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 5,0 o 15,0 mg/ml, como de aproximadamente 1,0 a 5,0 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 1,0, 2,0, 3,0 o 5,0 mg/ml.

[0240] Ítem 23b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b-22b anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende, por ejemplo, consiste en,

[0241] - Acetato de cetorelix en una concentración de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,60 mg/ml de cetorelix (por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 0,49 mg/ml de Cetorelix),

[0242] - poloxámero 188 en una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 mg/ml (por ejemplo, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 mg/ml, como aproximadamente 1,5 mg/ml),

[0243] - manitol (por ejemplo, D-manitol) en una concentración de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 60,0 mg/ml (por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 35,0 a aproximadamente 55,0 mg/ml, como aproximadamente 54,8 mg/ml),

[0244] - ácido acético en una concentración suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un valor de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0 (por ejemplo, un valor de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 3,5, 4,5 o 5,0, como aproximadamente 4,5)

[0245] - un conservante farmacéuticamente aceptable en una concentración de 0,1 a 20,0 mg/ml (por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 0,5 a 15 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 5,0 o 15,0 mg/ml), y

[0246] agua para inyección.

[0247] Ítem 24b: La composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b-23b, que es una formulación multidosis.

[0248] Ítem 25b: Una forma farmacéutica de dosificación que comprende la composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b-24b en un envase.

[0249] Ítem 26b: La forma farmacéutica según el punto 25b, en la que el envase es una ampolla o un vial, como un vial estéril, un dispositivo de inyección como una jeringa precargada, o un autoinyector.

[0250] Ítem 27b: La forma farmacéutica según los ítems 25b o 26b, que es una forma farmacéutica parenteral, por ejemplo, para inyección.

[0251] Ítem 28b: La forma farmacéutica según cualquiera de los ítems 25b-27b, que es una forma farmacéutica de dosis múltiple.

[0252] Ítem 29b: Una composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b a 24b o una forma farmacéutica de dosificación según cualquiera de los ítems 25b a 28b para su uso en la inhibición de aumentos prematuros de la hormona luteinizante en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada o para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, por ejemplo, para su uso en la prevención de la ovulación prematura durante la estimulación ovárica controlada, seguida de la recuperación de ovocitos y una técnica de reproducción asistida.

[0253] Ítem 30b: Un método para preparar una composición farmacéutica líquida según cualquiera de los ítems 1b a 24b o una forma farmacéutica según cualquiera de los ítems 25b a 28b, que comprende los pasos de:

[0254] a) proporcionar una primera composición que comprende un agente osmótico y un agente estabilizante seleccionado del grupo que consiste en poloxámero con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 12.000 g/mol;

[0255] b) proporcionar una segunda composición que comprenda Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto orgánico (por ejemplo, ácido acético);

[0256] c) mezclar la primera composición del paso a) y la segunda composición del paso b) para obtener una composición líquida,

[0257] d) añadir un conservante farmacéuticamente aceptable a la mezcla obtenida en el paso c);

[0258] y

[0259] e) ajustar el pH añadiendo un ácido farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido acético) o una base farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidróxido de sodio),

[0260] donde un solvente farmacéuticamente aceptable está presente en la primera composición y en la segunda composición.

[0261] Ítem 31b: El método del ítem 30b, en el que la primera y la segunda composición comprenden un solvente farmacéuticamente aceptable, que puede ser el mismo o diferente para cada una, por ejemplo, en el que el solvente es el mismo y es agua para inyección.

[0262] Ítem 32b: El método de los ítems 30b o 31b, en donde el paso a) comprende mezclar el agente estabilizante, el agente osmótico y el solvente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, agua) para obtener la primera composición.

[0263] Ítem 33b: El método de cualquiera de los ítems 30b a 32b, en donde el paso b) comprende mezclar Cetorelix, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, y un ácido orgánico para obtener la segunda composición.

[0264] Ítem 34b: El método de cualquiera de los ítems 30b a 33b, en donde la segunda composición comprende una solución acuosa de Cetorelix o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, acetato de Cetorelix).

[0265] Ítem 35b: El método de cualquiera de los ítems 30b a 34b, que comprende además el paso de ajustar el pH de la composición líquida obtenida en el paso c) o d) a un valor predeterminado mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácido acético, o una base farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidróxido de sodio.

[0266] Ítem 36b: El método del ítem 35b, en el que el valor de pH predeterminado es de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,0, como de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 3,5, 4,5 o 5,0, por ejemplo, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 4,5.

[0267] Ítem 37b: El método de cualquiera de los ítems 30b a 36b, en donde en el paso e) el pH se ajusta a un valor de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,0, como de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 3,5, 4,5 o 5,0, por ejemplo, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, aproximadamente 4,5.

[0268] Ítem 38b: El método de cualquiera de los ítems 30b a 37b, en el que el paso e) comprende además añadir un solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para alcanzar el peso final de la composición farmacéutica líquida.

[0269] Ítem 39b: El método de cualquiera de los ítems 30b a 38b, que además comprende un paso f) de filtración estéril de la composición líquida obtenida en el paso e) para obtener una composición líquida estéril.

[0270] Ítem 40b: El método de cualquiera de los ítems 30b a 39b, que además comprende llenar la composición líquida obtenida en el paso c), d) o e) en un envase, como una ampolla, un vial o un dispositivo de inyección, como una jeringa o un autoinyector.

[0271] Ítem 41b: Una composición farmacéutica líquida según cualquiera de

los ítems 1b a 24b o una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de los ítems 25b a 28b para su uso en la supresión de los niveles séricos de estradiol en mujeres en riesgo de SHO, posterior a la estimulación ovárica con gonadotropinas y recuperación de ovocitos; o para su uso en la regulación a la baja de la hipófisis antes de la estimulación ovárica en mujeres pospúberes/premenopáusicas que intentan preservar sus opciones de fertilidad mediante reproducción médicamente asistida y criopreservación de ovocitos/embriones antes de los posibles efectos esterilizantes de agentes quimioterapéuticos y radiación pélvica, o la necesidad de extirpar quirúrgicamente las gónadas; o para su uso en el inicio aleatorio de la estimulación ovárica controlada utilizando un protocolo antagonista, independientemente de la fase del ciclo menstrual en mujeres pospúberes/premenopáusicas para preservar opciones de fertilidad mediante reproducción médicamente asistida y criopreservación de ovocitos o embriones antes de los posibles efectos esterilizantes de agentes quimioterapéuticos y radiación pélvica, o la necesidad de extirpar quirúrgicamente las gónadas; o para su uso en proporcionar un efecto protector sobre la función ovárica, cuando se utiliza durante la quimioterapia en mujeres pospúberes/premenopáusicas; o para su uso en lograr la regulación a la baja de la hipófisis en un ciclo de tratamiento de reemplazo de embriones/blastocistos criopreservados controlado hormonalmente.

[0272] Ítem 42b: Una composición farmacéutica líquida, según cualquiera de los ítems 1b a 24b o una forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de los ítems 25b a 28b, que debe administrarse como una terapia combinada con otros agentes activos.

FIGURAS

[0273] La **Fig. 1** muestra los espectros de fluorescencia de composiciones líquidas de Cetorelix que incluyen (a, b) y que carecen de (c, d) un agente estabilizante. El espectro “a” corresponde a la Composición 1, el espectro “b” corresponde a la Composición 2, el espectro “c” corresponde a la Composición

Comparativa 3 y el espectro “d” corresponde a la Composición Comparativa 4. El espectro en el tiempo cero se compara con el espectro después de almacenarse durante dos semanas a 40°C, después de almacenarse durante cuatro semanas a 25°C, y con el espectro de Cetrotide® disponible comercialmente.

[0274] La **Fig. 2** muestra los espectros de fluorescencia de composiciones comparativas de Cetorelix que incluyen clorhidrato de arginina monohidrato (a), prolina (b) y fenol (c) como agente estabilizante. El espectro “a” corresponde a la Composición Comparativa 5, el espectro “b” corresponde a la Composición Comparativa 6 y el espectro “c” corresponde a la Composición Comparativa 7. El espectro en el tiempo cero se compara con el espectro después de almacenarse durante dos semanas a 40°C, después de almacenarse durante cuatro semanas a 25°C, y con el espectro de Cetrotide® disponible comercialmente.

[0275] La presente invención se describe además por, pero no se limita a, los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

[0276] Se prepararon cuatro composiciones diferentes de acetato de Cetorelix de la siguiente manera.

[0277] Composición 1: El acetato de Cetorelix se disolvió en una mezcla de D-manitol, alcohol bencílico y agua para inyección. Luego, se añadió ácido acético diluido en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un valor de 5,0. La cantidad de D-manitol en la composición final fue de 37,80 mg/ml, la cantidad de alcohol bencílico en la composición final fue de 10,00 mg/ml y la cantidad de acetato de Cetorelix en la composición final fue de **0,25 mg/ml** de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato. La osmolalidad de la composición final fue de 316 mOsm/kg. La composición fue filtrada de manera estéril y envasada en un vial de vidrio.

[0278] Composición 2: El acetato de Cetorelix se disolvió en una mezcla de

D-manitol, poloxámero 188 y agua para inyección. Luego, se añadió ácido acético en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un valor de 5,0. La cantidad de D-manitol en la composición final fue de 55,00 mg/ml, la cantidad de poloxámero 188 en la composición final fue de 0,50 mg/ml y la cantidad de acetato de Cetorelix en la composición final fue de **0,25 mg/ml** de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato. La osmolalidad de la composición final fue de 325 mOsm/kg. La composición fue filtrada de manera estéril y envasada en un vial de vidrio.

[0279] Composición comparativa 3: El acetato de Cetorelix se disolvió en una mezcla de D-manitol y agua para inyección. Luego, se añadió ácido acético en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un valor de 5,0. La cantidad de D-manitol en la composición final fue de 55,00 mg/ml y la cantidad de acetato de Cetorelix en la composición final fue de **0,25 mg/ml** de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato. La osmolalidad de la composición final fue de 322 mOsm/kg. La composición fue filtrada de manera estéril y envasada en un vial de vidrio.

[0280] Composición comparativa 4: El acetato de Cetorelix se disolvió en una mezcla de D-manitol y agua para inyección. Luego, se añadió ácido glutámico en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un valor de 5,0. La cantidad de D-manitol en la composición final fue de 55,00 mg/ml y la cantidad de acetato de Cetorelix en la composición final fue de **0,25 mg/ml** de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato. La osmolalidad de la composición final fue de 322 mOsm/kg. La composición fue filtrada de manera estéril y envasada en un vial de vidrio.

[0281] Las composiciones se examinaron para evaluar su estabilidad y propiedades farmacéuticas mediante los siguientes métodos.

MEDICIÓN DE pH

[0282] Las mediciones de pH se realizaron en un medidor de pH Seven Multi calibrado (Mettler Toledo), equipado con un microelectrodo.

[0283] No se observaron cambios en el pH de las composiciones (es decir, de las composiciones 1 a 4) después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%).

OSMOLALIDAD

[0284] La osmolalidad se determinó midiendo el punto de congelación de las formulaciones, utilizando un OSMOMAT 030-D (Gonotec).

INSPECCIÓN VISUAL PARA LA FORMACIÓN DE PARTÍCULAS

[0285] Las inspecciones visuales fueron realizadas por dos operadores diferentes, clasificando la formulación como:

[0286] - FVP: si se consideraba que la formulación estaba libre de partículas visibles;

[0287] - +: si se observaron pocas partículas;

[0288] - ++: si hubiera partículas;

[0289] - +++: si se observaron muchas partículas/partículas grandes/precipitación/escamas;

[0290] - H: Huracán, tornado, por ejemplo, porque se observaron partículas sedimentadas o flotantes;

[0291] - Gel: si la formulación parecía gelatinizada.

[0292] La inspección visual se realizó directamente después de la preparación de las composiciones (tiempo 0), después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%).

DETECCIÓN DE PARTÍCULAS SUBVISIBLES POR AURA

[0293] Se utilizó un instrumento Aura (Halo Labs) para contar y caracterizar partículas subvisibles. Este instrumento realiza diversas mediciones de microscopía

fotofísica, lo que permite caracterizar la naturaleza física (cantidad, tamaño y morfología) y la identidad (proteica / no proteica) de las partículas presentes en la muestra.

[0294] Las muestras se cargaron en una placa de filtro patentada y se secaron al vacío, dejando partículas sobre la superficie de la membrana del filtro.

[0295] Aura utiliza una tecnología patentada y exclusiva de obtención de imágenes de membrana con fondo (BMI), mediante la cual primero se toma una imagen de fondo de la membrana del filtro y luego se resta de la imagen de la muestra para aumentar la resolución de las partículas. Además, se utilizó la microscopía de membrana por fluorescencia (FMM) para identificar partículas teñidas con colorantes fluorescentes (Thioflavina T), lo que permitió diferenciar entre especies proteicas y no proteicas dentro de la muestra.

[0296] Se detectaron partículas subvisibles directamente después de la preparación de las composiciones (tiempo 0), después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%).

CONTENIDO DE PROTEÍNA MEDIANTE SoloVPE

[0297] Un instrumento SoloVPE (C Technologies) es un espectrofotómetro UV-Vis que permite medir el contenido de péptidos utilizando la ley de Beer-Lambert. Las mediciones se realizaron directamente después de la preparación de las composiciones (tiempo 0), después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%).

TURBIDEZ POR NEFELOMETRÍA

[0298] La claridad/turbidez de las muestras se analizó utilizando el turbidímetro mod. 2100 ANIS (Hach Lange). Los resultados se expresan en Unidades Nefelométricas de Turbidez (NTU).

[0299] Un líquido se considera claro (límpido) si su brillo o claridad es ≤ 3

NTU. Más en detalle:

[0300] • un líquido se considera claro si su opalescencia es ≤ 3 NTU;

[0301] • un líquido se considera ligeramente opalescente si su opalescencia es > 3 NTU pero ≤ 6 NTU;

[0302] • un líquido se considera opalescente si su opalescencia es > 6 NTU pero ≤ 18 NTU; y

[0303] • un líquido se considera altamente opalescente si su opalescencia es > 18 NTU pero ≤ 30 NTU.

ESTABILIDAD MEDIANTE ANÁLISIS DE FLUORESCENCIA INTRÍNSECA

[0304] La fluorescencia intrínseca analizada mediante un espectrofluorímetro (Uncle, Unchained Labs) se utilizó para monitorear posibles cambios en la estabilidad de las composiciones: el espectro de fluorescencia de cada formulación se comparó con el espectro de fluorescencia liofilizado de Cetrotide®, y posteriormente, también después de condiciones de almacenamiento forzado y acelerado, se monitoreó el perfil fluorescente.

RESULTADOS

A) FORMACIÓN DE PARTÍCULAS

[0305] Las composiciones de Cetrotide se examinaron para detectar la presencia de partículas visibles y subvisibles mediante inspección visual y Aura, respectivamente.

TABLA 1. INSPECCIÓN VISUAL DE LAS COMPOSICIONES 1-4

Composición	tiempo 0	2 semanas (40°C)	4 semanas (25°C)
1	+	FVP	FVP
2	FVP	FVP	FVP
3	++	++	++
4	++	++	++

[0306] Mientras que las composiciones que incluyen un estabilizante según

la presente invención no mostraron partículas o solo unas pocas partículas después de la preparación y el almacenamiento, las composiciones comparativas 3 y 4 incluyeron una cantidad claramente visible de partículas.

[0307] Las partículas subvisibles detectadas mediante BMI (todas las partículas por ml presentes en la muestra) se reportan en la Tabla 2, mientras que las partículas proteínaceas detectadas por FMM se reportan en la Tabla 3. Las composiciones 1-3 contenían cantidades comparativas de partículas subvisibles (proteicas).

TABLA 2. PARTÍCULAS SUBVISIBLES POR AURA (BMI)

Composición	tiempo 0		2 semanas (40°C)		4 semanas (25°C)	
	SVP > 5µm	SVP > 25 µm	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm
1	2880	120	2120	40	2520	120
2	1040	80	2360	240	5680	240
3	1200	120	2600	120	1720	40
4	16960	200	4640	40	6440	320

TABLA 3. PARTÍCULAS PROTEICAS SUBVISIBLES

Composición	tiempo 0		2 semanas (40°C)		4 semanas (25°C)	
	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm
1	1720	120	1160	40	1960	120
2	920	80	2080	240	3880	160
3	1040	80	1160	80	1520	0
4	16760	200	1720	0	6120	320

B) CONTENIDO DE PÉPTIDO

[0308] El contenido de péptido se monitoreó en el tiempo cero, después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%) mediante SoloVPE. No se observó pérdida de

péptidos en ninguna de estas condiciones para las composiciones 1-4.

C) TURBIDEZ

[0309] La turbidez de las composiciones se examinó en el tiempo cero, después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%) mediante nefelometría. Los resultados se muestran en la tabla 4.

TABLA 4. VALORES NTU OBTENIDOS PARA LAS COMPOSICIONES 1-4

Composición	tiempo 0	2 semanas (40°C)	4 semanas (25°C)
1	2	2	3
2	3	2	2
3	4	4	3
4	3	4	2

[0310] Se obtuvieron formulaciones claras (≤ 3 NTU) para las composiciones según la invención que comprenden un agente estabilizante. Las composiciones comparativas eran ligeramente opalescentes.

D) ESTABILIDAD

[0311] La estabilidad de las composiciones se evaluó mediante fluorescencia intrínseca en el tiempo cero, después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%).

[0312] Como se puede observar en la Figura 1, solo las formulaciones que contenían un agente estabilizante pudieron mantener el mismo perfil de péptido fluorescente después del almacenamiento, es decir, mostraron buena estabilidad (Fig. 1a y 1b). Las composiciones comparativas mostraron intensidades de fluorescencia alteradas después del almacenamiento, lo que indica agregación peptídica (Fig. 1c y 1d).

EJEMPLO 2

[0313] Se examinaron cinco diferentes composiciones de acetato de

cetrorelix que incluían un agente estabilizante. Además de la composición 1 (que incluye alcohol bencílico) y la composición 2 (que incluye poloxámero 188) según la invención como se describe en el Ejemplo 1, se fabricaron las siguientes composiciones comparativas.

[0314] Composición comparativa 5: El acetato de Cetrorelix se disolvió en una mezcla de D-manitol, clorhidrato de arginina y agua para inyección. Luego, se añadió ácido acético diluido en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un valor de 5,0. La cantidad de D-manitol en la composición final fue de 49,19 mg/ml, la cantidad de clorhidrato de arginina monohidrato en la composición final fue de 3,16 mg/ml y la cantidad de acetato de Cetrorelix en la composición final fue de 0,25 mg/ml de péptido puro de Cetrorelix en su forma de sal de acetato. La osmolalidad de la composición final fue de 325 mOsm/kg. La composición fue filtrada de manera estéril y envasada en un vial de vidrio.

[0315] Composición comparativa 6: El acetato de Cetrorelix se disolvió en una mezcla de D-manitol, prolina y agua para inyección. Luego, se añadió ácido acético en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un valor de 5,0. La cantidad de D-manitol en la composición final fue de 49,19 mg/ml, la cantidad de prolina en la composición final fue de 3,45 mg/ml y la cantidad de acetato de Cetrorelix en la composición final fue de 0,25 mg/ml de péptido puro de Cetrorelix en su forma de sal de acetato. La osmolalidad de la composición final fue de 322 mOsm/kg. La composición fue filtrada de manera estéril y envasada en un vial de vidrio.

[0316] Composición comparativa 7: El acetato de Cetrorelix se disolvió en una mezcla de D-manitol, fenol y agua para inyección. Luego, se añadió ácido acético en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un valor de 5,0. La cantidad de D-manitol en la composición final fue de 35,30 mg/ml, la cantidad de fenol en la composición final fue de 10,00 mg/ml y la cantidad de acetato de Cetrorelix en

la composición final fue de 0,25 mg/ml de péptido puro de Cetorelix en su forma de sal de acetato. La osmolalidad de la composición final fue de 318 mOsm/kg. La composición fue filtrada de manera estéril y envasada en un vial de vidrio.

[0317] Las composiciones 1, 2 y 5-7 se analizaron como se indica en el Ejemplo 1.

RESULTADOS

A) FORMACIÓN DE PARTÍCULAS

[0318] Las composiciones de Cetorelix se examinaron para detectar la presencia de partículas visibles y subvisibles mediante inspección visual y Aura, respectivamente.

TABLA 5. INSPECCIÓN VISUAL DE LAS COMPOSICIONES 1-2 Y 5-7

Composición	tiempo 0	2 semanas (40°C)	4 semanas (25°C)
1	+	FVP	FVP
2	FVP	FVP	FVP
5	++	++	++
6	++	++	++
7	+	+	FVP

[0319] Mientras que las composiciones que incluyen un estabilizante según la presente invención no mostraron partículas o solo unas pocas partículas después de la preparación y el almacenamiento, las composiciones comparativas 5 y 6, que contienen estabilizantes de aminoácidos, presentaron una cantidad claramente visible de partículas.

[0320] Las partículas subvisibles detectadas mediante BMI (todas las partículas por ml presentes en la muestra) se reportan en la Tabla 6, mientras que las partículas proteináceas detectadas por FMM se reportan en la Tabla 7. Se encontró que la presencia de agentes estabilizantes como prolina y fenol (composiciones comparativas 6 y 7) conduce a una cantidad significativamente mayor de partículas

subvisibles en la composición líquida de Cetorelix.

TABLA 6. PARTÍCULAS SUBVISIBLES POR AURA (BMI)

Composición	tiempo 0		2 semanas (40°C)		4 semanas (25°C)	
	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm
1	2880	120	2120	40	2520	120
2	1040	80	2360	240	5680	240
5	1760	80	720	0	1840	160
6	7120	120	1280	120	32920	440
7	4280	480	9000	160	5640	440

TABLA 7. PARTÍCULAS PROTEICAS SUBVISIBLES

Composición	tiempo 0		2 semanas (40°C)		4 semanas (25°C)	
	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm	SVP > 5 µm	SVP > 25 µm
1	1720	120	1160	40	1960	120
2	920	80	2080	240	3880	160
5	1600	80	480	0	1140	120
6	6880	80	960	80	32280	400
7	1480	240	5240	160	3360	440

B) CONTENIDO DE PÉPTIDO

[0321] El contenido de péptido se monitoreó en el tiempo cero, después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%) mediante SoloVPE. Debido a una interferencia significativa del fenol en la medición SoloVPE, no hay resultados disponibles para la composición 7.

TABLA 8. CONTENIDO DE PÉPTIDO DETECTADO POR SoloVPE

Composición	tiempo 0	2 semanas (40°C)	4 semanas (25°C)
1	0,25	0,25	0,25
2	0,25	0,25	0,25

5	0,03	0,03	0,09
6	0,23	0,27	0,26

[0322] La presencia del agente estabilizante arginina (composición comparativa 5) provocó una pérdida severa de péptido, mientras que no se observó pérdida de péptido en ninguna condición para las composiciones 1, 2 y 6.

C) TURBIDEZ

[0323] La turbidez de las composiciones se examinó en el tiempo cero, después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%) mediante nefelometría. Para evaluar el impacto del estrés por agitación en la estabilidad del péptido, todas las formulaciones se analizaron adicionalmente después de ser sometidas a un estrés por agitación de 300 rpm durante 24 horas a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la tabla 9.

TABLA 9. VALORES NTU OBTENIDOS PARA LAS COMPOSICIONES 1-2 Y

5-7

Composición	tiempo 0	2 semanas (40°C)	4 semanas (25°C)	Estrés por agitación
1	2	2	3	2
2	3	2	2	2
5	4	2	3	5
6	3	4	3	3
7	6	2	3	48

[0324] Se obtuvieron formulaciones claras (≤ 3 NTU) para las composiciones 1 y 2 según la invención. Las composiciones comparativas eran ligeramente opalescentes.

[0325] El estrés por agitación no tuvo un impacto significativo en las composiciones 1-2 y 5-6, mientras que la composición 7 estabilizada con fenol fue

muy opalescente y se pudo detectar la formación de partículas después de la agitación.

D) ESTABILIDAD

[0326] La estabilidad de las composiciones se evaluó mediante fluorescencia intrínseca en el tiempo cero, después de dos semanas de almacenamiento a 40°C (HR 75%) y después de cuatro semanas de almacenamiento a 25°C (HR 60%). Para las composiciones 1-6, la fluorescencia se analizó utilizando una longitud de onda de emisión de 275 nm. Debido a la interferencia causada por la adsorción de fenol en la misma zona que Cetorelix, la composición 7 se analizó con una longitud de onda de emisión de 285 nm.

[0327] Las formulaciones que contenían un agente estabilizante según la invención pudieron mantener el mismo perfil de péptido fluorescente después del almacenamiento, es decir, mostraron buena estabilidad (Fig. 1a y 1b). Las composiciones comparativas mostraron intensidades de fluorescencia alteradas después del almacenamiento, lo que indica agregación peptídica (Fig. 2a y 2b).

EJEMPLO 3

[0328] También se realizaron investigaciones computacionales sobre Cetorelix.

MÉTODOS

[0329] La estructura inicial de Cetorelix se construyó en el software Molecular Operating Environment (MOE) 2020 con el campo de fuerza predeterminado Amber10:EHT. Las simulaciones de dinámica molecular se realizaron utilizando el software NAMD, el campo de fuerza CHARMM36m y el modelo TIP3P para el agua. Las interacciones no enlazadas se calcularon con un corte de 12 Å, utilizando una función de suavizado que comienza en 10 Å. Se empleó el método de Ewald en malla de partículas (PME) para considerar las interacciones electrostáticas de largo alcance, con una densidad de malla de 1 Å⁻³ y un orden de interpolación

PME de 6. Se aplicaron enlaces rígidos para todos los átomos de hidrógeno utilizando el algoritmo SHAKE. Todas las simulaciones utilizadas para el análisis se realizaron utilizando condiciones de frontera periódicas en el ensamble NPT. La estructura del poloxámero se construyó utilizando un script interno que considera un peso molecular total de 8400 g/mol y una composición de bloques de construcción de 80 % / 20 % de polioxietileno / polioxipropileno. El protocolo de equilibración de cada sistema consistió en una rampa de temperatura desde 0 K hasta 300 K, siendo esta última seleccionada como la temperatura objetivo para todos los sistemas en las corridas de producción. La caja de simulación contenía ya sea 1 sola molécula de Cetorelix o un conjunto de 4 moléculas de Cetorelix separadas por al menos 10 Å entre sí. Cada sistema se simuló durante 300 ns y se replicó tres veces. El análisis de las trayectorias se realizó en VMD utilizando scripts personalizados.

RESULTADOS

[0330] En una primera investigación computacional, se simuló el Cetorelix en presencia de poloxámero 188 o alcohol bencílico. Los resultados sugieren que el mecanismo de estabilización de ambos excipientes está estrechamente ligado a su interacción con las regiones hidrofóbicas de Cetorelix. Al evitar la exposición de Cetorelix al entorno acuoso, tanto el poloxámero 188 como el alcohol bencílico reducen eficazmente la propensión a la auto-interacción entre las moléculas peptídicas, disminuyendo así el riesgo de agregación.

[0331] En una segunda investigación computacional, se simuló el Cetorelix en presencia de ácido láctico o ácido acético. Los resultados sugieren que la base conjugada con carga negativa del tampón interactúa fuertemente con los residuos con carga positiva en Cetorelix, lo que conduce a un aumento en la agregación entre las moléculas de Cetorelix. Además de la neutralización de la carga positiva, la agregación se ve aún más facilitada por el efecto de coordinación del tampón de múltiples residuos provenientes de diferentes moléculas de Cetorelix. Para minimizar

la cantidad de base conjugada en la formulación, se prefiere el uso de ácido libre para ajustar el pH en lugar de soluciones tampón. Además, los agentes tamponadores con valores de pKa más bajos pueden reducir el riesgo de agregación, ya que pueden utilizarse para alcanzar un valor de pH más bajo con una cantidad relativamente menor de ácido.

EJEMPLO 4

[0332] **Método de fabricación para los Ejemplos 4.1 y 4.2:**

[0333] Se prepara una solución concentrada de péptidos (rango de 2 a 3 mg/mL de péptido puro de Cetorelix) disolviendo péptido puro de Cetorelix (en polvo) en una solución de ácido acético a 1 mg/mL. La solución concentrada se diluye luego con una solución diluyente que contiene los excipientes restantes (Manitol y Poloxámero 188 para el Ejemplo 4.1 / Manitol y alcohol bencílico para el Ejemplo 4.2). El pH se verifica y ajusta al valor objetivo con ácido acético diluido o hidróxido de sodio. Finalmente se añade agua hasta alcanzar el peso final. La solución se agita durante no menos de 15 minutos. La solución se esteriliza mediante filtración a través de una membrana de 0,22 μm y se llena en el envase correspondiente.

EJEMPLO 4.1

Ingrediente	Cantidad (mg/mL)
Cetorelix (péptido puro)	0,25
Ácido acético glacial al 100%	0,1
D - Manitol	54,8
Poloxámero 188	1,5
Ácido acético diluido/hidróxido de sodio	c.s. a pH 4,7
Agua para inyección	c.s. a 1 mL

q.s. = quantum statis (es decir, cantidad suficiente para alcanzar un total de 1 mL)

EJEMPLO 4.2

Ingrediente	Cantidad (mg/mL)
Cetrorelix (péptido puro)	0,25
Ácido acético glacial al 100%	0,1
D - Manitol	37,8
Alcohol bencílico	10
Ácido acético diluido/hidróxido de sodio	c.s. a pH 4,7
Agua para inyección	c.s. a 1 mL

q.s. = quantum statis (es decir, cantidad suficiente para alcanzar un total de 1 mL)

[0334] • Partículas visibles mediante inspección visual (según Farmacopea Europea, capítulo 2.9.20, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <790>, edición 2023):

Formulación líquida	Tiempo 0	4 semanas +25°C	4 semanas +40°C
Ejemplo 4.1	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 4.2	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles

[0335] • Turbidez (NTU) mediante nefelometría {según Farmacopea Europea, capítulo 2.2.1, versión 10 (en lo sucesivo, a veces denominada simplemente “Pharm. Eur.”) / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <855>, edición 2023 (en lo sucesivo, a veces denominada simplemente “USP”)}:

Formulación líquida	Tiempo 0	4 semanas +25°C	4 semanas +40°C
Ejemplo 4.1	2	3	3
Ejemplo 4.2	2	3	3

[0336] • Medición de pH (según Farmacopea Europea, capítulo 2.2.3, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <791>, edición 2023):

Formulación líquida	Tiempo 0	4 semanas +25°C	4 semanas +40°C
Ejemplo 4.1	4,7	4,7	4,6
Ejemplo 4.2	4,7	4,6	4,6

[0337] • Osmolalidad (Osm/Kg) (según la Farmacopea Europea, capítulo 2.2.35, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <785>, edición 2023):

Formulación líquida	Tiempo 0	26 semanas +5°C	26 semanas +25°C
Ejemplo 4.1	0,320	0,321	0,322
Ejemplo 4.2	0,316	0,320	0,317

[0338] • Partículas subvisibles mediante oscurecimiento de luz (PAMAS) (según la Farmacopea Europea, capítulo 2.9.12, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <787> y <788>, edición 2023):

Formulación líquida	Resultados partículas/envase	Tiempo 0	4 semanas +25°C	4 semanas +40°C
Ejemplo 4.1	≥ 2 micras	14275	1993	1776
	≥ 5 micras	2880	506	643
	≥ 10 micras	379	112	273
	≥ 25 micras	1	3	13
Ejemplo 4.2	≥ 2 micras	4444	2485	5883
	≥ 5 micras	903	602	1460
	≥ 10 micras	109	128	295
	≥ 25 micras	1	6	35

[0339] • Contenido de péptido (mg/mL) por RP-HPLC:

Formulación líquida	Antes de la filtración	Tiempo 0	4 semanas +25°C	4 semanas +40°C	8 semanas +25°C
Ejemplo 4.1	0,24	0,20	0,20	0,19	0,21
Ejemplo 4.2	0,24	0,22	0,22	0,21	0,22

[0340] • Pureza:

[0341] Según lo determinado mediante análisis HPLC, los Ejemplos 4.1 y 4.2 no muestran ningún aumento de impurezas bajo condiciones de refrigeración (+5°C±3°C) hasta 78 semanas de almacenamiento. Bajo condiciones aceleradas (25°C ± 2°C HR 60% ± 5%), el aumento de impurezas totales es moderado (menos del 1% después de 52 semanas).

EJEMPLO 5

[0342] Preparado según el método descrito en el Ejemplo 4.

Ingrediente	Composición (mg/mL)
Cetorelix (péptido puro)	0,22
Ácido acético glacial al 100%	0,1
D - Manitol	54,8
Poloxámero 188	1,5
Ácido acético diluido/hidróxido de sodio	c.s. a pH 4,7
Agua para inyección	c.s. a 1 mL
Densidad (g/cm ³) a +20°C	1.018

Prueba	Unidad	Tiempo 0	4 semanas +25°C	4 semanas +40°C

Formación de partículas mediante inspección visual (de acuerdo con Pharm. Eur. chapter 2.9.20, version 10 / USP chapter <790>, 2023 Edition)	-	Libre de partículas visibles	Libre de partículas visibles	Libre de partículas visibles
medición de pH (de acuerdo con Pharm. Eur. chapter 2.2.3, version 10 / USP chapter <791>, 2023 Edition)	-	4,7	4,7	4,7
Osmolalidad por punto de congelación (de acuerdo con Pharm. Eur. chapter 2.2.35, version 10 / USP chapter <785>, 2023 Edition)	Osm/Kg	0,318	-	-
Turbidez por nefelometría (según Pharm. Eur. chapter 2.2.1, version 10 / USP chapter <855>, 2023 Edition)	NTU	3	2	2
Sub-visible particles by light obscuration (PAMAS) (de acuerdo con Pharm. Eur. chapter 2.9.19, version 10 / USP chapter <787> and <788>, 2023 Edition)	≥ 2 µm	9004	33069	22762
	≥ 5 µm	2481	8044	4780
	≥ 10 µm	401	1074	615
	≥ 25 µm	2	7	7
Contenido de	mg/mL	0,22	0,22	0,23

péptidos (según monitoreado RP-HPLC)	lo por	mg/envase	0,22	0,22	0,22
--	-----------	-----------	------	------	------

[0343] • Pureza:

[0344] Según lo determinado mediante análisis HPLC, el Ejemplo 5 no muestra ningún aumento de impurezas bajo condiciones de refrigeración ($+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) hasta 26 semanas de almacenamiento. Bajo condiciones aceleradas ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ HR $60\% \pm 5\%$), el aumento de impurezas totales es moderado (menos del 0,5% después de 26 semanas).

EJEMPLO 6

MÉTODO DE FABRICACIÓN (FORMULACIONES MULTIDOSIS)

[0345] Se prepara una solución concentrada de péptidos (rango de 2 a 3 mg/mL de péptido puro de Cetorelix) disolviendo péptido puro de Cetorelix (en polvo) en una solución de ácido acético a 1 mg/mL. La solución concentrada se diluye luego con una solución diluyente que contiene manitol y poloxámero 188. Tras la homogeneización, se añade el conservante correspondiente y se agita la solución hasta la completa disolución del conservante. El pH se verifica y ajusta al valor objetivo con ácido acético diluido o hidróxido de sodio. Finalmente se añade agua hasta alcanzar el peso final. La solución se agita durante no menos de 15 minutos. La solución se esteriliza mediante filtración a través de una membrana de $0,22\ \mu\text{m}$ y se llena en el envase correspondiente.

Ejemplo	Composición					
	ajusta dor de pH	pH	Excipientes			Ingrediente Farmacéuti co Activo
	Ácido Acético o (mg/mL)		Agente bacteriostático	Poloxame r188 (mg/mL)	D-Manitol (mg/mL)	Acetato de Cetorelix (péptido puro, mg/mL)

Ejemplo 6-01	0,1	4,5	Fenol (5 mg/mL)	1,5	54,8	0,76
Ejemplo 6-02	0,1	5,0	Clorbutanol (5 mg/mL)	1,5	54,8	0,76
Ejemplo 6-03	0,1	3,5	Metilparabeno (2 mg/mL) + propilparabeno (1 mg/mL)	1,5	54,8	0,59
Ejemplo 6-04	0,1	3,5	Cloruro de benzalconio (0,5 mg/mL)	1,5	54,8	0,76
Ejemplo 6-05	0,1	5,0	Clorobutanol (5 mg/mL)	1,5	54,8	0,42
Ejemplo 6-06	0,1	4,5	Fenoxietanol (5 mg/mL)	1,5	54,8	0,42
Ejemplo 6-07	0,1	5,0	Cloruro de benzalconio (0,5 mg/mL)	1,5	54,8	0,42
Ejemplo 6-08	0,1	5,0	Alcohol bencílico (15 mg/mL)	1,5	54,8	0,76
Ejemplo 6-09	0,1	5,0	m-cresol (3 mg/mL)	1,5	54,8	0,59
Ejemplo 6-10	0,1	5,0	Alcohol bencílico (15 mg/mL)	1,5	54,8	0,42
Ejemplo 6-11	0,1	4,5	Metilparabeno (2 mg/mL) + propilparabeno (1 mg/mL)	1,5	54,8	0,59
Ejemplo 6-12	0,1	3,5	Fenol (5 mg/mL)	1,5	54,8	0,42
Ejemplo 6-13	0,1	5,0	Fenoxietanol (5 mg/mL)	1,5	54,8	0,76
Ejemplo 6-14	0,1	4,5	m-cresol (3 mg/mL)	1,5	54,8	0,42
Ejemplo 6-15	0,1	4,5	Fenoxietanol (5 mg/mL)	1,5	54,8	0,59

[0346] Resultados del cribado de diferentes concentraciones de péptidos, valores de pH y agentes bacteriostáticos:

[0347] • Partículas visibles mediante inspección visual (según Farmacopea Europea, capítulo 2.9.20, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <790>, edición 2023):

Formulación líquida	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 6-01	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-02	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-03	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-05	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-06	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-08	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-09	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-10	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-11	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-12	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-13	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-14	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 6-15	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles

[0348] • Turbidez (NTU) mediante nefelometría (según Farmacopea Europea, capítulo 2.2.1, versión 10 (en lo sucesivo, a veces denominada simplemente “Pharm. Eur.”) / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <855>, edición 2023 (en lo sucesivo, a veces denominada simplemente “USP”)):

Formulación líquida	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 6-01	12	11
Ejemplo 6-02	14	13
Ejemplo 6-03	2	2
Ejemplo 6-05	7	5
Ejemplo 6-06	4	3
Ejemplo 6-08	14	13
Ejemplo 6-09	15	16
Ejemplo 6-10	6	6
Ejemplo 6-11	12	14
Ejemplo 6-12	3	2
Ejemplo 6-13	9	11
Ejemplo 6-14	11	9
Ejemplo 6-15	6	6

[0349] • Medición de pH (según Farmacopea Europea, capítulo 2.2.3, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <791>, edición 2023):

Formulación líquida	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 6-01	4,4	4,6
Ejemplo 6-02	5,0	5,0
Ejemplo 6-03	3,4	3,6*
Ejemplo 6-05	4,9	5,0
Ejemplo 6-06	4,5	4,6
Ejemplo 6-08	5,0	5,0
Ejemplo 6-09	5,0	5,1
Ejemplo 6-10	5,0	5,0
Ejemplo 6-11	4,5	4,6
Ejemplo 6-12	3,5	3,6*
Ejemplo 6-13	5,0	5,0
Ejemplo 6-14	4,5	4,6
Ejemplo 6-15	4,4	4,5

[0350] *Las muestras fueron sometidas a una nueva prueba debido a los valores anómalos obtenidos en el análisis inicial en comparación con el objetivo.

[0351] • Partículas subvisibles mediante oscurecimiento de luz (PAMAS) (según la Farmacopea Europea, capítulo 2.9.12, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <787> y <788>, edición 2023):

Formulación líquida	Resultados partículas/envase	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 6-01	≥ 2 micras	3207	7320
	≥ 5 micras	546	71299
	≥ 10 micras	104	154
	≥ 25 micras	13	3
Ejemplo 6-02	≥ 2 micras	1984	2508
	≥ 5 micras	360	462
	≥ 10 micras	69	93
	≥ 25 micras	4	4
Ejemplo 6-03	≥ 2 micras	783	1220
	≥ 5 micras	225	260
	≥ 10 micras	65	47
	≥ 25 micras	5	3
Ejemplo 6-05	≥ 2 micras	1429	1893
	≥ 5 micras	402	342
	≥ 10 micras	126	33
	≥ 25 micras	18	2
Ejemplo 6-06	≥ 2 micras	3120	723
	≥ 5 micras	913	102
	≥ 10 micras	263	28
	≥ 25 micras	23	4
Ejemplo 6-08	≥ 2 micras	1751	1748
	≥ 5 micras	253	294
	≥ 10 micras	33	49
	≥ 25 micras	4	3
Ejemplo 6-09	≥ 2 micras	2355	4878

	≥ 5 micras	346	723
	≥ 10 micras	59	81
	≥ 25 micras	3	3
Ejemplo 6-10	≥ 2 micras	1176	980
	≥ 5 micras	330	68
	≥ 10 micras	111	12
	≥ 25 micras	7	1
Ejemplo 6-11	≥ 2 micras	1037	3566
	≥ 5 micras	178	703
	≥ 10 micras	34	57
	≥ 25 micras	3	3
Ejemplo 6-12	≥ 2 micras	1328	551
	≥ 5 micras	328	143
	≥ 10 micras	75	30
	≥ 25 micras	3	2
Ejemplo 6-13	≥ 2 micras	230	1736
	≥ 5 micras	58	124
	≥ 10 micras	20	28
	≥ 25 micras	3	2
Ejemplo 6-14	≥ 2 micras	2307	3299
	≥ 5 micras	528	595
	≥ 10 micras	156	69
	≥ 25 micras	8	2
Ejemplo 6-15	≥ 2 micras	530	1645
	≥ 5 micras	96	137
	≥ 10 micras	31	18
	≥ 25 micras	4	3

[0352] • Contenido de péptido (mg/mL) por RP-HPLC:

Formulación líquida	Antes de la filtración	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 6-01	0,75	0,70	0,70
Ejemplo 6-02	0,78	0,74	0,66

Ejemplo 6-03	0,61	0,58	0,58
Ejemplo 6-05	0,47	0,37	0,34
Ejemplo 6-06	0,43	0,41	0,41
Ejemplo 6-08	0,77	0,73	0,68
Ejemplo 6-09	0,61	0,55	0,51
Ejemplo 6-10	0,44	0,41	0,40
Ejemplo 6-11	0,58	0,44	0,55
Ejemplo 6-12	0,43	0,46	0,42
Ejemplo 6-13	0,81	0,60	0,54
Ejemplo 6-14	0,43	0,44	0,41
Ejemplo 6-15	0,54	0,58	0,56

PRUEBA DE EFICACIA ANTIMICROBIANA

[0353] La eficacia de la prueba de conservación antimicrobiana se realizó en las siguientes formulaciones seleccionadas (de acuerdo con Pharm. Eur. chapters 2.6.12 and 5.1.3, version 10 / USP chapter <51> and <1117>, 2023 Edition):

Resultados en el tiempo = 6 horas													
Microorganismo	Tiempo 0 Sol A	Ej. 6-01		Ej. 6-02		Ej. 6-03		Ej. 6-08		Ej. 6-09		Ej. 6-15	
		UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref
<i>S. aureus</i>	8,1 x 10 ⁴	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	9,0 x 10 ²	2

Resultados a las 24 horas													
Microorganismo	Tiempo 0 Sol A	Ej. 6-01		Ej. 6-02		Ej. 6-03		Ej. 6-08		Ej. 6-09		Ej. 6-15	
		UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref
<i>S. aureus</i>	8,1 x 10 ⁴	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	6,5 x 10 ²	2

Resultados en el Tiempo = 7 días													
Microorganismo	Tiempo Sol A	Ej. 6-01		Ej. 6-02		Ej. 6-03		Ej. 6-08		Ej. 6-09		Ej. 6-15	
		UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref
<i>S. aureus</i>	8,1 x10 ⁴	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	< 10 ²	> 3	6,5 x 10 ²	2
<i>Candida Albicans</i>	6,8 x10 ⁵	<10 ²	>4	<10 ²	>4	<10 ²	>4	<10 ²	>4	<10 ²	>4	2,0 x10 ²	4

Resultados en el Tiempo = 14 días													
Microorganismo	Tiempo Sol A	Ej. 6-01		Ej. 6-02		Ej. 6-03		Ej. 6-08		Ej. 6-09		Ej. 6-15	
		UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta \log_{10}$ vs Ref
<i>S. aureus</i>	8,1 x10 ⁴	<10 ²	>3	<10 ²	>3	<10 ²	>3	<10 ²	>3	<10 ²	>3	<10 ²	>3
<i>Candida Albicans</i>	6,8 x10 ⁵	<10 ²	>4	<10 ²	>4	<10 ²	>4	<10 ²	>4	<10 ²	>4	<10 ²	>4

S. aureus: Staphylococcus Aureus; Ej. = Ejemplo

[0354] **Conclusión:**

[0355] Todas las muestras cumplieron con los criterios de la EP y la USP considerando ambas bacterias (*S. aureus*: Staphylococcus Aureus) y hongos (*C. Albicans*: Candida Albicans). La única excepción es el Ejemplo 6-15, que no cumple con el criterio A de la EP (*S. aureus*).

[0356] • Pureza:

[0357] Según lo determinado por análisis de HPLC, el Ejemplo 6 no muestra

ningún aumento de impurezas tanto en condiciones refrigeradas ($+5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$) como en condiciones aceleradas ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ HR 60% $\pm 5\%$) hasta 4 semanas de almacenamiento.

EJEMPLO 7:

[0358] Preparado según el método del Ejemplo 6.

Ejemplo	DP					
	ajustado r de pH	pH	Excipientes			API
	Ácido Acético (mg/mL)		Agente bacteriostático	Poloxamer 188 (mg/mL)	D- Mannitol (mg/mL)	Acetato de Cetrorelix (péptido puro, mg/mL)
Ejemplo 7-01	0,1	4,5	Fenol (5 mg/mL)	1,5	54,8	0,59
Ejemplo 7-02	0,1	4,5	Cloruro de benzalconio (0,5 mg/mL)	1,5	54,8	0,59
Ejemplo 7-03	0,1	4,5	Fenoxietanol (10 mg/mL)	1,5	54,8	0,59
Ejemplo 7-04	0,1	4,5	Alcohol bencílico (15 mg/mL)	1,5	54,8	0,59
Ejemplo 7-05	0,1	4,5	m-cresol (3 mg/mL)	1,5	54,8	0,59

[0359] • Partículas visibles mediante inspección visual (según Farmacopea Europea, capítulo 2.9.20, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <790>, edición 2023):

Ejemplo	Tiempo 0	4 semanas $+25^{\circ}\text{C}$
Ejemplo 7-01	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 7-02	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 7-03	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles

Ejemplo 7-04	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles
Ejemplo 7-05	libre de partículas visibles	libre de partículas visibles

[0360] • Turbidez (NTU) mediante nefelometría {según Farmacopea Europea, capítulo 2.2.1, versión 10 (en lo sucesivo, a veces denominada simplemente “Pharm. Eur.”) / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <855>, edición 2023 (en lo sucesivo, a veces denominada simplemente “USP”)}:

Ejemplo	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 7-01	6	7
Ejemplo 7-02	7	8
Ejemplo 7-03	4	5
Ejemplo 7-04	4	5
Ejemplo 7-05	12	13

[0361] • Medición de pH (según la Farmacopea Europea, capítulo 2.2.3, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <791>, edición 2023):

Ejemplo	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 7-01	4,5	4,5
Ejemplo 7-02	4,3	4,3
Ejemplo 7-03	4,4	4,4
Ejemplo 7-04	4,5	4,6
Ejemplo 7-05	4,5	4,5

[0362] • Partículas subvisibles mediante oscurecimiento de luz (PAMAS) (según la Farmacopea Europea, capítulo 2.9.12, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <787> y <788>, edición 2023):

Ejemplo	Resultados partículas/envase	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 7-01	≥ 2 micras	961	1818

	≥ 5 micras	195	418
	≥ 10 micras	41	75
	≥ 25 micras	8	6
Ejemplo 7-02	≥ 2 micras	360	755
	≥ 5 micras	83	243
	≥ 10 micras	33	66
	≥ 25 micras	3	4
Ejemplo 7-03	≥ 2 micras	593	633
	≥ 5 micras	148	207
	≥ 10 micras	50	72
	≥ 25 micras	4	24
Ejemplo 7-04	≥ 2 micras	457	1801
	≥ 5 micras	108	482
	≥ 10 micras	27	139
	≥ 25 micras	1	13
Ejemplo 7-05	≥ 2 micras	1458	2276
	≥ 5 micras	279	425
	≥ 10 micras	53	48
	≥ 25 micras	13	4

[0363] • Contenido de péptido (mg/mL) por RP-HPLC:

DP	Antes de la filtración	Tiempo 0	4 semanas +25°C
Ejemplo 7-01	0,59	0,58	0,55
Ejemplo 7-02	0,59	0,58	0,55
Ejemplo 7-03	0,61	0,58	0,56
Ejemplo 7-04	0,61	0,59	0,55
Ejemplo 7-05	0,57	0,58	0,54

PRUEBA DE EFICACIA ANTIMICROBIANA:

[0364] La eficacia de la prueba de conservación antimicrobiana se realizó en las siguientes formulaciones seleccionadas (de acuerdo con la Farmacopea Europea,

capítulos 2.6.12 y 5.1.3, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulos <51> y <1117>, edición 2023).

RESULTADOS SEGÚN EP

Resultados a las 6 h							
Microorganismo	Tiempo 0 Sol A	Ejemplo 7-02		Ejemplo 7-03		Ejemplo 7-04	
		UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref
<i>S. aureus</i>	$1,48 \times 10^5$	600	2	800	2	$<10^2$	>3

Resultados a las 24 horas							
Microorganismo	Tiempo 0 Sol A	Ejemplo 7-02		Ejemplo 7-03		Ejemplo 7-04	
		UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref
<i>S. aureus</i>	$1,48 \times 10^5$	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3

RESULTADOS SEGÚN USP Y EP

Resultados a los 7 días							
Microorganismo	Tiempo 0 Sol A	Ejemplo 7-02		Ejemplo 7-03		Ejemplo 7-04	
		UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref
<i>S. aureus</i>	$1,48 \times 10^5$	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3
<i>C. albicans</i>	$1,21 \times 10^5$	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3

Resultados en el Tiempo = 14 días							
Microorganismo	Tiempo 0 Sol A	Ejemplo 7-02		Ejemplo 7-03		Ejemplo 7-04	
		UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref	UFC/mL	$\Delta\log_{10}$ vs Ref
<i>S. aureus</i>	$1,48 \times 10^5$	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3
<i>C. albicans</i>	$1,21 \times 10^5$	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3	$<10^2$	>3

[0365] **Conclusión paso 2 de la prueba APE:** Todas las muestras cumplieron con los criterios de la EP y la USP considerando tanto bacterias (*S. aureus*)

como hongos (*C. Albicans*).

[0366] • Pureza:

[0367] Según lo determinado por análisis de HPLC, el Ejemplo 7 no muestra ningún aumento de impurezas tanto en condiciones refrigeradas ($+5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$) como en condiciones aceleradas ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ HR 60% $\pm 5\%$) hasta 4 semanas de almacenamiento.

EJEMPLO 8

[0368] • Osmolalidad (Osm/Kg; según la Farmacopea Europea, capítulo 2.2.35, versión 10 / Farmacopea de los Estados Unidos, capítulo <785>, edición 2023):

DP	Tiempo 0
Ejemplo 6-01-	387
Ejemplo 6-02	351
Ejemplo 6-03	353
Ejemplo 6-05	349
Ejemplo 6-06	361
Ejemplo 6-08	485
Ejemplo 6-09	357
Ejemplo 6-10	472
Ejemplo 6-11	388
Ejemplo 6-12	387
Ejemplo 6-13	366
Ejemplo 6-14	351
Ejemplo 6-15	361
Ejemplo 7-01	385
Ejemplo 7-02	330
Ejemplo 7-03	413
Ejemplo 7-04	469
Ejemplo 7-05	353