

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 776**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04789095 .9**

96 Fecha de presentación: **28.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1667655**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **NUEVA UTILIZACIÓN, PREPARADOS FARMACÉUTICOS Y PROCEDIMIENTO PARA SU PRODUCCIÓN.**

30 Prioridad:  
**01.10.2003 US 507750 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.12.2011**

73 Titular/es:  
**Baxter International Inc.  
One Baxter Parkway  
Deerfield, IL 60015, US y  
Baxter Healthcare S.A.**

72 Inventor/es:  
**Roessler, Berthold**

74 Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

**ES 2 369 776 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Nueva utilización, preparados farmacéuticos y procedimiento para su producción

Campo de la invención

5 La invención se refiere al uso de mercaptoetano sulfonato-sodio (Mesna) para aumentar la solubilidad de la ifosfamida en preparados farmacéuticos acuosos supersaturados estables al almacenamiento para su administración parenteral.

Estado actual de la técnica

10 La ifosfamida (2-(cloroetilamino)-3-(2-cloroetil)-tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina-2-óxido) es un agente citostático alquilante que se administra contra diversas enfermedades tumorales, a veces en combinación con otros agentes citostáticos. El Mesna (mercaptoetano sulfonato-sodio) se administra conjuntamente con la ifosfamida para reducir los efectos secundarios de la ifosfamida (véanse las patentes US nº 4.770.870 y 4.220.660; solicitud de patente alemana DE 2806866).

15 La solubilidad de la ifosfamida en agua es limitada y, a temperatura ambiente, como máximo es de aproximadamente 140 mg/ml (concentración de saturación). Con frecuencia, la adición de agentes auxiliares puede reducir la solubilidad de la ifosfamida, por ejemplo a menos del 10% (peso/volumen), de modo que incluso a bajas concentraciones es necesario utilizar un agente solubilizador para obtener una solución clara e inyectable.

20 Una solución de ifosfamida concentrada y/o altamente concentrada tiene ventajas críticas en cuanto a su manejo en comparación con una solución diluida. La dosificación de la ifosfamida depende de la superficie corporal o del peso del paciente, oscilando en general entre 3 g y 5 g, pero en casos individuales también puede ser superior a 10 g. Para la preparación exacta de una dosis específica para el paciente, resultan ventajosos aquellos volúmenes que se pueden manejar fácilmente y que se pueden añadir a soluciones de infusión estándar. Por ejemplo, para una solución de ifosfamida concentrada de un 20% (peso/volumen) de ingrediente activo se tendrá que dosificar en un volumen de 15 ml a 25 ml, lo que permite una dosificación suficientemente precisa y un manejo fácil de inyección única. En cambio, la solución de ifosfamida con un contenido de un 4% (peso/volumen) comercializada en la actualidad se ha de dosificar a un volumen de 75 a 125 ml y, en casos individuales, de hasta 250 ml.

25 En base a las limitaciones de solubilidad arriba indicadas, la obtención de una solución de ifosfamida en concentraciones > 10% (peso/volumen) para su uso parenteral y desprovistas de partículas y cristales sólo es posible con la adición de un agente solubilizador. Para su presentación en forma de solución inyectable, estos agentes solubilizadores no han de plantear ningún problema fisiológico. En el estado actual de la técnica se propone una urea como agente solubilizador (véase el documento WO 99/18973). No obstante, se sospecha que la urea aumenta los efectos secundarios neurales de la ifosfamida.

30 En teoría, ciertos agentes tensioactivos, por ejemplo Tween 80 o poloxámero, también se pueden tener en cuenta como agentes solubilizadores. Sin embargo, su utilización está limitada, y en algunos casos prohibida, debido a sus características hematológicas.

35 El documento US-A-4.959.215 describe composiciones de ifosfamida-Mesna, en particular liofilizados que consisten en ifosfamida, 0,05-1,0 partes en peso de Mesna y 0,1 a 17 partes en peso de hexitol, con respecto a una parte en peso de ifosfamida, y opcionalmente también otras sustancias auxiliares farmacéuticas clásicas.

Sumario de la invención

40 Sorprendentemente se ha comprobado que mediante el uso de mercaptoetano sulfonato-sodio (Mesna) se puede preparar con éxito una solución acuosa supersaturada de ifosfamida, siendo su concentración considerablemente mayor a la concentración de saturación de la ifosfamida en agua. Se puede superar por un amplio margen una concentración de saturación de aproximadamente 140 mg/ml a temperatura ambiente y una concentración de saturación de aproximadamente 190 mg/ml a aproximadamente 5°C mediante el uso de Mesna. Utilizando Mesna como agente solubilizador se puede elaborar con éxito un concentrado de ifosfamida estable al almacenamiento en cuanto a sus características físicas en un intervalo de concentración entre aproximadamente el 10% (peso/volumen) y el 50% (peso/volumen).

En el estado actual de la técnica no se ha descrito ni sugerido el uso de Mesna como agente solubilizador en la producción de soluciones supersaturadas de ifosfamida.

50 El uso de Mesna de acuerdo con la invención posibilita la producción de concentrados acuosos del principio activo ifosfamida en concentraciones superiores a la concentración de saturación de la fosfamida en agua, es decir superiores al 10% (peso/volumen), utilizando Mesna como agente solubilizador para la ifosfamida. Preferentemente se producen preparados con concentraciones de ifosfamida superiores al 10% (peso/volumen) y hasta el 50%

(peso/volumen). Al mismo tiempo se seleccionan temperaturas de solución entre 0°C y 30°C, preferiblemente entre 2°C y 20°C y de forma especialmente preferente entre 5°C y 15°C.

5 La producción de concentrados se lleva a cabo disolviendo la cantidad necesaria de Mesna, por ejemplo de 5 g a 50 g por 100 ml, preferentemente de 10 g a 20 g por 100 ml, y opcionalmente un tampón adecuado (fosfato, borato, tampón carbonato, preferentemente tampón fosfato) en agua para inyección (WFI) y añadiendo a continuación la cantidad correspondiente de ifosfamida a la solución de Mesna a temperatura ambiente o preferentemente fría, siendo la relación ifosfamida:Mesna de 1:0,25 a 1:4, preferentemente de 1:0,5 a 1:2, de forma especialmente preferente de 1:0,8 a 1 : 1,2 y en particular de 1:1,0 a 1:1,2. Las relaciones se refieren a las proporciones en peso de las sustancias en solución. Las soluciones se homogeneizan, se esterilizan por filtración y se envasan bajo condiciones asépticas. La producción se lleva a cabo bajo nitrógeno. Estas soluciones también se pueden liofilizar para obtener una vida de almacenamiento más larga del preparado farmacéutico. Además de los agentes auxiliares indicados en los ejemplos, la solución también puede contener otras sustancias, por ejemplo cloruro de sodio, manitol, lactosa, polietilenglicol, etanol, glucosa, disacáridos, ciclodextrina.

15 El concepto "temperaturas de solución frías" se refiere a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente por debajo de temperatura ambiente (por debajo de aproximadamente 21°C), preferentemente entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 20°C o menos, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 15°C, en particular entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 10°C.

La invención se describe más específicamente mediante los siguientes ejemplos, pero no se limita a los mismos.

20 **Ejemplo 1**

Concentrado de ifosfamida 20% (peso/volumen) con un contenido de Mesna del 20% (peso/volumen)

Composición de la solución:

	Ifosfamida	2000,0 mg
	Mesna	2000,0 mg
25	Tampón fosfato	1000,0 mg
	Agua (WFI)	6540,0 mg

30 En la producción, un 90% de agua para inyección se enfría a una temperatura de aproximadamente 5°C a 10°C, en ella se disuelve el tampón fosfato. A continuación se añade el Mesna y se disuelve homogéneamente. Por último se disuelve la fosfamida en la solución y el pH se ajusta a 7,4 con ácido orto-fosfórico. La solución así obtenida se ajusta al peso especificado con agua para inyección fría, se filtra de forma estéril y se envasa en viales para inyección bajo condiciones asépticas. La esterilización y el envasado no se llevan a cabo bajo enfriamiento.

**Ejemplo 2**

Concentrado de ifosfamida 20% (peso/volumen) con un 5% (peso/volumen) de Mesna.

Composición de la solución:

35	Ifosfamida	2000,0 mg
	Mesna	500,0 mg
	Tampón fosfato	1000,0 mg
	Agua (WFI)	8040,0 mg

La solución se produce de forma idéntica al procedimiento del Ejemplo 1.

40 **Ejemplo 3**

Concentrado de ifosfamida 20% (peso/volumen) con un 5% (peso/volumen) de Mesna, liofilizado y reconstitución del liofilizado:

Composición de la solución antes del envasado y después de la reconstitución:

	Ifosfamida	2000,0 mg
--	------------	-----------

## ES 2 369 776 T3

Mesna	500,0 mg
Manitol	500,0 mg
Agua (WFI)	8040,0 mg

5 En la producción, a aproximadamente un 90% de agua para inyección previamente enfriada a una temperatura de aproximadamente 5°C a 10°C se añaden sucesivamente Mesna, ifosfamida y manitol, homogeneizándose cada uno de ellos hasta obtener una solución clara. A continuación, la solución se filtra de forma estéril y se envasa bajo condiciones asépticas en viales para inyección hasta el peso especificado para la liofilización. Después se lleva a cabo la liofilización con un dispositivo de criodesecación y un proceso de liofilización adecuados, por ejemplo

10	Congelación	1 hora a -45°C 3,5 horas de mantenimiento a -45°C
	Secado principal	0,4 mbar, en 1,5 horas de -45°C a -15°C 0,4 mbar, 120 horas a -15°C
	Secado posterior	0,4 mbar, aumentando a lo largo de 4 horas a 20°C máx. vacío, 6 horas a 20°C

15 Los viales se cierran herméticamente bajo nitrógeno.

Composición del liofilizado:

Ifosfamida	2000,0 mg
Mesna	500,0 mg
Manitol	500,0 mg

20

Reconstitución del liofilizado:

25 Para la reconstitución, el liofilizado se mezcla con 8 ml de agua para inyección o con una solución adecuada para infusión, por ejemplo una solución salina isotónica, una solución de glucosa para infusión, una solución de lactato de Ringer, etc. de modo que se forme una solución aproximadamente al 20% (peso/volumen) de ifosfamida. Este concentrado se puede utilizar después, por dosificación individual, como aditivo para un preparado de infusión. La producción del liofilizado y su reconstitución pueden producirse después mediante la adición de un agente auxiliar, tal como manitol, glucosa, disacárido o un material de carga de liofilizado similar conocido en la técnica.

### Ejemplo 4

12% (peso/volumen) de concentrado de ifosfamida con un 5% (peso/volumen) de Mesna

30	Ifosfamida	3 g
	Mesna	1,25 g
	Agua	24,5 g

### Ejemplo 5

25% (peso/volumen) de concentrado de ifosfamida con un 10% (peso/volumen) de Mesna:

35	Ifosfamida	6,25 g
	Mesna	2,5 g
	Agua	23,75 g

**Ejemplo 6**

50% (peso/volumen) de concentrado de ifosfamida con un 20% (peso/volumen) de Mesna

	Ifosfamida	12,5 g
	Mesna	5,0 g
5	Agua	17,5 g

10 La preparación de los Ejemplos 4, 5 y 6 se lleva acabo de forma análoga a la descripción del Ejemplo 1. Las propiedades de solubilización del Mesna con respecto a la ifosfamida se demuestran en un amplio rango de concentraciones y proporciones. La adición de un tampón, por ejemplo tampón fosfato, no influye en gran medida en la solubilización, siendo no obstante necesaria la adición del tampón para estabilizar químicamente el preparado con el fin de reducir al mínimo la descomposición del principio activo y de lograr suficiente aptitud para el almacenamiento. Aparte de esto, el Mesna, como agente solubilizador, proporciona una estabilización física que impide la cristalización.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Utilización de Mesna como agente solubilizador de ifosfamida en la producción de un preparado farmacéutico acuoso para la administración parenteral con un contenido de ifosfamida superior a la concentración de saturación de la ifosfamida en agua y que opcionalmente contiene uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, oscilando la relación en peso entre la ifosfamida y el Mesna entre 1:0,25 y 1:4 y con la condición de que el preparado no contenga ninguna  $\beta$ -ciclodextrina eterificada.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente auxiliar se selecciona de entre el grupo consistente en uno o más tampones, cloruro de sodio y manitol.
- 10 3. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el pH se ajusta a un valor de 6-8 mediante un tampón adecuado.