

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 416**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2006 E 06842195 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 1928501**

54 Título: **Kit para la administración parenteral de medicamentos**

30 Prioridad:

29.09.2005 IT MI20051826

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

22.04.2015

73 Titular/es:

**INFA S.A. (100.0%)
VIA FRANSCINI 10
6850 MENDRISIO, CH**

72 Inventor/es:

**VILLANI, FLAVIO y
MAGRI', PAOLO**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 534 416 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

Kit para la administración parenteral de medicamentos.

Campo de la invención

- 5 La presente invención versa acerca de un *kit* para una administración parenteral de medicamentos. En particular, la materia de la invención es un *kit* para la infusión de una composición de tacrolimus disuelta en disolventes que extraen componentes tóxicos del PVC.

Antecedentes de la invención

- 10 Se considera que varios ingredientes muy activos, tales como agentes antitumorales, inmunosupresores, antivirales, varios derivados hormonales, son potencialmente peligrosos para el personal de asistencia sanitaria que requiere manipularlos tras su administración. Con este fin, en los Estados Unidos de América, el NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) publicó algunas directrices para proteger la salud y la seguridad de personal de asistencia sanitaria (www.cdc.gov/niosh) y enumeró los ingredientes activos peligrosos con los que se debería tener cuidado en particular tras su administración, tales como el uso de guantes y de gafas cuando se abre el envase de fármacos (vial o similar), etc.

- 15 En varios casos, la administración de muchos fármacos se lleva a cabo vía intravenosa, bien debido a que las características inherentes del ingrediente activo, o bien porque el estado del paciente es tal que la administración oral no es practicable; cuando, como pasa a veces, la terapia es crónica, el paciente es sometido regularmente a infusiones intravenosas, incluso durante varios meses.

- 20 El agua es el medio preferente utilizado en los fármacos inyectables, pero por desgracia no puede ser utilizada con todos los fármacos, debido a la incompatibilidad químico-física con varios ingredientes activos. De hecho, algunos de estos, resultan ser bien insolubles o bien inestables en agua y son formulados necesariamente con disolventes lipófilos, tales como aceites vegetales, tales como aceite de ricino, aceite de oliva, o disolventes orgánicos y tensioactivos, tales como etanol, alcohol bencílico, polietilenglicoles (PEG), polisorbatos (tales como polisorbato 80 o Tween80®), etc.

- 25 Se ha descubierto que el uso de medios lipófilos es incompatible con varios materiales plásticos utilizados para una administración intravenosa, en particular con PVC (cloruro de polivinilo) convencional del que dichos disolventes pueden extraer ftalatos, en particular di(2-etil-hexil)ftalato (DEHP), es decir, compuestos solubles en grasa que son muy tóxicos para el organismo.

- 30 Por estas razones, no se deben utilizar las bolsas comunes de infusión para una administración intravenosa con los ingredientes activos inyectables formulados en medios lipófilos, sino que, más bien, se tienen que seleccionar bolsas de infusión que estén fabricadas de material plástico inerte, tal como polietileno (PE), polipropileno u otras poliolefinas o, de forma alternativa, botellas de vidrio.

- 35 Se documenta esta incompatibilidad en las instrucciones escritas en los folletos informativos que están fijados a los envases de fármacos inyectables mediante infusión formulados en varios medios, tales como tacrolimus (Prograf®), ciclosporina (Sandimmun®), taxanos (por ejemplo, docetaxel – Taxotere® y paclitaxel – Taxol®). Sin embargo, se comprende que existe una probabilidad no remota que, por error, debido por ejemplo a prisas, distracciones, incompetencia del personal de atención sanitaria responsable para preparar la bolsa de infusión, estas instrucciones no son claramente comprendidas y se administra involuntariamente un vial que contiene el ingrediente activo en el disolvente lipófilo en una bolsa de PVC convencional, con consecuencias claramente peligrosas para el paciente que
40 recibe la infusión y graves querellas consiguientes contra el personal de asistencia sanitaria.

La presente invención tiene como objetivo superar estos inconvenientes proporcionando un *kit* para administrar fármacos formulados en disolventes lipófilos mediante la vía parenteral, ventajosamente intravenosa, que proporciona a un operario de asistencia sanitaria encargado de tratar a un paciente todo el material requerido, para evitar cualquier riesgo derivado de errores, negligencia o incompetencia.

- 45 El documento US2002/0013340 da a conocer una formulación tópica para tratar enfermedades oculares que comprenden tacrolimus como el ingrediente activo; este documento también da a conocer que se comercializa tacrolimus para una administración i.v. como una composición compuesta de 1 ml de 5 mg de tacrolimus anhidro en 1 ml de aceite de ricino polioxiethylado hidrogenado (HCO-60), 200 mg, y alcohol deshidratado (USP al 80% v/v), debiendo diluirse dicha composición con una disolución de 0,9% de NaCl o de 5% de dextrosa antes de su uso.

- 50 Descripción de la invención

Por lo tanto, según uno de los aspectos de la presente invención, la materia de la invención es un kit para la administración parenteral de fármacos formulados en disolventes lipófilos, según la reivindicación 1.

Por "administración parenteral" se quiere decir, según la presente invención, cualquier administración mediante una vía distinta de la oral y, principalmente, aunque no exclusivamente, incluye una administración intravenosa.

5 El "recipiente" tal como en el componente (a) es, por ejemplo, una bolsa de infusión, un matraz o una botella. Según una realización preferente de la presente invención, el "recipiente" puede ser un matraz, una bolsa o una botella o un matraz fabricados de material plástico especial que no contiene PVC, o al menos con una capa interna inerte de polietileno o, de forma alternativa, está fabricado de vidrio.

Según una realización particularmente preferente, el recipiente es una botella o un matraz fabricados de la calidad requerida de plástico como se ha explicado anteriormente, pero que también son plegables y, preferentemente, también pueden ser respetuosos con el medioambiente cuando sean desechados.

10 El "recipiente" de la invención comprende, además, conectores, cánulas, reguladores de flujo, filtros o dosificadores opcionales, y todo el material para administrar el fluido mediante infusión parenteral, de forma ventajosa mediante infusión intravenosa, tales como agujas, válvula de mariposa, etc.

15 Por "materiales compatibles con disolventes lipófilos" se quiere decir, según la presente invención, cualquier material que no interactúa con dichos disolventes, en particular, que no libera ninguna sustancia tóxica para organismos humanos y/o animales en el disolvente lipófilo y, por lo tanto, en el fluido que ha de ser administrado. Por ejemplo, se tiene que evitar el PVC convencional, es decir, que contiene ftalatos que pueden ser extraídos de disolventes lipófilos, mientras que se pueden utilizar, por ejemplo, PVC libre de ftalatos (o con ftalatos no extraíbles), polietileno, polipropileno y vidrio. Se comprende que también se pueden fabricar los diversos componentes (a) y (b) de materiales distintos entre sí, con la condición de que todos sean compatibles con disolventes lipófilos.

20 Según la invención, la al menos una unidad (b) de dosificación es una jeringa llenada de antemano. Esto permite que el personal de atención sanitaria ahorre tiempo, y opere en condiciones más cómodas y seguras, dado que evita lesiones accidentales cuando se abren las ampollas u otras unidades de dosificación, y es particularmente útil, por ejemplo, con fármacos muy activos, tales como inmunosupresores, agentes antitumorales, hormonas, etc.

25 Los kits de la invención también pueden comprender, de forma ventajosa, guantes desechables y un folleto informativo, al igual que etiquetas que documentan las instrucciones dirigidas al operario de atención sanitaria.

Según otra realización, el recipiente (a) está dotado directamente de conectores y herramientas requeridos para dicha infusión intravenosa, estando fabricado el conjunto de materiales compatibles con disolventes lipófilos, como se ha indicado anteriormente.

30 El fluido para la infusión parenteral es una disolución para una infusión intravenosa y contiene, normalmente, una disolución de inyección de 0,9% de cloruro de sodio (solución salina) o de 5% de dextrosa.

Según otra realización de la invención, el kit comprende dos recipientes (a), conteniendo uno la solución salina y el otro una disolución de glucosa, como se ha descrito anteriormente. Esta variante permite que un operario de atención sanitaria seleccione la disolución de infusión que sea más útil para el tratamiento en ese momento.

35 Por lo tanto, se comprende que el kit de la invención permite que se eliminen completamente los riesgos implicados en el uso de recipientes de infusión parenteral que están fabricados de materiales incompatibles con disolventes lipófilos en los que se transportan muchos fármacos y, de ese modo, se reduce a cero el riesgo de administrar agentes tóxicos al paciente que recibe la infusión.

40 Además, la invención facilita la tarea del personal de atención sanitaria, por una parte dado que elimina el riesgo de utilizar materiales incompatibles con los específicos utilizados, por otra parte, cuando se utiliza el kit que comprende el recipiente (a) y la jeringa (b), dado que elimina el riesgo de sufrir lesiones mientras se abren las unidades de dosificación, en particular cuando estas son ampollas de vidrio, y se reduce, además, hasta cero el riesgo de contaminación del personal, cuando se le encomienda la administración de fármacos muy activos.

45 La jeringa llenada de antemano contiene 1 ml de una disolución de 5 mg de tacrolimus anhidro y 200 mg de aceite de ricino polioxiethylado hidrogenado (HCO-60) en alcohol deshidratado (por ejemplo, en alcohol deshidratado USP al 80% v/v).

Se describe la invención ahora por medio de ejemplos a modo de ilustración no limitante.

Ejemplos

Ejemplo 1

Kit para la administración intravenosa de tacrolimus

50 Se prepara un kit en forma de un envase farmacéutico que comprende

ES 2 534 416 T3

- una bolsa para una infusión intravenosa que contiene 500 ml de 0,9% de cloruro de sodio
- solución salina, conector y aguja de mariposa, estando fabricados todos de PE;
- 5 - una jeringa llenada de antemano que contiene 1 ml de una disolución de 5 mg de tacrolimus anhidro y 200 mg de aceite de ricino polioxietilado hidrogenado (HCO-60) en alcohol deshidratado (USP al 80% v/v), estando fabricada la jeringa de materiales compatibles con disolventes lipófilos;
- guantes desechables para un uso farmacéutico;
- 10 - un folleto informativo relativo al ingrediente activo (tacrolimus).

Ejemplo 2

Kit para la administración intravenosa de tacrolimus

Se prepara un *kit* en forma de un envase farmacéutico que comprende

- 15 - una bolsa de PE una infusión intravenosa que contiene 300 ml de 0,9% de solución salina de cloruro de sodio;
- una bolsa de PE para una infusión intravenosa que contiene 300 ml de una disolución de glucosa (5% de dextrosa);
- 20 - conector y aguja de mariposa, estando fabricado el conjunto de materiales compatibles con disolventes lipófilos;
- una jeringa llenada de antemano que contiene 1 ml de una disolución de 5 mg de tacrolimus anhidro y 200 mg de aceite de ricino polioxietilado hidrogenado (HCO-60) en alcohol deshidratado (USP al 80% v/v), estando fabricada la jeringa de materiales compatibles con disolventes lipófilos;
- 25 - guantes desechables para un uso farmacéutico;
- un folleto informativo relativo al ingrediente activo (tacrolimus).

Ejemplo 3 de referencia

30 *Kit* para la administración intravenosa de tacrolimus

Se prepara un *kit* en forma de un envase farmacéutico que comprende

- un depósito plegable para una infusión intravenosa que contiene 500 ml de 0,9% de solución salina de cloruro de sodio, que porta una junta de caucho, fabricado el conjunto de materiales compatibles con disolventes lipófilos;
- 35 - un vial de vidrio de 7 ml que contiene 1 ml de una disolución de 5 mg de tacrolimus anhidro y 200 mg de aceite de ricino polioxietilado hidrogenado (HCO-60) en alcohol deshidratado (USP al 80% v/v), que porta una junta de caucho;
- 40 - un conector que porta una punta en cada lado, fabricado el conjunto de materiales compatibles con disolventes lipófilos;
- guantes desechables para un uso farmacéutico;
- un folleto informativo relativo al ingrediente activo (tacrolimus) y al procedimiento operativo.

45

REVINDICACIONES

1. Un *kit* para la administración parenteral de fármacos formulados en disolventes lipófilos que comprende:
 - a) al menos un recipiente que contiene una disolución para una infusión intravenosa seleccionada de una solución salina y de una disolución de glucosa;
 - b) al menos una unidad de dosificación que comprende una jeringa llena de antemano que comprende 1 ml de 5 mg de disolución de tacrolimus anhidro y 200 mg de aceite de ricino polioxietilado hidrogenado en alcohol deshidratado;
- estando fabricados el recipiente (a) y la unidad de dosificación (b) de materiales distintos de PVC convencional seleccionados entre vidrio, polietileno, polipropileno y PVC libre de cualquier ftalato que pueda ser liberado en disolventes lipófilos.
2. El *kit* según la reivindicación 1 caracterizado porque dicho aceite de ricino polioxietilado hidrogenado es aceite de ricino polioxietilado hidrogenado HCO-60.
3. El *kit* según la reivindicación 1 o 2 caracterizado porque dicho alcohol deshidratado es alcohol deshidratado USP al 80% v/v.
4. El *kit* según una de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque dichos recipiente (a) y unidad de dosificación (b) están fabricados bien de los mismos materiales o bien de materiales distintos.
5. El *kit* según una de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque dicho recipiente (a) también comprende conectores, cánulas, reguladores de flujo, filtros y/o dosificadores opcionales.
6. El *kit* según una de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque comprende dos recipientes (a).
7. El *kit* según una de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque también comprende guantes desechables y un folleto informativo.
8. El *kit* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque el al menos un recipiente (a) contiene un 0,9% de solución salina de cloruro de sodio.