(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 537 294**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/70 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2013 E 13165862 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2656848**

(54) Título: **Solución de gemcitabina lista para ser infundida**

(30) Prioridad:

27.04.2012 IN MU13342012

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2015

(73) Titular/es:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED (100.0%)
17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri (East)
Mumbai 400 093, IN

(72) Inventor/es:

KUMAR, SAMARTH;
KANE, PRASHANT;
NAMDEO, ALOK B;
BHOWMICK, SUBHAS B y
GANORKAR, KIRTI

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 537 294 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

Solución de gemcitabina lista para ser infundida

Campo de la invención

La presente invención provee una forma de dosificación de infusión de gran volumen de gemcitabina, que comprende una solución de gran volumen estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso lleno en un recipiente de infusión de gran volumen, en donde la solución es lista para ser infundida.

Antecedentes de la invención

La gemcitabina, un agente antineoplásico nucleósido de la pirimidina sintética provoca detención del ciclo celular inhibiendo la ribonucleótido reductasa y la síntesis de ADN. Se utiliza en el tratamiento de los diversos tipos de cáncer, tales como cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) cuando se administran sola o junto con cisplatino, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cuando se administra junto con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de ovario cuando se administra junto con carboplatino y en el tratamiento de cáncer de vejiga cuando se administra junto con cisplatino. Las inyecciones de clorhidrato de gemcitabina parenteral existentes están disponibles ya sea en forma de un polvo liofilizado estéril o una solución concentrada. Ninguna de estas formas se puede administrar directamente a un paciente, sino que requieren de manipulación. Es extremadamente importante que no se produzca contaminación microbiana durante esta manipulación y la naturaleza estéril del producto se conserve. Por lo tanto, el procedimiento requiere que el personal del hospital siga una técnica estéril recomendada. La desviación de la técnica estéril recomendada representa un riesgo para el paciente. Además, la manipulación manual tal como etapas de reconstitución, dilución e incorporación en un vehículo acuoso estéril apropiado para la infusión intravenosa puede resultar en que se administre una dosis equivocada o incluso en el error de la infusión de un fármaco diferente en casos donde al paciente se le prescribe quimioterapia de combinación con múltiples fármacos u otros errores de medicación.

Las preparaciones de gemcitabina necesarias para la administración parenteral están actualmente disponibles en forma de liofilizados (Gemzar®), la cual debe ser reconstituida antes de la administración al paciente. Sin embargo, estas preparaciones liofilizadas tienen desventajas considerables. En primer lugar, el proceso de preparación de estos liofilizados es complicado y costoso. En segundo lugar, la reconstitución requiere etapas de trabajo adicionales y riesgos indeseables del personal involucrado. En particular, la reconstitución de soluciones de fármacos a partir de una sustancia seca puede dar lugar a lo que se ha llamado el " efecto retroaspersión", que puede dar lugar a una contaminación adicional y el riesgo del personal. Como se describió anteriormente, otros errores en la manipulación pueden conducir a problemas graves tales como la desviación en la concentración de la sustancia activa, o la contaminación microbiana. Además, se informó (Véase Physician Desk Reference, Gemzar) que la concentración máxima para Gemzar® después de la reconstitución, es 40 mg/mL. Se ha informado de que a concentraciones mayores que 40 mg/mL puede dar lugar a una disolución incompleta, y por lo tanto deben ser evitadas. Además, para los productos del tipo Gemzar® que requieren reconstitución, se deben tener las precauciones normales de seguridad en la preparación y la eliminación de la solución para infusión. La manipulación de tales productos tiene que ser llevada a cabo en una caja de seguridad. Se sugiere el uso de mono protector y guantes. Particularmente, el inserto del paquete dice que si ninguna caja de seguridad está disponible, el equipo debe ser suplementado con una máscara y gafas protectoras. Además, el inserto del paquete provee la precaución que durante el uso del producto concentrado, hay posibilidades de que la preparación pueda estar en contacto con los ojos, lo que puede causar irritación grave. Una vez más, ya que existe la intervención humana, hay posibilidades de que la solución se pueda derramar sobre la piel.

Un estudio de la técnica anterior revela que se han hecho intentos para resolver los problemas descritos anteriormente, pero ninguno de ellos ha conducido a una forma de dosificación de infusión de gran volumen de gemcitabina, en donde la forma de dosificación es una solución estable de una gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso en un recipiente de infusión de gran volumen. Por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos Número US20060089328 describe una composición farmacéutica inyectable que comprende una solución de gemcitabina con un pH de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 10 y una concentración de gemcitabina de aproximadamente 0.5 mg/mL a aproximadamente 16 mg/mL. Esta solicitud de patente describe una solución de gemcitabina, que se prepara por filtración aséptica que tiene 2 mL llenos en forma aséptica en viales de tapón perforable de 2 mL. Otra técnica anterior, US20060154891, menciona las soluciones de gemcitabina que son listas para su uso y concentrados de gemcitabina. Sin embargo, es de señalar que la solución "lista para su uso" es la que no se reconstituye a partir de un sólido, tal como un sólido cristalino o uno amorfo o un liofilizado, inmediatamente antes de que se administre a un paciente. Por lo tanto, esta técnica anterior enseña una solución lista para su uso, que tiene una etapa intermedia de dilución o mezcla antes de la administración.

Es importante señalar que el concentrado de la técnica anterior, necesita ser retirado y diluido con un vehículo apropiado para la infusión de una dosis apropiada. Los riesgos asociados con dicha manipulación, por ejemplo, la aparición de partículas o fármaco cristalino en el perfundido sigue siendo una posibilidad. Además, para las dosis más altas, tales como 1500 mg o por encima, se pueden requerir más de uno de los viales de la técnica anterior ya sea que tenga el polvo preconcentrado o el liofilizado, para conseguir la dosis en oposición a la solución lista para ser infundida única de la presente invención, que se puede administrar inmediatamente a los pacientes, con la dosis exacta. La presente invención permite al usuario evitar las etapas de usar más de un vial, de un recipiente parenteral de volumen pequeño, para llegar a dosis más altas que no son equivalentes en un solo vial.

La publicación PCT Número WO2007037793 (en adelante denominada como WO'793) enseña contenedores flexibles que tienen múltiples cámaras para que las soluciones incompatibles en los diferentes compartimentos estén aisladas y el recipiente permite una mezcla estéril selectiva para formar una formulación lista para ser infundida antes de la administración. Por lo tanto, una solución estable lista para ser infundida está ausente en cualquiera de las cámaras, en lugar de que se forme a una solución que puede ser inestable con el tiempo, antes de la administración y se administra inmediatamente.

Un problema particular encontrado con una solución de gemcitabina de gran volumen se revela en Xu et al (J. Am. Pharm. Assoc., Vol 39, No 4, July/August 1999, page no 509-513). Los autores encontraron que cuando la gemcitabina liofilizada (Gemzar®- Eli Lilly and Company) se reconstituyó con vehículos acuosos y la solución de infusión se almacenó a 4 °C durante 14 días o más, aparecieron cristales de gemcitabina. Estos cristales no se disolvieron con el calentamiento a temperatura ambiente. Por lo tanto, la anterior solución de infusión de gran volumen formada durante la reconstitución era inestable. Los presentes inventores se desorientaron con los mismos problemas y las soluciones de infusión de gemcitabina mostraron presencia de cristales o partículas cuando se almacenaron de 2-8 °C o a temperatura ambiente. Los presentes inventores han encontrado ahora sorprendentemente una forma de dosificación de infusión de gran volumen de gemcitabina, en donde la forma de dosificación es una "solución estable" de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso en un recipiente de infusión de gran volumen y en donde la solución está lista para ser infundida. La forma de dosificación de infusión de gran volumen de la presente invención es una solución de gemcitabina de gran volumen "estable" y "lista para ser infundida", lo que significa que la solución es estable en el tiempo, es estéril, tiene un volumen en exceso de 100 mL y puede ser administrada directamente por infusión intravenosa sin ninguna etapa intermedia de reconstitución o dilución o mezcla.

Por lo tanto, se puede decir que la presente invención resuelve la necesidad, no satisfecha, de una forma de dosificación de solución lista para ser infundida de gemcitabina, que es una forma de dosificación de infusión de gran volumen de gemcitabina, en donde la forma de dosificación es una solución de un gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso en un recipiente de infusión de gran volumen y en donde la solución está lista para ser infundida. Los presentes inventores encontraron sorprendentemente que una solución de infusión de gran volumen en un recipiente de infusión de gran volumen era estable después de que se somete a esterilización terminal. La solución de gemcitabina de la invención es estable durante largos períodos de tiempo en estado líquido, sin tener que someterse a una etapa de liofilización o de reconstitución. Es decir que representa un avance sustancial respecto a la técnica, y una importante comodidad a los pacientes potenciales. La solución lista para ser infundida evita el inconveniente de la dilución de una formulación parenteral de clorhidrato de gemcitabina concentrada de volumen pequeño en diluyentes para infusión antes de la infusión, así como también elimina el riesgo de contaminación microbiológica durante la manipulación aséptica y cualquier error potencial de cálculo o de dilución.

Resumen de la invención

La presente invención provee una forma de dosificación de infusión de gran volumen de gemcitabina, que comprende una solución de gran volumen estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso lleno en un recipiente de infusión de gran volumen, en donde la solución es lista para ser infundida.

Un kit que comprende una forma de dosificación de infusión de gran volumen que comprende una solución de gran volumen estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso lleno en un recipiente polimérico de infusión de gran volumen recubierto con un sistema de embalaje secundario, en donde la solución es lista para ser infundida.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una forma de dosificación de infusión de gran volumen “lista para ser infundida” de una solución de clorhidrato de gemcitabina de 10 mg por mL de solución de gemcitabina en un volumen de 180 mL, que provee una dosis

total de 1800 mg de gemcitabina. Esta se puede administrar a una velocidad de infusión de 3 mL por minuto durante un período de 60 minutos o se puede infundir a 6 mL por minuto durante un período de 30 minutos.

La Figura 2 muestra la forma de dosificación de infusión de gran volumen “lista para ser infundida” de solución de clorhidrato de gemcitabina presentada en la bolsa de infusión que tiene un puerto para la canulación a los tubos de IV y se puede administrar directamente sin ninguna etapa intermedia de reconstitución o dilución.

La Figura 3 muestra el recipiente de infusión canulado que contiene la solución de clorhidrato de gemcitabina lista para ser infundida de 180 mL de 10 mg por mL.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, la solución farmacéutica se conoce como una solución "lista para infundir” o una solución “lista para ser infundida”, i.e., la solución no requiere ninguna dilución o reconstitución o mezcla antes de la administración. Este atributo de la presente invención hace que la solución farmacéutica sea extremadamente fácil de usar. Se prevé que será posible utilizar el producto de la invención para infundir directamente, por vía intravenosa, la solución contenida en la misma sin la necesidad de cualquier etapa intermedia de reconstitución o dilución o mezcla.

El término "estable", como se usa en el contexto de esta solicitud, significa que permanece en un estado o condición que es apropiado para la administración a un paciente. En particular, una "solución estable" pretende referirse a una solución que cuando se almacena de 2 °C a 8 °C o a temperatura ambiente, durante un período de tiempo, es físicamente estable, por ejemplo, que no muestra la apariencia de partículas visibles y también es químicamente estable. El término "químicamente estable" como se utiliza en este documento significa que cuando la forma de dosificación se almacena a temperatura ambiente o de 2 °C a 8 °C, las impurezas tales como las resultantes de la reacción química en solución, permanecen dentro de los límites aceptables durante un almacenamiento a largo plazo . Se pretende que el período de tiempo durante el cual la solución es estable sea durante 12 meses o 24 meses. En una realización preferida, se ha encontrado que las soluciones de acuerdo con la presente invención son estables, cuando se mantienen a temperatura ambiente o condición refrigerada durante al menos 24 meses. Se encontró que las soluciones son generalmente estables en condiciones de refrigeración o a temperatura ambiente durante 24 a 36 meses. La forma de dosificación de infusión de gran volumen de la presente invención comprende gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable, como el único ingrediente activo.

El término forma de dosificación de solución "estéril", como se usa en el contexto de esta solicitud, significa una forma de dosificación que ha sido llevada a un estado de esterilidad y no ha sido posteriormente expuesto a la contaminación microbiológica, i.e., la esterilidad del recipiente que contiene la composición estéril no ha sido comprometida. Las composiciones estériles se preparan generalmente por los fabricantes farmacéuticos de acuerdo con las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación actuales ("cGMP") de la U.S. Food and Drug Administration.

El término "gran volumen" se refiere a un volumen de al menos 100 mL, por ejemplo en el intervalo de 100 mL a 500 mL, preferiblemente de 110 mL a 250 mL.

De acuerdo con la presente invención, el volumen de llenado de solución en el recipiente de infusión se puede adaptar para satisfacer una dosis única de clorhidrato de gemcitabina de acuerdo con la prescripción. En una realización, la solución de clorhidrato de gemcitabina (expresado como base libre) a una concentración de 10 mg/mL se dispensa en las botellas de infusión en volúmenes variables correspondientes a una dosis de 1000 mg a 3000 mg por recipiente de infusión. En otra realización, la concentración del clorhidrato de gemcitabina es de 15 mg/mL. Cabe señalar que, dependiendo de la concentración del clorhidrato de gemcitabina, volúmenes variables de la solución se pueden llenar en los recipientes de infusión, con el fin de lograr la dosis deseada del clorhidrato de gemcitabina por recipiente, que corresponderá a una sola dosis. Por ejemplo, la concentración del clorhidrato de gemcitabina puede variar de 5 mg por mL a 20 mg por mL, preferiblemente, de 8 mg por mL a 16 mg por mL. De acuerdo con la presente invención, la solución de gran volumen de clorhidrato de gemcitabina está presente por tener una concentración que varía de 5 mg por mL a 20 mg por mL, preferiblemente de 8 mg a 18 mg por mL. Según sea el caso, el volumen de solución por recipiente puede variar de aproximadamente 100 mL a aproximadamente 500 mL.

Por ejemplo, una solución de clorhidrato de gemcitabina de 10 mg por mL (expresado como base libre) se puede proveer en diferentes volúmenes, tales como 100 mL, 160 mL, 200 mL, 260 mL o 300 mL para proporcionar 1000 mg, 1600 mg, 2000 mg, 2600 mg o 3000 mg, respectivamente.

La solución de infusión de gran volumen de la presente invención puede incluir, excipientes inertes tales como agentes de ajuste de la tonicidad, soluciones reguladoras. La solución no incluye presencia del componente sacárido, por ejemplo, D-

sorbitol, manitol, sacarosa. Así también, la solución no requiere co-solventes como el alcohol, como el etanol y el glicol, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, trimetilenglicol y butilenglicol.

El pH de la solución de la presente invención varía de aproximadamente 6.0 a aproximadamente 8.0. Los agentes reguladores fisiológicamente aceptables apropiados, tales como fosfato, Tris® pueden incluirse en la solución para mantener el pH. Los agentes reguladores pueden estar presentes en la solución en una concentración que depende de la concentración del clorhidrato de gemcitabina. Agentes de tonicidad apropiados, cuando se utilizan, son compatibles con los requisitos de pH incluyen, pero no se limitan a, uno o más de cloruro de sodio, cloruro de calcio y cloruro de potasio. Se prefiere el cloruro de sodio. La solución de la presente invención puede contener de 1 a 100 mg/mL de agentes de tonicidad; preferiblemente de 4 a 60 mg/mL de cloruro de sodio, más preferiblemente de 4 a 10 mg/mL de cloruro de sodio.

Varias dosis de solución de clorhidrato de gemcitabina se pueden proveer mediante la solución lista para ser infundida de clorhidrato de gemcitabina de la presente invención de una concentración específica, pero en diferentes volúmenes. La concentración y el volumen por recipiente se optimizan de tal manera que la solución lista para ser infundida se administre al paciente en un límite de tiempo aceptable de 60 minutos como una velocidad de infusión muy segura que es de aproximadamente 8 mL por minuto o menos. El producto es estéril, estable y listo para su infusión. Esta forma de solución lista para ser infundida evita el inconveniente de la dilución de una formulación parenteral concentrada de clorhidrato de gemcitabina de volumen pequeño en diluyentes para infusión antes de la infusión, así como elimina el riesgo de contaminación microbiológica durante la manipulación aséptica y cualquier error potencial de cálculo o de dilución.

La forma de dosificación de solución lista para ser infundida de acuerdo con la presente invención se puede realizar en cualquier recipiente de compartimiento individual de gran volumen apropiado. Los recipientes poliméricos de compartimentos individuales apropiados incluyen, por ejemplo, viales de vidrio o poliméricos, ampollas, jeringas, bolsas de infusión o botellas de infusión con tamaños que van desde 100 mL a 500 mL. Las presentaciones parenterales de gran volumen pueden estar contenidas en bolsas o botellas de infusión. Los recipientes de compartimentos individuales poliméricos son preferiblemente flexibles y pueden contener o estar libres de cloruro de polivinilo (PVC). En una de las realizaciones, la forma de dosificación de solución lista para ser infundida contiene 160 mL y 170 mL de la solución de gran volumen estable de clorhidrato de gemcitabina en un vehículo acuoso. En esta realización, el material de construcción del recipiente de infusión es un M312 multicapas con un tubo de poliolefinas/EVA: 6.2/8.2 ± 0.15 MM sippex. En otra realización, el material de construcción del recipiente de infusión es un M312 multicapas con uno tubo de poliolefinas/EVA: 6.2/8.2 ± 0.15 MM sippex. Los recipientes de infusión incluyen tapón minitulipe compuesto de M95A spike port M95A con clorobutilo (libre de látex) 6321 GS junto con sippex 323.

La presente invención también provee un kit que comprende una forma de dosificación de infusión de gran volumen que comprende una solución de gran volumen estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso llena en un recipiente polimérico de infusión de gran volumen cubierto con un sistema de embalaje secundario, en donde la solución está lista para ser infundida. Los recipientes poliméricos se proporcionan con una barrera de humedad como un sistema de embalaje secundario para evitar la pérdida de agua durante el almacenamiento y para asegurar aún más la estabilidad de la solución. El embalaje secundario no sólo proporciona una barrera contra la humedad sino que también provee una protección adicional que es importante ya que la gemcitabina es un agente citotóxico. El embalaje adicional también protege a los recipientes de infusión de ser manipulados o mal utilizados y pueden ayudar a proporcionar identidad única al producto. En una realización, el recipiente secundario es de una aleación de aluminio sobre-bolsa. Esto puede proteger la solución de la degradación fotolítica. Además, el recipiente utilizado es capaz de resistir la esterilización por calor en el estado lleno y sin llenar, preferiblemente la esterilización por calor húmedo. En una realización, el kit comprende una forma de dosificación de infusión de volumen grande, en donde el recipiente de infusión se llena con 160 mL de solución de gran volumen estable de 10 mg/mL de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso y provee una dosis de 1600 mg de clorhidrato de gemcitabina por recipiente. En otra realización, el kit comprende una forma de dosificación de infusión de gran volumen en donde el recipiente de infusión incluye 170 mL de solución de gran volumen estable de 10 mg/mL de clorhidrato de gemcitabina en un vehículo acuoso que proporciona una dosis de 1700 mg de clorhidrato de gemcitabina por recipiente. En aún otra realización, el kit comprende una forma de dosificación de infusión de gran volumen, en donde el recipiente de infusión incluye 180 mL de solución de gran volumen estable de 10 mg/mL de clorhidrato de gemcitabina en un vehículo acuoso que provee una dosis de 1800 mg de clorhidrato de gemcitabina por recipiente. En otra realización similar, el kit comprende una forma de dosificación de infusión de gran volumen, en donde el recipiente de infusión incluye 190 mL de solución de gran volumen estable de clorhidrato de gemcitabina en un vehículo acuoso y provee una dosis de 1900 mg de clorhidrato de gemcitabina por recipiente.

En una realización, un producto que comprende una forma de dosificación de infusión de gran volumen de solución acuosa de gemcitabina está presente en un recipiente de bolsa de plástico flexible. Esta forma de dosificación de infusión de gran volumen de la presente invención es segura como se determina por la prueba del capítulo 87 de la USP 29. Las pruebas del capítulo 87 de la USP 29, están diseñadas para determinar la reactividad biológica de cultivos de células de mamíferos

después del contacto con los plásticos elastómeros y otros materiales poliméricos con contacto directo o indirecto con el paciente. Existen tres pruebas de reactividad biológica *in vitro* y son: i) Prueba de difusión en agar, ii) Prueba de contacto directo y iii) Prueba de elución. En el contexto de la presente invención, la prueba de agar se ha realizado para la reactividad biológica *in vitro*. Esta prueba está diseñada para cierres elastoméricos en una variedad de formas. En este documento el cierre es un tubo de silicona curado con platino. La capa de agar actúa como un cojín para proteger las células del daño mecánico al tiempo que permite la difusión de la química lixiviable a partir de muestras poliméricas. Los extractos de los materiales se aplican a un trozo de papel de filtro y se colocan en el cultivo celular monocapa delgado preparado de agar y se incubaron durante no menos de 24 horas a 37±1 °, preferiblemente en incubador humidificado que contiene 5±1% de dióxido de carbono. La reactividad biológica se describe y clasifica en la escala de 0 a 4. La muestra cumple con los requisitos de la prueba si la respuesta a la preparación de la muestra no es mayor que el grado 2 (ligeramente reactiva) y la prueba realizada cumplió con los requisitos, i.e., el grado no es mayor de 2.

En particular, la presente invención provee una solución farmacéutica acuosa estable, estéril de clorhidrato de gemcitabina apropiada para la administración parenteral y que tiene un pH entre 6 y 8, que comprende en solución 5 mg a 20 mg de clorhidrato de gemcitabina (expresado como base libre) por mL de la solución. La solución es estable al almacenamiento (tanto refrigerada como a temperatura ambiente), capaz de ser llenado en forma aséptica y esterilizado al calor. El recipiente de infusión contiene solución de clorhidrato de gemcitabina a una concentración y en un volumen tal que no hay ningún requisito de dilución antes de la administración i.e., la solución se puede infundir directamente a partir del recipiente de infusión de gran volumen.

En una realización, la forma de dosificación de infusión de gran volumen de la presente invención provee una dosis recomendada de 1250 mg/m^2 de gemcitabina para los pacientes de cáncer de mama. Con el fin de proporcionar esta dosis, la forma de dosificación de infusión está adaptada para contener 125 mL de solución lista para ser infundida de clorhidrato de gemcitabina a una concentración de 10 mg/mL en un recipiente de infusión de gran volumen. Del mismo modo, la forma de dosificación de la presente invención provee 1000 mg/m^2 de gemcitabina, una dosis aprobada para cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas y del páncreas.

La forma de dosificación de infusión de gran volumen de la presente invención se puede preparar por un procedimiento que comprende las etapas de disolver el clorhidrato de gemcitabina en agua para inyección, para alcanzar una concentración de 5 mg a 20 mg de base de gemcitabina en un mililitro de la solución. El pH se puede ajustar a 6 o más con la adición de una base y/o un ácido, a continuación la solución se llena en un recipiente de infusión y el recipiente de infusión lleno se esteriliza terminalmente. La esterilización terminal se puede lograr por irradiación γ, Rayo e, luz natural, esterilización por calor con microondas tal como la esterilización por calor húmedo. La esterilización terminal puede ser la esterilización por vapor o puede ser la esterilización por calor o una combinación de los mismos. En una realización, la presente invención provee una forma de dosificación de solución estéril lista para ser infundida que es esterilizada terminalmente con vapor. Particularmente, la presente invención provee el uso de esterilización terminal por calor para destruir todos los microorganismos viables dentro del recipiente final sellado. Ventajosamente, la esterilización por calor es la esterilización por calor terminal. Se puede usar una autoclave para lograr la esterilización por calor terminal de los productos farmacéuticos en su embalaje final. Los ciclos de autoclave típicos en la industria farmacéutica para conseguir la esterilización terminal del producto final son 121 °C, durante 15 minutos. La composición del clorhidrato de gemcitabina de la presente invención puede ser sometida a autoclave a una temperatura que varía entre 110 °C y 150 °C (preferiblemente de 115 °C a 130 °C, y más preferiblemente de 120 a 125 °C), durante un período de tiempo que oscila de 5 a 40 minutos (preferiblemente de 10 a 30 minutos, y más preferiblemente de 10 a 20 minutos). En particular, el tratamiento en autoclave se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de temperatura de 119 °C a 122 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 10 y 36 minutos. Además, la solución lista para ser infundida de inyección de clorhidrato de gemcitabina se somete a estudios de estrés para predecir la vida útil del producto en medio acuoso. Las soluciones de clorhidrato de gemcitabina después de la autoclave a 121 °C durante 15 minutos se almacenaron a 25 °C y 40 °C en diferentes condiciones de estabilidad durante un período de seis meses. Los datos obtenidos de este estudio indican que la solución es química así como físicamente estable y la transformación de los productos de degradación totales terminado el período estudiado a 40 °C es inferior a 1%.

En una realización, la esterilización terminal se lleva a cabo, mediante el tratamiento en autoclave de los recipientes de infusión llenos con solución de gran volumen de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso. La autoclave se opera a una temperatura que varía de 110 °C a 150 °C, durante un período de tiempo de al menos 5 minutos, preferiblemente durante un periodo de tiempo que oscila de 5 a 40 minutos. Específicamente, el proceso implica la esterilización en autoclave operado a una temperatura en el intervalo de 119 °C a 122 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 10 y 36 minutos.

Por lo general, la forma de dosificación de infusión de gran volumen de la invención se prepara por las etapas de; disolver la gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo acuoso para formar una solución; ajustar

el pH de la solución a 6.0 a 8.0; llenado de la solución en un recipiente de infusión; y someter la solución en el recipiente de infusión a la esterilización terminal. Se encontró que la forma de dosificación de gran volumen obtenida mediante dicho proceso era estable y no mostró ningún signo de cristalización en condiciones de refrigeración o a temperatura ambiente. La solución era químicamente estable, teniendo los niveles de impurezas dentro de los límites aceptables de la ICH y la farmacopea. La forma de dosificación de infusión gran volumen

El producto farmacéutico de la invención se puede obtener sometiendo una solución de gemcitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a la esterilización terminal; en donde la solución i) tiene un gran volumen ii) comprende gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo acuoso y iii) está contenido en un recipiente de infusión de gran volumen. Por lo general, un producto farmacéutico obtenible a partir de un proceso que comprende las etapas de; disolver la gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo acuoso para formar una solución; ajustar el pH de la solución a 6 a 8; llenado de la solución en un recipiente de infusión; y someter el recipiente de infusión lleno a la esterilización terminal.

Sorprendentemente, los inventores encontraron que cuando las soluciones farmacéuticas estériles se prepararon utilizando técnicas de procesamiento aséptico, las soluciones no proveen estabilidad física y química cuando se almacenan a, temperatura ambiente o condiciones de refrigeración. Sin desear estar ligado por ninguna teoría, los inventores creen que puede ser el efecto de la presión y la temperatura durante la esterilización terminal, debido a que el efecto de siembra de cristal en clorhidrato de gemcitabina, se suprime. El efecto sorprendente es evidente a partir de los resultados dados en los ejemplos comparativos. Cuando la solución lista para ser infundida de la presente invención se filtró y se llenó en forma aséptica en las bolsas de infusión o viales (vidrio) sin someterse a esterilización terminal, cuando se almacena entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente, la solución mostró la presencia de cristales.

Los siguientes ejemplos ilustran el alcance de la presente invención sin limitación alguna a la misma.

Ejemplo 1 -3

La solución lista para ser infundida de acuerdo con la presente invención se prepara de la siguiente manera.

Tabla 1: Composición de la solución lista para ser infundida de la presente invención

		Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3	
Sr. No.	Ingredientes	mg/ml	% peso/v	mg/ml	% peso/v	mg/ml	% peso/v
1	clorhidrato de gemcitabina (Expresado como base libre)	10	1	12.5	1.25	15	1.5
2	Cloruro de sodio	9.0	0.9	9.0	0.9	9.0	0.9
3	Hidróxido de sodio	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
4	Ácido clorhídrico	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
5	Agua para inyección	q.s a 1 ml	100 ml	q.s a 1 ml	100	q.s a 1 ml	100
	pH	8.0		7.7		7.7	

La cantidad especificada de agua para inyección se mantuvo a una temperatura de 20 °C a 25 °C en un tanque de fabricación. El gas nitrógeno se purgó durante aproximadamente 15-30 minutos. La purga de nitrógeno, se detuvo antes de la adición de los excipientes y el clorhidrato de gemcitabina. La cantidad especificada de cloruro de sodio se adicionó gradualmente y la solución se agitó bien, durante aproximadamente 10 minutos. Se verificó visualmente la solubilización completa del cloruro de sodio y la claridad de la solución. Se comprobó el pH de la solución salina.

A continuación, la cantidad total de clorhidrato de gemcitabina se adicionó lentamente a la solución a granel con agitación continua con vórtex. El recipiente dispensador de la solución de clorhidrato de gemcitabina se aclaró con suficiente agua para inyección y se adicionó a la solución a granel. Las etapas de aclarado se repitieron hasta que todos los contenidos se transfirieron. El pH se ajustó a 7.70 ± 0.2 usando una cantidad suficiente de hidróxido de sodio al 10% peso/v o de ácido clorhídrico al 10% peso/v. El volumen se ajustó con agua para inyección. La solución se agitó durante 10 minutos. El pH se mantuvo entre 6.00 y 8.00. La solución se filtró a través de filtro Ultipor N66 Cartridge (0.2 micras - longitud de 10 pulgadas).

La solución se preparó de acuerdo con la Tabla 1 y el procedimiento descrito anteriormente, se introduce en los volúmenes para obtener el recipiente de infusión con clorhidrato de gemcitabina que proporcionará 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg y 2000 mg por bolsa, respectivamente, como se describe a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Forma de dosificación de infusión de gran volumen de la solución de gemcitabina a una concentración de 10 mg/ml (ejemplo1)

Capacidad del recipiente de infusión (en ml)	Dosis (en mg)	Volumen de llenado (en ml)
200	1600	160
200	1700	170
250	1800	180
250	2000	200

Para el llenado de 160 ml, el volumen de llenado estándar fue 175.51 ml (límite 172.00 ml a 179.02 ml). Para un llenado de 170 ml, el volumen de llenado estándar fue 185.71 ml (límite 182.00 ml a 189.42 ml).

Para un llenado de 180 ml, el volumen de llenado estándar fue 195.92 ml (límite 192.00 ml a 199.84 ml). Para un llenado de 200 ml, el volumen de llenado estándar fue 216.33 ml (límite de 212.00 ml a 220.66 ml).

Las bolsas de infusión llenas se taparon con tapones de autoclave utilizando máquina de alimentación de tapón. Las bolsas de infusión con tapón fueron esterilizadas terminalmente en esterilizador por aspersión de agua sobrecalentada, de acuerdo con el ciclo de esterilización terminal (con una temperatura de esterilización de 121 °C y el tiempo de espera de la esterilización de 15 minutos).

Las bolsas de infusión que tienen la solución del Ejemplo 1, se almacenaron a 2-8 °C (condición refrigerada) y a temperatura ambiente. Se observaron las soluciones para los cambios físicos tales como la decoloración, la claridad y la presencia o ausencia de cristales. Se observaron las soluciones regularmente durante un período de 6 meses. Los resultados se dan a continuación en la tabla 3.

Tabla 3: Estudio de estabilidad física de solución lista para ser infundida del ejemplo 1

Sr. No.	Observación	Condiciones de Estabilidad	
		2 °C - 8 C	25 °C/(temperatura ambiente)
1	Cristal o materia particulada	No	No
2	Claridad	Claro	Claro

La solución lista para ser infundida del ejemplo 1, se preparó según el procedimiento descrito anteriormente, pero a diferentes pH, tales como, pH 6.00, 7.00 y 8.00. El pH se ajustó utilizando solución de hidróxido de sodio al 10% y/o solución de ácido clorhídrico al 10%. La muestra inicial de solución lista para ser infundida y las muestras almacenadas a 40 °C/75% de HR durante 2 meses se analizaron para el ensayo, la sustancia relacionada (%), el pH, la absorbancia a 420 nm, el % de transmitancia a 650 nm y la osmolalidad. Los resultados se dan a continuación en la tabla 4.

Tabla 4: Estudio de la estabilidad química de la solución lista para ser infundida del ejemplo 2, que tiene diferentes pH

pH			6.00		7.00		8.00	
Prueba		Límites	Inicial	40 °C/75% de HR (2M)	Inicial	40 °C/75% de HR (2M)	Inicial	40 °C/75% de HR (2M)
Observación visual para detectar la presencia de partículas		Clara	Clara	Clara	Clara	Clara	Clara	Clara
Ensayo de gemcitabina (%)		90,0 - 110.0	103.75	101.99	102.33	100.66	102.99	101.99
Sustancias Relacionadas (%)	Citocinas	NMT 0.10	0.001	0.003	0.003	0.002	0.001	0.003

	Alfa anómero	NMT 0.10	0.001	0.002	0.001	0.002	0.002	0.002
	2'-desoxi-2 ', 2' difluorouridina	NMT 2.50	0.077	0.366	0.008	0.301	0.011	0.287
	Individual Max impurezas	NMT 0.20	0.013	0.012	0.006	0.013	0.011	0.013
	Impurezas totales (Excluyendo 2'-desoxi-2 ', 2'-difluorouridina)	NMT 0.30	0.059	0.063	0.051	0.059	0.071	0.059
pH		–	5.89	6.27	6.45	6.75	6.51	6.89
Absorbancia a 420 nm (AU)		NMT 0.1	0.000	0.001	0.000	0.002	0.001	0.002
% de transmitancia a 650 nm		NLT 95.0	99.821	99.934	99.794	99.945	99.648	99.963
Osmolalidad (mOsm/kg)		350-450	393	403	391	399	394	396

Tabla No. 5: resultados de estabilidad de la inyección de clorhidrato de gemcitabina, 10 mg/ml, 160 ml

Volumen llenado & Envase: 160 mL en bolsa de infusión de 200 ml											
Condición	Descripción	Ensayo de Gemcitabina (%)	Sustancias Relacionadas (%)					pH	Absorbancia a 420 nm	Transmitancia a 650 nm	Osmolalidad (mOsm/kg)
			citocina	Alfa Anómero	#	##	###				
Límite	clara	90.0-110	NMT 0.10	NMT 0.10	NMT 2.50	NMT 0.20	NMT 0.30	6.00 - 8.00	NMT 0.10	NLT 95.0	350 -450
Inicial	clara	99.6	0.01	0.01	0.3	0.0	0.1	7	0	99	428
25 °C/40% de HR											
1M	clara	102	0	0.11	0.33	0.01	0.4	7.0	0	100	412
2M	clara	99	0.01	0.01	0.34	0.01	0.1	6.6	0	100	394
3M	clara	99	BQL	0.02	0.3	0.02	0.1	7.0	0	100	392
6M	clara	100	0.05	0.01	0.4	0.01	0.05	6.9	0	99.9	393
30 °C/35% de HR											
3M	clara	99	BQL	0.02	0.33	0.02	0.1	7.1	0	100	396
6M	clara	99	0.01	0.01	0.5	0.01	0.05	7.0	0	99.9	392
40 °C/25% de HR											
1M	clara	101	0.01	0.01	0.41	0.01	0.04	7.0	0.000	100	410
2M	clara	99	0.01	0.01	0.44	0.01	0.05	6.7	0.000	100	394
3M	clara	981	BQL	0.02	0.49	0.02	0.10	7.1	0.000	99.9	395
6M	clara	99	0.01	0.01	0.97	0.01	0.05	7.1	0.000	99.9	392

= 2'-desoxi-2 ', 2' difluorouridina
= Sola impureza máxima
= Impurezas totales (excluyendo 2'-desoxi-2 ', 2' difluorouridina)

Los datos anteriores demuestran que la forma de dosificación de gran volumen de gemcitabina que tiene un pH de aproximadamente 6 a 8 es estable a temperatura ambiente. La vida útil del producto se estima en aproximadamente dos años. La capacidad de la formulación en el Ejemplo 1, para soportar la esterilización terminal se determinó después de extender los ciclos de autoclave a 12 °C. Los tiempos del ciclo de autoclave estudiados variaron entre 20 minutos hasta 150 minutos.

Ejemplo comparativo 1

La solución lista para ser infundida del ejemplo 1, 2 y el ejemplo 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior del ejemplo 1, donde la solución de infusión se esterilizó por filtración (sin esterilización terminal). La solución filtrada se llena, ya sea en viales de vidrio o bolsas de PVC estériles. Los recipientes llenos se almacenaron a 2-8 °C y 20 - 25 °C. Las soluciones se evaluaron para determinar la estabilidad i.e., presencia de cristales o material particulado. Los resultados de estabilidad física se dan a continuación en la tabla 6.

Tabla 6: Estudio de la estabilidad física de la solución lista para ser infundida, para el ejemplo comparativo 1

Número del Ejemplo	Concentración de la gemcitabina en mg por ml	Observación física en las condiciones siguientes	
		2 °C - 8 °C	20 - 25 °C
1	10.0	Cristales	Clara
2	12.5	Cristales	Clara
3	15.0	Cristales	Cristales en 3 semanas

Los datos anteriores muestran el sorprendente hallazgo de que sólo las soluciones esterilizadas terminalmente de gemcitabina son estables mientras que las soluciones llenadas en forma aséptica en el recipiente y almacenadas a condiciones que generalmente se requieren para los productos parenterales, muestran signos de inestabilidad, tales como presencia de cristales o material particulado.

Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación de infusión de gemcitabina, que comprende al menos 100 mL de una solución estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso en un recipiente de infusión, en donde la solución está lista para ser infundida y en donde la forma de dosificación de infusión de gemcitabina se puede obtener, sometiendo la solución de gemcitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el recipiente de infusión lleno a la esterilización terminal.

2. Una forma de dosificación de infusión como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el recipiente de infusión es un recipiente polimérico de un solo compartimiento, libre de cloruro de polivinilo.

3. Una forma de dosificación de infusión como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el vehículo acuoso está libre de co-solventes.

4. Una forma de dosificación de infusión como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la solución tiene una concentración de gemcitabina de 5 mg por ml a 20 mg por ml.

5. Un kit que comprende una forma de dosificación de infusión que comprende al menos 100 mL de una solución estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso en un recipiente polimérico de infusión recubierto con un sistema de embalaje secundario, en donde la solución lista para ser infundida y en donde la forma de dosificación de infusión de gemcitabina se puede obtener sometiendo la solución de gemcitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el recipiente de infusión lleno, a la esterilización terminal.

6. Un kit como se reivindica en la reivindicación 5, en donde la gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en una concentración de 10 mg por ml y se llena en volúmenes que varían de 100 ml a 300 ml.

7. Un kit como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el recipiente de infusión incluye 160 ml de solución estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso y provee una dosis de 1600 mg de clorhidrato de gemcitabina por recipiente.

8. Un kit como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el recipiente de infusión incluye 170 ml de solución estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso y provee una dosis de 1700 mg de clorhidrato de gemcitabina por recipiente.

9. Un kit como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el recipiente de infusión incluye 180 ml de solución estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso y provee una dosis de 1800 mg de clorhidrato de gemcitabina por recipiente.

10. Un kit como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el recipiente de infusión incluye 190 ml de solución estable de gemcitabina o su sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso y provee una dosis de 1900 mg de clorhidrato de gemcitabina por recipiente.

11. Un método para preparar una forma de dosificación de infusión, el método que comprende las etapas de:

a) disolver la gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en al menos 100 mL de un vehículo acuoso para formar una solución;

b) ajustar el pH de la solución de 6.0 a 8.0;

c) llenar la solución en un recipiente de infusión; y

d) someter la solución en el recipiente de infusión a la esterilización terminal

Figura 1

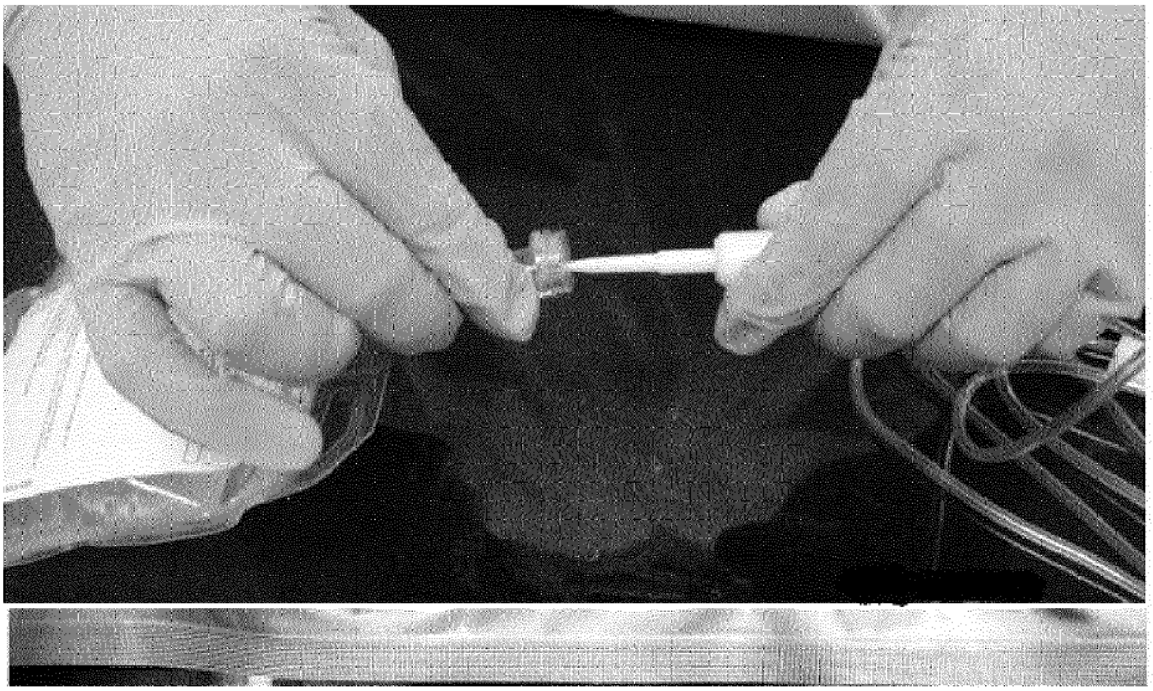

Figura 2

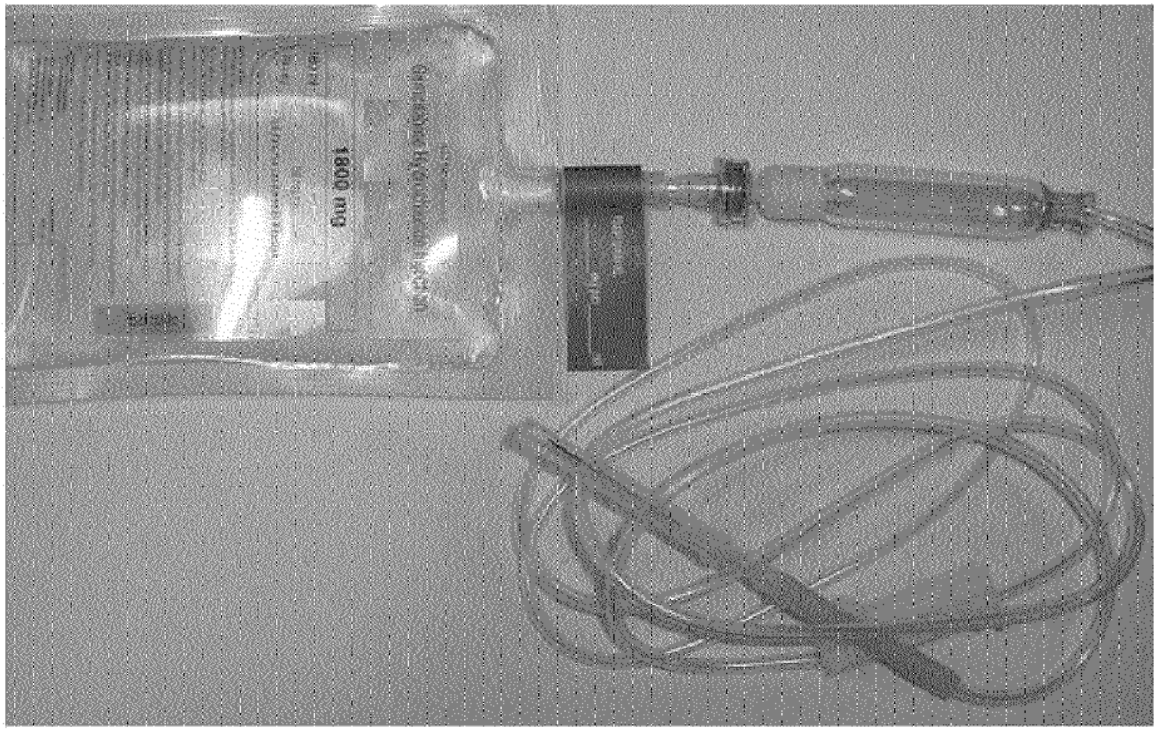

Figura 3