



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 374**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04816422 .2**  
96 Fecha de presentación : **17.12.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1696913**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica de vinflunina destinada a la administración parenteral, su procedimiento de preparación y su uso.**

30 Prioridad: **23.12.2003 FR 03 15312**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.07.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.07.2009**

73 Titular/es: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**  
**45, place Abel Gance**  
**92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es: **Leverd, Elie;**  
**Bougaret, Joël y**  
**Ibarra, Marie-Dominique**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

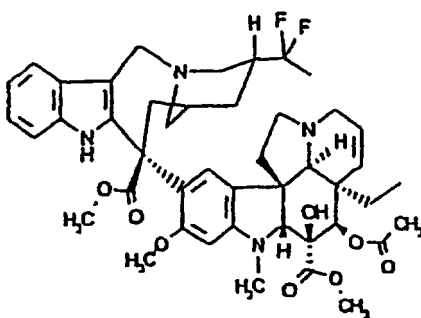
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición farmacéutica de vinflunina destinada a la administración parenteral, su procedimiento de preparación y su uso.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración parenteral de vinflunina.

El estudio de las propiedades anti-neoplásicas de los alcaloides de *Vinca Roséa* (familia de las Apocinaceas) ya ha permitido demostrar las actividades interesantes de compuestos con estructura indólica tales como la vincristina, la vinblastina o sus derivados tal como la vinflunina: 20',20'-difluoro-3'-4'-dihidrovinoelbina de fórmula (a) siguiente:



descrita en la patente EP 0 710 240.

Sin embargo, la preparación de las formulaciones inyectables de estos principios activos siempre se ha tropezado con unos problemas relacionados con su estabilidad en disolución acuosa.

Durante numerosos años, sólo fue comercializada la forma liofilizada. Al necesitar una reconstitución extemporánea con el contenido de una ampolla disolvente antes de la administración, el liofilizado adolecía de unos inconvenientes principales relacionados con los peligros engendrados por su manipulación:

- riesgo de una reconstitución efectuada con torpeza durante la cual se generan finas gotitas de producto y pueden contaminar el personal sanitario o los locales;
- uso de una mala cantidad de disolvente o de una cantidad inapropiada de principio activo si la especialidad farmacéutica se presenta en diferentes frascos que corresponden a diferentes dosificaciones unitarias.

Este último punto es particularmente importante. Ilustra las posibilidades potenciales de una dosis no terapéutica administrada al paciente o de una exposición de éste a una sobredosis accidental.

La patente US n° 4.619.935 deja entrever la posibilidad de formular unas disoluciones inyectables listas para el uso para los alcaloides de la *Vinca*.

Sin embargo, las fórmulas realizadas son complejas. Comprenden, además del principio activo:

- un azúcar o un poliol derivado de un azúcar, tal como el manitol,
- un tampón acetato, para mantener el pH de la disolución en el intervalo comprendido entre 3,0 y 5,0, y más particularmente en el intervalo comprendido entre 4,4 y 4,8. Su molaridad está comprendida entre 0,02 y 0,0005 M, preferentemente entre 0,01 y 0,002 M,
- unos conservantes anti-microbianos.

Se debe observar que a pesar del efecto estabilizante atribuido al tampón acetato, que permite prevenir cualquier degradación debida a un cambio de pH causado por la descomposición de los alcaloides, la formulación objeto de la invención tiene sólo una estabilidad de 1 año a 5°C.

La complejidad de las fórmulas patentadas ha sido creciente: la patente FR-2 653 998 describe una composición farmacéutica de uso parenteral, que contiene un alcaloide de tipo bis-indol tal como la vincristina, la vinblastina o la 5'-nor-anhidrovinblastina. Se caracteriza porque comprende en disolución acuosa un complejo de zinc de una sal de alcaloide de tipo bis-indol, Un gluconato de metal bivalente y un agente conservante disuelto en un alcohol mono o polihídrico.

La estabilidad indicada para estas composiciones es de por lo menos 24 meses cuando se conservan en el frigorífico.

## ES 2 323 374 T3

La patente europea EP 0 298 192 destaca el efecto favorable de las sales del ácido etilendiaminatetracético, en particular la sal de sodio, sobre la estabilidad de las disoluciones acuosas de alcaloides dímeros de la *Vinca*. Estas disoluciones acuosas están tamponadas con un tampón acetato con el fin de mantener el pH comprendido entre los valores 3,0 y 5,5, preferentemente entre 4,0 y 5,0.

En estas condiciones, frente a las especificaciones consideradas (contenido en alcaloide comprendido entre 90% y 110% del contenido teórico), la disolución sigue siendo estable durante 30 meses a una temperatura de 2 a 8°C.

La patente CA 2.001.643, que se refiere a una disolución inyectable de vincristina, destaca asimismo la necesidad de usar un tampón ácido acético/acetato de sodio para mantener el pH de la disolución comprendido entre los valores 3,5 y 5,5, más particularmente entre 4,0 y 4,5. La formulación descrita en la invención es estable durante 18 meses a 5°C, y puede durar incluso 24 meses a 5°C.

El ditartrato de vinflunina o 20',20'-difluoro-3',4'-dihidrovinoelbina L-(+) tartrato es un polvo blanco que se debe conservar a una temperatura negativa, inferior a -15°C, bajo una atmósfera de gas inerte tal como el nitrógeno o el argón.

De manera completamente inesperada, se ha descubierto que el ditartrato de vinflunina era mucho más estable una vez disuelto en agua que en forma pulverulenta.

La disolución acuosa inyectable se conserva efectivamente a una temperatura positiva, comprendida entre +2°C y 8°C. Esto es totalmente sorprendente puesto que es bien conocido que las reacciones químicas de degradación aparecen más fácilmente en medio líquido que en estado sólido.

La presente invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica de vinflunina, caracterizada porque se presenta en forma de una disolución acuosa estable y estéril de una sal hidrosoluble de vinflunina a un pH comprendido entre 3 y 4.

El objeto de la invención se basa en la extraordinaria simplicidad de la formulación que contrasta con las composiciones descritas en las patentes recordadas inicialmente.

Ventajosamente, la sal de vinflunina es el ditartrato de vinflunina.

Ventajosamente, la composición farmacéutica según la presente invención se presenta en forma de una disolución acuosa estable, estéril y apirógena, lista para el uso, inyectable.

Ventajosamente, la composición según la presente invención no contiene ningún conservante.

En un primer modo de realización de la presente invención, la composición farmacéutica según la presente invención se presenta en forma de una disolución acuosa simple de ditartrato de vinflunina, sin ninguna adición de disolución tampón. La composición está así constituida por el ditartrato de vinflunina y por el agua para preparación inyectable. Ventajosamente, el pH de esta disolución es igual a 3,5.

En un segundo modo de realización de la presente invención, la composición farmacéutica según la presente invención comprende un sistema tampón pH con el fin de mantener el pH entre 3 y 4. De manera todavía más ventajosa, la composición farmacéutica según la presente invención está constituida por el ditartrato de vinflunina, por el agua para preparación inyectable y por un tampón pH con el fin de mantener el pH entre 3 y 4. De manera ventajosa, la molaridad del sistema tampón pH está comprendida entre 0,002 M y 0,2 M.

Ventajosamente, el sistema tampón está constituido por un tampón ácido acético/acetato de sodio, o un tampón ácido cítrico/citrato de sodio.

De manera ventajosa, el pH se obtiene con unas disoluciones tampones ácido acético/acetato de sodio o ácido cítrico/citrato de sodio de molaridades comprendidas entre 0,05 M y 0,2 M.

De manera todavía más ventajosa, el tampón pH está constituido por el tampón ácido acético/acetato de sodio, y el pH de la composición es entonces de 3,5, o el tampón pH está constituido por el tampón ácido cítrico/citrato de sodio y el pH de la composición es entonces de 4.

Ventajosamente, la composición según la presente invención contiene ditartrato de vinflunina en una concentración de vinflunina de base comprendida entre 1 y 50 mg/ml, ventajosamente comprendida entre 25 y 30 mg/ml, y en particular es de 25 mg/ml o 30 mg/ml. Esta concentración se expresa por lo tanto en vinflunina de base. La cantidad administrada está en función de la superficie corporal de los pacientes.

En un modo de realización ventajoso, la composición según la presente invención responde a una de las siguientes fórmulas: 68,35 mg de ditartrato de vinflunina c.s.p. 2 ml de agua o 136,70 mg de ditartrato de vinflunina c.s.p. 4 ml de agua o 341,75 mg de ditartrato de vinflunina c.s.p. 10 ml de agua, correspondiendo la cantidad de ditartrato de

## ES 2 323 374 T3

vinflunina en cada una de las fórmulas a 50 mg de vinflunina de base, 100 mg de vinflunina de base y 250 mg de vinflunina de base respectivamente. Estos datos se reúnen en la tabla 1 siguiente.

TABLA 1

*Ejemplos de composiciones unitarias de la disolución acuosa*

| NOMBRE DE LOS COMPONENTES            | DOSIFICACIONES UNITARIAS DE VINFLUNINA |             |              |
|--------------------------------------|----------------------------------------|-------------|--------------|
| Ditartrato de Vinflunina             | 68,35 mg                               | 136,70 mg   | 341,75 mg    |
| que corresponde a vinflunina de base | 50,00 mg                               | 100,00 mg   | 250,00 mg    |
| Agua para preparaciones inyectables  | c.s.p. 2 ml                            | c.s.p. 4 ml | c.s.p. 10 ml |

La tabla 1 anterior muestra la posibilidad de preparar en frascos 3 dosificaciones unitarias de vinflunina que resultan de la repartición en diferentes volúmenes de una misma disolución acuosa de ditartrato de vinflunina que tiene una concentración de 25 mg/ml expresada en vinflunina de base.

En otro modo de realización de la invención, la composición según la presente invención sigue estable durante por lo menos 36 meses a  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

En un modo de realización particular de la invención, la composición farmacéutica según la presente invención se administra por perfusión, en vía intravenosa, después de su disolución en unas disoluciones de perfusión tales como las disoluciones de cloruro de sodio al 0,9% o de glucosa al 5%.

La presente invención se refiere por lo tanto asimismo a la composición farmacéutica según la presente invención para su uso como medicamento, en particular para tratar el cáncer, ventajosamente para una administración parenteral, de manera ventajosa por vía intravenosa mediante perfusión, y de manera todavía más ventajosa durante quimioterapia como antineoplásico y antitumoral.

La presente invención se refiere asimismo al uso de una composición según la presente invención para la preparación de un medicamento destinado a la administración parenteral, ventajosamente por vía intravenosa mediante perfusión, y de manera ventajosa destinado al tratamiento del cáncer.

La administración parenteral en particular por vía intravenosa de una composición farmacéutica de vinflunina según la presente invención permite tratar los cánceres sensibles a la acción de la vinflunina.

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de una composición según la presente invención que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- (a) disolver la sal de vinflunina en el agua para preparaciones inyectables
- (b) añadir eventualmente un tampón pH
- (c) esterilizar mediante filtración la disolución a granel.

En un modo de realización particular de la invención, el procedimiento según la presente invención comprende la etapa suplementaria (d) de repartición aséptica, bajo atmósfera de nitrógeno, de la composición estéril obtenida en la etapa (c) en un acondicionamiento. Ventajosamente, este acondicionamiento se selecciona de entre las ampollas de vidrio, preferentemente de tipo I ambarino o incoloro, los frascos de vidrio preferentemente de tipo I ambarino o incoloro provistos de un tapón de elastómero y de una capa de aluminio engastada o cualquier sistema listo para usar compatible tal como, por ejemplo, una jeringa pre-llenada.

La presente invención se refiere por lo tanto asimismo a un recipiente de acondicionamiento que contiene la composición según la presente invención.

Este recipiente de acondicionamiento se puede seleccionar de entre las ampollas de vidrio preferentemente de tipo I ambarino o incoloro, los frascos de vidrio preferentemente de tipo I ambarino o incoloro provistos de un tapón de elastómero y de una capa de aluminio engastada o cualquier sistema listo para el uso compatible tal como, por ejemplo, una jeringa pre-llenada.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a título indicativo no limitativo.

## ES 2 323 374 T3

### Ejemplo 1

*Comparación de la estabilidad entre el ditartrato de vinflunina en forma pulverulenta y el ditartrato de vinflunina en disolución acuosa (composición según la presente invención)*

La tabla 2 siguiente muestra los resultados de estabilidad obtenidos para un lote de ditartrato de vinflunina liofilizado pulverulento (lote 503) y un lote de disolución acuosa al 25 mg/ml de vinflunina de base (lote SB0222) fabricado con este mismo lote de ditartrato de vinflunina, después de 3 meses y 6 meses de conservación a 25°C. La estabilidad se sigue a través de la evolución del total de las impurezas presentes, emparentadas con la vinflunina.

TABLA 2

*Resultados de estabilidad ditartrato de vinflunina/disolución acuosa*

|             | <b>Ditartrato de vinflunina (lote 503)<br/>(% de impurezas con relación a<br/>100% de principio activo)</b> | <b>Disolución acuosa a 25 mg/ml (lote<br/>SB0222) (% de impurezas con relación a<br/>100% de principio activo)</b> |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $t_0$       | 1,17                                                                                                        | 1,23                                                                                                               |
| $t_3$ meses | 2,75                                                                                                        | 1,45                                                                                                               |
| $t_6$ meses | 3,48                                                                                                        | 2,00                                                                                                               |

Después de 6 meses de conservación a 25°C, la totalidad de las impurezas emparentadas con la vinflunina aumenta:

- 62% en la disolución acuosa de ditartrato de vinflunina,
- 197% para el ditartrato de vinflunina pulverulento

### Ejemplo 2

*Estudio de estabilidad en función del pH de las composiciones según la presente invención*

Se han llevado a cabo unos estudios de estabilidad sobre unas disoluciones acuosas de ditartrato de vinflunina, en un intervalo de pH comprendido entre 2,5 y 5,0, y más particularmente entre 3,0 y 4,0. El pH se obtenía con unas disoluciones tampones ácido acético/acetato de sodio o ácido cítrico/citrato de sodio 0,2 molares.

Las fórmulas centesimales usadas se presentan a continuación en la tabla 3. Corresponden a una concentración en vinflunina de base de 30 mg/ml.

TABLA 3

*Fórmulas de las disoluciones acuosas tamponadas*

|                                             | <b>COMPOSICIONES</b>         |                              |                              |
|---------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                             | <b>BS1332<br/>(pH = 3,5)</b> | <b>BS1330<br/>(pH = 3,5)</b> | <b>BS1327<br/>(pH = 4,0)</b> |
| <b>Vinflunina ditartrato</b>                | 4,101 g                      | 4,101 g                      | 4,101 g                      |
| <b>que corresponde a vinflunina de base</b> | 3 g                          | 3 g                          | 3 g                          |
| <b>Ácido acético glacial</b>                | 1,185 g                      |                              |                              |
| <b>Acetato de sodio</b>                     | 0,100 g                      |                              |                              |
| <b>Ácido cítrico monohidratado</b>          |                              | 2,885 g                      | 2,460 g                      |
| <b>Citrato de sodio dihidratado</b>         |                              | 1,903 g                      | 2,497 g                      |
| <b>Agua para preparaciones inyectables</b>  | c.s.p. 100 ml                | c.s.p. 100 ml                | c.s.p. 100 ml                |

## ES 2 323 374 T3

Los resultados se han comparado con los que se refieren a una disolución acuosa simple de ditartrato de vinflunina, sin ninguna adición de disolución tampón, conservada en las mismas condiciones. El pH de esta disolución es igual a 3,5.

Las composiciones y referencias de las disoluciones ensayadas se reúnen en la tabla 4 siguiente.

TABLA 4

*Composición y referencia de las disoluciones ensayadas*

| Composición                            | Referencia de la fórmula |
|----------------------------------------|--------------------------|
| Disolución a pH = 2,5 (tampón citrato) | BS 1325                  |
| Disolución a pH = 3 (tampón citrato)   | BS 1326                  |
| Disolución a pH = 3,5 (tampón citrato) | BS 1330                  |
| Disolución a pH = 4 (tampón citrato)   | BS 1327                  |
| Disolución a pH = 5 (tampón citrato)   | BS 1328                  |
| Disolución a pH = 3,5 (tampón acetato) | BS 1332                  |
| Disolución acuosa no tamponada         | BS 1331                  |

La Figura 1 representa la evolución determinada por HPLC del contenido en impurezas totales emparentadas con la vinflunina en función del tiempo, en unas condiciones estresantes (45°C a 60°C), para cada fórmula indicada en la tabla 4.

Se completan por los resultados indicados a continuación en la tabla 5 de la evolución del color de las disoluciones durante 7 días a 60°C.

El seguimiento de la absorbancia de estas disoluciones, en el ultravioleta, a 410 nm, es revelador de la aparición de derivados de oxidación de la vinflunina no cromatografiados en HPLC.

TABLA 5

*Evolución de la absorbancia*

| LOTES                                        | Absorbancia A 410 nm |                     |
|----------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                              | t <sub>0</sub>       | t <sub>7 días</sub> |
| BS 1325<br>pH = 2,5<br>Tampón citrato 0,2 M  | 0,021                | 0,645               |
| BS 1326<br>pH = 3,0<br>Tampón citrato: 0,2 M | 0,020                | 0,520               |
| BS 1330<br>pH = 3,5<br>Tampón citrato: 0,2 M | 0,020                | 0,354               |
| BS 1327<br>pH = 4,0<br>Tampón citrato: 0,2 M | 0,023                | 0,346               |
| BS 1328<br>pH = 5,0<br>Tampón citrato: 0,2 M | 0,020                | 0,896               |
| BS 1332<br>pH = 3,5<br>Tampón citrato: 0,2 M | 0,021                | 0,226               |
| BS 1331<br>pH = 3,5<br>Sin tampón            | 0,019                | 0,171               |

## ES 2 323 374 T3

Sólo la disolución no tamponada, pH = 3,5, presenta una absorbancia inferior a 0,200 después de 7 días a 60°C.

Los resultados indican que la estabilidad de la vinflunina es mejor para un valor de pH comprendido entre 3,0 y 4,0 pero depende de la naturaleza de los iones que componen el tampón. A pH = 3,5, el tampón ácido acético/acetato de sodio asegura una mejor estabilidad que el tampón ácido cítrico/citrato de sodio. Para este último tampón, los resultados son mejores a pH = 4.

De manera completamente sorprendente, parece que la estabilidad de la disolución de ditratrato de vinflunina, con su pH instantáneo de 3,5, es mejor que la estabilidad de las disoluciones acuosas de ditratrato de vinflunina tamponadas a pH = 3,5.

Estos buenos resultados se confirman por los resultados a largo plazo reunidos a continuación en la tabla 6 que indican que la composición farmacéutica acuosa de vinflunina según la presente invención puede conservarse por lo menos durante 36 meses a 5°C ± 3°C sin sufrir ninguna degradación importante.

TABLA 6

*Resultados de estabilidad de la composición farmacéutica acuosa según la presente invención*

|                                                          | t <sub>0</sub> | t <sub>3</sub> meses | t <sub>6</sub> meses | t <sub>12</sub> meses | t <sub>24</sub> meses | t <sub>36</sub> meses |
|----------------------------------------------------------|----------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Lote CLP004</b>                                       |                |                      |                      |                       |                       |                       |
| <b>Contenido en vinflunina en mg/ml (teórico = 30,0)</b> | 30,8           | 30,4                 | 30,4                 | 30,4                  | 30,3                  | 30,2                  |

# REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de vinflunina, **caracterizada** porque se presenta en forma de una disolución acuosa estable y estéril de una sal hidrosoluble de vinflunina a un pH comprendido entre 3 y 4, y porque no contiene ningún conservante.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sal de vinflunina es el ditartrato de vinflunina.
3. Composición según la reivindicación 2, **caracterizada** porque la composición está constituida por el ditartrato de vinflunina y agua para preparación inyectable.
4. Composición según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque comprende un sistema tampón pH con el fin de mantener el pH entre 3 y 4.
5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** porque la molaridad del sistema tampón pH está comprendida entre 0,002 M y 0,2 M.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, **caracterizada** porque el sistema tampón pH está constituido por un tampón ácido acético/acetato de sodio, o un tampón ácido cítrico/citrato de sodio.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizada** porque la composición contiene ditartrato de vinflunina en una concentración en vinflunina de base comprendida entre 1 y 50 mg/ml, ventajosamente comprendida entre 25 y 30 mg/ml, en particular es de 25 mg/ml.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizada** porque responde a una de las siguientes fórmulas: 68,35 mg de ditartrato de vinflunina c.s.p. 2 ml en agua o 136,70 mg de ditartrato de vinflunina c.s.p. 4 ml de agua o 341,75 mg de ditartrato de vinflunina c.s.p. 10 ml de agua, correspondiendo el ditartrato de vinflunina a 50 mg de vinflunina de base, 100 mg de vinflunina de base y 250 mg de vinflunina de base respectivamente.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque sigue siendo estable durante por lo menos 36 meses a 5°C ± 3°C.
10. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado a la administración parenteral, ventajosamente por vía intravenosa por perfusión.
11. Uso según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el medicamento está destinado al tratamiento del cáncer.
12. Procedimiento de preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas sucesivas siguientes:
  - (a) disolver la sal de vinflunina en el agua para preparaciones inyectables
  - (b) añadir eventualmente un tampón pH
  - (c) esterilizar mediante filtración la disolución a granel.
  - (d) repartir asépticamente, bajo atmósfera de nitrógeno, la composición estéril obtenida en la etapa (c) en el acondicionamiento seleccionado ventajosamente de entre las ampollas de vidrio, los frascos de vidrio o las jeringas pre-llenadas.
13. Recipiente de acondicionamiento que contiene la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.



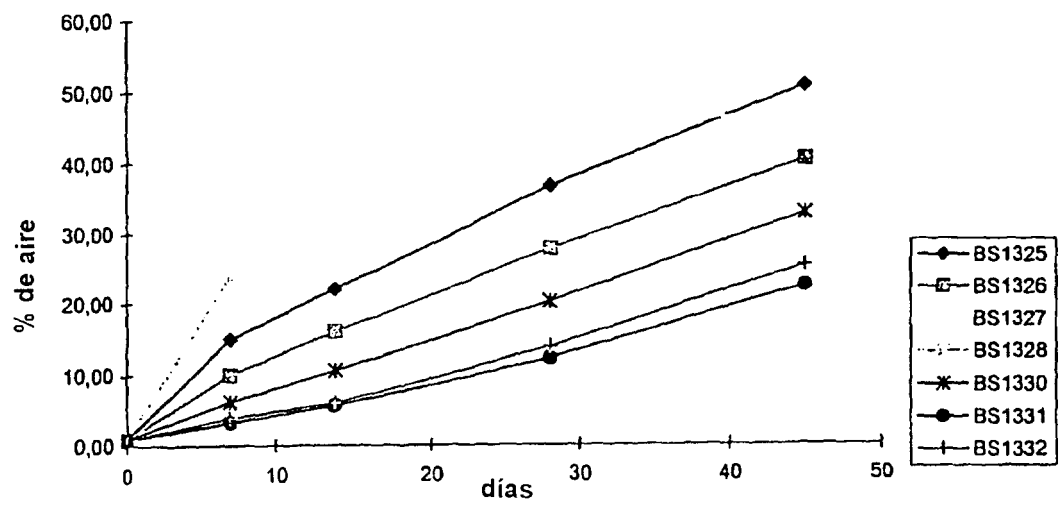


FIG 1.