

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 943 668**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 19151152 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2023 EP 3533447**

(54) Título: **Composiciones líquidas de bendamustina para su uso en un método para tratar afecciones que responden a la bendamustina en pacientes que requieren volúmenes reducidos para administración**

(30) Prioridad:

**20.03.2012 US 201261613173 P
10.07.2012 US 201261669889 P
02.08.2012 US 201261678715 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2023

(73) Titular/es:

**EAGLE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
50 Tice Boulevard, Suite 315
Woodcliff Lake, NJ 07677, US**

(72) Inventor/es:

**SUNDARAM, SRIKANTH y
TARRIFF, SCOTT, L.**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 943 668 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

Composiciones líquidas de bendamustina para su uso en un método para tratar afecciones que responden a la bendamustina en pacientes que requieren volúmenes reducidos para administración

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0001] La bendamustina se usa en el tratamiento de una serie de cánceres que incluyen leucemias, enfermedad de Hodgkin y mielomas múltiples. Bendamustina, (presente como la sal de HCl) es el ingrediente activo del producto comercial Treanda™, un polvo liofilizado para reconstitución. Los requisitos de etiquetado actuales exigen que el producto reconstituido se diluya inmediatamente (en 30 minutos) en 500 ml de diluyentes parenteralmente aceptables, como solución salina al 0,9% (solución salina normal) o dextrosa al 2,5%/solución salina al 0,45%, y se administre como parte de una administración de infusión intravenosa 100 mg/m² durante 30 minutos o 120 mg/m² durante 60 minutos. La mezcla diluida se puede almacenar a 2-8°C durante hasta 24 horas, o 3 horas a temperatura ambiente (15-30°C); la administración debe completarse dentro de este período debido a la estabilidad química limitada en soluciones acuosas.

[0002] Un mayor volumen de infusión y tiempos de infusión más largos, sin embargo, están asociados con muchos inconvenientes. Por ejemplo, las terapias de bendamustina disponibles actualmente con sus volúmenes de administración intravenosa más grandes y las cargas de sodio pueden estar contraindicadas en pacientes que tienen una enfermedad cardíaca significativa, como insuficiencia cardíaca congestiva y/o insuficiencia renal. Por lo tanto, algunos pacientes que se beneficiarían de la terapia con bendamustina no pueden tomar el medicamento o, si no hay terapias alternativas, están expuestos a daños físicos significativos como resultado de recibir grandes volúmenes de líquido que contiene sodio junto con la bendamustina. Los volúmenes de infusión más altos causan estrés poco saludable en los órganos enfermos, como el corazón y el riñón en estos pacientes. Sería más ventajoso si el medicamento pudiera administrarse en volúmenes más pequeños y en tiempos más cortos a los pacientes que necesitan el medicamento pero que también requieren restricciones de ingesta de líquidos y sodio. La presente invención aborda esta necesidad.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0003] En un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición líquida para su uso en un método de tratamiento de una condición que responde a la bendamustina en un sujeto que requiere una ingesta restringida de líquidos y/o sodio, en donde el método comprende

- a) identificar a un sujeto que necesita terapia con bendamustina y tener una condición fisiológica que requiera una ingesta restringida de líquidos y/o sodio;
- b) administrar parenteralmente al paciente en cuestión un volumen de aproximadamente 120 ml o menos de una composición líquida que contiene:
 - i) de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 12,5 mg/ml de bendamustina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
 - ii) un solubilizante que comprende polietilenglicol y propilenglicol, estando presente el polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 45% en volumen y el propilenglicol presente en una cantidad de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5% en volumen; y, opcionalmente
 - iii) un diluyente parenteralmente aceptable,

durante un período sustancialmente continuo de menos de o igual a aproximadamente 30 minutos, en donde el sujeto es un ser humano.

[0004] En aspectos alternativos de la invención, las composiciones líquidas para su uso son similares a la mencionada anteriormente, pero las composiciones líquidas administradas contienen:

Ingrediente	Rango de concentración (mg/ml)
Bendamustina HCl	0,05 a 1,6
Solubilizante propilenglicol 1	0,3 a 6,5
Solubilizante 2 PEG 400	3,3 a 65
Monotioglicerol	0,02 a 0,35
NaOH	0,0 a 0,01

o

Ingrediente	Rango de concentración (mg/ml)
Bendamustina HCl	1,1 a 12,5
Solubilizante 1 propilenglicol	4,5 a 51

(continúa)

5	Ingrediente	Rango de concentración (mg/ml)
10	Solubilizante 2 PEG 400	45 a 500
15	Monotioglicerol	0,2 a 2,5
20	NaOH	0,0 a 0,04

[0005] Como fue el caso con el primer aspecto, las composiciones administradas pueden incluir opcionalmente un diluyente parenteralmente aceptable tal como NaCl al 0,9%, es decir, solución salina normal, o 0,45% de NaCl. El período de tiempo durante el cual se administra la formulación es preferiblemente menor o igual a aproximadamente 30 minutos, pero puede ser tan breve como aproximadamente 5 minutos o menos, por ejemplo, cuando se administran dosis en bolo de volúmenes más pequeños.

[0006] Las composiciones líquidas para el uso de la presente invención se aprovechan del hecho de que la concentración de la bendamustina-HCl está por debajo del límite de solubilidad a temperatura ambiente del vehículo en el que se coloca. Como resultado, la bendamustina no precipita durante la administración al paciente. Esto es ventajoso porque la solubilidad mejorada del fármaco permite que se administre en volúmenes mucho más pequeños que el volumen de administración estándar de 500 ml. Los pacientes con afecciones médicas que se benefician de la ingesta reducida de sodio y/o líquidos pueden recibir terapia con bendamustina sin la carga de NaCl asociada con un típico 500 ml de diluyente salino normal. De hecho, los métodos de la presente invención permiten que el volumen del diluyente se reduzca al menos en un 80% (100 ml frente a 500 ml) o más, a la vista de que los volúmenes sean tan bajos como aproximadamente 15 ml o menos. Las reducciones proporcionales en sodio ocurren necesariamente en virtud de los volúmenes más pequeños administrados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0007] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en este documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

[0008] De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporcionan composiciones líquidas para su uso en procedimientos de tratamiento de afecciones que responden al tratamiento de bendamustina en humanos, que requieren tal tratamiento y además requieren o se benefician de fluido restringido y/o la ingesta de sodio. Sin limitar el alcance de la invención, los tratamientos que se sabe responden a la terapia con bendamustina incluyen cáncer o enfermedad maligna en general y más específicamente, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma indolente de células B no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiples así como otras afecciones que los expertos en la técnica saben que responden a la terapia con bendamustina. Para los fines de la presente invención, se entenderá que la etapa de selección de pacientes o sujetos adecuados para su inclusión en los métodos es una evaluación médica o clínica que implica la determinación de la incapacidad física de recibir volúmenes excesivos de líquido y/o sodio debido a insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal u otros indicios clínicos fácilmente evidentes para los expertos en la materia.

[0009] La invención se refiere a composiciones líquidas para su uso en métodos. Los métodos incluyen

a) identificar y/o seleccionar un paciente humano, que necesite tanto la terapia con bendamustina y que tenga o se beneficiaría de una o más de las restricciones de ingesta de líquidos y/o sodio; y
 b) administrar parenteralmente al sujeto, preferiblemente por vía intravenosa y como una dosis única, un volumen de aproximadamente 120 ml o menos de una composición líquida que contiene bendamustina que contiene:

- i) de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 12,5 mg/ml de bendamustina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- ii) un solubilizante que comprende polietilenglicol y propilenglicol, estando presente el polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 45% en volumen y el propilenglicol presente en una cantidad de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5% en volumen; y, opcionalmente
- iii) un diluyente parenteralmente aceptable,

durante un período sustancialmente continuo de menos de o igual a aproximadamente 30 minutos.

[0010] La porción solubilizante de la formulación incluye preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 45% volumen de polietilenglicol (PEG) y de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5%

5 volumen de propilenglicol (PG), tal como se calcula sobre la base del volumen total o definitivo administrado. Dicho alternativamente, la concentración final del PEG generalmente varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 500 mg/ml, mientras que la concentración final del PG generalmente varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 51 mg/ml. Dentro de estos intervalos generales, ciertos aspectos de la invención incluyen intervalos de concentración para el PEG de aproximadamente 45 a aproximadamente 500 mg/ml o de aproximadamente 3,3 a 10 aproximadamente 63,3 mg/ml. El PG oscilará entre aproximadamente 4,7 y aproximadamente 50,6 mg/ml; o de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 6,5 mg/ml.

15 [0011] El solubilizante es preferiblemente una mezcla de polietilenglicol, de aquí en adelante "PEG" y propilenglicol, en adelante "PG". El solubilizante también puede incluir opcionalmente un antioxidante tal como monotioglicerol. La cantidad de antioxidante incluido es una cantidad estabilizadora de la formulación que, en el caso del monotioglicerol, varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg/ml. El PEG tiene preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 400, es decir, PEG 400. Se pueden incluir otros PEG de peso molecular conocidos por los expertos en la materia si se desea en realizaciones alternativas.

20 [0012] Ciertos aspectos de la invención se orientan a que la relación de la PEG a PG en el solubilizante sea 25 aproximadamente 90:10. En aspectos alternativos, la relación de PEG a PG es aproximadamente 85:15.

20 [0013] En algunos aspectos de la invención, la cantidad total de agente solubilizante, es decir, mezcla de PEG y PG, incluida en volúmenes de infusión de alrededor de 100 - 115 ml es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 26,5% vol.; mientras que cantidades de solubilizante de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 22,4% vol. incluido en volúmenes de infusión de unos 50-65 ml.

25 [0014] Dado que el solubilizante es una mezcla, la cantidad de PEG y PG en varios volúmenes (calculado como % vol.) puede ser como sigue:

Solubilizante	50 ml	100 ml
PEG	20,12	11,33
PG	2,24	1,26

30 [0015] La invención se refiere a composiciones líquidas para su uso en métodos de tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. En algunos métodos, la bendamustina se administra por vía intravenosa como parte de una infusión intravenosa. Los volúmenes de infusión contemplados son preferiblemente menores de 120 ml con volúmenes tales como aproximadamente 100 ml, 50 ml, 30 ml, 15 ml o menos, siendo cada volumen que varía aproximadamente +/- 10% o +/- 15% siendo preferido en algunas realizaciones. En aspectos alternativos de la invención, el volumen de administración intravenosa es adecuado para la administración de un bolus IV y también puede incluir una cantidad de diluyente farmacéuticamente aceptable, como una solución salina normal o uno de los otros diluyentes descritos en el presente documento que no provoque que la solubilidad del vehículo caiga por debajo de la concentración de la bendamustina. Dicho de otro modo, la concentración final de la bendamustina estará por debajo de la solubilidad del vehículo de combinación que contiene la mezcla de propilenglicol y PEG y diluyente. Como tal, se requieren volúmenes más pequeños para administrar dosis terapéuticas a los pacientes y los pacientes se salvan de la exposición al exceso de líquido y sodio durante la terapia.

45 [0016] Aunque la mayoría de los aspectos de las composiciones líquidas para su uso en la invención se describen la mayoría en el contexto de la administración de menos de alrededor de 120 ml que incluyen todos los ingredientes de vehículos, excipientes, etc., debe apreciarse que los volúmenes tan bajo como unos pocos mililitros, por ejemplo 50 aproximadamente 2, pueden ser utilizados siempre que el vehículo incluya solubilizantes suficientes para preservar la solubilidad de la bendamustina en su interior durante la administración al paciente.

55 [0017] Para los propósitos de la presente invención, la palabra "aproximadamente" cuando se utiliza para modificar los volúmenes de infusión o concentraciones se entenderá para incluir los valores que pueden variar por cantidades de aproximadamente +/- 10% o 15%.

60 [0018] En ciertas realizaciones en las que el volumen de infusión es de aproximadamente 50 ml, la concentración de la bendamustina HCl u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,6 mg/ml. En realizaciones en las que el volumen de infusión es de aproximadamente 100 ml, la concentración de HCl de bendamustina u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,2 mg/ml.

65 [0019] Las composiciones de bendamustina se infunden preferiblemente por vía intravenosa durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos o menos cuando el volumen es de aproximadamente 50 ml; y durante un período de tiempo de aproximadamente 15 minutos o menos cuando el volumen de infusión intravenosa es de aproximadamente 100 ml. Se contemplan períodos de tiempo más cortos para volúmenes por debajo de 50 ml, es

decir, 2, 5, 10 o 15 a 30 ml, donde se utiliza la administración de bolo IV o IV.

[0020] Las composiciones infusibles en muchos aspectos de la invención también incluirán preferiblemente los diluyentes parenteralmente aceptables tales como 0,9% de solución salina (solución salina normal, preferido), 0,45% de solución salina (solución salina medio normal, también preferido) o 2,5% de dextrosa/solución salina al 0,45%. También se contemplan diluyentes alternativos tales como agua para inyección (WFI).

[0021] Las formulaciones adecuadas para llevar a cabo los métodos descritos en este documento también se describen en las solicitudes de patente de EE.UU. asignadas con frecuencia con números de serie 13/016.473, presentadas el 28 de enero de 2011 y 13/767.672 presentadas el 14 de febrero de 2013. Como se revisó en la solicitud de patente '672, algunas formulaciones de bendamustina preferidas también pueden incluir una cantidad menor de un ajustador de pH tal como formiato de sodio, fosfato de sodio, hidróxido de potasio, ácido fosfórico o, preferiblemente, hidróxido de sodio. Preferiblemente, la cantidad de sodio incluida como parte de la administración una vez al día es menor o igual a aproximadamente 8-16 meq de sodio por administración de 100 ml y menor o igual a aproximadamente 4-8 meq de sodio por administración de 50 ml. Los tratamientos de la presente invención, por lo tanto, proporcionan una reducción significativa en la ingesta de sodio en comparación con los tratamientos actualmente disponibles que suministran 40-80 meq de sodio como parte de cada infusión de mayor volumen necesario para administrar la misma cantidad de bendamustina.

[0022] En una realización alternativa de la invención, las formulaciones de bendamustina utilizadas en los métodos descritos en este documento puede ser uno o más de los descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 8.344.006 y 8.076.366.; y solicitud de patente estadounidense Nºs 2013/0041004; 2012/0071532; 2010/0216858; 2006/0159713; y 2013/0041003. Se entiende que el vehículo en el que se coloca el HCl de bendamustina tendrá suficiente solubilidad de bendamustina que exceda la concentración del fármaco incluido en el mismo.

[0023] Si se desea, una cantidad suficiente de un concentrado, listo para usar formulación líquida tal como una que contiene 25 mg/ml de HCl bendamustina y ya mezclada con solubilizantes suficientes puede ser transferida a un recipiente de diluyente volumen fijo adecuado, tal como una bolsa que contiene 50 o 100 ml de solución salina normal o similar. Alternativamente, el HCl de bendamustina liofilizado puede reconstituirse, combinarse con suficientes mezclas solubilizantes como se describe en este documento y administrarse de acuerdo con los métodos descritos en este documento. En tales realizaciones, la cantidad real suministrada al paciente será ligeramente mayor que la cantidad de diluyente para permitir la adición del vehículo de fármaco/solubilizante.

[0024] Sin limitación, los pacientes que necesitan tanto la terapia bendamustina como la ingesta de líquidos y/o sodio restringida incluyen: a) pacientes que sufren de enfermedad de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF); la enfermedad puede ser de tipo leve, moderada a severa ICC; b) pacientes que padecen cualquier número de enfermedades renales en las que las restricciones de fluidos son obligatorias o deseables, incluida la supresión renal temporal (aguda) o crónica o insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda o crónica, etc.

[0025] Aquellos aspectos de las composiciones líquidas para el uso de la invención relacionados con el tratamiento de pacientes humanos que tienen enfermedad renal o una predisposición hacia la supresión renal con volúmenes de infusión inferiores tienen beneficios terapéuticos significativos en comparación con los tratamientos actualmente aprobados que requieren volúmenes de infusión más grandes. Por ejemplo, los pacientes ancianos con linfoma están predisponentes a dificultades renales debido a su edad y enfermedad. A menudo, es probable que desarrollen dificultades renales después del inicio del tratamiento si la condición no está presente antes del inicio de la terapia. La insuficiencia renal aguda es un efecto adverso ya reconocido como asociado con los tratamientos actuales, que suele ocurrir durante el primer o segundo ciclo. Sin embargo, muchos de los pacientes que no presentan insuficiencia renal aguda sufren algún tipo de supresión renal. En consecuencia, la administración de bendamustina de acuerdo con los métodos de la presente invención disminuirá significativamente la incidencia de lesión renal en pacientes que requieren tratamiento para una afección tratable con bendamustina. Los métodos descritos aquí ofrecen así una alternativa cuando el volumen estándar, es decir, 500 ml, las infusions de bendamustina están contraindicadas.

[0026] En algunos aspectos preferidos de la invención, se proporcionan composiciones líquidas para uso en los métodos de tratamiento o prevención de leucemia linfocítica crónica (CLL) en un paciente humano que tiene restricciones de ingesta de líquidos y/o de sodio. El paciente que requiere dicho tratamiento se identifica y administra dentro de un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos o menos, una cantidad terapéutica de bendamustina en un volumen de 120 ml o menos y una cantidad suficiente de una mezcla de solubilizante como se describe aquí, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a 27 % vol. de un solubilizante que comprende polietilenglicol y propilenglicol; y, si es deseable, un diluyente parenteralmente aceptable.

[0027] Las infusions de pequeño volumen descritas en el presente documento, por ejemplo, soluciones 50 o 100 ml que contienen cantidades terapéuticamente eficaces de HCl bendamustina, se pueden administrar como parte de cualquier protocolo de tratamiento CLL en las que se incluye bendamustina. Por lo tanto, las composiciones descritas en este documento pueden administrarse como parte de un régimen de tratamiento polifarmacéutico de

acuerdo con protocolos conocidos, con la excepción de que las composiciones de bendamustina concentradas descritas en este documento se administran en volúmenes de infusión más pequeños en períodos de administración significativamente más cortos que los utilizados actualmente. Por ejemplo, algunos regímenes de tratamiento de la CLL pueden incluir administrar las composiciones descritas aquí por vía intravenosa como parte de aproximadamente 100 ml de infusiones en aproximadamente 15 minutos o menos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días y repetir el ciclo hasta 6 veces, o más si clínicamente apropiado. Si se usan volúmenes de 50 ml para administrar la bendamustina, el tiempo de administración es preferiblemente de aproximadamente 10 minutos o menos. A pesar de los volúmenes más pequeños, la cantidad de HCl de bendamustina administrada al paciente que lo necesita por dosis (infusión) en algunas realizaciones preferidas es de aproximadamente 100 mg/m². En algunos aspectos alternativos de la invención, la cantidad de HCl de bendamustina administrada al paciente que la necesita como parte de la infusión de 50 o 100 ml es una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de 50 o 25 mg/m². Las dosis de administración adicionales serán evidentes para los expertos en la materia basándose en la experiencia clínica, la necesidad del paciente sin experimentación indebida.

[0028] En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones líquidas para su uso en métodos de tratamiento o prevención de la enfermedad maligna de linfoma indolente de células B no Hodgkin en un paciente humano que tiene restricciones de ingesta de líquidos y/o de sodio. De manera similar a la terapia mencionada anteriormente, se identifica un paciente que requiere dicho tratamiento y se administra un pequeño volumen de composición que contiene bendamustina durante un período de 15 minutos o menos.

[0029] Más específicamente, la composición que contiene bendamustina se puede administrar por vía intravenosa como una infusión de 100 ml en unos 15 minutos o menos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días para un máximo de 8 ciclos, o más largo si es clínicamente apropiado. Si se usan volúmenes de 50 ml para administrar la bendamustina, el tiempo de administración es preferiblemente de aproximadamente 10 minutos o menos. La cantidad de bendamustina administrada al sujeto es preferiblemente de aproximadamente 120 mg/m², aunque en realizaciones alternativas, la cantidad administrada puede ser de aproximadamente 90 o 60 mg/m².

[0030] Se apreciará por los expertos en la técnica que las dosis mencionadas anteriormente calculadas en mg/m² para los propósitos de área de superficie corporal (BSA) son consistentes con las concentraciones de bendamustina de HCl también descritas en este documento, por ejemplo 0,5 a 5,6 mg/ml.

[0031] En un aspecto alternativo de la invención, las composiciones líquidas para su uso en los métodos para el tratamiento de una condición de bendamustina sensible en sujetos que requieren fluido restringido y/o la ingesta de sodio incluyen

- a) identificar a un sujeto que necesita terapia con bendamustina y tener una condición fisiológica que requiera una ingesta restringida de líquidos y/o sodio;
- b) administrar parenteralmente a dicho sujeto un volumen de aproximadamente 120 ml o menos de una composición líquida que contiene:

Ingrediente	Rango de concentración (mg/ml)
Bendamustina HCl	0,05 a 1,6
Solubilizante 1 propilenglicol	0,3 a 6,5
Solubilizante 2 PEG 400	3,3 a 65
Monotioglicerol	0,02 a 0,35
NaOH	0,0 a 0,01

y, opcionalmente, un diluyente parenteralmente aceptable, durante un período sustancialmente continuo menor o igual a aproximadamente 30 minutos, en el que el sujeto es un humano. Más preferiblemente, el tiempo de administración es muy inferior a 30 minutos y el tiempo de administración disminuirá a medida que disminuya el volumen administrado.

[0032] Las formulaciones de bendamustina que contienen los ingredientes anteriores son capaces de administrar aproximadamente 25 mg del fármaco como la sal de HCl en volúmenes de diluyente farmacéuticamente aceptable que varía de aproximadamente 120 ml a aproximadamente 15 ml. Por ejemplo, 1 ml de un clorhidrato de bendamustina listo para usar disponible de Eagle Pharmaceuticals que contiene

Ingrediente	Concentración (mg/ml)
Bendamustina HCl	25
PG	103,2
PEG 400	1013,4
Monotioglicerol	5
NaOH	0,08

se combina con 100 ml de un diluyente salino normal para proporcionar una infusión IV final que contiene 101 ml y una concentración final de bendamustina de 0,25 mg/ml.

[0033] Un ml de HCl de Eagle bendamustine de 25 mg/ml se diluye en volúmenes de diluyente adicionales como se muestra a continuación:

Volumen de diluyente (ml)	Volumen final (ml)	Conc. de bendamustina final (mg/ml)
50	51	0,49
30	31	0,81
15	16	1,56

[0034] La solubilidad medida de bendamustina HCl en la combinación de diluyente/solubilizante (50 ml de diluyente + 1 ml de 25 mg/ml de bendamustina HCl y solubilizantes, etc.) a temperatura ambiente fue de 10,5 mg/ml con solución salina normal y 14,2 mg/ml con solución salina/dextrosa medio normal. La solubilidad de la combinación de diluyente/solubilizante superó con creces la concentración de bendamustina, asegurando así la evitación del fármaco precipitado antes o durante la administración. Como apreciarán los expertos en la materia, a medida que la concentración de solubilizantes aumenta con respecto al volumen total en pequeñas dosis de administración, se mantiene la solubilidad de la bendamustina.

[0035] En una realización relacionada de este aspecto de la invención, los métodos en los que se usan las composiciones líquidas incluyen el tratamiento de una afección sensible a la bendamustina en un sujeto que requiere una ingesta restringida de líquidos y/o sodio, al
 a) identificar a un sujeto que necesita terapia con bendamustina y tener una condición fisiológica que requiera una ingesta restringida de líquidos y/o sodio;
 b) administrar parenteralmente a dicho sujeto un volumen de aproximadamente 120 ml o menos de una composición líquida que contiene:

Ingrediente	Rango de concentración (mg/ml)
Bendamustina HCl	1,1 a 12,5
Solubilizante 1 propilenglicol	4,5 a 51
Solubilizante 2 PEG 400	45 a 500
Monotioglicerol	0,2 a 2,5
NaOH	0,0 a 0,04

y, opcionalmente, un diluyente parenteralmente aceptable, durante un período sustancialmente continuo menor o igual a aproximadamente 30 minutos, en donde el sujeto es un humano. Como fue el caso anterior, el tiempo de administración disminuirá con la disminución del volumen administrado.

[0036] Las formulaciones de bendamustina que contienen los ingredientes anteriores son capaces de administrar aproximadamente 360 mg del fármaco como la sal de HCl en volúmenes de diluyente farmacéuticamente aceptable que oscila entre aproximadamente 120 ml y aproximadamente 15 ml. Como fue el caso anterior, la solubilidad medida del HCl de bendamustina en la combinación de diluyente/solubilizante (1 ml de fármaco + solubilizantes, etc. y 50 ml de diluyente) a temperatura ambiente fue de 10,5 mg/ml usando solución salina normal y 14,2 mg/ml usando solución salina medio normal/dextrosa.

[0037] En lugar de usar sólo 1 ml de la bendamustina HCl de Eagle 25 mg/ml anteriormente descrita líquido listo para usar, 14,4 ml se combina con diversas cantidades de diluyente.

Volumen de Diluyente (ml)	Volumen final (ml)	Conc. de Bendamustina Final (mg/ml)
100	114,4	3,15
50	64,4	5,59
30	44,4	8,11
15	29,4	12,24

[0038] En cada caso, la solubilidad de la combinación diluyente/solubilizante excede la concentración bendamustina, asegurando así la evitación de fármaco precipitado antes de o durante la administración.

5 **EJEMPLOS**

[0039] Los siguientes ejemplos sirven para proporcionar una apreciación adicional de la invención pero no están destinados en modo alguno para restringir el alcance efectivo de la invención.

10 **Ejemplo 1**

[0040] En este ejemplo, un paciente diagnosticado con leucemia linfocítica crónica (CLL) y la enfermedad renal crónica que tiene ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) se comienza en un protocolo de tratamiento con bendamustina. En particular, al paciente se le administran 360 mg de bendamustina como parte de una infusión de aproximadamente 114,4 ml en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días. La formulación intravenosa se prepara extrayendo 14,4 ml de un líquido RTU (listo para usar) que contiene bendamustina HCl 25 mg/ml, PG 103,2 mg/ml, PEG 1.013,4 mg/ml, monotioglicerol 5 mg/ml y 0,08 mg/ml NaOH y mezclándolo en una bolsa de 100 ml que contiene NaCl al 0,9%. La concentración final de bendamustina para el fluido intravenoso es de 3,15 mg/ml. La infusión se administra al paciente en menos de 15 minutos. No se observa bendamustina precipitada en el fluido IV durante la administración.

20 **Ejemplo 2**

[0041] El proceso del Ejemplo 1 se repite excepto que el volumen de infusión IV es de aproximadamente 64,4 ml. Se usan los mismos 14,4 ml de un líquido RTU (listo para usar) que contiene bendamustina HCl 25 mg/ml, PG 103,2 mg/ml, PEG 1013,4 mg/ml, monotioglicerol 5 mg/ml y 0,08 mg/ml NaOH y se mezcla en una bolsa de 50 ml que contiene NaCl al 0,9%. La concentración final de bendamustina para el fluido intravenoso es de 5,59 mg/ml. La infusión se administra al paciente en menos de 10 minutos. No se observa bendamustina precipitada en el fluido IV durante la administración.

25 **Ejemplo 3**

[0042] En este ejemplo, el proceso del Ejemplo 1 se repite excepto que bendamustina liofilizada se reconstituye HCl con una mezcla de solubilizante que contiene PEG: PG (90:10) antes de la dilución en la bolsa de 100 ml que contiene solución salina normal.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida que comprende:

- 5 i) de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 12,5 mg/ml de bendamustina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
ii) un solubilizante que comprende polietilenglicol y propilenglicol, el polietilenglicol estando presente en una cantidad de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 45% en volumen y el propilenglicol estando presente en una cantidad de aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 5% en volumen; y, opcionalmente
10 iii) un diluyente parenteralmente aceptable;
para su uso en un método para tratar una afección que responde a la bendamustina en un sujeto que requiere una ingesta de sodio y/o líquidos restringida; en donde el método comprende:

- 15 a) identificar un sujeto con necesidad de terapia con bendamustina y que se beneficiaría de una o más restricciones de ingesta de líquidos y/o sodio; y
b) administrar por vía parenteral a dicho sujeto un volumen de aproximadamente 120 ml o menos de dicha composición líquida

20 durante un período sustancialmente continuo de menos o igual a aproximadamente 30 minutos; y en donde el sujeto es un humano.

25 2. La composición líquida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el solubilizante comprende además un antioxidante.

30 3. La composición líquida para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde las composiciones se infunden por vía intravenosa durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos o menos cuando el volumen es de aproximadamente 50 ml; y durante un período de tiempo de aproximadamente 15 minutos o menos cuando el volumen de infusión intravenosa es de aproximadamente 100 ml.

35 4. La composición líquida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el diluyente comprende NaCl al 0,9 % o NaCl al 0,45 %.

40 5. La composición líquida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sujeto tiene enfermedad cardíaca congestiva o insuficiencia renal, preferiblemente la insuficiencia renal es fallor renal o supresión renal.

55 6. La composición líquida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

- i) la concentración de la bendamustina o sal farmacéuticamente aceptable es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,2 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,6 mg/ml; y/o
ii) la cantidad de solubilizante es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 26,5% en volumen, preferiblemente de aproximadamente el 2,0 a aproximadamente el 22,4% en volumen; y/o
iii) el volumen administrado es de aproximadamente 100, 50, 30 o 15 ml.

60 7. La composición líquida para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el polietilenglicol es PEG 400.

75 8. La composición líquida para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la relación en peso de polietilenglicol a propilenglicol es de aproximadamente 90:10, o la relación en peso de polietilenglicol a propilenglicol es de aproximadamente 85:15.

90 9. La composición líquida para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la composición comprende además monotioglicerol y NaOH.

95 10. La composición líquida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la concentración de la bendamustina o la sal farmacéuticamente aceptable es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,6 mg/ml, en donde el volumen administrado es de aproximadamente 50 ml +/- 15% o menos y la composición se administra durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos o menos.

100 11. La composición líquida para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el diluyente parenteralmente aceptable es NaCl al 0,9% (solución salina normal).

105 12. La composición líquida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la afección que responde a la bendamustina es leucemia linfocítica crónica o linfoma no Hodgkin de células B indolente.

13. La composición líquida para el uso de la reivindicación 12, en donde la afección que responde a la bendamustina es leucemia linfocítica crónica y la composición se administra por vía intravenosa a un volumen de aproximadamente 50 ml durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos o menos en los días 1 y 2 de un 28 ciclo diario, o en donde la afección que responde a la bendamustina es leucemia linfocítica crónica y la composición se administra por vía intravenosa a un volumen de aproximadamente 100 ml durante un período de tiempo de aproximadamente 15 minutos o menos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.
- 5
14. La composición líquida para uso de la reivindicación 12, en donde la afección que responde a la bendamustina es la leucemia linfocítica crónica y el volumen de la composición administrado al sujeto proporciona una cantidad de dosificación que varía de aproximadamente 25 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m² al sujeto, o en donde la afección que responde a la bendamustina es un linfoma no Hodgkin de células B indolente y el volumen de la composición administrado al sujeto proporciona una cantidad de dosificación que varía de aproximadamente 60 mg/m² a aproximadamente 120 mg/m² al sujeto.
- 10
15. La composición líquida para el uso de la reivindicación 12, en donde la afección que responde a la bendamustina es un linfoma no Hodgkin de células B indolente, en donde la composición se administra por vía intravenosa a un volumen de aproximadamente 50 ml durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos o menos los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días.
- 15
- 20 16. La composición líquida para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 que contiene:
- 20
- a)
- | Ingrediente | Intervalo de concentración (mg/ml) |
|--------------------------------|---|
| Bendamustina HCl | 0,05 a 1,6 |
| Solubilizante propilenglicol 1 | 0,3 a 6,5 |
| Solubilizante 2 PEG 400 | 3,3 a 65 |
| Monotioglicerol | 0,02 a 0,35 |
| NaOH | 0,0 a 0,01 |
- 25
- o b)
- | Ingrediente | Intervalo de concentración (mg/ml) |
|--------------------------------|---|
| Bendamustina HCl | 1,1 a 12,5 |
| Solubilizante 1 propilenglicol | 4,5 a 51 |
| Solubilizante 2 PEG 400 | 45 a 500 |
| Monotioglicerol | 0,2 a 2,5 |
| NaOH | 0,0 a 0,04 |
- 30
- 35
- 40 17. La composición líquida para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la bendamustina está presente como la sal de clorhidrato.