

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 622**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2018 PCT/EP2018/051480**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2018 WO18134414**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2018 E 18701321 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024 EP 3570805**

54 Título: **Recipientes de plástico**

30 Prioridad:

**20.01.2017 US 201762448698 P**  
**28.02.2017 GB 201703227**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.11.2024**

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE AS (100.0%)**  
**Nydalen, Nycoveien 1, P.O. Box 4220**  
**0485 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**LANGSETH, KARINA, MARTHA;**  
**AABYE, ARNE, WANG;**  
**LAUGEN, HARALD;**  
**TAMNES, EVA, KROG y**  
**MATHISEN, BORGE**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 988 622 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

Recipientes de plástico

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a la obtención de imágenes médicas *in vivo* y especialmente a la obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM). Más particularmente, la presente invención se refiere a una cómoda presentación comercial de una solución de un agente de contraste para IRM.

10

**Descripción de la técnica relacionada**

Los complejos metálicos de metales lantánidos, especialmente el gadolinio, son interesantes como agentes de contraste para IRM en el campo de la obtención de imágenes médicas *in vivo*. Los agentes de contraste para IRM basados en complejos metálicos de gadolinio han sido objeto de una extensiva investigación (véase, p. ej., Zhang y col. 2005 *Curr Med Chem*; 12: 751-778 y Aime y col. 2005 *Adv Inorg Chem*; 57: 173-237).

15

La meglumina del ácido gadotérico es un producto comercializado por Guerbet como Dotarem®. El producto se suministra comercialmente en viales de vidrio y jeringas precargadas de vidrio ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/204781s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204781s001lbl.pdf)). La información de prescripción indica que cuando se inyecte Dotarem® con jeringas desechables de plástico, el medio de contraste debe introducirse en la jeringa y usarse inmediatamente.

20

Micard y col. (2001 *Int J Pharmaceutics*; 212: 93-99) analiza el reenvasado de Dotarem® en jeringas de polipropileno de un solo uso y señala que la solución es estable y estéril según la Farmacopea Europea hasta 90 días en la oscuridad a 4 °C o a temperatura ambiente. Sin embargo, las directrices establecidas aconsejan que un producto farmacéutico extraído en una jeringa de un solo uso debe usarse en un plazo de 24 horas

25

([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003476.pdf)).

30

EP2095836 A1 describe una jeringa que contiene gadolinio.

**Resumen de la invención**

La presente invención proporciona un método para proporcionar una solución que comprende un complejo gadolinio-DOTA en donde dicho método comprende:

35

(i) fabricar un lote comercial de dicha solución; y,

(ii) dispensar dicha solución en recipientes de plástico; en donde dicha solución está en una forma adecuada para la administración intravenosa; en donde dicho recipiente de plástico es una jeringa; en donde dicho recipiente de plástico está hecho de olefina cíclica de calidad farmacéutica; en donde dicha jeringa comprende oxígeno en el espacio libre superior de la jeringa; y en donde dicho método comprende además la etapa (iii) de almacenar dicha solución dispensada en dichos recipientes de plástico durante más de 90 días y hasta 36 meses.

40

La presente invención también proporciona un recipiente de plástico que contiene una solución que comprende un complejo de gadolinio-DOTA, dicha solución fabricada como un lote comercial y dispensada en dicho recipiente de plástico, en donde dicha solución está en una forma adecuada para la administración intravenosa; en donde dicho recipiente de plástico es una jeringa; en donde dicho recipiente de plástico está hecho de olefina cíclica de calidad farmacéutica; y en donde dicha jeringa comprende oxígeno en el espacio libre superior de la jeringa.

45

50

En el presente documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, se describe un método de obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) que comprende:

(a) proporcionar un recipiente de plástico que contiene una solución que comprende un complejo de gadolinio-DOTA;

55

(b) administrar una cantidad eficaz de dicha solución a un sujeto para la obtención de imágenes; y,

(c) realizar una IRM en dicho sujeto.

60

Hasta la presente invención, se han seleccionado recipientes de vidrio para la presentación de productos con el complejo gadolinio-DOTA, quizás debido a su susceptibilidad relativamente baja a la entrada de oxígeno y humedad y a la lixiviación química en comparación con los recipientes de plástico. Sin embargo, en el presente documento se demuestra que los recipientes de plástico permiten el almacenamiento a largo plazo del complejo gadolinio-DOTA sin ningún efecto perjudicial sobre la calidad del producto debido a la entrada de oxígeno o humedad o a la lixiviación química. Además, la presente invención supera los problemas que presentan los recipientes de vidrio, incluida su

65

relativa facilidad de rotura, la necesidad de desecharlos en recipientes especiales, su peso relativamente pesado y su alto impacto ecológico.

### Breve descripción de las figuras

- 5 La Figura 1 muestra un ejemplo no limitativo de una jeringa adecuada para su uso en la presente invención.
- La Figura 2 muestra ejemplos no limitativos de frascos (no reivindicados como parte de la presente invención).
- 10 Las Figuras 3A y 3B muestran ejemplos no limitativos de bolsas (no reivindicadas como parte de la presente invención) (de Sartorius Stedim).

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 15 Para describir y apuntar de manera más clara y concisa el objeto de la invención reivindicada, se proporcionan definiciones a continuación para términos específicos usados en toda la presente memoria descriptiva y reivindicaciones. Cualquier ejemplificación de términos específicos en el presente documento debe considerarse como un ejemplo no limitante.

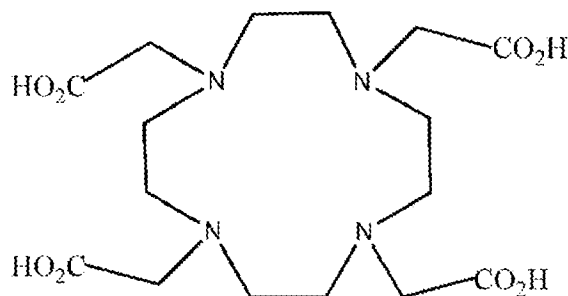
20 Los términos “que comprende” o “comprende” tiene su significado convencional a lo largo de esta solicitud e implica que el agente o composición debe tener las características esenciales o componentes enumerados, pero que otros pueden estar presentes además. El término “que comprende” incluye como un subconjunto preferido “que consiste esencialmente en” lo que significa que la composición tiene los componentes enumerados sin otras características o componentes que están presentes.

25 El término “una solución que comprende un complejo gadolinio-DOTA” puede abarcar una solución con el complejo gadolinio-DOTA (también denominada “ácido gadotérico”) antes de la formulación como agente de contraste o al agente de contraste formulado real listo para su uso. El término “agente de contraste” tiene su significado convencional en el campo de la obtención de imágenes médicas *in vivo* y se refiere a un agente en una forma adecuada para la administración a mamíferos, que ayuda a proporcionar imágenes más claras en la región u órgano de interés que las que se podrían obtener al obtener imágenes de un sujeto al que no se le ha administrado ningún agente de contraste.

30 Un agente de contraste que comprende un complejo de gadolinio-DOTA es un “agente de contraste para IRM”, adecuado para la administración a mamíferos, que acorta el tiempo de relajación T1 y/o T2 de los núcleos relevantes (p. ej.,  $^1\text{H}$  para NMR  $^1\text{H}$ ) en la región de interés para la obtención de imágenes en un sujeto.

35 En una realización del método de la invención, dicho complejo de gadolinio-DOTA es la sal de meglumina en el complejo de gadolinio-DOTA, también denominada comúnmente meglumina Gd-DOTA o meglumina gadoterada.

40 El quelante macrocíclico DOTA y sus complejos metálicos en la obtención de imágenes biomédicas han sido descritos por Stasiuk y Long (2013 Chem Comm; 49: 2732-2746) y tiene la siguiente estructura:



45 El DOTA es comercializado por una variedad de proveedores y también se puede sintetizar mediante el método de Desreux (1980 Inorg Chem; 19: 1319-1324). Kotel y col. proporcionan más detalles sobre las síntesis de quelantes macrocíclicos. (Capítulo 3, páginas 83-155) en “The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging; Wiley 2<sup>a</sup> edición 2013: A. Merbach, L. Helm y E. Toth, editores).

50 La meglumina (N-metilglucamina) es comercializada por una variedad de proveedores. Generalmente se usa material de calidad farmacéutica.

60 La formación de complejos de lantánidos como el gadolinio mediante quelantes macrocíclicos es un proceso de varias etapas que da como resultado un complejo metálico termodinámicamente estable. En WO 2009/103744, WO 2016/083597, WO 2016/083600 y WO 2016/083605 se describen ejemplos no limitativos de soluciones con el complejo de gadolinio-DOTA, así como métodos para preparar el complejo de gadolinio-DOTA y su sal de meglumina. US 2012/0082624 A1 describe un proceso similar al de WO 2009/103744, excepto que la formulación farmacéutica se obtiene en forma de polvo.

Con la frase “en una forma adecuada para la administración a mamíferos” se entiende una composición que es estéril, libre de pirógenos, carece de compuestos que produzcan efectos tóxicos o adversos, y se formula a un pH biocompatible (aproximadamente pH 4,0 a 10,5) en un vehículo biocompatible. Estas composiciones carecen de partículas que puedan provocar émbolos *in vivo*, y se formulan de modo que no se produzca precipitación al contacto con fluidos biológicos (p. ej., sangre). Estas composiciones también contienen solo excipientes biológicamente compatibles y son preferiblemente isotónicas.

Con el término “vehículo biocompatible” se entiende un fluido, especialmente un líquido, de manera que la composición sea fisiológicamente tolerable, es decir, se pueda administrar al cuerpo del mamífero sin toxicidad ni demasiadas molestias. El vehículo biocompatible es adecuadamente un vehículo líquido inyectable, tal como agua estéril para inyectables libre de pirógenos; una solución acuosa tal como solución salina (que puede equilibrarse de forma ventajosa de modo que el producto final inyectable sea isotónico); una solución tampón acuosa que comprenda un agente tamponante biocompatible (p. ej., tampón de fosfato); una solución acuosa de una o más sustancias que ajusten la tonicidad (p. ej., sales de cationes plasmáticos con contraiones biocompatibles), azúcares (p. ej., glucosa o sacarosa), alcoholes de azúcar (p. ej., sorbitol o manitol), glicoles (p. ej., glicerol) u otros materiales poliólicos no iónicos (p. ej., polietilenglicoles, propilenglicoles y similares). Preferiblemente, el vehículo biocompatible es agua para inyectables (API) libre de pirógenos, una solución salina isotónica o un tampón de fosfato.

La producción de la solución que comprende el complejo de gadolinio-DOTA se lleva a cabo adecuadamente en condiciones de fabricación asépticas. La expresión “fabricación aséptica” se refiere a la realización de las etapas pertinentes del proceso en condiciones de fabricación aséptica, es decir, en condiciones apirogénicas, p. ej., en un entorno de sala limpia, incluida la esterilización en el envase final. El término “esterilización” adopta su significado convencional y se refiere a un proceso de destrucción de microorganismos para obtener una composición estéril y libre de pirógenos. La expresión “esterilización en el envase final” tiene su significado convencional y se refiere a llevar a cabo las etapas anteriores a las PCF (Prácticas Correctas de Fabricación), pero a llevar a cabo la etapa de esterilización lo más tarde posible en el proceso general. Los componentes y reactivos pueden esterilizarse mediante métodos conocidos en la técnica, incluidos: filtración estéril, esterilización en el envase final usando, p. ej., irradiación gamma, tratamiento en autoclave, calor seco o tratamiento químico (p. ej., con óxido de etileno) o combinaciones de estos. El término “tratamiento en autoclave” tiene su significado convencional y se refiere a un método particular de esterilización que utiliza vapor sobrecalentado para esterilizar. El tratamiento en autoclave y otros métodos de esterilización se describen en *Achieving Sterility in Medical and Pharmaceutical Products*, N. Halls (CRC Press, 1994).

El término “lote comercial” se refiere a una cantidad relativamente grande de la solución que comprende el complejo de gadolinio-DOTA para satisfacer la demanda de ofertas de productos comerciales que comprendan dicha solución. En una realización, un lote comercial puede considerarse como un lote que tenga un volumen de alrededor de 400 L o más, hasta alrededor de 1500 L. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, dicho lote comercial tiene un volumen de alrededor de 600 L o más, alrededor de 700 L o más, alrededor de 800 L o más, alrededor de 900 L o más, alrededor de 1000 L o más, o entre 1000 y 1500 L, por ejemplo 1400 L.

El término “recipientes de plástico” en el contexto de la presente invención pretende referirse a recipientes hechos de plástico de calidad farmacéutica adecuados para el almacenamiento, transporte y manipulación seguros y eficientes de la solución con el complejo de gadolinio-DOTA. Estos recipientes se pueden obtener fácilmente en el mercado. En ciertos ejemplos descritos que no forman parte de la invención, dichos recipientes de plástico están hechos de polipropileno de calidad farmacéutica. En la invención, dichos recipientes de plástico están hechos de olefina cíclica de calidad farmacéutica. Los recipientes de plástico de la presente invención son jeringas de plástico. Cuando el recipiente de plástico es una jeringa, esta es adecuada para contener una o más dosis de la solución eficaces para la obtención de imágenes, donde la solución es la solución final formulada con el complejo de gadolinio-DOTA adecuada para su uso como agente de IRM.

Los ejemplos no limitativos de jeringas adecuadas incluyen aquellas que tengan un volumen de 10 ml, 15 ml o 20 ml. En la Figura 1 se ilustra un ejemplo no limitativo de una jeringa adecuada para la presente invención. Las siguientes características están presentes en ciertas realizaciones de jeringas de plástico adecuadas para la presente invención:

- Construcción duradera de polímero farmacéutico de calidad médica
- Desechables en un contenedor de eliminación de desechos normal
- Son totalmente reciclables
- Ahorro de costes
- Peso más ligero

Dicha jeringa está hecha de olefina cíclica de calidad farmacéutica. La olefina cíclica tiene una buena transparencia, lo que facilita la verificación visual del contenido.

Los ejemplos no limitativos de frascos adecuados descritos en el presente documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, son aquellos que tengan volúmenes entre 50-500 ml, p. ej. 50 ml, 100 ml, 150 ml, 500 ml o 1000 ml. En WO 00/03920 se describe un tipo de frasco. Se describe un tipo de frasco en cualquiera de US6659296, WO2013041593, US9815601, EP 2790636 B1, US9682015, WO2014106002 y WO2016014406. El frasco Pluspak™ comercializado por GE Healthcare es del tipo ilustrado en la Figura 2. Pluspak™ es un frasco de polipropileno que tiene las siguientes características:

- Construcción duradera de polímero farmacéutico de calidad médica
- Tapa fácil de girar y retirar sin tapón metálico sin látex
- Tapón sin látex
- Desechables en un contenedor de eliminación de desechos normal
- Totalmente reciclable
- Ahorro de costes
- Tamaño compacto, peso un 75 % más ligero (100 ml)
- Promedio de un 41 % menos de impacto ecológico que el vidrio durante todo su ciclo de vida (en comparación con los frascos de vidrio de GE Healthcare)

En el presente documento se describe, pero sin formar parte de la invención reivindicada, un recipiente de plástico que es una bolsa, tal como una bolsa de plástico flexible adecuada para el transporte y almacenamiento de la solución con el complejo de gadolinio-DOTA. Las bolsas de plástico adecuadas están comercializadas y en la Figura 3 se ilustran ejemplos no limitativos de estas. Una bolsa de plástico descrita en el presente documento tiene un volumen de 50-1000 L.

Las propiedades particulares de una bolsa adecuada incluyen:

- Cumplimiento con la farmacopea.
- Permite el transporte y el almacenamiento de la solución con el complejo de gadolinio-DOTA.
- Es más ecológica que los barriles de acero.
- Las bolsas son flexibles con respecto a los volúmenes de llenado.

El método de la presente invención comprende además la etapa (iii) de almacenar dicha solución dispensada en dichos recipientes de plástico, en donde dicho recipiente de plástico es una jeringa. El término “almacenar” adopta su significado convencional de colocar o dejar en un lugar adecuadamente seguro para su conservación con la intención de utilizarla en una fecha posterior. En el método de la invención, dicho almacenamiento dura más de 90 días y hasta 36 meses. En otra realización del método de la invención, dicho almacenamiento es a temperaturas de hasta 30 °C. Los presentes inventores han demostrado que el almacenamiento es posible en un amplio intervalo de temperaturas y durante una larga vida útil sin ningún impacto en la calidad de la solución con el complejo de gadolinio-DOTA.

Se probó el Gd tanto con contenido como sin contenido de oxígeno durante un máximo de 24 meses para la especialidad farmacéutica almacenada a 25 °C/40 % HR (HR = humedad relativa) y 30 °C/75 % HR y hasta 6 meses a 40 °C/75 % HR y 40 °C/20 % HR. Además, se probó el producto con Gd tanto con contenido como sin contenido de oxígeno después de ambas pruebas confirmatorias de fotoestabilidad según las directrices Q1B del Consejo Internacional de Armonización ICH (que se pueden ver en este enlace:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf)) y ciclos de temperatura de -20 °C a 60 °C. Todos los resultados muestran que no se ha detectado ningún Gd libre, lo que indica la estabilidad del producto en las diversas condiciones de almacenamiento. Las directrices Q1E del ICH (que pueden consultarse en este enlace:

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf)) permiten la extrapolación hasta una vida útil de 30 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo a 25 °C/40 % HR. Por lo tanto, los resultados obtenidos por los presentes inventores demuestran que la solución de

meglumina gadoterada se puede almacenar eficazmente en recipientes semipermeables, tales como frascos de polímero de PFS y PP, durante un almacenamiento a largo plazo a 25 °C/40 % HR hasta 30 meses. Esto es a pesar de algunas de las duras condiciones a las que estuvo expuesto el producto y del hecho de que estos recipientes permiten la entrada de oxígeno, lo que genera niveles elevados de oxígeno en los recipientes.

5 En ciertas realizaciones del método de la invención, dicha dispensación incluye llevar a cabo un sobrellenado para contrarrestar cualquier pérdida de agua de los recipientes de plástico a lo largo del tiempo con el fin de mantener la calidad del producto. En una realización, dicho sobrellenado es del 1 % al 5 % del volumen final deseado.

10 En ciertas realizaciones del método de la invención, no se usa nitrógeno como excipiente en el espacio libre superior del recipiente de plástico. Los presentes inventores han demostrado que el oxígeno en el espacio libre superior de los recipientes de plástico no tiene un impacto material en la calidad del producto.

15 El término “obtención de imágenes por resonancia magnética” en el presente documento adquiere su significado habitual en la técnica, es decir, una forma de obtención de imágenes médicas que mide la respuesta de los núcleos atómicos de los tejidos corporales a ondas de radio de alta frecuencia cuando se colocan en un campo magnético fuerte, y que produce imágenes de los órganos internos.

20 La expresión “cantidad eficaz para la obtención de imágenes” se refiere a una cantidad del agente activo gadolinio-DOTA suficiente para producir imágenes útiles mediante IRM tras la administración a un sujeto. Para pacientes adultos y pediátricos (2 años o más), la dosis recomendada del producto Dotarem® con el complejo gadolinio-DOTA es de 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg) de peso corporal, administrado mediante inyección intravenosa en bolo, de forma manual o mediante un inyector eléctrico, a un caudal de aproximadamente 2 ml/segundo para adultos y de 1 a 2 ml/segundo para pacientes pediátricos. Se puede encontrar más información en <http://www.guerbet-us.com/products/dotarem.html>.

25 Con el término “sujeto” se entiende un mamífero *in vivo*, preferentemente el cuerpo intacto de un mamífero *in vivo*, y más preferentemente un sujeto humano vivo.

30 Al igual que con otros agentes de obtención de imágenes *in vivo*, el agente de contraste está diseñado para tener un efecto farmacológico mínimo en el sujeto mamífero del que se van a obtener imágenes. Preferiblemente, el agente de contraste se puede administrar al cuerpo del mamífero de una manera mínimamente invasiva, es decir, sin un riesgo sustancial para la salud del sujeto si se lleva a cabo bajo la supervisión de un experto médico profesional. Esta administración mínimamente invasiva es preferiblemente la administración intravenosa en una vena periférica de dicho sujeto, sin la necesidad de anestesia local o general.

35 Esta descripción escrita usa ejemplos para describir la invención, que incluye el mejor modo, y también para permitir que cualquier persona experta en la técnica ponga en práctica la invención, incluyendo la fabricación y el uso de cualquier dispositivo o sistema y realizar cualquier método incorporado.

40 **Breve descripción de los ejemplos**

El ejemplo 1 describe la preparación y el almacenamiento de una solución de ácido gadotérico y las mediciones de la estabilidad a lo largo del tiempo y en diferentes condiciones de almacenamiento.

45 **Lista de abreviaturas utilizadas en los Ejemplos**

CG-DCT	cromatografía de gas - detector de conductividad térmica
50 ICH	Consejo Internacional de Armonización
ND	no detectado
JPP	jeringas precargadas de polímero
55 PP	polipropileno
HR	humedad relativa

60 Ejemplo 1: Estabilidad de la solución que comprende el complejo de gadolinio-DOTA en recipientes de plástico en diversas condiciones de almacenamiento

Se preparó una solución de ácido gadotérico adecuada para inyección (denominada Especialidad farmacéutica más adelante) en tres lotes de 400 L a escala comercial. Cada lote se llenó en frascos de vidrio, en JPP y en PP y se trataron en autoclave antes de su almacenamiento.

## ES 2 988 622 T3

Para cubrir las zonas climáticas I, II y IV, las muestras de Especialidades farmacéuticas se almacenaron un largo plazo de hasta 24 meses a 25 °C/40 % HR y 30 °C/75 % HR y en condiciones de almacenamiento acelerado de 40 °C/75 % HR y 40 °C/20 % HR hasta 6 meses. Además, se realizaron pruebas confirmatorias de fotoestabilidad según las directrices Q1B del ICH y se realizaron ciclos de temperatura de -20 °C a 60 °C.

Los datos de las JPP se detallan a continuación para demostrar tanto el Gd libre como el nivel de contenido de oxígeno. También se obtuvieron resultados satisfactorios por debajo del límite de detección para el Gd libre (límite de detección = no superior a [NSA] 3 µL/ml) para frascos de PP de hasta 24 meses a 25 °C/40 % HR y 30 °C/75 % HR y para bolsas de hasta 6 meses a 25 °C/40 % HR, 30 °C/75 % HR y 40 °C/20 % HR. Todos los resultados de la Especialidad farmacéutica cumplieron con las especificaciones para todos los recipientes mencionados anteriormente.

El contenido de oxígeno medido aumentó hasta un 20 % durante el almacenamiento a largo plazo a 25 °C/40 % HR y 30 °C/75 % HR. La misma tendencia se observa en las muestras almacenadas en condiciones de almacenamiento acelerado de 40 °C/75 % HR y 40 °C/20 % HR durante un máximo de 6 meses. No se demostró que el aumento del contenido de oxígeno afectara a la estabilidad de la Especialidad farmacéutica durante su vida útil. No se detectó Gd libre durante las pruebas de estabilidad. Véase la Tabla 1 a continuación para obtener un resumen de los distintos lotes de producto llenados en JPP almacenados y probados y un índice de los resultados para cada lote.

Tabla 1 Tablas de resultados del índice de estabilidad para jeringas de 20 ml con volúmenes de llenado de 10, 15 y 20 ml

Llenado 1 volumen (ml)	Número de lote	Condición de almacenamiento				Resultados presentados en
		° C	%HR	Posición	Luz	
10	1	25	40	Lateral	Oscuro	Tabla 2
	1	30	75	Lateral	Oscuro	Tabla 3
	1	40	20	Lateral	Oscuro	Tabla 4
	1	40	75	Lateral	Oscuro	Tabla 5
	1	25	Ambiente	Lateral	Luz	Tabla 6
15	2	25	40	Lateral	Oscuro	Tabla 7
	2	30	75	Lateral	Oscuro	Tabla 8
	2	40	20	Lateral	Oscuro	Tabla 9
	2	40	75	Lateral	Oscuro	Tabla 10
10	1	-20 a 60	Ambiente	Lateral	Oscuro	Tabla 11
20	3	25	40	Lateral	Oscuro	Tabla 12
	3	30	75	Lateral	Oscuro	Tabla 13
	3	40	20	Lateral	Oscuro	Tabla 14
	3	40	75	Lateral	Oscuro	Tabla 15

Tabla 2 Resultados de estabilidad en el lote 1 almacenado a 25 °C/40 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 10 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)						
		0	3	6	9	12	18	24
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	16,6, 17,5, 16,5	19,1, 18,8, 19,1	20,0, 20,2, 19,9	19,9, 20,0, 20,1	20,1, 20,1, 20,2	20,1 20,3 19,9	---
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND	ND	ND	---
--- No es necesario realizar pruebas, ya que los resultados a 30 °C/75 % HR cubren este punto de muestreo								

Tabla 3 Resultados de estabilidad en el lote 1 almacenado a 30 °C/75 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 10 ml)

ES 2 988 622 T3

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)						
		0	3	6	9	12	18	24
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	16,6, 17,5, 16,5	18,3, 18,0, 18,4	19,6, 19,8, 19,8	19,7, 19,6, 19,7	19,9, 20,3, 20,0	19,6, 19,7, 19,8	20,1, 20,2, 20,1
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 4 Resultados de estabilidad en el lote 1 almacenado a 40 °C/20 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 10 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)			
		0	1	3	6
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	16,6, 17,5, 16,5	16,7, 16,3, 17,5	18,7, 17,8, 18,2	19,0, 19,5, 19,4
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND

Tabla 5 Resultados de estabilidad en el lote 1 almacenado a 40 °C/75 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 10 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)	
		0	6
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	16,6, 17,5, 16,5	19,0, 19,0, 18,7
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND

Tabla 6 Resultados de estabilidad en el lote 1 almacenado a 25 °C/Ambiente/Lateral (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 10 ml) Estudio de fotoestabilidad

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (días)					Control oscuro
		0 <sup>1)</sup>	3 <sup>2)</sup>	7 <sup>3)</sup>	23 <sup>4)</sup>		
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	18,3, 18,0, 18,4	18,6, 19,4, 18,7	19,0, 18,9, 19,0	16,0, 15,6, 15,8	19,9, 19,2, 19,8	
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND	ND	

--- significa que la prueba no se ha realizado en el punto de muestreo especificado, ND: No detectado, IA: Inferior a, NIA: No inferior a, NSA: No superior a  
 1) Fotoestabilidad punto cero: SN1506.013, datos de un punto de muestreo de 3 meses  
 2) Lux: 0,358 millones de lux h, UVA 30,5 Wh/m<sup>2</sup>  
 3) Lux: 0,832 millones de lux/h, UVA 71 Wh/m<sup>2</sup>  
 4) Lux: 1,64 millones de lux/h, UVA 206,1 Wh/m<sup>2</sup>  
 5) Indicado según el método en el momento de la prueba

Tabla 7 Resultados de estabilidad en el lote 2 almacenado a 25 °C/40 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 15 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)						
		0	3	6	9	12	18	24
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	15,9, 15,6, 16,4	19,8, 19,0, 19,1	20,1, 20,1, 19,8	20,2, 20,3, 20,1	20,1, 20,2, 20,2	20,6, 20,2, 20,1	---
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND	ND	ND	---

--- No es necesario realizar pruebas, ya que los resultados a 30 °C/75 % HR cubren este punto de muestreo

## ES 2 988 622 T3

Tabla 8 Resultados de estabilidad en el lote 2 almacenado a 30 °C/75 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 15 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)						
		0	3	6	9	12	18	24
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	15,9, 15,6, 16,4	18,3, 18,1, 18,7	19,6, 19,8, 19,5	19,7, 19,6, 19,8	19,8, 19,9, 20,0	20,2, 20,2, 19,9	19,8 20,3 19,7
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 9 Resultados de estabilidad en el lote 2 almacenado a 40 °C/20 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 15 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)			
		0	1	3	6
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	15,9, 15,6, 16,4	16,8, 17,1, 17,7	18,8, 18,2, 18,2	19,5, 19,4, 19,6
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND

Tabla 10 Resultados de estabilidad en el lote 2 almacenado a 40 °C/75 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 15 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)		
		0	3	6
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	15,9, 15,6, 16,4	17,9, 17,8, 17,9	19,2, 19,4, 19,2
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND

Tabla 11 Resultados de estabilidad en el lote 1 almacenado a de -20 °C a 60 °C/Ambiente/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 10 ml). Estudio de ciclos de temperatura

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (días)	
		01)	12
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	18,3, 18,0, 18,4	17,1, 17,0, 17,3
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND

Tabla 12 Resultados de estabilidad en el lote 12907764 almacenado a 25 °C/40 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 20 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)						
		0	3	6	9	12	18	24
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	12,7, 12,8, 13,5	19,3, 19,3, 19,1	19,5, 19,6, 19,5	19,9, 20,0, 20,0	20,1, 20,3, 20,2	20,3, 20,1, 20,4	---
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND	ND	ND	---
--- No es necesario realizar pruebas, ya que los resultados a 30 °C/75 % HR cubren este punto de muestreo								

Tabla 13 Resultados de estabilidad en el lote 3 almacenado a 30 °C/75 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 20 ml)

ES 2 988 622 T3

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)						
		0	3	6	9	12	18	24
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	12,7, 12,8, 13,5	18,7, 18,5, 18,2	19,5, 19,6, 19,4	19,8, 19,7, 19,8	19,8, 20,1, 19,7	20,0, 19,9, 19,8	21,0, 21,0, 21,2
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 14 Resultados de estabilidad en el lote 3 almacenado a 40 °C/20 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de llenado de 20 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)			
		0	1	3	6
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	12,7, 12,8, 13,5	16,6, 17,1, 17,0	18,2, 18,1, 18,5	19,5, 19,8, 19,3
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND	ND	ND

Tabla 15 Resultados de estabilidad en el lote 3 almacenado a 40 °C/75 % HR/Lateral/Oscuro (jeringa de 20 ml, volumen de 20 ml)

Prueba	Criterios de aceptación	Punto de muestreo (meses)	
		0	6
Oxígeno en el espacio libre superior por CG-DCT	Valor indicado, %	12,7, 12,8, 13,5	19,4, 19,6, 19,5
Prueba de Gd libre por límite de color	No detectado	ND	ND

REIVINDICACIONES

1. Un método para proporcionar una solución que comprende un complejo de gadolinio-DOTA en donde dicho método comprende:
- 5
- (i) fabricar un lote comercial de dicha solución; y,  
(ii) dispensar dicha solución en recipientes de plástico;  
en donde dicha solución está en una forma adecuada para la administración intravenosa;  
en donde dicho recipiente de plástico es una jeringa;  
10 en donde dicho recipiente de plástico está hecho de olefina cíclica de calidad farmacéutica;  
en donde dicha jeringa comprende oxígeno en el espacio libre superior de la jeringa;  
y  
en donde dicho método comprende además la etapa (iii) de almacenar dicha solución dispensada  
en dichos recipientes de plástico durante más de 90 días y hasta 36 meses.
- 15
2. El método como se define en la reivindicación 1, en donde dicho complejo de gadolinio-DOTA es la sal de meglumina del complejo de gadolinio-DOTA.
3. El método como se define en la reivindicación 1, en donde dicha jeringa tiene un volumen de 10 ml, un  
20 volumen de 15 ml o un volumen de 20 ml.
4. El método como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho lote comercial es un lote de 400 L-1400 L.
- 25
5. Un recipiente de plástico que contiene una solución que comprende un complejo de gadolinio-DOTA, dicha solución fabricada como un lote comercial y dispensada en dicho recipiente de plástico, en donde dicha solución está en una forma adecuada para la administración intravenosa; en donde dicho recipiente de plástico es una jeringa;  
30 en donde dicho recipiente de plástico está hecho de olefina cíclica de calidad farmacéutica; y  
**caracterizado por que**  
dicha jeringa comprende oxígeno en el espacio libre superior de la jeringa.
6. Un recipiente de plástico como se define en la reivindicación 5, en donde dicho recipiente de plástico es una jeringa que tiene un volumen de 10 ml, un volumen de 15 ml o un volumen de 20 ml.
- 35
7. Un recipiente de plástico como se define en la reivindicación 5, en donde dicho complejo de gadolinio-DOTA comprendido en dicha solución es la sal de meglumina del complejo de gadolinio-DOTA.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

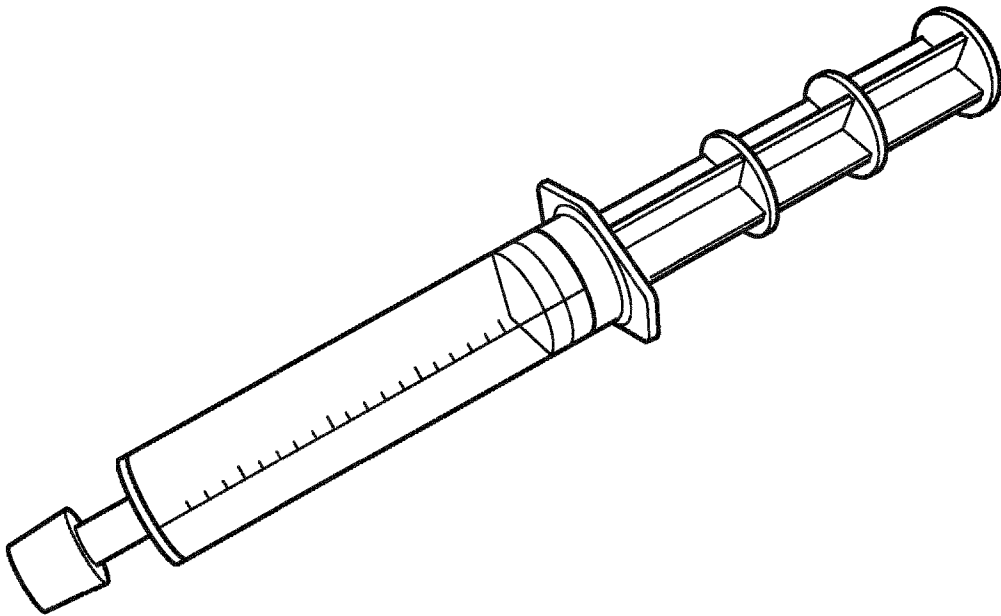


FIGURA 1



FIGURA 2

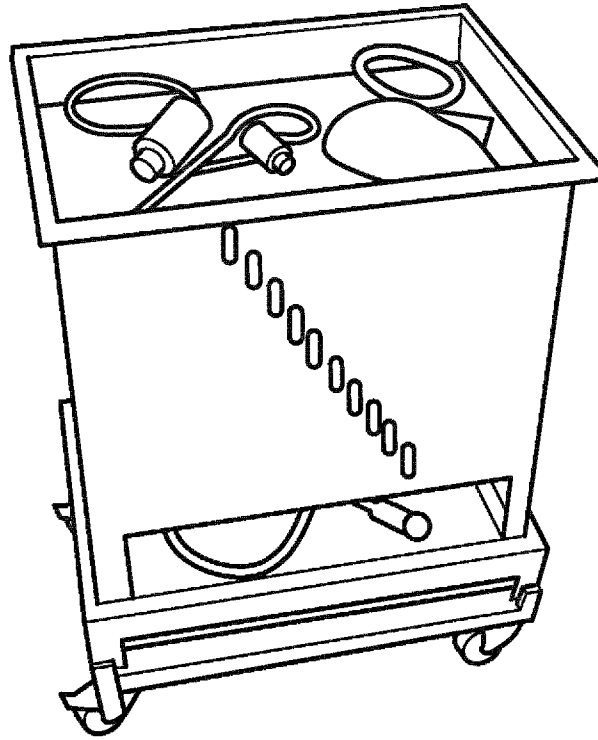


FIGURA 3a

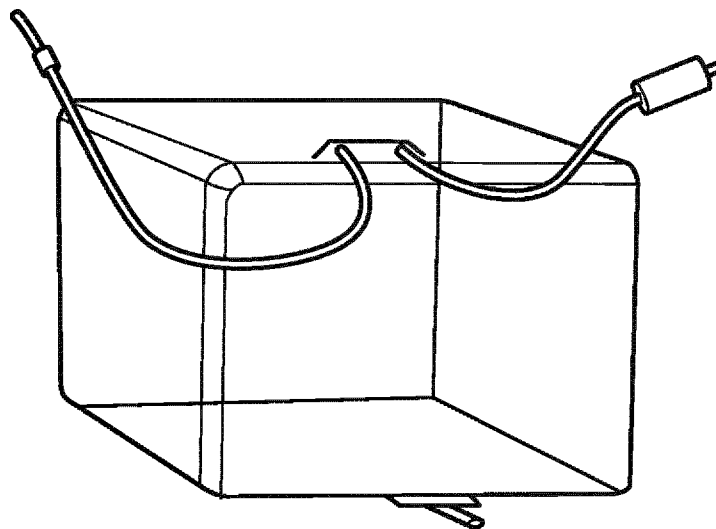


FIGURA 3b