



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 268**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/282** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06254598 .3**  
96 Fecha de presentación : **04.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1776947**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54 Título: **Formulación estable de oxaliplatino.**

30 Prioridad: **05.09.2005 IN KO0809/05**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2009**

73 Titular/es: **Dabur Pharma Limited**  
**3 Factory Road**  
**Adjacent to Safdarjung Hospital**  
**New Delhi 110 029, IN**

72 Inventor/es: **Upadhyay, Satish Chandra;**  
**Pananchukunnath, Manoj Kumar;**  
**Singh, Ajeet Kumar;**  
**Jain, Deepti;**  
**Parshotamdas, Deepak Judgelal;**  
**Mukharjee, Rama y**  
**Burman, Anand C.**

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

ES 2 311 268 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

Formulación estable de oxaliplatino.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estabilizada administrable por vía parenteral de oxaliplatino y a un procedimiento para la preparación de la misma.

10 **Antecedentes de la invención**

Los complejos de platino (II) han tenido una gran aceptación para el tratamiento de una variedad de tumores, en especial el cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer urotelial y cáncer de cabeza/cuello tanto en seres humanos como en animales. De estos análogos de platino, el oxaliplatino (documento US 4.169.846), también conocido como L-OHP, un complejo de platino de tercera generación que contiene el ligando portador diaminociclohexano, está aprobado para el tratamiento del carcinoma avanzado de colon o recto en combinación con infusión de 5-FU/LV.

Actualmente, las formulaciones comercializadas de oxaliplatino están disponibles en forma de un polvo liofilizado o congelado-secado, que hay que reconstituir justo antes de la administración usando un disolvente acuoso, preferiblemente agua para inyección, y administrar la solución así obtenida después de dilución con soluciones de dextrosa.

Sin embargo, la formulación de oxaliplatino liofilizada está asociada con varias desventajas tales como:

- 25 a) Manipulación doble: para administrar una preparación liofilizada, es necesaria la doble manipulación del fármaco. Primero debe reconstituirse la torta liofilizada y después administrarse;
- b) Tiempo de disolución de la torta: en algunos casos, la disolución completa del polvo puede requerir la agitación prolongada debido a problemas de solubilización;
- 30 c) Riesgo para la salud: la reconstitución no adecuada de un polvo liofilizado a veces da como resultado la formación de gotas arrastradas por el aire ("retorno del aire"), que en el caso de un potente agente antitumoral como los complejos de platino puede ser un riesgo para la salud para el personal que prepara la solución para la inyección;
- 35 d) Dosis inadecuada: Siempre hay un problema en la reconstitución de un polvo liofilizado en cuanto que se puede usar una cantidad inadecuada de diluyentes debido a un tamaño del vial diferente. Esto podría dar como resultado la administración de una dosis inadecuada a un paciente; y
- 40 e) Coste de fabricación: la fabricación de una formulación liofilizada es bastante costosa, puesto que no sólo requiere la inversión de capital para la instalación de un liofilizador, si no también su mantenimiento.

En general, la estabilidad de la solución reconstituida no es un problema principal, puesto que dichas soluciones deben ser administradas inmediatamente o en un tiempo prescrito, que en general no supera las 8 h. Sin embargo, el oxaliplatino es una excepción, puesto que después de las reconstituciones el oxaliplatino tiene tendencia a la inestabilidad, en particular en soluciones que contienen determinados agentes nucleófilos. Por ejemplo, algunas soluciones de reconstitución que contienen iones cloruro, tal como soluciones de cloruro sódico al 0,9%, conocidas también como soluciones salinas normales, que se usan con mucha frecuencia en hospitales, si se usan para dicha reconstitución del polvo liofilizado de oxaliplatino, tienen la consecuencia grave de la rápida descomposición del complejo metálico del oxaliplatino, formando un precipitado (complejo de dicloro-diaminociclohexano-platino). Como consecuencia de las limitaciones mencionadas, se han propuesto varias composiciones farmacéuticas acuosas listas para usar:

- 55 a) En el documento US 5.716.988, Ibrahim y col. describen una preparación de oxaliplatino farmacéuticamente estable para la administración parenteral que comprende una solución acuosa de oxaliplatino con una concentración de 1 a 5 mg/ml, y con un pH en el intervalo de 4,5 a 6. La memoria descriptiva establece que esta preparación no tiene ningún otro componente y, en principio, no debe contener más de aproximadamente 2% de impurezas. Sin embargo, posteriormente, los documentos US 6.306.902 y 6.476.068 describieron que las soluciones acuosas sencillas de oxaliplatino preparadas de acuerdo con las enseñanzas de esta patente particular no son suficientemente estables.
- 60 b) En el documento US 6.306.902, Anderson y col. describen una formulación de solución de oxaliplatino estable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de oxaliplatino, una cantidad estabilizante eficaz de un agente de tamponamiento y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el agente de tamponamiento es ácido oxálico o una sal de metal alcalino del mismo.
- 65 c) En el documento US 6.476.068, Lauria y col. describen una formulación de solución de oxaliplatino estable que comprende oxaliplatino y una cantidad estabilizante eficaz de ácido láctico y/o una sal farmacéuticamente aceptable de ácido láctico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 311 268 T3

- d) En el documento WO 01/15691, Ibrahim y col. describen soluciones farmacéuticamente estables de al menos 7 mg/ml de oxaliplatino que contienen una cantidad suficiente de un disolvente que tiene al menos un derivado hidroxilado seleccionado de 1,2-propanodiol, glicerol, maltitol, sacarosa e inositol. La memoria descriptiva establece que estos son los únicos agentes adecuados, y la elección limitada de derivados hidroxilados para usar se hizo después de un gran número de experimentos y después de considerar varias opciones.
- e) En el documento US 03/0109515, Lauria y col. describen una formulación de solución de oxaliplatino estable que comprende oxaliplatino y una cantidad estabilizante eficaz de ácido malónico y/o una sal farmacéuticamente aceptable de ácido malónico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- f) En el documento EP 1466599, Schridde y col. describen un concentrado para infusión que contiene oxaliplatino y un carbohidrato fisiológicamente compatible como potenciador de la solubilidad.
- La memoria descriptiva establece que con concentraciones mayores de carbohidratos, la formación de los productos de degradación o de reacción del oxaliplatino producidos por la presencia de aniones hidróxido se reduce notablemente o se elimina. Además, puesto que estas soluciones que contienen carbohidratos son adecuadas para solubilizar el oxaliplatino, la concentración de carbohidratos, preferiblemente glucosa, debe ser al menos 50 mg/ml.
- g) En el documento EP 1466600, Schridde y col. describen una solución de oxaliplatino que preferiblemente contiene además ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido etanosulfónico o ácido paratoluenosulfónico.
- h) En el documento US 05/0090544, Whittaker y col. describen una formulación líquida farmacéutica de oxaliplatino para administración parenteral que comprende oxaliplatino, agua y un aditivo seleccionado del grupo que consiste en ácido tartárico, una sal de ácido tartárico, un derivado farmacéuticamente aceptable de ácido tartárico y mezclas de los mismos.

A partir de las descripciones anteriores, será evidente que la mayoría, si no todos los procedimientos para estabilizar las soluciones de oxaliplatino implican el uso de agentes de tamponamiento para ajustar el pH de la formulación y mantener la formulación dentro de un intervalo de pH deseado. Como se ha mencionado antes, se han propuesto varios ácidos dicarboxílicos tales como ácido oxálico, ácido láctico, ácido malónico, ácido tartárico, varios ácidos monocarboxílicos tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido etanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico y sus sales farmacéuticamente aceptables como agentes de tamponamiento y estabilización del oxaliplatino. Sin embargo, la mayoría de estas sustancias auxiliares tienen varias desventajas que limitan su uso en productos farmacéuticos. Por ejemplo, el uso de ácido oxálico o su sal, que debido al principio de Le Chatelier reduce la formación de ion oxalato generado por hidrólisis del oxaliplatino en solución acuosa, tiene una notable nefrotoxicidad. Además, en la terapia intravenosa, concentraciones más altas de oxaliplatino o ion oxalato presentan el riesgo de efectos secundarios locales y sistémicos, tales como dolor local, agregación de trombocitos, trombosis, piedras en el riñón, etc., haciendo que en general no sea deseable la adición de iones oxalato en inyección, una razón plausible de por qué el ácido oxálico o para este asunto el ácido malónico usados como aditivos en los documentos US 6.306.902 y US 03/0109515 no están aprobados por la USFDA para incluir en una composición parenteral.

Además, para seleccionar una sustancia auxiliar adecuada para lograr la estabilización, no hay ninguna norma general ni puede extraerse una conclusión de las enseñanzas de las memorias descriptivas mencionadas antes. Por ejemplo, el documento US 6.306.902 describe que, excepto el ácido oxálico, el uso de otros agentes de tamponamiento como acetato, citrato, fosfato, glicina o tampón tris no estabiliza la solución acuosa de oxaliplatino. El documento US 6.476.068 también apoya y sugiere que los tampones de acetato y citrato no son adecuados para las soluciones de oxaliplatino. Sin embargo, la enseñanza del documento EP 1.466.600 es exactamente la opuesta, y establece que se podrían usar los ácidos fosfórico, sulfúrico u otros ácidos para preparar una solución estable de oxaliplatino.

Otro procedimiento usado para estabilizar la solución de oxaliplatino es por la potenciación de la solubilidad del oxaliplatino como se describe en el documento WO 01/15691, por adición de 1,2-propanodiol, glicerina, maltitol, sacarosa o inositol o como se describe en el documento EP 1.466.599 por adición de un carbohidrato fisiológicamente compatible en concentraciones de al menos 50 mg/ml.

Sin embargo, todos estos aditivos tienen grandes desventajas cuando se usan en las concentraciones especificadas para preparar soluciones medicinales inyectables. Todos estos carbohidratos son las fuentes de energía más fácilmente disponibles, lo cual puede conducir a desequilibrar el metabolismo, en especial debido a la diabetes mellitus producida por la edad ampliamente extendida en la terapia del oxaliplatino. Además, el inositol y la glucosa son azúcares intracelulares fisiológicamente importantes y sus sales son componente esenciales de la cascada de transducción de señales. El inositol también se administra por vía oral e intravenosa en terapia experimental como promotor de la maduración en bebés prematuros. Además, también tiene potenciales efectos secundarios neurológicos no deseados.

Además, se puede mencionar que otros derivados hidroxilados descritos en el documento WO 01/15691 no pertenecen a las sustancias auxiliares estándar con efectos secundarios conocidos que se usan para preparar las soluciones parenterales. Estos compuestos se usan normalmente sólo en preparaciones farmacéuticas como sustancias auxiliares para uso externo u oral y no están recomendadas por las autoridades sanitarias mundiales para uso parenteral.

Además, se puede mencionar que las autoridades sanitarias de todo el mundo están muy preocupadas por el nivel de productos de degradación e impurezas presentes en un fármaco o un producto medicinal. Como consecuencia, las normas reguladoras de aprobación ahora son muy estrictas respecto al nivel de impurezas presentes en un fármaco o un producto medicinal. En vista de esto, es bastante intrigante cómo una solución de oxaliplatino que contiene muy a menudo cantidades de aditivos en un porcentaje más grande como se sugiere en las enseñanzas anteriores puede cumplir con las especificaciones de la farmacopea, incluso aunque estas soluciones puedan ser estables.

A partir de lo anterior, será evidente que no hay un procedimiento o sistema universal para estabilizar una solución de oxaliplatino que sea sencillo, conveniente, económico y no dependa de particularidades de parámetros críticos tales como pH, cantidad y naturaleza de los aditivos, requisitos especiales de ácido monocarboxílico o ácido dicarboxílico, o naturaleza de disolventes hidroxilados, etc.

Por lo tanto existe necesidad de una composición farmacéutica de oxaliplatino que sea universal, sencilla, conveniente, y que no dependa de particularidades de parámetros críticos como pH, naturaleza y cantidad de aditivos, requisitos especiales de ácido monocarboxílico o ácido dicarboxílico, o naturaleza de disolventes hidroxilados, etc.

La presente invención es una etapa en esta dirección y supera la mayoría, si no todas las limitaciones de los procedimientos de la técnica anterior al proporcionar un procedimiento nuevo y sencillo para estabilizar soluciones de oxaliplatino.

### **Objetivos de la invención**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de oxaliplatino que sea estable en el almacenamiento durante un periodo de tiempo farmacéuticamente aceptable.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de oxaliplatino que sea estable y sufra menos degradación.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de oxaliplatino que pueda estabilizarse por el uso de una cantidad catalítica de un aditivo adecuado.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de oxaliplatino que pueda estabilizarse mediante el uso de una cantidad catalítica de un aditivo adecuado, que no esté asociada con nefrotoxicidad, así como con otros efectos secundarios sistémicos locales.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de oxaliplatino que pueda estabilizarse mediante el uso de una cantidad catalítica de un aditivo adecuado, que no conduzca a ningún desequilibrio del metabolismo, en especial a diabetes mellitus.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una composición farmacéutica estable de oxaliplatino, que sea sencilla, conveniente y económica.

Un objetivo más de la presente invención es proporcionar un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad de cáncer en un ser humano o un animal, que comprenda administrar dichas composiciones farmacéuticas estables de oxaliplatino al ser humano o animal que necesite dicho tratamiento.

### **Resumen de la invención**

Por lo tanto, de acuerdo con el aspecto principal de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica estable en el almacenamiento que comprende una solución de oxaliplatino en agua y una cantidad catalítica de un carbohidrato.

### **Descripción detallada de la invención**

En su esfuerzo por encontrar un procedimiento adecuado para estabilizar una solución acuosa de oxaliplatino lista para usar, los autores de la presente invención, para su sorpresa, han encontrado que se puede suministrar dicha solución no sólo para que tenga una vida en almacenamiento notablemente larga, si no también para que presente una caída insignificante de la potencia así como una calidad significativamente superior en términos de niveles mínimos y aceptables de productos de degradación e impurezas formados durante el almacenamiento de la solución.

Se ha encontrado que dicha solución acuosa de oxaliplatino lista para usar que tiene una vida en almacenamiento larga con una caída insignificante de su potencia y calidad significativamente superior en términos de niveles mínimos y aceptables de productos de degradación e impurezas formados durante el almacenamiento de la solución, se podía obtener por adición de una cantidad catalítica de un aditivo a la solución.

Además, se ha encontrado que dicha solución acuosa de oxaliplatino lista para usar que tiene una vida en almacenamiento larga con una caída insignificante de su potencia y calidad significativamente superior en términos de niveles

## ES 2 311 268 T3

mínimos y aceptables de productos de degradación e impurezas formados durante el almacenamiento de la solución, se podía obtener por adición de una cantidad catalítica de un carbohidrato a la solución.

Los carbohidratos que se pueden usar para estabilizar la composición se seleccionarían de los usados habitualmente en las preparaciones farmacéuticas tales como glucosa, lactosa, dextrosa, sacarosa, etc.

Se ha encontrado que los carbohidratos, cuando se usan en una cantidad en el intervalo de 0,0010% a 0,05% de la solución de oxaliplatino, imparten a la solución la estabilidad en el almacenamiento deseada. Sin embargo, se ha encontrado que la estabilidad óptima con caída insignificante de la potencia y calidad significativamente superior en términos de niveles mínimos y aceptables de productos de degradación e impurezas formados durante el almacenamiento, se puede lograr cuando los carbohidratos se usan en una cantidad en el intervalo de 0,0010% a 0,02% en p/v de la solución de oxaliplatino, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 0,0010% a 0,005% en p/v de la solución de oxaliplatino.

Además, se ha encontrado que el uso de la concentración mencionada del carbohidrato en la composición no sólo conserva la potencia o análisis original/inicial del fármaco, es decir el oxaliplatino, durante el almacenamiento térmico, si no que también se ha encontrado que conduce a una formación mínima de sustancias relacionadas o productos de degradación, así como otras impurezas, y que además cumple con los requisitos de la farmacopea.

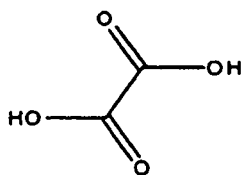
En particular, se ha encontrado que una solución acuosa de oxaliplatino lista para usar, que contiene una cantidad catalítica de uno cualquiera de los carbohidratos mencionados en una concentración de 0,0010% a 0,02% en p/v es superior a las soluciones en las que se ha usado una "cantidad no catalítica" del mismo carbohidrato, en especial en una concentración >0,05%, y en particular, en una concentración de 5% a 50% como enseñan Schridde y col. en el documento EP 1466599.

Además, se ha encontrado que una solución acuosa de oxaliplatino lista para usar que contiene una cantidad catalítica de un carbohidrato presenta una vida en anaquel farmacéuticamente aceptable a una temperatura de hasta 40°C durante 3 meses con 75% de HR, en la que hay una pérdida mínima o no hay pérdida de potencia/análisis comparado con la solución en la que se han usado cantidades mayores de algunos carbohidratos, como enseñan Schridde y col. en el documento EP 1466599.

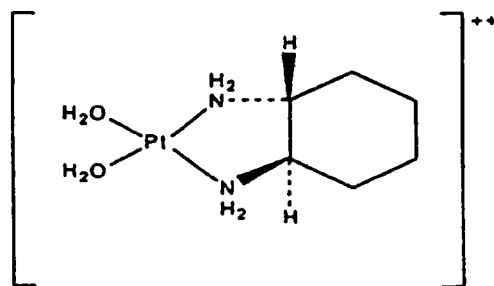
Se debe mencionar que una solución de oxaliplatino en agua en almacenamiento da siempre como resultado la formación de determinados productos de degradación así como impurezas, ambos conocidos, caracterizados y descritos en los foros de farmacopea, así como otros que no se han caracterizado o son desconocidos.

Los productos de degradación/impurezas de oxaliplatino conocidos que se encuentran en la monografía de la farmacopea europea son los siguientes:

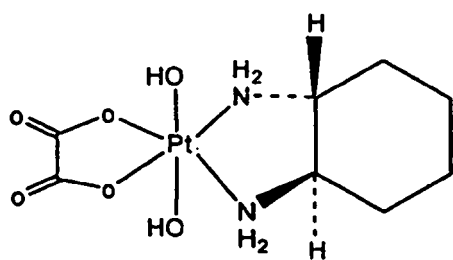
- 1) Ácido oxálico denominado impureza "A"
- 2) (SP-4-2)-diacua[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina- $\kappa$ N, $\kappa$ N']platino (diacua-diamino-ciclohexano-platino) denominado impureza "B"
- 3) (OC-6-33)-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina- $\kappa$ N, $\kappa$ N'] [etanodioato(2-)- $\kappa$ O<sup>1</sup>, - $\kappa$ O<sup>2</sup>]dihidroxiplatino denominado impureza "C"
- 4) (SP-4-2)-diacua[(1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina- $\kappa$ N, $\kappa$ N'] [etanodioato(2-)- $\kappa$ O<sup>1</sup>, - $\kappa$ O<sup>2</sup>]platino (enantiómero S,S del oxaliplatino) denominado impureza "D"
- 5) (SP-4-2)-di- $\mu$ -oxobis[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina- $\kappa$ N, $\kappa$ N']diplatino (dímero de diacua-diamino-ciclohexano-platino) denominado impureza "E"; cuyas estructuras químicas se dan a continuación:



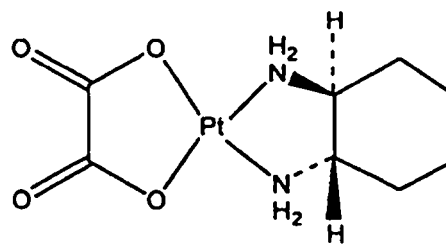
Impureza "A"



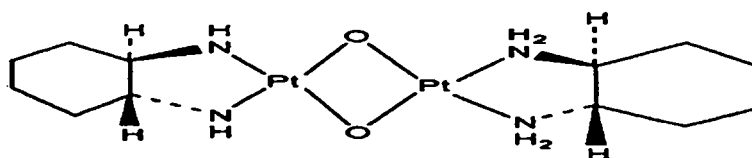
Impureza "B"



Impureza "C"



Impureza "D"



Impureza "E"

Se ha encontrado que cuando se usa una cantidad catalítica de un carbohidrato, el nivel total de impurezas disminuye comparado con cuando se usa una concentración mayor de 5% a 50% de un carbohidrato.

Además, la formulación permanece estable durante un periodo de tiempo largo a una temperatura de hasta 40°C durante 3 meses con 75% de HR, comparado con las enseñanzas de la técnica anterior, documento EP 1466599, que recomienda un almacenamiento en frío a 2-8°C para la estabilidad a largo plazo de concentrados de soluciones de oxaliplatino (Por favor, véase la Tabla 6 del documento EP 1466599).

Además, el documento EP 1466599 enseña que la reducción del pH de la solución por adición de ácidos o tampones estabiliza más la solución. Sin embargo, la adición de ácido junto con la cantidad más alta de glucosa no reduce significativamente la descomposición de la sustancia activa en el concentrado de solución de oxaliplatino. (Por favor, véase la tabla 7 del documento EP 1466599).

Finalmente, pero no menos importante, se ha encontrado que una solución acuosa de oxaliplatino lista para usar que contiene una cantidad catalítica de carbohidrato de la presente invención, presenta una pérdida de potencia insignificante comparado con dichas soluciones acuosas en las que no se añade aditivo, como se enseña en el documento US 5.716.988.

Las ventajas y la superioridad de la formulación en solución acuosa lista para usar que contiene una cantidad catalítica de un carbohidrato como la presente invención frente a la solución acuosa de oxaliplatino lista para usar que no contiene carbohidrato o sin ácido o con grandes cantidades de carbohidratos, se entenderán mejor a partir de la comparación dada en la Tabla I.

**Tabla I: Estudios de estabilidad de una solución acuosa de oxaliplatino lista para usar que contiene una cantidad catalítica de un carbohidrato como en la presente invención, comparado con las que no contienen carbohidrato o contienen una concentración más alta de un carbohidrato y/o un ácido**

Sr. N°	Aditivo		Condiciones de almacenamiento con 75% de HR de soluciones de oxaliplatino	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)				Desconocidas totales	Impurezas totales
	Naturaleza del aditivo	Concentración (%)			A	B	C	Desconocida más alta		
1	Ninguno (como enseña el documento US 5.716.988)	—	Inicial	102,1	0,280	0,300	0,004	0,174	0,176	0,760
			1 M/40°C	100,9	0,447	0,054	0,009	0,041	0,056	0,566
			2 M/40°C	99,2	0,220	0,015	ND	0,101	0,133	0,368
2	Carbohidrato Lactosa (como enseña el documento EP 1.466.599)	5	Inicial	105,3	0,175	0,032	0,362	0,059	0,247	0,815
			1 M/40°C	101,3	0,190	0,030	0,833	0,261	0,607	1,660
			2 M/40°C	101,8	0,198	0,024	1,023	0,514	0,934	2,179
3	Carbohidrato (Lactosa) + ácido (ácido tartárico) (como enseña el documento EP 1.466.599)	5	Inicial	96,9	0,393	0,023	0,258	0,099	0,494	1,168
			1 M/40°C	96,6	0,389	0,029	0,311	0,127	0,703	1,432
			2 M/40°C	96,9	0,403	0,032	0,325	0,186	0,734	1,494
		0,0010	3 M/40°C	92,2	0,419	0,024	0,329	0,255	0,891	1,663
			Inicial	97,6	0,200	0,250	0,019	0,159	0,250	0,719
			1 M/40°C	95,9	0,233	0,240	0,006	0,126	0,245	0,731
		0,0020	2 M/40°C	97,2	0,310	0,270	0,003	0,142	0,236	0,819
			3 M/40°C	98,6	0,290	0,220	0,003	0,019	0,055	0,568
			Inicial	97,7	0,168	0,250	0,005	0,151	0,267	0,712
			1 M/40°C	96,6	0,234	0,210	0,006	0,139	0,243	0,709
			2 M/40°C	97,9	0,260	0,260	0,004	0,133	0,224	0,748
			3 M/40°C	98,6	0,340	0,310	0,002	0,028	0,051	0,703

(continuación)

Sr. Nº	Aditivo		Condiciones de almacenamiento con 75% de HR de soluciones de oxaliplatino	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)					Impurezas totales
	Naturaleza del aditivo	Concentración (%)			A	B	C	Descosnicida más alta	Descosnicidas totales	
4	Carbhidrato-(Lactosa) en cantidad catalítica (como para la presente invención)	0,0025	Inicial	99,6	0,164	0,260	0,005	0,104	0,192	0,657
			1 M/40°C	98,5	0,226	0,220	0,004	0,125	0,212	0,666
			2 M/40°C	99,5	0,250	0,270	0,003	0,140	0,254	0,777
		0,0050	3 M/40°C	100,5	0,270	0,230	0,003	0,123	0,129	0,632
			Inicial	97,3	0,165	0,280	0,013	0,137	0,235	0,738
			1 M/40°C	96,8	0,244	0,210	0,004	0,135	0,218	0,692
		0,010	2 M/40°C	98,2	0,260	0,270	0,004	0,126	0,230	0,764
			3 M/40°C	99,4	0,320	0,230	0,005	0,134	0,149	0,704
			Inicial	99,9	0,184	0,290	0,016	0,125	0,220	0,756
		0,020	1 M/40°C	98,0	0,245	0,230	0,004	0,134	0,183	0,637
			2 M/40°C	99,6	0,250	0,290	0,004	0,143	0,259	0,803
			3 M/40°C	100,6	0,310	0,180	0,006	0,149	0,170	0,666
0,03	Inicial	98,8	0,160	0,250	0,013	0,118	0,210	0,633		
	1 M/40°C	98,6	0,220	0,240	0,006	0,099	0,194	0,600		
	2 M/40°C	99,8	0,230	0,280	0,006	0,122	0,229	0,745		
0,05	3 M/40°C	100,8	0,300	0,210	0,008	0,166	0,181	0,699		
	Inicial	108,1	0,16	0,29	ND	0,01	0,02	0,52		
	1 M/40°C	109,4	0,22	0,19	ND	0,02	0,05	0,56		
0,05	2 M/40°C	106,7	0,26	0,21	0,01	0,05	0,08	0,68		
	3 M/40°C	107,9	0,25	0,18	0,01	0,07	0,12	0,67		
	Inicial	107,1	0,14	0,29	ND	0,01	0,03	0,48		
0,05	1 M/40°C	106,7	0,18	0,21	0,04	0,09	0,14	0,62		
	2 M/40°C	105,4	0,20	0,21	0,01	0,05	0,07	0,56		
	3 M/40°C	105,8	0,20	0,17	0,01	0,06	0,11	0,56		

(continuación)

Sr. N°	Aditivo		Condiciones de almacenamiento con 75% de HR de soluciones de oxalipiatino	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)						
	Naturaleza del aditivo	Concentración (%)			A	B	C	Desconocida más alta	Desconocidas totales	Impurezas totales	
5	Carbhidrato-(Dextrosa) en cantidad catalítica (como para la presente invención)	0,0010	Inicial	100,2	0,250	0,320	0,002	0,097	0,098	0,670	
			1 M/40°C	99,7	0,260	0,003	ND	ND	ND	0,670	
			2 M/40°C	100,4	0,320	0,00	ND	ND	ND	0,520	
				0,0020	98,6	0,200	ND	0,020	0,020	0,050	0,520
					101,2	0,180	0,310	0,001	0,120	0,121	0,612
					101,1	0,270	0,220	0,002	ND	ND	0,492
					101,7	0,31	0,230	0,00	ND	ND	ND
					101,8	0,200	0,190	ND	0,020	0,040	0,510
				0,0025	100,0	0,210	0,310	0,002	0,099	0,114	0,636
					99,1	0,260	0,210	0,003	0,022	0,029	0,502
					99,8	0,300	0,200	0,000	ND	ND	ND
					98,9	0,210	0,180	ND	0,090	0,090	0,560
				0,0050	101,4	0,150	0,330	0,002	0,079	0,080	0,562
					101,1	0,270	0,220	0,003	0,012	0,019	0,512
					101,2	0,28	0,21	0,000	ND	ND	ND
					102,2	0,200	0,220	ND	0,020	0,050	0,530
				0,010	101,4	0,170	0,300	0,003	0,074	0,075	0,548
					100,9	0,270	0,220	0,002	0,005	0,005	0,497
			101,5	0,290	0,210	0,010	ND	ND	ND		
			101,7	0,200	0,170	ND	0,030	0,080	0,520		
		0,020	100,9	0,170	0,310	0,003	0,090	0,091	0,574		
			100,5	0,340	0,220	0,004	0,013	0,019	0,583		
			100,6	0,280	0,230	0,010	ND	ND	ND		
			101,0	0,200	0,190	0,010	0,030	0,100	0,570		



(continuación)

Sr. N°	Aditivo		Condiciones de almacenamiento con 75% de HR de soluciones de oxaliplatino	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)				Impurezas totales
	Naturaleza del aditivo	Concentración (%)			A	B	C	Desconocida más alta	
		0,020	Inicial 1 M/40°C 2 M/40°C 3 M/40°C	102,0 100,5 101,7 100,7	0,200 0,260 0,270 0,190	0,350 0,240 0,280 0,190	0,002 0,002 0,000 ND	0,065 0,009 ND 0,020	0,617 0,511 ND 0,500

\* ND: No Determinado

Además, también se estudió el efecto en el análisis y el nivel de impurezas cuando se usa un carbohidrato con una concentración más alta que 0,02% en p/v de la solución de oxaliplatino, que indicaba que cuando el carbohidrato, en especial la lactosa, se usa con una concentración en el intervalo de 0,05%-5% en p/v de la solución, se encuentra que da una disminución gradual del análisis así como un aumento gradual del nivel de los productos de degradación. Esto se resume en la Tabla II.

**Tabla II: Comparación de la estabilidad en soluciones acuosas de oxaliplatino listas para usar que contienen diferentes cantidades de carbohidrato ("cantidad catalítica" como para la presente invención frente a "cantidad no catalítica" como para la técnica anterior)**

Aditivos auxiliares seleccionados	Concentración de carbohidrato (%)	Condiciones de almacenamiento con 75% de HR de soluciones de oxaliplatino	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)					Desconocidas totales	Impurezas totales
				A	B	C	Desconocida más alta	Desconocidas totales		
Lactosa	0,0010	Inicial	97,6	0,200	0,250	0,019	0,159	0,250	0,719	
		1 M/40°C	95,9	0,233	0,240	0,006	0,126	0,245	0,731	
		2 M/40°C	97,2	0,310	0,270	0,003	0,142	0,236	0,819	
Lactosa	0,0020	3 M/40°C	98,6	0,290	0,220	0,003	0,019	0,055	0,568	
		Inicial	97,7	0,168	0,250	0,005	0,151	0,267	0,712	
		1 M/40°C	96,6	0,234	0,210	0,006	0,139	0,243	0,709	
Lactosa	0,0025	2 M/40°C	97,9	0,260	0,260	0,004	0,133	0,224	0,748	
		3 M/40°C	98,6	0,340	0,310	0,002	0,028	0,051	0,703	
		Inicial	99,6	0,164	0,260	0,005	0,104	0,192	0,657	
Lactosa	0,0050	1 M/40°C	98,5	0,226	0,220	0,004	0,125	0,212	0,666	
		2 M/40°C	99,5	0,250	0,270	0,003	0,140	0,254	0,777	
		3 M/40°C	100,5	0,270	0,230	0,003	0,123	0,129	0,632	
Lactosa	0,010	Inicial	97,3	0,165	0,280	0,013	0,137	0,235	0,738	
		1 M/40°C	96,8	0,244	0,210	0,004	0,135	0,218	0,692	
		2 M/40°C	98,2	0,260	0,270	0,004	0,126	0,230	0,764	
Lactosa	0,020	3 M/40°C	99,4	0,320	0,230	0,005	0,134	0,149	0,704	
		Inicial	99,9	0,184	0,290	0,016	0,125	0,220	0,756	
		1 M/40°C	98,0	0,245	0,230	0,004	0,134	0,183	0,637	
Lactosa	0,020	2 M/40°C	99,6	0,250	0,290	0,004	0,143	0,259	0,803	
		3 M/40°C	100,6	0,310	0,180	0,006	0,149	0,170	0,666	
		Inicial	98,8	0,160	0,250	0,013	0,118	0,210	0,633	
Lactosa	0,020	1 M/40°C	98,6	0,220	0,240	0,006	0,099	0,194	0,600	
		2 M/40°C	99,8	0,230	0,280	0,006	0,122	0,229	0,745	
		3 M/40°C	100,8	0,300	0,210	0,008	0,166	0,181	0,699	

(continuación)

Aditivos auxiliares seleccionados	Concentración de carbohidrato (%)	Condiciones de almacenamiento con 75% de HR de soluciones de oxaliplatino	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)					Impurezas totales
				A	B	C	Desconocida más alta	Desconocidas totales	
Lactosa	0,03	Inicial	108,1	0,16	0,29	ND	0,01	0,02	0,52
		1 M/40°C	109,4	0,22	0,19	ND	0,02	0,05	0,56
		2 M/40°C	106,7	0,26	0,21	0,01	0,05	0,08	0,68
Lactosa	0,045	3 M/40°C	107,9	0,25	0,18	0,01	0,07	0,12	0,67
		Inicial	99,36	0,15	0,34	ND	0,08	0,12	0,63
		1 M/40°C	96,7	0,23	0,14	0,01	0,13	0,20	0,60
Lactosa	0,05	2 M/40°C	98,94	0,24	0,13	0,01	0,12	0,20	0,60
		3 M/40°C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		Inicial	107,1	0,14	0,29	ND	0,01	0,03	0,48
Lactosa	0,05	1 M/40°C	106,7	0,18	0,21	0,04	0,09	0,14	0,62
		2 M/40°C	105,4	0,20	0,21	0,01	0,05	0,07	0,56
		3 M/40°C	105,8	0,20	0,17	0,01	0,06	0,11	0,56
Lactosa	0,2	Inicial	107,2	0,15	0,31	ND	0,01	0,02	0,52
		1 M/40°C	106,2	0,18	0,18	0,01	0,03	0,06	0,49
		2 M/40°C	106,1	0,20	0,18	0,03	0,12	0,15	0,61
Lactosa	0,3	3 M/40°C	106,1	0,22	0,16	0,04	0,17	0,24	0,70
		Inicial	108,3	0,140	0,300	ND	0,010	0,020	0,490
		1 M/40°C	108,8	0,200	0,230	0,020	0,050	0,090	0,610
Lactosa	0,5	2 M/40°C	107,5	0,190	0,170	0,040	0,140	0,170	0,610
		3 M/40°C	107,4	0,23	0,15	0,50	0,27	0,35	0,82
		Inicial	107,2	0,140	0,290	ND	0,010	0,030	0,480
Lactosa	0,5	1 M/40°C	106,7	0,180	0,210	0,040	0,090	0,140	0,620
		2 M/40°C	104,1	0,210	0,170	0,080	0,230	0,270	0,760
		3 M/40°C	105,4	0,23	0,13	0,080	0,42	0,52	0,98

(continuación)

Aditivos auxiliares seleccionados	Concentración de carbohidrato (%)	Condiciones de almacenamiento con 75% de HR de soluciones de oxalipiatino	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)				Desconocidas más alta	Desconocidas totales	Impurezas totales
				A	B	C				
Lactosa	2,0	Inicial	104,6	0,140	0,280	0,010	0,030	0,070	0,510	
		1 M/40°C	104,2	0,180	0,170	0,120	0,130	0,200	0,680	
		2 M/40°C	102,8	0,200	0,150	0,220	0,450	0,550	1,120	
		3 M/40°C	103,1	0,22	0,11	0,24	0,66	0,81	1,38	
Lactosa	3,0	Inicial	108,4	0,140	0,260	0,010	0,030	0,080	0,500	
		1 M/40°C	108,4	0,020	0,210	0,160	0,050	0,090	0,730	
		2 M/40°C	107,5	0,210	0,150	0,280	0,480	0,560	1,200	
		3 M/40°C	107	0,23	0,15	0,29	0,75	0,93	1,60	
Lactosa	4,5	Inicial	100,7	0,14	0,22	0,01	0,09	0,13	0,50	
		1 M/40°C	99,38	0,24	0,14	0,15	0,09	0,28	0,81	
		2 M/40°C	99,22	0,21	0,15	0,22	0,29	0,54	1,12	
		3 M/40°C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Lactosa	5	Inicial	105,1	0,175	0,032	0,362	0,059	0,247	0,815	
		1 M/40°C	101,2	0,190	0,030	0,833	0,261	0,607	1,660	
		2 M/40°C	101,8	0,198	0,024	1,023	0,514	0,934	2,179	
		3 M/40°C	100,8	0,215	0,031	1,11	0,792	1,326	2,682	

\* ND: No Determinado

## ES 2 311 268 T3

La presente invención se detalla a continuación.

Como se ha mencionado en lo que antecede, la presente invención se dirige a una solución acuosa de oxaliplatino lista para usar y estable en el almacenamiento, en la que la estabilización se logra por la adición de una cantidad catalítica de un aditivo, en particular una cantidad catalítica de un carbohidrato y a un procedimiento para preparar dichas soluciones acuosas estables listas para usar.

Otra vez, como se ha discutido en lo que antecede, la minimización de los productos de degradación, así como la estabilidad potenciada se podría lograr por el uso de una cantidad catalítica de un carbohidrato.

Los carbohidratos que se pueden usar son aquellos que no sólo se usan habitualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas sino que también están aceptados por las autoridades reguladoras y sanitarias.

Los carbohidratos adecuados incluyen lactosa, glucosa, sacarosa y dextrosa, etc., de los cuales la lactosa es el carbohidrato más preferido.

Normalmente, el carbohidrato se puede usar en una concentración en el intervalo de 0,0010% a 0,020% en p/v de solución de oxaliplatino, preferiblemente de 0,0025% en p/v de solución de oxaliplatino.

Dicha composición farmacéutica, que se pretende usar para infusión IV normalmente es una solución estéril contenida en un vial adecuado, que, no hace falta decir, se prepara en condiciones asépticas.

Los viales de vidrio típicos que se pueden usar para contener la formulación de solución acuosa de oxaliplatino lista para usar y estable son viales de vidrio normales que no son vidrios de tipo pretratados/calidad especial, aunque también se podrían usar dichos viales de vidrio para contener la composición farmacéutica de oxaliplatino.

Los viales hechos de vidrio de tipo I USP, normalmente llamado “vidrio de clase I hidrolítico normal” o vidrio de borosilicato son corning® Pyrex® 7740 y Wheaton 180, 200 y 400.

Otra vez, normalmente, los viales de vidrio pueden estar cerrados con tapones normales así como especiales, siendo adecuados los primeros.

En una realización específica, una composición estable contendría solución de oxaliplatino de 5 mg/ml en agua y una cantidad catalítica de carbohidrato en viales de vidrio normalmente cerrados con tapones de elastómero y con cierres “flip-off” de aluminio.

Un procedimiento típico para preparar la formulación de solución acuosa de oxaliplatino lista para usar comprende disolver una cantidad conocida de oxaliplatino en agua a la que se añade una cantidad pesada de carbohidrato. La cantidad de carbohidrato añadida está en el intervalo de 0,0010% a 0,05% en p/v con respecto a la solución. La solución resultante se filtra a través de una membrana de filtro de calidad adecuada en condiciones asépticas, se carga en viales y se tapa y cierra con cierres flip-off de aluminio.

Los siguientes ejemplos describen la invención con más detalle en relación a la preparación inyectable de acuerdo con la invención, su fabricación y comparación de su estabilidad.

Estos se ofrecen sólo con propósitos ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna forma.

### Parte experimental

#### 1) Preparación de solución acuosa de oxaliplatino

A agua doblemente destilada contenida en un recipiente de vidrio se añade una cantidad de oxaliplatino necesaria para obtener una concentración de 5 mg/ml y se agita a 30-35°C (mantenido usando un dispositivo de control de temperatura adecuado) hasta que se ha disuelto todo el fármaco.

Por separado, se prepararon soluciones madre de concentraciones de los respectivos carbohidratos, es decir, lactosa, dextrosa y sacarosa, en agua doblemente destilada en matraces volumétricos. Se añadieron cantidades suficientes de estas soluciones madre a las soluciones de oxaliplatino, de modo que la concentración final del respectivo carbohidrato en la solución fuera 0,001%, 0,002%, 0,0025%, 0,005%, 0,01% y 0,02% en p/v de solución de oxaliplatino. Además, se añadió agua doblemente destilada para llevar las soluciones a su volumen final. Las soluciones resultantes se filtraron a través de membrana de filtro de calidad adecuada.

#### 2) Envasado

Se distribuyeron volúmenes de 10 ml de la solución en viales de vidrio incoloro de tipo I. Los viales se taparon inmediatamente con tapones de caucho y se cerraron con cierres superiores flip-off de aluminio.

## ES 2 311 268 T3

### 3) *Ensayo de estabilidad*

5 La solución en los viales almacenados en configuración invertida se sometió a condiciones aceleradas de 40°C/75% de humedad relativa durante hasta 3 meses. Los datos de estabilidad obtenidos usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se usaron para determinar la potencia y el perfil de impurezas. Además, el contenido de carbohidrato de los respectivos carbohidratos en esas soluciones se determinó usando la cromatografía de iones "Dionex" en el punto de tiempo inicial y después de una duración de 3 meses en condiciones aceleradas. El aspecto de las formulaciones se valoró en los puntos de tiempo inicial, 1 mes, 2 meses y 3 meses.

10 Por conveniencia, la Tabla I se resume otra vez en los siguientes ejemplos (1, 2 y 3) en lo sucesivo.

15 Esto está de acuerdo con los descubrimientos de la presente invención de que cuando la concentración de carbohidrato aumenta, el nivel de impurezas aumenta. A concentraciones mayores de carbohidrato, el nivel de impurezas alcanzado en una duración de un mes iguala o supera el nivel obtenido con la cantidad catalítica de carbohidrato de la presente invención incluso después de tres meses.

#### Ejemplo 1

20 *Datos comparativos de soluciones de oxaliplatino que contienen diferentes concentraciones de lactosa*

25 Se preparó una solución acuosa de oxaliplatino de 5 mg/ml usando agua doblemente destilada contenida en un recipiente de vidrio y se añadió la cantidad requerida de lactosa seguida de agitación a 30-35°C hasta que se produjo la disolución completa del fármaco. Se añadió la solución madre de carbohidrato, es decir lactosa, a la solución anterior para alcanzar las concentraciones finales. Los resultados de estabilidad de dichas soluciones se resumen en la Tabla III.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

**Tabla III: Datos de estabilidad de soluciones acuosas de oxaliplatino listas para usar que contienen cantidades catalíticas de lactosa**

Aditivos auxiliares seleccionados	Concentración de carbohidrato (%)	Condiciones	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)					Impurezas totales
				A	B	C	Desconocida más alta	Desconocidas totales	
Lactosa	0,0010	Inicial	97,6	0,200	0,250	0,019	0,159	0,250	0,719
		1 M/40°C	95,9	0,233	0,240	0,006	0,126	0,245	0,731
		2 M/40°C	97,2	0,310	0,270	0,003	0,142	0,236	0,819
Lactosa	0,0020	3 M/40°C	98,6	0,290	0,220	0,003	0,019	0,055	0,568
		Inicial	97,7	0,168	0,250	0,005	0,151	0,267	0,712
		1 M/40°C	96,6	0,234	0,210	0,006	0,139	0,243	0,709
Lactosa	0,0025	2 M/40°C	97,9	0,260	0,260	0,004	0,133	0,224	0,748
		3 M/40°C	98,6	0,340	0,310	0,002	0,028	0,051	0,703
		Inicial	99,6	0,164	0,260	0,005	0,104	0,192	0,657
Lactosa	0,0050	1 M/40°C	98,5	0,226	0,220	0,004	0,125	0,212	0,666
		2 M/40°C	99,5	0,250	0,270	0,003	0,140	0,254	0,777
		3 M/40°C	100,5	0,270	0,230	0,003	0,123	0,129	0,632
Lactosa	0,010	Inicial	97,3	0,165	0,280	0,013	0,137	0,235	0,738
		1 M/40°C	96,8	0,244	0,210	0,004	0,135	0,218	0,692
		2 M/40°C	98,2	0,260	0,270	0,004	0,126	0,230	0,764
Lactosa	0,020	3 M/40°C	99,4	0,320	0,230	0,005	0,134	0,149	0,704
		Inicial	99,9	0,184	0,290	0,016	0,125	0,220	0,756
		1 M/40°C	98,0	0,245	0,230	0,004	0,134	0,183	0,637
Lactosa	0,020	2 M/40°C	99,6	0,250	0,290	0,004	0,143	0,259	0,803
		3 M/40°C	100,6	0,310	0,180	0,006	0,149	0,170	0,666
		Inicial	98,8	0,160	0,250	0,013	0,118	0,210	0,633
Lactosa	0,020	1 M/40°C	98,6	0,220	0,240	0,006	0,099	0,194	0,600
		2 M/40°C	99,8	0,230	0,280	0,006	0,122	0,229	0,745
		3 M/40°C	100,8	0,300	0,210	0,008	0,166	0,181	0,699

Ejemplo 2

Datos comparativos de soluciones de oxaliplatino que contienen diferentes concentraciones de dextrosa

5 Se preparó una solución acuosa de oxaliplatino de 5 mg/ml usando agua doblemente destilada contenida en un recipiente de vidrio y se añadió la cantidad requerida de dextrosa seguido de agitación a 30-35°C hasta que se produjo la disolución completa del fármaco. Se añadió la solución madre de carbohidrato, es decir dextrosa, a la solución anterior para alcanzar las concentraciones finales. Los resultados de estabilidad de dichas soluciones se resumen en la Tabla IV.

10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
**Tabla IV: Datos de estabilidad de soluciones acuosas de oxaliplatino listas para usar que contienen cantidades catalíticas de dextrosa**

Aditivos auxiliares seleccionados	Concentración de carbohidrato (%)	Condiciones	Análisis (%)	Impurezas (% p/p)					Impurezas totales
				A	B	C	Desconocida más alta	Desconocidas totales	
Dextrosa	0,0010	Inicial	100,2	0,250	0,320	0,002	0,087	0,098	0,670
		1 M/40°C	99,7	0,260	0,003	ND	ND	ND	0,473
		2 M/40°C	100,4	0,320	0,00	NE	NE	NE	NE
Dextrosa	0,0020	3 M/40°C	98,6	0,200	ND	ND	0,020	0,050	0,520
		Inicial	101,2	0,180	0,001	0,120	0,121	0,121	0,612
		1 M/40°C	101,1	0,270	0,002	ND	ND	ND	0,492
Dextrosa	0,0025	2 M/40°C	101,7	0,31	0,230	0,00	NE	NE	NE
		3 M/40°C	101,8	0,200	0,190	ND	0,020	0,040	0,510
		Inicial	100,0	0,210	0,002	0,099	0,114	0,099	0,636
Dextrosa	0,0050	1 M/40°C	99,1	0,260	0,210	0,003	0,022	0,029	0,502
		2 M/40°C	99,8	0,300	0,000	NE	NE	NE	NE
		3 M/40°C	98,9	0,210	0,180	ND	0,090	0,090	0,560
Dextrosa	0,0050	Inicial	101,4	0,150	0,330	0,002	0,079	0,080	0,562
		1 M/40°C	101,1	0,270	0,220	0,003	0,012	0,019	0,512
		2 M/40°C	101,2	0,28	0,21	0,000	NE	NE	NE
Dextrosa	0,010	3 M/40°C	102,2	0,200	0,220	ND	0,020	0,050	0,530
		Inicial	101,4	0,170	0,300	0,003	0,074	0,075	0,548
		1 M/40°C	100,9	0,270	0,220	0,002	0,005	0,005	0,497
Dextrosa	0,020	2 M/40°C	101,5	0,290	0,210	0,010	NE	NE	NE
		3 M/40°C	101,7	0,200	0,170	ND	0,030	0,080	0,520
		Inicial	100,9	0,170	0,310	0,003	0,090	0,091	0,574
Dextrosa	0,020	1 M/40°C	100,5	0,340	0,220	0,004	0,013	0,019	0,583
		2 M/40°C	100,6	0,280	0,230	0,010	NE	NE	NE
		3 M/40°C	101,0	0,200	0,190	0,010	0,030	0,100	0,570

Ejemplo 3

Datos comparativos de soluciones de oxaliplatino que contienen diferentes concentraciones de sacarosa

5 Se preparó una solución acuosa de oxaliplatino de 5 mg/ml usando agua doblemente destilada contenida en un recipiente de vidrio y se añadió la cantidad requerida de sacarosa seguido de agitación a 30-35°C hasta que se produjo la disolución completa del fármaco. Se añadió la solución madre de carbohidrato, es decir sacarosa, a la solución anterior para alcanzar las concentraciones finales. Los resultados de estabilidad de dichas soluciones se resumen en la Tabla V.

10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
**Tabla V: Datos de estabilidad de soluciones acuosa de oxaliplatino listas para usar que contiene cantidades catalíticas de sacarosa**

Aditivos auxiliares seleccionados	Concentración de carbohidrato (%)	Condiciones	Análisis (%)	Impurezas (% p/pw)				Impurezas totales
				A	B	C	Desconocida más alta	
Sacarosa	0,0010	Inicial	99,8	0,190	0,330	0,002	0,067	0,569
		1 M/40°C	99,2	0,260	0,002	0,017	0,509	
		2 M/40°C	100,1	0,280	0,000	NE	NE	
Sacarosa	0,0020	3 M/40°C	99,2	0,200	0,210	ND	0,030	0,520
		Inicial	101,3	0,150	0,330	0,002	0,061	0,543
		1 M/40°C	100,8	0,50	0,220	0,002	0,029	0,501
Sacarosa	0,0025	2 M/40°C	101,8	0,260	0,250	0,000	NE	NE
		3 M/40°C	101,8	0,180	0,210	ND	0,040	0,510
		Inicial	100,8	0,210	0,310	0,002	0,114	0,636
Sacarosa	0,0050	1 M/40°C	99,1	0,260	0,210	0,003	0,029	0,502
		2 M/40°C	99,8	0,300	0,200	0,000	NE	NE
		3 M/40°C	98,9	0,210	0,180	ND	0,090	0,560
Sacarosa	0,0050	Inicial	99,0	0,150	0,340	0,002	0,060	0,552
		1 M/40°C	99,2	0,280	0,240	0,001	0,008	0,529
		2 M/40°C	99,5	0,270	0,280	0,000	NE	NE
Sacarosa	0,010	3 M/40°C	99,8	0,210	0,200	ND	0,020	0,530
		Inicial	100,5	0,210	0,330	0,002	0,055	0,597
		1 M/40°C	99,7	0,280	0,280	0,002	0,011	0,533
Sacarosa	0,020	2 M/40°C	100,8	0,250	0,270	0,000	NE	NE
		3 M/40°C	100,3	0,190	0,170	ND	0,030	0,470
		Inicial	102,0	0,200	0,350	0,002	0,065	0,617
Sacarosa	0,020	1 M/40°C	100,5	0,260	0,240	0,002	0,009	0,511
		2 M/40°C	101,7	0,270	0,280	0,000	NE	NE
		3 M/40°C	100,7	0,190	0,190	ND	0,040	0,500

## ES 2 311 268 T3

Las soluciones transparentes así obtenidas, se pueden hacer para consumo humano o animal por procedimientos convencionales, para el tratamiento de una enfermedad cancerosa de un ser humano o un animal, por administración de dichas composiciones farmacéuticas de oxaliplatino estables.

5

### Referencias citadas en la memoria descriptiva

Esta lista de las referencias citadas por el solicitante es sólo para fines de comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto la mayor atención durante la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones. La EPO rechaza toda responsabilidad al respecto.

10

### Documentos de patentes citados en la memoria descriptiva

15

- US 4169846 A [0002]

- US 5716988 A [0003] [0025]

- US 6306902 B [0003] [0003] [0004] [0005]

20

- US 6476068 B [0003] [0003] [0005]

- WO 0115691 A, Ibrahim [0003] [0006] [0007]

25

- US 030109515 B, Lauria [0003] [0004]

- EP 1466599 A, Schridde [0003] [0006] [0019] [0019] [0023] [0023] [0024] [0024]

- EP 1466600 A, Schridde [0003] [0005]

30

- US 050090544 B, Whittaker [0003]

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 311 268 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica estable en el almacenamiento que comprende una solución de oxaliplatino en agua y un carbohidrato, en la que la cantidad de carbohidrato está en el intervalo de 0,0010% a 0,05% en p/v de la solución de oxaliplatino en agua.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de carbohidrato está en el intervalo de 0,0010% a 0,02% en p/v de la solución de oxaliplatino en agua.
- 10 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de carbohidrato está en el intervalo de 0,0010% a 0,005% en p/v de la solución de oxaliplatino en agua.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el carbohidrato se selecciona de lactosa, dextrosa, sacarosa y glucosa.
- 15 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el carbohidrato es lactosa.
6. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 20 (a) disolver una cantidad conocida de oxaliplatino en agua;
- (b) añadir una cantidad de carbohidrato en el intervalo de 0,0010% a 0,05% en p/v con respecto a la solución de la etapa (a);
- 25 (c) agitar la mezcla de la etapa (b) para conseguir una solución transparente;
- (d) filtrar la solución de la etapa (c) a través de una membrana de filtro en condiciones asépticas; y
- 30 (e) introducir la solución resultante de la etapa (d) en viales de vidrio cerrados con tapones de elastómero y cierres flip-off de aluminio.
7. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agua usada en la etapa (a) es agua para inyección.
- 35 8. Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el carbohidrato usado en la etapa (b) se selecciona de lactosa, dextrosa, sacarosa y glucosa.
- 40 9. Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 y 8, en el que el carbohidrato es lactosa.

45

50

55

60

65