

(11) Número de Publicação: PT 88015 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 5)

A61K031/71 A A61K047/12 B

A61K047/10 B A61K047/22 B

A61K047/04 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1988.07.15

(30) Prioridade: 1987.07.16 US 074189

(43) Data de publicação do pedido:
1989.06.30

(45) Data e BPI da concessão:
08/94 1994.08.19

(73) Titular(es):

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
345 PARK AVENUE NEW YORK, N. Y. 10154 US

(72) Inventor(es):

JOSEPH BALLARD BOGARDUS US
MURRAY ARTHUR KAPLAN US
ROBERT KEVIN PERRONE US

(74) Mandatário(s):

ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES NÃO AQUOSAS DE CLORIDRATO DE DOXORUBICINA

(57) Resumo:

[Fig.]

1 - P. 2. - 4088.015 4.

BRISTOL-MYERS COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES
NÃO AQUOSAS DE CLORIDRATO DE DOXORUBICINA"

1. Campo da invenção

A presente invenção diz respeito a soluções não aquosas concentradas e estáveis de cloridrato de doxorubicina que se podem diluir com água estéril ou com outros diluentes apropriados para administração por via parentérica.

2. Antecedentes da invenção

A doxorubicina é um antibiótico antineoplásico isolado do caldo de fermentação do Streptomyces peucetius var. caesius. Este composto pode sintetizar-se também por via química a partir da daunorubicina.

A forma de apresentação liofilizada da doxorubicina comercializada por Adria Laboratories sob o nome de Adriamycin^R é fornecida sob a forma de cloridrato em ampolas de 10, 20 e 50 mg, em associação com 50, 100 e 250 mg de lactose respectivamente. Estas ampolas reconstituem-se com cloreto de sódio injectável a 0,9% da USP ou com água estéril para injectáveis também da USP, até se obter uma concentração final de 2 mg/ml de doxorubicina sob a forma de cloridrato.

Seria desejável existir uma forma de dosagem de cloridrato de doxorubina em solução que não fosse necessário reconstituir antes da administração. A reconstituição incorrecta de um produto liofilizado dá muitas vezes origem à formação de gotículas transportadas pelo ar ("blow-black") que no caso de um agente anti-tumoral potente, tal como o cloridrato de doxorubicina, pode prejudicar a saúde dos técnicos que preparam a solução injectável. Também a preparação actual da forma liofilizada de cloridrato de doxorubicina é muito dispendiosa pensando-se que uma forma de dosagem em solução terá um custo mais baixo.

Apesar das vantagens que apresenta uma forma de dosagem de cloridrato de doxorubicina em solução, este composto não se preparou até à data sob tal forma galénica devido à sua instabilidade em sistemas aquosos e à sua baixa solubilidade e/ou instabilidade em sistemas não aquosos comuns. O laboratório preparador de Adriamycin[®] indica que a solução liofilizada reconstituída só é estável durante 24 horas à temperatura ambiente e durante 48 horas quando conservada no frigorífico (4^o C).

Um estudo realizado por Hoffman et al. e relatado na "Am. J. Hosp. Pharm.", 36, 1979 p. 1536-1538, refere que as soluções reconstituídas de cloridrato de doxorubicina, são estáveis (perda de potência $\leq 10\%$) até 6 meses quando conservadas no frigorífico à temperatura de 4^o C. Ketchum et al. em "Am. J. Intrav. Ther. Clin. Nutri.", 8; 1981, p. 15-18, afirmam que uma solução de cloridrato de doxorubicina reconstituída em solução com cloreto de sódio a 0,9% permanece estável à temperatura ambiente ou à temperatura de 5^o C durante sete dias. Apesar destas indicações que con-



sideram que o cloridrato de doxorubicina, pode ser suficientemente estável até 6 meses à temperatura de 4°C, está-se perante uma situação indesejável para uma apresentação comercial sob a forma de uma solução.

Janssen et al. em "Int. J. Pharmaceutics", 23; 1985, p.1-11, afirmam que o cloridrato de doxorubicina parece exibir a sua estabilidade máxima a um pH 4 (Tris ou tampões de fosfato utilizando ácido clorídrico para ajustar o pH). Poochikian et al. em "Am. J. Hosp. Pharm." 38; 1981 p.483-486, observam que a estabilidade do cloridrato de doxorubicina depende do pH e que a estabilidade óptima é conseguida quando o dissolvente utilizado na reconstituição é uma solução de dextrose injectável a 5% da USP com um pH-4,5.

O pedido de patente de invenção inglesa Nº. 2178311A descreve soluções de cloridrato de doxorubicina em dissolventes não aquosos ou em misturas destes dissolventes com água. Entre os dissolventes mencionados podemos referir o propileno-glicol embora este não seja indicado como sendo um dos dissolventes preferidos. Não se descreve, contudo, a utilização de agentes anti-oxidantes, bis-sulfito de formaldeído e sódio, terc-butil-hidroquinona ou α -tocoferol, os quais observamos que concorrem inesperadamente para o aumento da estabilidade a temperaturas elevadas.

Um dos objectivos da presente invenção é fornecer uma forma de dosagem de cloridrato de doxorubicina em solução não aquosa estável (perda de potência $\leq 10\%$) pelo menos durante 18 meses à temperatura ambiente e pelo menos durante 4 meses à temperatura de 37°C, contendo pelo menos 5 mg de cloridrato de doxorubicina por ml de solução e que se pode diluir com água ou com outros veí-

culos aquosos para administrar por via parentérica.

Resumo da invenção

A presente invenção diz respeito a uma solução estéril e estável de cloridrato de doxorubicina acondicionada em um contenedor fechado apropriado para permitir uma diluição com água estéril ou com outros veículos aquosos para administrar por via parentérica, contendo essa solução cloridrato de doxorubicina, cerca de 0,1 a 2 mg/ml de um agente antioxidante escolhido entre α -tocoferol, o bissulfito de formaldeído e sódio ou o terc-butil-hidroquinona e uma quantidade de ácido cítrico necessária para preparar uma solução com um pH compreendido entre cerca de 3 e 5 em um dissolvente constituído por cerca de 90 a 100% (v/v) de propileno-glicol, 1,2-dihidroxi-butano ou 1,3-dihidroxi-propano e cerca de 0 a 10% (v/v) de água.

Descrição detalhada

A presente invenção diz respeito a soluções não aquosas concentradas e estáveis de cloridrato de doxorubicina apropriadas para administrar por via parentérica depois de diluídas com água estéril ou com outros veículos aquosos apropriados. Conforme o dissolvente utilizado, utilizam-se nestas soluções concentrações compreendidas entre cerca de 5 e 20 mg/ml de cloridrato de doxorubicina. Quando se utiliza como veículo propilenoglicol, 1,2-dihidroxi-butano ou 1,3-dihidroxi-propano não diluídos, as concentrações administradas estão especialmente compreendidas entre 5 a 10 mg/ml; e quando se

utiliza 5 a 10% de água (v/v) misturada com os dissolventes citados antes as concentrações estão compreendidas entre cerca de 5 e 20 mg/ml.

Salvo indicação em contrário, a expressão "não aquosa", utilizada na presente invenção, diz respeito a uma solução que contém até cerca de 10% (v/v) de água.

A temperatura ambiente o cloridrato de doxorubicina tem uma solubilidade inferior a 5 mg/ml em propileno-glicol, 1,2-dihidroxi-butano e 1,3-dihidroxiopropano. Contudo, decorrido um curto período de tempo (0,5 a 1 hora) com aquecimento (60° a 80° C) e agitação enérgica, pode conseguir-se uma solubilidade até cerca de 10 mg/ml sem perda de potência. O cloridrato de doxorubicina permanece em solução quando armazenado a uma temperatura compreendida entre 4° e -20° C e a distribuição nas soluções de cloridrato de doxorubicina cristalino não afecta a cristalização. Pode aumentar-se a solubilidade do cloridrato de doxorubicina até cerca de 20 mg/ml nos dissolventes citados antes por adição de 5 a 10% de água (v/v).

A solubilidade do cloridrato de doxorubicina em outros dissolventes tais como polietileno-glicóis, etanol, álcool benzílico, dimetilisossorbida, lactato de etilo, Solketol, Cremophors ou Pluronic é inferior a 5 mg/ml com aquecimento e assim estes dissolventes não satisfazem a exigência mínima de 5 mg/ml para a preparação de uma solução de cloridrato de doxorubicina. Outros dissolventes ensaiados tais como glicerol, a 2-pirrolidinona e a 1-metil-2-pirrolidinona deram origem a soluções com concentrações de 5 mg/ml ou superiores mas instáveis sob o ponto de vista químico.

Um elemento crítico destas soluções é o pH, sendo necessário que este esteja compreendido entre cerca de 3 e 5 para que a estabilidade se mantenha durante um longo período. O pH determina-se em soluções diluídas a 1 mg/ml com água ou com água a 70%/acetoneitrilo a 30% (v/v). Embora para se conseguir estes limites de pH se possa utilizar um certo número de ácidos, observou-se que a estabilidade óptima se consegue com ácido cítrico desde que o ácido actue como agente quelante metálico permitindo também o controlo do pH. Utiliza-se uma quantidade de ácido cítrico que permita atingir um pH da solução compreendido entre cerca de 3 e 5, de preferência entre 3 e 4,5. Na generalidade, uma concentração de ácido cítrico próxima de 0,2 mg/ml permite atingir este controlo do pH.

Para se conseguir uma estabilidade óptima das soluções, especialmente a temperaturas elevadas, que se podem verificar em determinada altura da vida do produto, por exemplo, durante o transporte, é necessário utilizar também um anti-oxidante para cada caso particular. Ensaiou-se um grande número de antioxidantes incluindo o α -tocoferol, a terc-butil-hidroquinona (TBHQ), o bissulfito de formaldeído e sódio, o hidroxí-anisol butilado (BHA), o hidroxí-tolueno butilado (BHT), o bissulfito de sódio e o galhato de propilo. Somente o α -tocoferol, a terc-butil-hidroquinona e o bissulfito de formaldeído e sódio permitiram a estabilidade desejada a temperaturas elevadas bem como à temperatura ambiente (25° C) ou a outras inferiores. Normalmente utiliza-se uma quantidade de α -tocoferol, terc-butil-hidroquinona ou bissulfito de formaldeído

e sódio compreendida entre cerca de 0,1 e 2 mg/ml. A concentração de antioxidante preferida é a compreendida entre 0,5 e 2 mg/ml sendo a mais preferida a de 2 mg/ml.

Nos ensaios realizados pelos requerentes a utilização de tampões tais como tampões de citrato e de acetato apresenta um efeito nocivo na estabilidade destas soluções e a presença de tensoactivos como, por exemplo, o Tween-80 não melhora a estabilidade.

Apesar dos relatórios sobre as perdas de potência das soluções de cloridrato de doxorubicina via degradação fotolítica e adsorção ensaiados nas paredes do recipiente, não se observou nas nossas soluções qualquer perda significativa de potência devida a adsorção pelo recipiente ou sensibilidade à luz. Como recipiente é conveniente utilizar ampolas de vidro.

Observou-se também que a eliminação do ar do dissolvente que constitui o meio ambiente, por exemplo, mediante aquecimento até à temperatura de 100⁰ C e/ou por acção do vácuo antes da preparação da fórmula e expurgação com azoto e eliminação do ar das ampolas cheias com a solução antes do fecho das mesmas, contribui para uma estabilidade óptima pelo que se adoptam estas acções. A purga de azoto é um dos aspectos preferidos da preparação das soluções de acordo com a presente invenção.

Como exemplo de uma solução não aquosa estável de cloridrato de doxorubicina misturou-se em uma ampola de tipo I 20 mg/ml de cloridrato de doxorubicina, 0,2 mg/ml de ácido cítrico anidro, 2,0 mg/ml de TBHQ e um meio dissolvente que consiste em uma mistura,

na qual se eliminou o ar, constituída por propilenoglicol e água (90:10 v/v); purgou-se a ampola com azoto e depois fechou-se com uma tampa apropriada revestida com teflon. Outro exemplo preferido consiste em misturar em uma ampola de tipo I 5 mg/ml de cloridrato de doxorubicina, 0,2 mg/ml de ácido cítrico, 1 mg/ml de TBHQ e propilenoglicol não diluído ao qual se eliminou o ar. Purgou-se a ampola com azoto e depois selou-se com uma tampa apropriada revestida com teflon. Como alternativa, pode utilizar-se bissulfito de formaldeído e sódio ou α -tocoferol como anti-oxidante e/ou como dissolvente o 1,2-dihidroxi-butano ou o 1,3-dihidroxi-propano dos quais se eliminou o ar ou uma mistura, da qual se eliminou o ar, de 1,2-dihidroxi-butano/água ou 1,3-dihidroxi-propano/água.

Os ensaios a temperaturas elevadas indicam que as soluções não aquosas de cloridrato de doxorubicina, de acordo com a presente invenção, exibem um prazo de validade aceitável (perda de potência $\leq 10\%$) de pelo menos 18 meses à temperatura ambiente e de pelo menos 4 meses à temperatura de 37⁰ C.

As soluções de acordo com a presente invenção podem diluir-se com água estéril ou com outros veículos convencionais aquosos estéreis como, por exemplo, uma solução de cloreto de sódio até a uma concentração de 2 mg/ml ou inferior e utilizam-se depois no tratamento do cancro utilizando-se a técnica actual de administração da forma de dosagem liofilizada reconstituída.

R e i v i n d i c a ç õ e s

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de soluções não aquosas estáveis e estéreis de cloridrato de doxorubicina em um recipiente fechado, caracterizado pelo facto de se misturar cerca de 5 a 10 mg/ml de cloridrato de doxorubicina, cerca de 0,1 a 2 mg/ml de um agente antioxidante escolhido entre α -tocoferol, bissulfito-formaldeído de sódio ou butil t.-hidroquinona e uma quantidade de ácido cítrico necessária para preparar uma solução com um pH compreendido entre cerca de 3 e 5 no seio de um dissolvente constituído por cerca de 90 a 100 % (v/v) de propilenoglicol, 1,2-dihidroxiбутано ou 1,3-dihidroxiпропано e cerca de 0 a 10 % (v/v) de água.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar um meio dissolvente do qual se

eliminou o ar e de se submeter a solução a uma purga com azoto antes de se fechar o recipiente.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente o propilenoglicol não diluído.

4.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente o 1,3-dihidroxipropano não diluído.

5.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente o 1,2-dihidroxibutano não diluído.

6.- Processo de acordo com as reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente uma mistura de propilenoglicol/água (90:10 v/v).

7.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente uma mistura de propilenoglicol/água (95:5 v/v).

8.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente uma

mistura de 1,2-dihidroxi-butano/água (90-95 : 5-10 v/v).

9.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente uma mistura de 1,3-dihidroxi-propano/água (90-95:5-10 v/v).

10.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de soluções não aquosas estáveis e estéreis de cloridrato de doxorubicina em um recipiente fechado, caracterizado pelo facto de se misturar cerca de 5 a 20 mg/ml de cloridrato de doxorubicina, cerca de 0,1 a 2 mg/ml de um agente anti-oxidante escolhido entre α -tocoferol, bissulfito-formaldeído de sódio ou butil t.-hidroquinona e uma quantidade de ácido cítrico necessária para preparar uma solução com um pH compreendido entre cerca de 3 e 5 no seio de um dissolvente constituído por cerca de 90 a 95 % (v/v) de propilenoglicol, 1,2-dihidroxi-butano ou 1,3-dihidroxi-propano e cerca de 5 a 10 % (v/v) de água.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de se utilizar um meio dissolvente do qual se eliminou o ar e de se submeter a solução a uma purga com azoto antes de se fechar o recipiente.

12.- Processo de acordo com as reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente uma

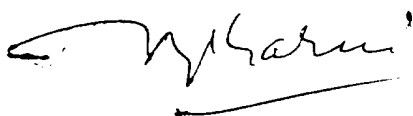
mistura de propilenoglicol/água (90:10 v/v).

13.- Processo de acordo com as reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente uma mistura de propilenoglicol/água (95:5 v/v).

14.- Processo de acordo com as reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente uma mistura de 1,2-dihidroxibutano/água (90-95:5-10 v/v).

15.- Processo de acordo com as reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo facto de se utilizar como meio dissolvente uma mistura de 1,3-dihidroxipropano/água (90-95:5-10 v/v).

Lisboa, 15 de Julho de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

"Processo para a preparação de soluções não aquosas de cloridrato de doxorubicina"

Descreve-se um processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de soluções não aquosas estáveis de cloridrato de doxorubicina, que consiste em misturar o princípio activo com ácido cítrico e um agente anti-oxidante escolhido entre bissulfito-formaldeído de sódio, butil t.-hidroquinona ou

α -tocoferol (vitamina E) em um meio dissolvente constituído por propilenoglicol, 1,2-dihidroxi butano ou 1,3-dihidroxipropano ou misturas destes dissolventes não aquosos com água. Estas soluções exibem um prazo de validade superior a 18 meses à temperatura ambiente e podem diluir-se com água ou outros veículos apropriados para administração por via parentérica.

Estas composições utilizam-se no tratamento do cancro.

Lisboa, 15 de Julho de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

