

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 609 106**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2011 PCT/US2011/022958**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011 WO11094565**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2011 E 11737745 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **12.02.2020 EP 2528602**

(54) Título: **Formulaciones de bendamustina**

(30) Prioridad:

28.01.2010 US 299100 P

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

10.11.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

PALEPU, NAGESH R. y
BUXTON, PHILIP CHRISTOPHER

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

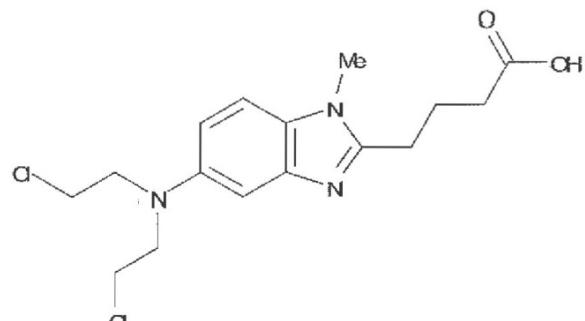
DESCRIPCIÓN

5 Formulaciones de bendamustina

Antecedentes de la invención

La base libre de la bendamustina se representa por la siguiente fórmula estructural (I)

10



15

20

25 La bendamustina se usa en el tratamiento de una serie de cánceres que incluyen leucemias, enfermedad de Hodgkins y mielomas múltiples. La bendamustina es el principio activo del producto comercial TreandaTM, un polvo liofilizado para reconstituir.

30

El documento DD159289 describe soluciones para inyección estables que comprenden bendamustina y propilenglicol.

35

La bendamustina presenta una degradación rápida después de reconstitución del producto liofilizado. La bendamustina sufre hidrólisis por sustitución directa en lugar de un procedimiento de adición-eliminación debido a la presencia de átomos de cloro alifáticos muy lábiles. Algunos de los principales productos de degradación de la bendamustina son el compuesto monohidroxi, conocido como HP1 (producto de hidrólisis 1) y el compuesto dihidroxi HP2 (producto de hidrólisis 2). El compuesto monohidroxi aparece como la impureza principal en el tiempo de retención relativo (RRT) de 0,6 y el compuesto dihidroxi aparece como la impureza principal en el RRT de 0,27. Aparecen picos menores en RRT de 1,2, que actualmente no se conocen.

40

La estabilidad de la bendamustina en agua se mide en horas, y por lo tanto, no es adecuada para el almacenamiento a largo plazo en forma líquida. El liofilizado tiene una buena estabilidad química. Sin embargo, la reconstitución del liofilizado es clínicamente inconveniente, al tardar 15-30 min con implicaciones de inestabilidad química. Son necesarias formulaciones de bendamustina listas para usar (LPU) que tengan estabilidad mayor.

45

Sumario de la invención

50

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición líquida, no acuosa, estable en almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, que comprende: a) bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y b) un líquido farmacéuticamente aceptable que comprende: i) polietilenglicol y propilenglicol en donde la proporción de polietilenglicol:propilenglicol en el fluido farmacéuticamente aceptable es de 95:5 a 50:50; y iii) una cantidad estabilizante de un antioxidante.

55

También se describe que las composiciones que contienen bendamustina incluyen DMSO (dimetilsulfóxido) como parte del líquido farmacéuticamente aceptable incluido en las mismas. Independientemente del líquido farmacéuticamente aceptable incluido, la cantidad de bendamustina incluida en la composición preferiblemente es de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. Otros aspectos más de la invención incluyen métodos de tratamiento que usan composiciones que contienen bendamustina.

60

Una ventaja de las composiciones líquidas de la invención es que tienen una estabilidad a largo plazo sustancialmente mejorada cuando se comparan con las formulaciones actualmente disponibles. Por ejemplo, las composiciones de bendamustina de la invención están sustancialmente exentas de impurezas después de al menos aproximadamente 15 meses a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C. Las formulaciones de la invención están ventajosamente listas para usar o listas para la dilución adicional. No se requiere la reconstitución de polvos liofilizados.

Descripción detallada de la invención

Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

5 En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente memoria, prevalecen los de esta sección, salvo que se exponga otra cosa.

Como se usa en la presente memoria, el RRT se calcula dividiendo el tiempo de retención del pico de interés entre el tiempo de retención del pico principal. Cualquier pico a una RRT <1 eluye antes que el pico principal, y cualquier pico con un RRT>1 eluye después del pico principal.

10 Para los fines de la presente invención, "sustancialmente exento de impurezas" debe entenderse que incluye composiciones que contienen bendamustina en las que la cantidad de impurezas totales es menor de aproximadamente 5%, calculado basado en una respuesta de área de pico ("PAR") normalizada determinada por cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC") a una longitud de onda de 223 nm, después de un periodo de 15 aproximadamente 15 meses a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C. La cantidad de impurezas se calcula además basándose en la cantidad original de bendamustina (o su sal) que está presente en la formulación o composición.

20 Para los fines de la presente invención, un líquido farmacéuticamente aceptable es un líquido que es adecuado para uso farmacéutico.

25 Preferiblemente, la cantidad de cualquier producto de degradación individual en las composiciones de la invención no supera 2% de PAR, determinado por HPLC a una longitud de onda de 223 nm, después de periodos de almacenamiento de al menos aproximadamente 15 meses a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C. En algunos aspectos, la cantidad de tiempo que las composiciones de la invención demuestran estabilidad en el almacenamiento a largo plazo es al menos aproximadamente 18 meses y preferiblemente al menos aproximadamente 2 años cuando se almacena en las condiciones descritas en la presente memoria.

30 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones líquidas, no acuosas, estables en el almacenamiento a largo plazo que contienen bendamustina, que incluyen:

- 35 a) bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 b) un líquido farmacéuticamente aceptable que incluye
 i) PEG Y PG en donde la proporción de PEG: PG en el fluido farmacéuticamente aceptable es de 95: 5 a 50:50; y
 ii) una cantidad estabilizante de un antioxidante.

40 Las impurezas totales en las composiciones de la invención que son resultado de la degradación de la bendamustina en las composiciones, son menos de aproximadamente 5% de PAR determinado por HPLC a una longitud de onda de 223 nm, después de al menos aproximadamente 15 meses a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C, y por lo tanto tienen estabilidad a largo plazo durante al menos el mismo periodo de tiempo o mayor. Preferiblemente, las composiciones que contienen bendamustina demuestran estabilidad en el almacenamiento a largo plazo durante al menos aproximadamente 2 años, en especial cuando se almacenan a temperaturas más bajas (refrigeradas). En una realización, la cantidad total de impurezas de las composiciones de la invención que son resultado de la degradación de la bendamustina, son menos de aproximadamente 3% de PAR determinado por HPLC a una longitud de onda de 223 nm, después de al menos 50 aproximadamente 2 años a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C.

55 En algunos aspectos de la invención, la concentración de bendamustina de las composiciones de la invención es de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, preferiblemente de 20 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. Preferiblemente, la concentración de bendamustina en las composiciones de la invención es de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, y más preferiblemente de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. Se entenderá que están contempladas las composiciones que contienen cualquier concentración útil dentro de los intervalos, es decir, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60...100. En otras realizaciones, la concentración de bendamustina en la composición es aproximadamente 50 mg/ml. En aspectos alternativos, la cantidad de bendamustina está fuera de estos intervalos, pero las cantidades serán suficientes para las administraciones únicas o múltiples de dosis consideradas en general como cantidades eficaces.

60 El líquido farmacéuticamente aceptable es una mezcla de PEG y PG en donde la proporción de PEG: PG en el fluido farmacéuticamente aceptable es de 95: 5 a 50:50. Por ejemplo, el líquido farmacéuticamente aceptable puede incluir aproximadamente 50% de PEG y aproximadamente 50% de PG. Alternativamente, el líquido

farmacéuticamente aceptable incluye aproximadamente 95% de PEG y aproximadamente 5% de PG. La cantidad de PEG y PG también puede variar dentro de los intervalos, es decir la relación de PEG:PG en el líquido farmacéuticamente aceptable puede estar en el intervalo de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50. Dentro de este intervalo, está un líquido farmacéuticamente aceptable que contiene aproximadamente 5

75% de PEG y aproximadamente 25% de PG, y preferiblemente 80% de PEG y 20% de PG. En otra realización, un líquido farmacéuticamente aceptable puede incluir aproximadamente 85% de PEG y aproximadamente 15% de PG, mientras que otro líquido farmacéuticamente aceptable incluye aproximadamente 90% de PEG y aproximadamente 10% de PG. El peso molecular del PEG estará dentro del intervalo de los pesos farmacéuticamente aceptables, aunque se prefiere el PEG 400 en muchos aspectos de la invención.

10 Sin significar estar limitados por ninguna teoría o hipótesis, el hidróxido de la molécula de polietilenglicol es menos reactivo que los hidróxidos del propilenglicol. Como resultado, el éster se forma a una velocidad más lenta en polietilenglicol que en propilenglicol y se reducen de forma inesperada y sustancial los productos de degradación de la bendamustina resultantes a lo largo de períodos de tiempo prolongados, cuando el PEG es una parte sustancial del líquido farmacéuticamente aceptable.

20 Las composiciones que contienen bendamustina según la invención incluyen una cantidad estabilizante de un antioxidante. Para los fines de la presente invención, la "cantidad estabilizante" se entenderá que incluye las cantidades que aumentan o potencian la estabilidad de la bendamustina en las composiciones descritas en la presente memoria. La presencia de uno o más antioxidantes descritos en la presente memoria contribuye, por lo tanto, al menos en parte a la estabilidad de la composición a largo plazo. Dentro de estas directrices, las concentraciones de antioxidante adecuadas en las composiciones pueden estar en el intervalo de aproximadamente

25 2,5 mg/ml a aproximadamente 35 mg/ml, y preferiblemente de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml o de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml. En algunas otras realizaciones, la concentración del antioxidante en la composición que contiene bendamustina es aproximadamente 5 mg/ml.

30 Los antioxidantes adecuados para la inclusión, incluyen los que son farmacéuticamente aceptables para uso en formulaciones humanas y veterinarias, aunque no limitados a los considerados actualmente como seguros por cualquier autoridad reguladora. Por ejemplo, el antioxidante se puede seleccionar de entre ácido lipoico, tioglicerol (también conocido como monotioglicerol) y análogos de los mismos, galato de propilo, metionina, cisteína, metabisulfitos, formaldehído-sulfoxilato sódico, compuestos aromáticos que contienen fenol y alifáticos, ácido dihidrolipoico o una mezcla de los mismos. Algunas realizaciones particularmente preferidas de la invención incluyen 35 tioglicerol.

35 En vista de lo anterior, algunas composiciones que contienen bendamustina estables en el almacenamiento a largo plazo según las composiciones de la invención, incluyen:

I.

- 40 a) bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
b) un líquido farmacéuticamente aceptable que incluye
45 i) polietilenglicol y propilenglicol en donde la proporción de polietilenglicol:propilenglicol en el fluido farmacéuticamente aceptable es de 95:5 a 50:50; y
ii) una cantidad estabilizante de tioglicerol; o

II.

- 50 a) aproximadamente 50 mg/ml de bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
b) un líquido farmacéuticamente aceptable que incluye
55 i) aproximadamente 90% de PEG y aproximadamente 10% de PG; y
ii) aproximadamente 2,5 mg/ml de tioglicerol.

60 Cada una de estas composiciones tienen los mismos perfiles de estabilidad ya descritos, es decir, tienen menos de aproximadamente 5% de impurezas totales PAR determinado por HPLC a una longitud de onda de 223 nm, después de al menos aproximadamente 15 meses de almacenamiento a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C.

65 También se describen composiciones que contienen bendamustina estables en el almacenamiento a largo plazo, que incluyen:

- a) bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
b) un líquido farmacéuticamente aceptable que incluye uno o más de los siguientes:

PG, etanol, PEG, alcohol bencílico y glicofurol; y

- c) una cantidad estabilizante de una sal de cloruro.

5 Estas composiciones también tienen los niveles bajos de impurezas y la estabilidad a largo plazo mencionados en la presente memoria. Los líquidos farmacéuticamente aceptables preferidos incluyen PG, PEG o etanol en esta realización de la invención. Preferiblemente, el PEG es PEG400. Si se desea, se pueden añadir glicerina y/o ácido láctico al 88% (p/p) al líquido farmacéuticamente aceptable.

10 Las sales de cloruro adecuadas incluyen, pero no se limitan a sales de cloruro orgánicas, cloruro sódico, cloruro de colina, sales de hidrocloruro de aminoácidos, y sus mezclas. Por lo tanto, como apreciarán los expertos en la técnica, se puede seleccionar entre una serie de sales de cloruro adecuadas, e incluir todas dichas sales de cloruro que se pueden incluir en formulaciones que contienen bendamustina durante períodos prolongados sin tener un efecto perjudicial sobre el fármaco. En una realización de la invención, la concentración de la sal de cloruro es de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg/ml. En otra realización, la concentración de la sal de cloruro es de aproximadamente 50 a aproximadamente 215 mg/ml. In En una realización preferida, la concentración de la sal de cloruro es de aproximadamente 215 mg/ml.

15 También se describen composiciones que contienen bendamustina estables en el almacenamiento a largo plazo, que incluyen:

- 20 a) bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
b) un líquido farmacéuticamente aceptable que incluye DMSO.

25 Estas composiciones también tienen los niveles bajos de impurezas y la estabilidad a largo plazo mencionados en la presente memoria. En algunos aspectos, la concentración de bendamustina en estas composiciones es de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. Preferiblemente, la concentración de bendamustina es de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, más preferiblemente de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En una descripción alternativa, la concentración de bendamustina es aproximadamente 50 mg/ml.

30 Otra realización de la invención proporciona métodos para tratar el cáncer en mamíferos. Los métodos incluyen administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una de las composiciones que contienen bendamustina descritas en la presente memoria. Puesto que la parte de principio activo de la composición de la invención es un fármaco aprobado por la FDA, los expertos en la técnica reconocerán que las dosis de bendamustina usadas en este aspecto de la invención, serán similares a las usadas en cualquiera de los regímenes de tratamiento designados para la bendamustina comercializada con el nombre comercial TREANDA. El prospecto para el paciente que contiene información de la dosis se incorpora por referencia en la presente memoria. Los métodos de tratamiento también incluyen administrar las formulaciones de la invención para cualquier propósito o afección física para la que se ha indicado que la bendamustina es útil.

35 También se describen métodos de preparación de composiciones que contienen bendamustina descritas en la presente memoria. Los métodos incluyen reconstituir bendamustina liofilizada en un líquido farmacéuticamente aceptable que contiene uno de los siguientes:

40 A)
i) PEG, PG o sus mezclas; y
ii) una cantidad estabilizante de un antioxidante;

45 B)
i) uno o más de PG, etanol, PEG, alcohol bencílico y glicofurol; y
ii) una cantidad estabilizante de una sal de cloruro; o

50 C) DMSO.

55 Las etapas se llevan a cabo en condiciones farmacéuticamente aceptables para la esterilidad y fabricación.

60 También se describen métodos para controlar o prevenir la formación de impurezas en las composiciones que contienen bendamustina durante el almacenamiento a largo plazo. Los métodos incluyen combinar una cantidad de bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con una cantidad suficiente de un líquido farmacéuticamente aceptable que contiene uno de los siguientes:

5 A)

- i) PEG, PG o sus mezclas; y
- ii) una cantidad estabilizante de un antioxidante;

10 B)

- i) uno o más de PG, etanol, PEG, glicofurol y alcohol bencílico; y
- ii) una cantidad estabilizante de una sal de cloruro; o

15 C) DMSO.

Etapas opcionales adicionales de acuerdo con esto incluyen transferir una o más dosis farmacéuticamente aceptables de las formulaciones a un envase sellable adecuado y almacenar el envase sellado a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C. Como resultado de llevar a cabo estas etapas, se puede controlar o prevenir sustancialmente la formación de impurezas que de lo contrario se producen con las composiciones que contienen bendamustina durante el almacenamiento a largo plazo, de modo que se proporciona al experto formulaciones que contienen bendamustina que tienen menos de aproximadamente 5% de impurezas totales PAR determinado por HPLC a una longitud de onda de 223 nm, después de al menos aproximadamente 15 meses de almacenamiento a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C.

20 Las composiciones de la presente invención se pueden envasar en cualquier vial o envase estéril adecuado, apto para el almacenamiento de un producto farmacéutico tal como la bendamustina. Los envases adecuados pueden ser viales de vidrio, viales de propileno o polietileno u otros envases para fines especiales, y son de un tamaño suficiente para contener una o más dosis de bendamustina.

25 También se describen kits que contienen bendamustina liofilizada o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un primer envase o vial; y en un segundo envase, una cantidad suficiente de un líquido farmacéuticamente aceptable tales como los descritos en la presente memoria, es decir, uno de los siguientes:

30 A)

- i) PEG, PG o sus mezclas; y
- ii) una cantidad estabilizante de un antioxidante;

35 B)

- i) uno o más de PG, etanol, PEG, glicofurol y alcohol bencílico; y
- ii) una cantidad estabilizante de una sal de cloruro; o

40 C) DMSO.

45 La cantidad de líquido que es suficiente es una cantidad que permite que la bendamustina se disuelva o disperse en un grado que hace a la composición líquida lista para usar.

Como apreciarán los expertos en la técnica, el kit contendrá otros materiales farmacéuticamente necesarios para almacenar y/o administrar el fármaco, incluyendo instrucciones para el almacenamiento y uso, diluyentes adicionales, si se desea, etc.

50 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para proporcionar apreciación adicional de la invención, pero no significa de ninguna forma restringir el alcance de la eficacia de la invención.

55 Ejemplo de referencia 1

Se prepararon composiciones que contienen bendamustina disolviendo bendamustina-HCl en una concentración de 10 mg/ml en uno de etanol, propilenglicol y alcohol bencílico, como se indica en la siguiente tabla 1. Se añadieron 215 mg/ml de cloruro de colina en la mitad de las muestras como una fuente de iones cloruro solubles. Las muestras se mantuvieron a 40°C y se analizó periódicamente el contenido de fármaco y las impurezas totales. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1 - Estabilidad de la bendamustina-HCl

Formulación	Temp.	Tiempo	BDM mg/ml	% de impurezas totales
BDM - 10 mg/ml Cloruro de colina - 215 mg/ml Etanol c.s. hasta 1 ml	Inicial		10,43	0,27
	40°C	48 h	10,48	1,27
		7 día	10,26	2,11
BDM - 10 mg/ml Etanol c.s. hasta 1ml	Inicial		10,55	0,27
	40°C	48 h	10,30	2,39
		7 día	9,55	6,66
BDM - 10 mg/ml Cloruro de colina - 215 mg/ml Propilenglicol c.s. hasta 1 ml	Inicial		9,99	0,21
	40°C	48 h	9,95	0,60
		7 día	9,43	2,31
BDM - 10 mg/ml Propilenglicol c.s. hasta 1 ml	Inicial		9,68	0,21
	40°C	48 h	9,45	0,88
		7 día	9,00	3,44
BDM - 10 mg/ml Cloruro de colina - 215 mg/ml Alcohol bencílico c.s. hasta 1 ml	Inicial		9,95	1,19
	40°C	48 h	9,89	3,51
		7 día	8,97	4,24
BDM - 10 mg/ml Alcohol bencílico c.s. hasta 1 ml	Inicial		9,52	0,33
	40°C	48 h	8,67	4,18
		7 día	7,49	7,84

Nota: en la tabla 1, el % de impurezas totales incluye las contribuciones totales de los picos a diferentes RRT.

Como se muestra en la tabla 1, las formulaciones de bendamustina son muy estables en soluciones que contienen disolvente y sal de cloruro. La tabla 1 muestra que la bendamustina, cuando se disolvía en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml, en un líquido farmacéuticamente aceptable, tal como etanol y propilenglicol, y contenía una cantidad estabilizante de una sal de cloruro, tal como cloruro de colina, tenía menos de aproximadamente 5% después de al menos 7 días de almacenamiento a 40°C.

Los datos presentados en la tabla 1 representan las composiciones que contienen bendamustina que incluyen un líquido farmacéuticamente aceptable y una cantidad estabilizante de una sal de cloruro que tienen una vida en anaquel de al menos aproximadamente 15 meses a 5°C y 25°C.

La muestra que incluía etanol solo presentaba más de 6,5 de productos de degradación totales después de 7 días de almacenamiento a 40°C. La muestra que incluía alcohol bencílico solo presentaba más de 7,5% de productos de degradación totales después de 7 días de almacenamiento a 40°C. Las composiciones que contienen bendamustina con dichos niveles altos de degradación no serían adecuadas para el almacenamiento a largo plazo.

Ejemplo de referencia 2

Se prepararon composiciones que contienen bendamustina disolviendo bendamustina-HCl a una concentración de 10 mg/ml en DMSO. Las muestras se mantuvieron a 40°C y se analizó periódicamente el contenido de fármaco y el perfil de impurezas. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2 - Estabilidad de bendamustina-HCl en DMSO

Formulación	Temp.	Tiempo	Contenido (mg/ml)	% Imp. totales
BDM - 10 mg/ml DMSO c.s. hasta 1ml	Inicial		10,2	0,23
	40°C	48 h	9,80	0,30
		1 semana	10,0	0,56

Nota: en la tabla 2, el % de impurezas totales incluye las contribuciones totales de los picos a diferentes RRT.

La tabla 2 muestra que la bendamustina, cuando se disolvía en DMSO, no tenía sustancialmente aumento de los productos de degradación totales. Los datos presentados en la tabla 2 representan composiciones que contienen bendamustina que incluyen DMSO que tienen una vida en anaquel de al menos aproximadamente 15 meses a 5°C y 25°C. De hecho, se espera que dichas composiciones tengan estabilidad a largo plazo durante períodos más allá de los 15 meses, es decir, hasta 2 años o más.

5

Ejemplo de referencia 3

10 Se prepararon composiciones que contienen bendamustina disolviendo bendamustina-HCl a una concentración de 20 mg/ml en polietilenglicol 400 y se añadieron 5 mg/ml de ácido lipoico como un antioxidante estabilizante como se indica en la siguiente tabla 3. Las muestras se mantuvieron a 40°C o 25°C, y se analizó después de 15 días el contenido de fármaco y de impurezas. Los resultados se presentan en la tabla 3.

15 Tabla 3: Estabilidad de la bendamustina (20 mg/ml) en PEG 400 y antioxidantes

Antioxidante	T °C	Tiempo días	% Inicial	% Imp. RRT 0,58	% Imp. totales
Ninguno	25	15	97,6	2,08	2,28
	40	15	56,3	2,17	41,9
Ácido lipoico 5 mg/ml	25	15	98,5	<LD	0,23
	40	15	97,5	0,33	0,53

<LD = Inferior al nivel de detección

30 Como se muestra en la tabla 3, la bendamustina, cuando se disolvía en un líquido farmacéuticamente aceptable, tal como polietilenglicol, en presencia de una cantidad estabilizante de un antioxidante, tal como ácido lipoico, no tenía sustancialmente aumento de los productos de degradación totales después de un periodo de 15 días. Los datos presentados en la tabla 3 representan composiciones que contienen bendamustina que incluyen un líquido farmacéuticamente aceptable y una cantidad estabilizante de un antioxidante, que tienen una vida en anaquel de al menos aproximadamente 15 meses a 5°C y 25°C.

35

40 Por otra parte, la muestra que contenía solo PEG, que no contenía un antioxidante, no presentaba efectos estabilizantes a 40°C. Esta muestra tenía más de 40% de impurezas totales que la muestra que incluía ácido lipoico. Las composiciones que contienen bendamustina con dichos niveles altos de impurezas no serían adecuadas para el almacenamiento a largo plazo.

45

Ejemplo 4

Se prepararon composiciones que contienen bendamustina disolviendo bendamustina-HCl a una concentración de 50 mg/ml en 90% de polietilenglicol 400 y 10% de propilenglicol. Se añadieron 5 mg/ml de tioglicerol, ácido α-lipoico o ácido dihidrolipoico como antioxidante estabilizante, como se indica en la siguiente tabla 4. Las muestras se mantuvieron a 40°C y se analizó después de 15 días o un mes el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la siguiente tabla 4. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Estabilidad de bendamustina (50 mg/ml) en 90% de PEG 400, 10% de propilenglicol y antioxidante

Antioxidante	T (°C)	Tiempo	Contenido (mg/ml)	% Inicial	% Impurezas RRT		% Imp. totales
					HP1	éster de PG	
					0,59	1,10	
Tioglicerol	40	inicial	48,8	100	<LD	<LD	0
	40	1 mes	48,5	99,4	0,06	0,20	0,71
Ácido α-lipoico	40	inicial	49	100	<LD	<LD	0
	40	15 días	48,8	99,6	0,19	0,13	0,32
	40	1 mes	48,7	99,4	0,34	0,26	0,79
Ácido dihidrolipoico	40	inicial	49,3	100	<LD	<LD	0
	40	1 mes	47,7	97,4	0,63	0,12	1,84

<LD = Inferior al nivel de detección

Como se muestra en la tabla 4, la bendamustina, cuando se disolvía en un líquido farmacéuticamente aceptable, tal como una combinación de polietilenglicol y propilenglicol, en presencia de una cantidad estabilizante de un antioxidante, tal como tioglicerol, ácido α-lipoico o ácido dihidrolipoico, no tenía sustancialmente aumento de los productos de degradación totales después de un periodo de 1 mes. Estos datos apoyan la posición de que las composiciones que contienen bendamustina según la invención, tienen una vida en anaquel de al menos aproximadamente 2 años, cuando se almacenan a temperaturas entre 5°C y 25°C.

Ejemplo 5

Se prepararon composiciones que contienen bendamustina disolviendo bendamustina-HCl a una concentración de 50 mg/ml en una mezcla de polietilenglicol 400 y propilenglicol, como se indica en la siguiente tabla 5. Se añadieron 5 mg/ml de ácido lipoico como antioxidante estabilizante. Las muestras se mantuvieron a 40°C, 25°C y 5°C y se analizó después de 1 semana, 15 días o un mes el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la siguiente tabla 5. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Estabilidad de bendamustina (50 mg/ml) en ácido lipoico (5 mg/ml) en PEG 400 y propilenglico

Formulación	Temp.	Periodo de tiempo	Contenido (mg/ml)	% de Inicial	% Área de productos de degradación			% Imp. totales
					HP1 0,58	éster de PG 1,10	éster de PG 1,13	
BDM - 50 mg/ml Ácido lipoico - 5 mg/ml PEG 400:PG (75:25) c.s. hasta 1ml	40 °C	Inicial	49,6	100	ILD	ILD	ILD	0,18
		1 S	49,0	98,8	0,05	0,13	ILD	0,38
		15 d	48,3	97,4	0,08	0,26	ILD	0,55
		1 M	48,0	96,8	0,11	0,43	0,13	1,03
	25°C	15 d	49,6	100,0	ILD	0,10	ILD	0,30
		1 M	48,4	97,6	0,05	0,19	ILD	0,43
	5°C	1 M	49,6	100,0	ILD	0,07	ILD	0,27
BDM - 50 mg/ml Ácido lipoico - 5 mg/ml PEG 400:PG (50:50) c.s. hasta 1ml	40 °C	Inicial	50,2	100	ILD	ILD	ILD	0,21
		1 S	49,9	99,4	ILD	0,15	ILD	0,30
		15 d	49,1	97,8	0,06	0,35	ILD	0,73
		1 M	49,0	97,6	0,09	0,90	0,25	1,82
	25°C	15 d	49,9	99,4	ILD	0,12	ILD	0,32
		1 M	49,7	99,0	ILD	0,25	ILD	0,59
	5°C	1 M	50,0	99,6	ILD	0,11	ILD	0,33
BDM - 50 mg/ml Ácido lipoico - 5 mg/ml PEG 400:PG (90:10) c.s. hasta 1ml	40 °C	Inicial	50,8	100	ILD	ILD	ILD	0,21
		1 S	50,4	99,2	ILD	0,11	ILD	0,30
		15 d	49,7	97,8	0,07	0,17	ILD	0,43
		1 M	49,7	97,8	0,13	0,27	0,09	0,84
	25°C	15 d	50,8	100,0	ILD	0,10	ILD	0,26
		1 M	50,8	100,0	0,05	0,14	ILD	0,39
	5°C	1 M	50,8	100,0	ILD	0,06	ILD	0,34

<ILD = Inferior al límite de detección

Como se muestra en la tabla 5, la bendamustina, cuando se disolvía en mezclas de las presentadas an la tabla 5 representan composiciones que contienen bendamustina que tienen una vida en anaquel de al menos aproximadamente 2 años, cuando se almacenan a temperaturas entre 5°C y 25°C.

Ejemplo 6

Se prepararon composiciones que contienen bendamustina disolviendo bendamustina-HCl a una concentración de 50 mg/ml en 90% de polietilenglicol 400 y 10% de propilenglicol y se añadió ácido α-lipoico como un antioxidante estabilizante como se indica en la siguiente tabla 6. Las muestras se mantuvieron a 40°C, 25°C y 5°C y se analizó el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la siguiente tabla 6. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 6.

Tabla 6: Estabilidad de bendamustina en 90% de PEG 400, 10% de propilenglicol y ácido α -lipoico

Formulación	Temp.	Per. de tiempo	Cant. mg/ml	% de Inicial	% Área de productos de degradación									% Imp. totales
					0,59	1,10	1,13	1,15	1,37	1,20	1,22	1,30		
BDM - 50 mg/ml Ácido α -lipoico - 10 mg/ml PEG 400:PG (90:10) c.s. hasta 1ml	Inicial		51,0	100	0,20	0,06	<LD	0,26						
	40°C	1 M	50,5	99,0	0,21	0,31	0,13	0,07	0,13	0,10	<LD	<LD	0,95	
		2 M	49,7	97,5	0,22	0,71	0,28	0,14	0,12	0,21	0,12	<LD	2,02	
		3 M	48,7	95,5	0,22	1,01	0,45	0,21	0,14	0,37	0,16	0,05	2,96	
	25°C	3 M	50,5	99,0	0,20	0,36	0,07	<LD	<LD	0,10	<LD	<LD	0,73	
		6 M	50,4	98,8	0,22	0,60	0,17	0,06	0,06	0,09	0,10	0,08	1,44	
	5°C	6 M	50,9	99,8	0,16	0,05	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,21	
		12 M	50,6	99,2	0,20	0,18	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,38	
BDM-50 mg/ml Ácido α -lipoico - 15 mg/ml PEG 400:PG (90:10) c.s. hasta 1ml	Inicial		50,3	100	0,18	<LD	0,18							
	40°C	1 M	50,0	99,4	0,19	0,32	0,08	0,06	0,08	0,06	0,06	<LD	0,85	
		2 M	49,8	99,0	0,19	0,65	0,21	0,12	0,13	0,23	0,14	0,06	1,85	
		3 M	49,5	98,4	0,15	0,89	0,37	0,17	0,13	0,32	0,10	<LD	2,40	
	25°C	6 M	47,0	93,4	0,20	1,76	0,66	0,19	0,31	0,47	0,33	0,17	4,93	
		3 M	50,0	99,4	0,20	0,35	0,08	<LD	<LD	<LD	0,11	<LD	0,79	
	5°C	6 M	49,5	98,4	0,19	0,58	0,15	0,06	0,07	0,09	0,08	0,10	1,38	
		12 M	50,2	99,8	0,19	0,15	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,23	

<LD = Inferior al nivel de detección

Como se indica en la tabla 6 junto con los datos de la tabla 5, demuestran que las soluciones de bendamustina son estables cuando se disolvían en mezclas de PEG y PG y 5-15-mg/ml de ácido α -lipoico. Como se muestra en la tabla 6, la bendamustina, cuando se disolvió en combinaciones de polietilenglicol y propilenglicol en presencia de una cantidad estabilizante de ácido lipoico, tenía menos de 3% de aumento de los productos de degradación totales después de un periodo de 3 meses a 40°C. Además, los mismos compuestos no tenían sustancialmente aumento de los productos de degradación totales después de un periodo de 6-12 meses a 5°C y 25°C. Los datos corresponden a soluciones de bendamustina que son estables en condiciones de almacenamiento ambiente o refrigeradas durante más de 2 años, y por lo tanto son estables a largo plazo.

Ejemplo 7

Se prepararon composiciones que contienen bendamustina disolviendo bendamustina-HCl a una concentración de 50 mg/ml en 90% de polietilenglicol 400 y 10% de propilenglicol. Se añadieron 2,5 mg/ml de tioglicerol como un antioxidante. Las muestras se mantuvieron a 40°C y 25°C y se analizó el contenido de fármaco y los perfiles de impurezas como se indica en la siguiente tabla 7. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Estabilidad de bendamustina en 90% de PEG 400, 10% de propilenglicol y tioglicerol

Formulación	Temp.	Per. de tiempo	Cant. mg/ml	% de Inicial	RRT de los productos de degradación									% Imp. totales
					0,15	0,37	1,10	1,13	1,15	1,17	1,18	1,20	1,22	
		Inicial	50,3	100	ILD	ILD	ILD	ILD	ILD	ILD	ILD	ILD	ILD	0,00
BDM - 50 mg/ml Tioglicerol -	40°C	15 d	50,2	99,8	ILD	ILD	0,18	ILD	ILD	ILD	0,05	0,08	ILD	0,31
		1 M	49,9	99,2	ILD	0,12	0,32	0,07	ILD	ILD	0,09	0,08	ILD	0,75
2,5 mg/ml PEG 400:PG (90:10) c.s. hasta 1ml		2 M	49,1	97,6	ILD	0,18	0,56	0,24	0,09	0,17	0,19	0,12	0,11	1,76
		3 M	48,8	97,0	ILD	0,23	0,85	0,34	0,16	0,30	0,34	0,29	0,19	2,94
	25°C	3 M	49,9	99,2	0,06	0,12	0,23	0,07	ILD	0,06	0,07	0,06	ILD	0,67
		6 M	49,3	98,0	ILD	0,23	0,53	0,22	0,11	ILD	0,21	0,22	0,20	2,07

<ILD = Inferior al límite de detección

La estabilidad es similar a la de las muestras con ácido α -lipoico del ejemplo 6 anteriores. Como se muestra en la tabla 7, la bendamustina, cuando se disolvía en una combinación de polietilenglicol y propilenglicol, y una cantidad estabilizante de tioglicerol, tenía menos de 3% de aumento de los productos de degradación totales después de un periodo de 3 meses a 40°C. Además, los mismos compuestos no tenían sustancialmente aumento de los productos de degradación totales después de un periodo de 6 meses a 25°C. Los datos dados apoyan la conclusión de que estas soluciones de bendamustina son estables en condiciones de almacenamiento ambiente o refrigeradas durante más de 2 años.

Ejemplo 8

Se prepararon composiciones que contienen bendamustina disolviendo bendamustina-HCl a una concentración de 50 mg/ml en 85% de PEG 400 y 15% de PG, en presencia de 5 mg/ml de tioglicerol. Las muestras se mantuvieron a 40°C y 25°C y se analizó el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la siguiente tabla 8. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 8.

Tabla 8: Estabilidad de bendamustina en 85% de PEG 400, 15% de propilenglicol y tioglicerol

Formulación	Temp.	Periodo de tiempo	Contenido (mg/ml)	% de Inicial	% Imp. totales
BDM - 50 mg/ml Tioglicerol - 5 mg/ml PEG 400:PG (85:15) c.s. hasta 1ml	Inicial		51,5	100	0,12
	40°C	1M	50,4	97,9	1,18
	25°C	1M	51,4	99,8	0,41
		3M	50,4	97,9	1,21
	5°C	3M	51,0	99,0	0,26

La estabilidad es similar a la de las muestras con tioglicerol del ejemplo 7 anterior. Como se da en la tabla 8, las impurezas totales no superaban 2% en almacenamiento a 40°C o 25°C durante 1 mes, o en almacenamiento a 25°C y 5°C después de 3 meses. Los datos dados en la tabla 8 apoyan la conclusión de que estas soluciones de bendamustina son estables en condiciones de almacenamiento ambiente o refrigeradas durante al menos 2 años si no más.

40

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, que comprende:
 - a) bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 - b) un líquido farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - i) polietilenglicol y propilenglicol en donde la proporción de polietilenglicol:propilenglicol en el fluido farmacéuticamente aceptable es de 95:5 a 50:50; y
 - ii) una cantidad estabilizante de un antioxidante.

2. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de la reivindicación 1, en donde la concentración de bendamustina es de 20 mg/ml a 60 mg/ml, preferiblemente de 25 mg/ml a 50 mg/ml.

3. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de una cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el líquido farmacéuticamente aceptable comprende 95% de polietilenglicol y 5% de propilenglicol.

4. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el líquido farmacéuticamente aceptable comprende 90% de polietilenglicol y 10% de propilenglicol.

5. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el líquido farmacéuticamente aceptable comprende 85% de polietilenglicol y 15% de propilenglicol.

6. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en tioglicerol, monotioglicerol, ácido lipoico, galato de propilo, metionina, cisteína, metabisulfitos, formaldehído-sulfoxilato sódico, compuestos aromáticos que contienen fenol y alifáticos y ácido dihidrolipoico.

7. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde la cantidad estabilizante del antioxidante es de 2,5 mg/ml a 35 mg/ml.

8. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de la reivindicación 7, en donde la cantidad estabilizante del antioxidante es de 5 mg/ml a 20 mg/ml.

9. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de la reivindicación 1, que comprende:
 - a) bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 - b) un líquido farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - i) 90% de polietilenglicol y 10% de propilenglicol; y
 - ii) una cantidad estabilizante de tioglicerol.

10. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de la reivindicación 1, que comprende:
 - a) bendamustina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una concentración de 50 mg/ml; y
 - b) un líquido farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - i) 90% de polietilenglicol y 10% de propilenglicol; y
 - ii) tioglicerol en una concentración de 2,5 mg/ml.

11. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de cualquiera de las reivindicaciones previas, para usar en el tratamiento del cáncer en mamíferos.

12. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de la reivindicación 1, en donde el líquido farmacéuticamente aceptable comprende 80% de polietilenglicol y 20% de

propilenglicol.

13. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de la reivindicación 1, en donde el líquido farmacéuticamente aceptable comprende 75% de polietilenglicol y 25% de propilenglicol.

14. La composición líquida, no acuosa, estable en el almacenamiento a largo plazo, que contiene bendamustina, de la reivindicación 1, en donde el líquido farmacéuticamente aceptable comprende 50% de polietilenglicol y 50% de propilenglicol.

10