

(11) *Número de Publicação:* **PT 90030 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K031/675 A

A61K047/00 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) *Data de depósito:* 1989.03.17

(30) *Prioridade:* 1988.03.19 DE 3809337

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.11.10

(45) *Data e BPI da concessão:*
11/93 1993.11.10

(73) *Titular(es):*

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT
WEISMULLERSTRASSE 45 D-6000 FRANKFURT AN
MAIN 1 DE

(72) *Inventor(es):*

DIETER SAUERBIER DE
OTTO ISAAC DE
WOLFGANG PETER BRADE DE

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE LIOFILISADO DE IFOSFAMIDA E MESNA

(57) *Resumo:*

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 90 030

REQUERENTE: ASTA Medica Aktiengesellschaft, com sede em
Weismüllerstr. 45, D-6000 Frankfurt am Main
1, República Federal Alemã

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE LIOFILISADO
DE IFOSFAMIDA E MESNA"

INVENTORES: Dieter Sauerbier, Dr. Otto Isaac e Dr.
Wolfgang Peter Brade, residentes na Ale-
manha Ocidental

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

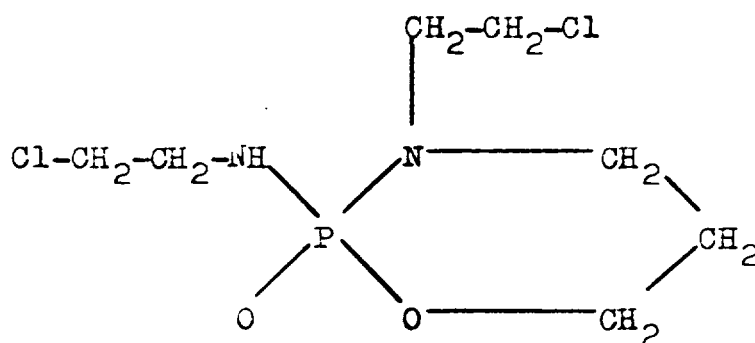
Alemanha em 19 de Março de 1988, sob o Nº. P 38 09 337. 5



Descrição referente à patente de invenção de ASTA Medica Aktiengesellschaft, alemã, industrial e comercial, com sede em Weismuellerstr. 45, D-6000 Frankfurt am Main 1, República Federal Alemã, (inventores: Dieter Sauerbier, Dr. Otto Isaac e Dr. Wolfgang Peter Brade, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE LIOFILISADO DE IFOSFAMIDA E MESNA"

D E S C R I Ç Ã O

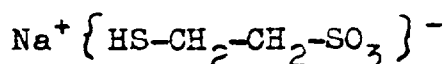
A designação química para o composto ativo ifosfamida é 3-(2-cloroetilamino)-2-(cloroetilamino)-tetra hidro-2H-1-3,2-oxazafosforina-2-óxido



Tal como a ciclo-fosfamida, a ifosfamida faz parte do grupo químico das oxazafosforinas e é utilizada terapeuticamente no tratamento de doenças tumorais.



A designação química do uroprotector Mesna é 2-mercapto-etanosulfonato de sódio



A Mesna protege por exemplo os órgãos urinários descendentes em caso de perapêutica das doenças tumorais com ifosfamida, desenvolvendo-se esse efeito uroprotector da Mesna em especial em caso de administração simultânea e sincronizada com a ifosfamida.

A ifosfamida é um pó branco, cristalino, com um ponto de fusão de 48°C a 51°C, e com acentuadas propriedades higroscópicas. A ifosfamida começa a sinterizar mesmo abaixo do seu ponto de fusão; tem portanto de ser armazenada a temperaturas relativamente baixas (temperatura ambiente ou inferior). Para além disso, deve ser evitado qualquer contacto com a humidade ambiente.

A ifosfamida é solúvel em água a cerca de 10% em peso, mas é pouco estável em solução aquosa (no máximo 3 a 4 horas a 20°C-22°C, ou 36 horas a 4°C-6°C).

A ifosfamida é aplicada exclusivamente por via parenteral. As ampolas injectáveis contêm 200 a 5000 mg de ifosfamida sob a forma de um cristalizado esterilizado, que é dissolvido em água para injeção antes da sua aplicação, de modo a não se ultrapassar uma concentração de 4%. Esta solução é adequada para administração intravenosa. Para uma infusão intravenosa rápida, a solução de ifosfamida é dissolvida em 500 ml de solução de Ringer ou em idênticos solventes para infusão. A duração da infusão é de aprox. 30 minutos, eventualmente 1 a 2 horas. Para a infusão de 24 horas, a solução de ifosfamida é dissolvido por exemplo num total de 3 litros de solução salina de dextrose a 5%.

Na sua preparação e manufactura de composição, a ifosfamida causa numerosos problemas. Na preparação da ifosfamida cristalina esterilizada resulta um produto com características físicas variáveis. Em especial a sua variável capacidade de floculação afecta a enormemente a exactidão da dosagem quando do enchimento das ampolas.

O processamento da ifosfanida é ainda dificultado pelas suas propriedades higroscópicas e pelo seu baixo ponto de fusão. Em caso de armazenamento prolongado, o cristalizado esterilizado sinteriza e a velocidade de dissolução diminui. Com o início da sinterização diminui também a sua capacidade de dissolução formando uma solução límpida e o pH da solução, que toma uma coloração amarela; a sua aplicação terapêutica deixa em geral de ser possível.

A Mesna é igualmente um composto que apenas é estável e armazenável em condições especiais.

Até agora não existia qualquer possibilidade de combinação de ifosfamida e Mesna, que apresentasse uma grande vantagem relativamente ao seu armazenamento e manuseamento prático.

Desta forma, era objectivo da presente invenção apresentar a ifosfamida e Mesna numa forma com propriedades melhoradas, tais como a qualidade farmaceutica, a capacidade de doseamento e a solubilidade, que fosse mais fácil de utilizar e em especial que fosse adequada para a preparação de soluções injectáveis.

Surpreendentemente, descobriu-se que as desvantagens e dificuldades até agora tidas no processamento e armazenamento da Ifosfamida e Mesna poderiam ser eliminadas através da utilização de um determinado liofilizado de ifosfamida e Mesna. E especialmente surpreendente o facto de o liofi

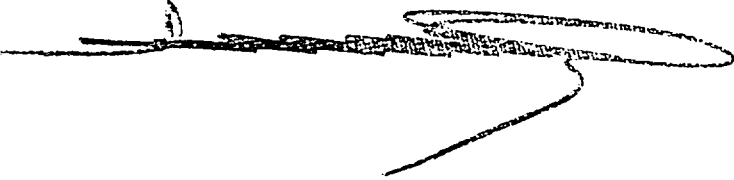
lizado a que se refere a presente invenção possuir uma maior estabilidade térmica da ifosfamida do que a forma seca de ifosfamida até agora utilizada.

As preparações de ifosfamida não liofilizada já confeccionadas apresentam quando armazenada a 40°C, logo ao fim de 1 mês de armazenamento, uma coloração mais escura; passados 2 meses, o conteúdo das ampolas apresenta-se sinterizado e amarelo. A uma temperatura de armazenamento de 55°C. a ifosfamida não liofilizada acondicionada em ampolas apresenta-se fundida logo ao fim de 4 dias.

Pelo contrário, com o liofilizado preparado de acordo com o processo a que se refere a presente invenção não se observam nas condições de armazenamento acima referidas, quer uma alteração da cor, quer uma alteração da consistência da ifosfamida. Da mesma forma, também não se observam qualquer modificações da Mesna.

Relativamente à ifosfamida em pó, a velocidade de dissolução do liofilizado de ifosfamida e Mesna é nitidamente superior. Enquanto que o liofilizado se dissolve imediatamente após a adição do solvente, independentemente do tempo de armazenagem, as ampolas injectáveis com o composto em pó têm de ser vigorosamente agitadas durante 1/2 a 3 minutos após a introdução do solvente. Se mesmo assim não se obtiver uma dissolução completa, como é o caso nas ampolas injectáveis armazenada durante algum tempo, é mesmo necessário deixar repousar a solução durante alguns minutos. Desta forma é dificultada a aplicação da preparação na prática clínica.

Ao contrário do cristalizado esterilizado, o liofilizado de ifosfamida e Mesna apresenta óptimas propriedades de dissolução mesmo após armazenamento durante vários anos. Para além disso, a forma de apresentação da ifosfamida em pó (ou seja, o cristalizado puro de ifosfamida) é muito mais



sensível á humidade ambiente do que o liofilizado. Assim, a ifosfamida em pó liquefaz-se já a uma humidade ambiente relativa inferior a 75%, enquanto que mesmo a uma humidade relativa de 100%, o liofilizado se bem que humedeça mantém a sua forma exterior.

Quando do enchimento das ampolas com o cristalizado esterilizado existe ainda o perigo de uma contaminação microbiana ou por partículas estranhas muito maior do que no caso do liofilizado.

Na preparação do liofilizado de ifosfamida e Mesna, a filtração para esterilização da solução faz-se, pelo contrário, apenas imediatamente antes do enchimento das ampolas injectáveis. Desta forma garante-se uma maior segurança microbiológica em comparação com o acondicionamento do cristalizado esterilizado. Também as impurezas sob forma de partículas, que por vezes originam reclamações no caso de acondicionamento do pó, podem ser evitadas com maior segurança através da filtração da solução.

A liofilização da ifosfamida em combinação com a Mesna não conduz apenas a uma melhoria do produto acabado, mas é também mais rentável tanto na preparação como na aplicação prática do que a preparação separada do cristalizado esterilizado e da solução injectável de Mesna.

Para além disso, a combinação a que se refere a presente invenção possui na sua aplicação uma eficácia surpreendente melhor que a aplicação separada de ifosfamida e Mesna até agora utilizada: 1

Assim, verifica-se por exemplo em caso de infusão intravenosa, continua da combinação a que se refere a presente invenção (por exemplo, com uma composição de 5,0 g de ifosfamida + 2,0 g de Mesna) uma protecção urológica continua, graças à eliminação contínua e simultânea de metabolitos

urotóxicos e de Mesna. Desta forma é minimizado o efeito redutor da protecção urológica de um esvaziamento da bexiga. A relação fixa das doses de ifosfamida e Mesna no liofilizado evita, no caso da sua utilização como infusão intravenosa contínua (por exemplo, 5 g de ifosfamida + 2 g de Mesna durante 6 horas ou 10 g de ifosfamida + 4 g de Mesna durante 24 horas, sob a forma de infusão contínua), uma protecção urológica insuficiente, tal como se pode verificar com as injeções repetidas de bólus de Mesna ou devido a doses infundidas demasiado pequenas. A utilização do liofilizado combinado sob a forma de infusão curta durante 30 minutos até 2 horas nas quantidades de por exemplo 500 mg a 5 g de ifosfamida em conjunto com 20% da quantidade de ifosfamida em Mesna, garante uma protecção urológica suficiente durante as primeiras 4 horas. As dosagens preferidas para a aplicação no ser humano são, por exemplo:

0,5 g de ifosfamida + 0,1 g de Mesna

1 g de ifosfamida + 0,2 g de Mesna

2 g de ifosfamida + 0,4 g de Mesna

5 g de ifosfamida + 1,0 g de Mesna

5 g de ifosfamida + 2,0 g de Mesna

Verificou-se que apenas a utilização de um hexitol, como por exemplo manitol, no processo a que se refere a presente invenção, fornece um liofilizado de ifosfamida e Mesna melhorado. Por exemplo, a mistura de NaCl, tal como é usual no acondicionamento em pó de outras oxazafosforinas, não permite obter qualquer liofilizado.

De acordo com a presente invenção, procede-se à liofilização de uma solução aquosa contendo 1-13% em peso de ifosfamida e 0,05-13 parte em peso de Mesna, bem como 0,1-17 partes em peso de hexitol como agente estrutural, referindo as partes em peso a uma parte em peso de ifosfamida. De preferência, a solução aquosa contém 5-12% em peso de ifosfami-

da e 0,5-12% em peso de Mesna, e em especial 8-10% em peso de ifosfamida e 0,8-10% em peso de Mesna.

Podem também ser utilizadas soluções alcoólico-aquosas de ifosfamida e Mesna em lugar de uma solução aquosa pura (teor de etanol de uma tal solução até 45% m/m*, por exemplo 1-20% de etanol). Nestes casos procede-se de preferência primeiro à evaporação do etanol no vácuo, antes de se sublimar o restante gelo. As condições para a eliminação prévia do etanol são por exemplo: pressão 5 - 10^{-1} mbar, temperatura de -25°C até -5°C, subindo ao longo de 10 horas, aumentando em seguida a temperatura das placas para 15°C. Estas condições dependem individualmente também das diferentes espessuras das camadas a secar nas ampolas para injeção e podem ser variadas de forma correspondente.

A quantidade de hexitol nessa solução aquosa ou alcoólico-aquosa é em geral de 1-17, de preferência 3-12, em especial 5-9% em peso. Referindo a quantidade de hexitol a uma parte em peso de ifosfamida, a quantidade de hexitol será portanto de 0,1-17, de preferência 1-2,5, e em especial 0,6-0,8 partes em peso de hexitol para 1 parte em peso de ifosfamida. Relativamente a 1 parte em peso de Mesna, a quantidade de hexitol será exemplo de 0,1-17, de preferência 1-6, e em especial 3-4 partes em peso.

Como hexitois podem considerar-se: manitol, glucitol (sorbitol, tal como D-sorbitol), dulcitol, alitol, altritol (por exemplo, D- e L-altritol), iditol (por exemplo D- e L-iditol), as suas formas opticamente activas (formas D e L), bem como os respectivos racematos. Utiliza-se em especial manitol, como D-manitol, L-manitol, e DL-manitol, de preferência D-manitol. Como hexitóis podem também ser utilizadas misturas dos hexitóis acima referidos, por exemplo misturas de manitol e sorbitol e/ou dulcitol.

Para além do hexitol podem também ser adicionados outros adjuvantes farmacêuticos usuais, como por exemplo glicina, lactose, polivinilpirrolidona, glucose, fructose, albumina e outros compostos de enchimento equivalentes. A quantidade total destes compostos na solução que será utilizada para liofilização é por exemplo de 0 - 16,8 partes em peso, relativamente a 1 parte em peso de ifosfamida ou de Mesna. No liofilizado já pronto, a quantidade total destes compostos relativamente a uma parte de hexitol poderá ser até 16,8 partes em peso. Individualmente, a quantidade destes adjuvantes depende da quantidade de hexitol presente, por forma que a quantidade total de hexitol e destes outros adjuvantes no liofilizado.

*¹) Definição de acordo com a Farmacopeia Alemã "Deutsches Arzneibuch", 9ª edição:

Percentagem massa em massa.

Já pronto não exceda um máximo de 17 em peso, relativamente a 1 parte de ifosfamida ou de Mesna. Por exemplo, no caso de o liofilizado apresentar apenas 0,1 partes em peso de hexitol, podem incorporar-se até 16,9 partes em peso dos outros adjuvantes; se por exemplo o liofilizado apresentar 8,5 partes em peso de hexitol, a quantidade dos restantes adjuvantes poderá ir por exemplo até 8,5 partes em peso, relativamente a 1 parte de ifosfamida ou de Mesna.

Para a preparação da solução a utilizar na liofilização parte de aproximadamente 70 a 80%, de preferência 75% da quantidade de água ou de mistura de álcool e água necessárias, dissolvendo-se depois sucessivamente as respectivas quantidades de ifosfamida, Mesna e manitol (ou seja, primeiro a ifosfamida, depois a Mesna e por fim o hexitol (p.e. manitol), agitando sempre. A água utilizada na preparação da solução é tratada com um gás inerte, por exemplo azoto, dióxido de carbono ou um gás raro, para eliminar o oxigénio. Esse gás inerte é também borbulhado através da solução durante a preparação da



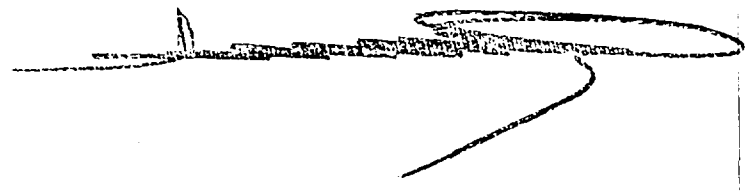
mesma. A eliminação do oxigênio é importante, uma vez que a Mesna oxida facilmente formando um dissulfureto. Após dissolução total, completar o volume e medir o pH. O pH desta solução deverá ser por exemplo de 4 a 7 após a diluição. Para a medição do pH prepara-se de preferência uma solução a 4%, relativamente à ifosfamida.

A solução de ifosfamida e Mesna assim obtida é depois esterilizada através de filtração por filtros usuais para o efeito; como gás de pressão utiliza-se o azoto. O tempo de armazenamento até ao momento do enchimento das ampolas para injeção não deve ultrapassar um período de 3-4 horas, incluindo o tempo necessário à preparação da solução, caso se trabalhe à temperatura ambiente (18°C - 22°C).

No caso de não ser possível a liofilização imediata, é ainda possível armazenar a solução. eventualmente depois do enchimento nas ampolas para injeção, por exemplo durante um máximo de 36 horas a temperaturas reduzidas, por exemplo entre -5°C e $+10^{\circ}\text{C}$, de preferência entre $+4^{\circ}\text{C}$ e $+6^{\circ}\text{C}$, antes de se proceder à liofilização.

Para a realização do processo a que se refere a presente invenção, a solução de ifosfamida e Mesna assim obtida é guardada em recipientes usuais para preparações injectáveis, por exemplo ampolas ou outros recipientes de vidro. Os recipientes são tratados antes e depois do enchimento com um gás inerte, esterilizado e isento de partículas (por exemplo, azoto). Em seguida colocam-se as tampas próprias para a liofilização, e procede-se à mesma.

Para a esterilização são utilizados os filtros usuais anti-bacterianos, por exemplo os filtros usuais anti-bacterianos com uma dimensão dos poros de aproximadamente $0,2\ \mu\text{m}$. Os recipientes de vidro ou as ampolas utilizadas são previamente esterilizados pelos processos usuais.



O hexitol utilizado (de preferência manitol, em especial D-manitol) deve corresponder às exigências da Farmacopeia Britânica de 1980.

O hexitol utilizado deve ser isento de agentes pirogénicos (agentes pirogénicos são endotoxinas formadas por bactérias e que provocam febre). O mesmo se aplica à ifosfamida e à Mesna utilizadas. A eliminação ou destruição dos agentes pirogénicos faz-se pelos processos usuais (por exemplo, trata-se a solução de compostos activos com carvão activo antes da filtração para esterilizar). Do mesmo modo, a água para injeção utilizada deve apresentar-se isenta de agentes pirogénicos e esterilizada, e corresponder às exigências da Farmacopeia Alemã "Deutsches Arzneibuch", 9ª edição de 1986.

Como recipientes para injectáveis são utilizados de preferência os de vidro tubular ou de vidro siderrúrgico da classe hidrolítica III (por exemplo, 10R, 30R e 50 H). Ver a este respeito, "Deutsches Arzneibuch", 9ª edição de 1986, páginas 161-164, e normas DIN 58366, Partes 1 e 3). Para além disso, os recipientes para injectáveis, bem como os restantes adjuvantes de embalagem, tais como rolhas de borracha e anilhas metálicas, devem corresponder às exigências das normas DIN 58366, partes 2 e 3, bem como 58367, Parte 1.

As quantidades das soluções de ifosfamida e Mesna previstas para a liofilização, vazadas nos respectivos recipientes (ampolas) ou outros recipientes para injectáveis, serão por exemplo de 1 a 500, de preferência 1 a 250 e em especial 2 a 50 ml por recipiente. Os recipientes deverão ser seleccionados de modo que o liofilizado que contém seja mais tarde dissolvido numa maior quantidade de líquido. Devem portanto possuir uma capacidade suficiente para neles se preparar o produto acabado, que terá aproximadamente 2 a 5, de preferência 2 a 4, e em especial 2 a 2,5 vezes o volume da solução a liofilizar inicialmente vazada do recipiente.



Conforme já foi referido, procede-se de preferência ao enchimento de cada ampola ou de cada recipiente de vidro com uma dose individual de ifosfamida e de Mesna, sendo a quantidade de ifosfamida por recipiente de vidro por exemplo de 100 mg a 10 g, de preferência 200 mg a 5 g, e a quantidade de Mesna de 10 mg a 10 g, de preferência 20 mg a 5 g. Em seguida, procede-se pelos processos usuais à liofilização da solução contida em cada ampola ou em cada recipiente de vidro. E, porém, igualmente possível liofilizar maiores quantidade de ifosfamida e Mesna, isto é, um maior volume de ifosfamida e Mesna num recipiente correspondentemente maior, e em seguida dividir o liofilizado assim obtido em doses mais pequenas.

A liofilização é feita colocando as ampolas ou recipientes de vidro, ou quaisquer outras recipientes contendo a solução de ifosfamida e Mesna, directamente sobre a placa ou num tabuleiro sobre a placa de uma câmara de liofilização. Depois de fechar a câmara, as ampolas ou recipientes são arrefecidos a temperaturas inferiores a 0°C , de modo a congelar completamente a água. Arrefece-se por exemplo a temperaturas entre -70°C e 0°C , de preferência entre -70°C e -5°C , e em especial entre -50°C e -30°C , ou -45°C e -35°C . Assim que as soluções se apresentem completamente congeladas, evacua-se progressivamente a câmara de liofilização e inicia-se a secagem. Aqui elimina-se em primeiro lugar o solvente ligado de forma não adsorvente, a temperaturas entre -30°C e $+40^{\circ}\text{C}$, de preferência entre 0°C e $+30^{\circ}\text{C}$, e em especial entre $+10^{\circ}\text{C}$ e $+20^{\circ}\text{C}$, utilizando-se uma pressão entre 10^{-6} e 6, de preferência entre 10^{-2} e 2, e em especial entre 10^{-1} e 1 mbar. As temperaturas ou limites de temperaturas anteriormente mencionados referem-se às placas das câmaras de liofilização. Regula-se o processo de tal forma que o calor introduzido através das placas seja consumido totalmente sob a forma de calor de sublimação, e que a temperatura da solução congelada contendo ifosfamida e Mesna se mantenha sempre abaixo da sua temperatura eutética. As respectivas temperaturas desejadas para as placas podem por exem-

plô ser programadas através de disquetes ou de computador. O tempo necessário à eliminação deste solvente ligado de forma não adsorvente depende da dimensão dos diferentes recipientes e situa-se por exemplo entre cerca de 8 a 50 horas para uma temperatura das placas de $+15^{\circ}\text{C}$ e uma pressão de 0,8 mbar. Neste contexto, chama-se a atenção, a título de exemplo, para os tempos indicados no exemplo.

A completa eliminação da água ligada de forma não adsorvente revela-se da seguinte forma: a água ligada de forma não adsorvente apresenta-se sob a forma de gelo. Através da chamada medição do aumento da pressão, verifica-se se o liofilizado ainda apresenta este tipo de água. Para tal, fecha-se uma válvula entre a câmara de secagem e a zona de condensação, à qual está também ligada a bomba de vácuo. O gele eventualmente presente sublimaria então rapidamente, provocando uma subida da pressão na câmara de secagem. Durante a medição da subida da pressão, a pressão na câmara apenas pode subir ao fim de 15 minutos, do valor inicial de por exemplo 0,9 mbar, para no máximo 1 mbar. Uma subida mais acentuada significaria que a secagem principal ainda não se encontra completa.

Os resíduos de solvente ainda presentes e ligados de forma adsorvente são depois eliminados através de uma secagem posterior. Esta processa-se por exemplo durante 3 a 12 horas a uma pressão reduzida de 10^{-1} a 10^{-4} mbar. em especial 3-4 horas com um vácuo de 10^{-3} a 10^{-4} mbar.

O processo de liofilização encontra-se completo quando a humidade residual (determinada segundo K. Fischer) é inferior a 1%, de preferência inferior a 0,5%. A secagem posterior para eliminação da água ligada de forma adsorvente faz-se em especial a temperaturas entre 0 e 40°C . de preferência entre 10 e 35°C e muito especialmente entre 20 e 30°C , e com uma pressão entre 10^{-4} e 10^{-1} , de preferência entre 10^{-3} e 10^{-2} , e em especial entre 10^{-3} a 5×10^{-3} mbar, demorando es-

ta secagem posterior por exemplo 2 a 36, de preferência 6 a 24 e em especial 3 a 12 horas.

Depois de terminada a liofilização, fecham-se os recipientes. O processo a que se refere a presente invenção faz-se sempre em condições assépticas em todos os seus passos.

As ampolas para injeção são depois fechadas, por exemplo após arejamento da câmara de liofilização até pressão normal, por meio de um gás inerte seco (por exemplo azoto), com rolhas de borracha especiais para produtos liofilizados, e siliconizadas para evitar atritos e melhorar a sua capacidade de deslize.

A excepção do congelamento e da eliminação do solvente no vácuo, todas as restantes operações são realizadas sob atmosfera de gás inerte (por exemplo azoto, dióxido de carbono, gases raros).

Exemplo 1

Para a liofilização utiliza-se a seguinte solução:

Mesna	20	mg
Ifosfamida	100	mg
D-manitol	70	mg
Água para injeção ad	1	ml

A densidade desta solução é de 1,061 g/ml a + 20°C.

A quantidade de solução a utilizar depende a respectiva capacidade de enchimento e de liofilização.

Todos os passos processuais da preparação e enchimento da solução são realizados em atmosfera de azoto ou sob vaporização com azoto.

Processo de preparação da solução:

Parte-se de aproximadamente 80% da quantidade final de água para injeção, na qual são dissolvidas sucessivamente, sob agitação constante, as quantidades respectivas de Mesna, ifosfamida e manitol. A dissolução faz-se sob vaporização com azoto. Após dissolução total, completa-se o volume e determina-se o pH.

A solução já pronta é esterilizada através de filtração sobre filtros usuais para o efeito (por exemplo, Sartorius SM 11107 ou SM 11307, diâmetro dos poros 0,2 μ m, filtro Pall NRP - diâmetro dos poros 0,2 μ m), e guardada até ao processo de enchimento evitando a contaminação bacteriana ou por partículas estranhas. Como gás de pressão para a filtração utiliza-se azoto. O armazenamento à temperatura ambiente (20-22°C) não deve ultrapassar as 3-4 horas, incluindo o tempo necessário à preparação da solução. No caso de não se proceder de imediato à liofilização, a solução pode ainda ser guardada durante cerca de 36 horas a +4°C a 6°C.

Para a esterilização por filtração podem ainda ser utilizados pré-filtros usuais suplementares (por exemplo, Sartorius SM 13400 ou Pall LPA) para protecção dos filtros de esterilização.

Limpeza dos recipientes para injectáveis:

Os recipientes para injectáveis são lavados a quente e a frio com água desmineralizada e com ar. Todos os meios de limpeza são purificados de impurezas por meio de filtração.

Evitando a recontaminação com partículas do ar, os frascos são secos com ar quente, e esterilizados (descontinuamente a 180°C / 2 horas).

A limpeza das rolhas de borracha destinadas a fechar os recipientes para injectáveis faz-se utilizando água desmineralizada e por exemplo um detergente, composto por agentes tensio-activos não-ionogénicos e ésteres do ácido fosfórico em solução aquosa.

As rolhas já lavadas são passadas por água desmineralizada ou água desmineralizada e filtrada para retirar quaisquer pelos ou fibras das mesmas. As rolhas assim limpas são depois esterilizadas por meio de vapor.

Os recipientes para injectáveis assim lavados e esterilizados são depois cheios com a solução de ifosfamida e Mesna, e tapados com as rolhas de borracha, trabalhando-se sempre em condições assépticas e vaporizando os recipientes antes e depois do enchimento com azoto.

Quantidades de enchimento:

Ifosfamida	Mesna	Volume de enchimento	Volume de aplicação *
200 mg	40 mg	2 ml	5 ml
500 mg	100 mg	5 ml	12,5 ml
1 g	0,2 g	10 ml	25 ml
2 g	0,4 g	20 ml	50 ml
5 g	1,0 g	50 ml	125 ml
5 g	2,0 g	50 ml	125 ml

* para a posterior diluição do liofilizado

Os volumes de enchimento não devem ultrapassar os seguintes limites:

Volume de enchimento	Limites dos diferente volumes de enchimento	Valores médios dos limites dos volu- mes de enchimento
2 ml	1,9 - 2,1 ml	1,95 - 2,05 ml
5 ml	4,8 - 10,3 ml	4,9 - 5,1 ml
10 ml	9,7 - 10,3 ml	9,85 - 10,15 ml
20 ml	19,4 - 20,6 ml	19,7 - 20,3 ml
50 ml	48,5 - 51,5 ml	49,25 - 50,75 ml

Os volumes de enchimento devem ser controlados do ponto de vista estatístico, devendo determinar-se pelo menos uma vez de 30 em 30 minutos o volume de enchimento em cada ponto de enchimento.

Os recipientes para injeção já cheios devem ser congelados a -40°C o mais rapidamente possível.

As condições para a liofilização são diferentes consoantes os diversos tamanhos dos frascos para injectáveis. Aplicam-se por exemplo os seguintes valores:

Duração da secagem principal para uma temperatura das placas de $+15^{\circ}\text{C}$ e 0,6 mbar: aprox. 8 - 10 horas para recipientes com

200 mg de ifosfamida + 40 mg de Mesna
aprox. 12 - 15 horas para recipientes com

500 mg de ifosfamida + 100 mg de Mesna

aprox. 13 - 16 horas para recipientes com

100 mg de ifosfamida + 200 mg de Mesna

aprox. 25 - 32 horas para recipientes com

2000 mg de ifosfamida + 400 mg de Mesna

aprox. 44- 50 horas para recipientes com

5000 mg de ifosfamida + 1000 mg de Mesna

A duração da secagem posterior é de aprox. 3 - 4 horas sob uma pressão reduzida de 5×10^{-4} mbar, para uma temperatura das placas de + 25°C.

A humidade residual (determinada segundo K. Fischer) deve situar-se abaixo dos 0,5 %.

Depois de terminada a liofilização, fechar os recipientes para injectáveis.

Para maior segurança das rolhas de borracha são aplicadas anilhas, Controlar os recipientes para injectáveis quanto à presença de defeitos mecânicos (falhas, tampas mal aplicadas, etc.).

Exemplo 2

Para a liofilização utilizar a seguinte solução:

Mesna	100 mg
Ifosfamida	100 mg
D-manitol	70 mg
Água para injeção ad	1 ml.

A densidade desta solução é de 1,101 g/ml a + 20°C.

A quantidade de solução a utilizar depende da respectiva capacidade de enchimento e de liofilização.



Todos os passos processuais da preparação e enchimento da solução são realizados em atmosfera de azoto ou sob vaporização com azoto.

Processo de preparação da solução:

Parte de aproximadamente 80% da quantidade final de água para injeção, na qual são dissolvidas sucessivamente, sob agitação constante, as quantidades respectivas de Mesna, ifosfamida e manitol. A dissolução faz-se sob vaporização com azoto. Após dissolução total, completa-se o volume e determina-se o pH. A solução já pronta é esterilizada através de filtração sobre filtros usuais para o efeito (dimensão dos porosos por exemplo 0,2 μ m), e guardada até ao processo de enchimento evitando a contaminação bacteriana ou por partículas estranhas. Como gás de pressão para a filtração utiliza-se azoto. O armazenamento à temperatura ambiente (20-22°C) não deve ultrapassar as 3-4 horas, incluindo o tempo necessário à preparação da solução. No caso de não se proceder de imediato à liofilização, a solução pode ainda ser guardada durante cerca de 36 horas a +4°C até +6°C.

Para a esterilização por filtração podem ainda ser utilizados pré-filtros usuais suplementares (por exemplo, Sartorius SM 13400 ou Pall LPA) para protecção dos filtros de esterilização.

Limpeza dos recipientes para injectáveis:

Os recipientes para injectáveis são lavados a quente e a frio com água desmineralizada e com ar. Todos os meios de limpeza são purificados de impurezas por meio de filtração.

Evitando a recontaminação com partículas do ar, os frascos são secos com ar quente, e esterilizados (descontinuamente a 180°C / 2 horas).

A limpeza das rolhas de borracha destinadas a fechar os recipientes para injectáveis faz-se utilizando água desmineralizada e por exemplo um detergente, composto por agentes tensio-activos não-ionogénicos e ésteres do ácido fosfórico em solução aquosa.

As rolhas já lavadas são passadas por água desmineralizada ou água desmineralizada filtrada para retirar quaisquer pelos ou fibras das rolhas. As rolhas assim limpas são depois esterilizadas por meio de vapor.

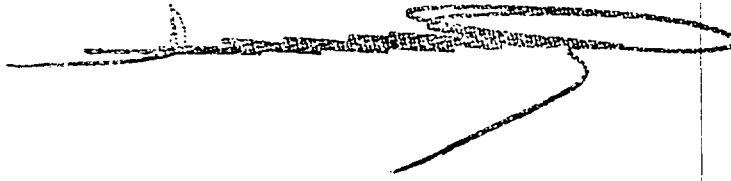
Os recipientes para injectáveis assim lavados e esterilizados são depois cheios com a solução de ifosfamida e Mesna, e tapados com rolhas de borracha, trabalhando-se sempre em condições assépticas e vaporizando os recipientes antes e depois do enchimento com azoto.

Quantidades de enchimento:

Ifosfamida	Mesna	Volume de enchimento	Volume de aplicação*
200 mg	200 mg	2 ml	5 ml
500 mg	500 mg	5 ml	12,5 ml
1 g	1 g	10 ml	25 ml
2 g	2 g	20 ml	50 ml
5 g	5 g	50 ml	125 ml

*Para a posterior diluição do liofilizado

Os volumes de enchimento não devem ultrapassar os seguintes limites:



Volume de enchimento	Limites dos diferentes volumes de enchimento	Valores médios dos limites dos volumes de enchimento
2 ml	1,9 - 2,1 ml	1,95 - 2,05 ml
5 ml	4,8 - 5,2 ml	4,9 - 5,1 ml
10 ml	9,7 - 10,3 ml	9,85 - 10,15 ml
20 ml	19,4 - 20,6 ml	19,7 - 20,3 ml
50 ml	48,5 - 51,5 ml	49,25 - 50,75 ml

Os volumes de enchimento devem ser controlados do ponto de vista estatístico, devendo determinar-se pelo menos uma vez de 30 em 30 minutos o volume de enchimento em cada ponto de enchimento.

Os recipientes para injectáveis já devem ser congelados a -40°C o mais rapidamente possível.

As condições para a liofilização são consoantes os diversos tamanhos dos frascos para injectáveis. Aplicam-se por exemplo os seguintes valores:

Duração de secagem principal para uma temperatura das placas de $+15^{\circ}\text{C}$ e 0,6 mbar:

aprox. 8 - 10 horas para recipientes com

200 mg de ifosfamida + 200 mg de Mesna

aprox. 12 - 15 horas para recipientes com

500 mg de ifosfamida + 500 mg de Mesna

aprox. 13 - 16 horas para recipientes com

1 g de ifosfamida + 1 g de Mesna

aprox. 25 - 32 horas para recipientes com

2 g de ifosfamida + 2 g de Mesna

aprox. 44 - 50 horas para recipientes com

5 g de ifosfamida + 5 g de Mesna.

A duração da secagem posterior é de aprox. 3-4 horas sob uma pressão reduzida de 5×10^{-4} mbar, para uma temperatura das placas de + 25°C.

A humidade residual (determinada segundo K. Fischer) deve situar-se abaixo dos 0,5%. Depois de terminada a liofilização, fechar os recipientes para injectáveis. Para maior segurança das rolhas de borracha são aplicadas anilhas. Controlar os recipientes para injectáveis já prontos quanto à presença de defeitos mecânicos (falhas, tampas mal aplicadas, etc.).

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 12 -

Processo para a preparação de uma composição liofilizada composta de 3-(2-cloroetil)-2-(cloroetilamino)-tetrahidro-2H-1-3,2-oxazafosforina-2-óxido (Ifosfamida), 0,05-1,0 partes em peso de 2-mercaptoetanosulfonato de sódio (Mesna) e 0,1 a 17 partes em peso de hexitol, referindo-se as quantidades de Mesna e hexitol respectivamente a uma parte em peso de Ifosfamida, bem como eventualmente outros adjacentes farmacêuticos usuais, caracterizado por se congelar entre -70°C e 0°C e sob atmosfera de gás inerte, uma solução aquosa ou aquosa-etanólica contendo 1 a 13% (em peso) de Ifosfamida, bem como 0,05 a 13 partes em peso de Mesna, 0,1 a 17 partes em peso de hexitol (referindo-se as quantidades de Mesna e hexitol respectivamente a uma parte em peso de Ifosfamida) e eventualmente 0 a 16,9 partes em peso (relativamente a 1 parte em peso de Ifosfamida) de outros adjuvantes farmacêuticos usuais, e se retirar a água ao produto congelado assim obtido.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação anterior, caracterizado por se eliminar em primeiro lugar a água ligada não por adsorção a uma temperatura entre -30°C e $+40^{\circ}\text{C}$ e uma pressão entre 10^{-3} a 10 mbar, e em seguida se eliminar a água ligada por adsorção a uma temperatura entre 0°C e 40°C e uma pressão entre 10^{-4} a 10^{-1} mbar.

- 3ª -

Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizado por se utilizar como hexitol o manitol.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 19 de Março de 1988, sob o nº P 38 09 337.5.

Lisboa, 17 de Março de 1989

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned below the typed name of the official.

- 22 -



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE LIOFILISADO DE IFOSFAMIDA E MESNA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição liofilizada composta de 3-(2-cloroetil)-2-(cloroetilamino)-tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina-2-óxido (Ifosfamida), 0,05-1,0 partes em peso de 2-mercaptoetanosulfonato de sódio (Mesna), e 0,1 a 17 partes em peso de hexitol, referindo-se as quantidades de Mesna e hexitol respectivamente a uma parte em peso de Ifosfamida, bem como eventualmente outros adjuvantes farmacêuticos usuais, que compreende congelar-se entre -70°C e 0°C e sob atmosfera de gás inerte, uma solução aquosa ou aquosa-etanólica contendo 1 a 13% (em peso) de Ifosfamida, bem como 0,05 a 13 partes em peso de Mesna, 0,1 a 17 partes em peso de hexitol (referindo-se as quantidades de Mesna e hexitol respectivamente a uma parte em peso de Ifosfamida) e eventualmente 0 a 16,9 partes em peso (relativamente a 1 parte em peso de Ifosfamida) de outros adjuvantes farmacêuticos usuais, e retirar-se a água ao produto congelado assim obtido.