



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 611**

51 Int. Cl.:
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04007309 .0**
86 Fecha de presentación : **26.03.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1466600**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Soluciones de oxaliplatino listas para el uso.**

30 Prioridad: **28.03.2003 DE 103 14 377**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2008

73 Titular/es: **STADA ARZNEIMITTEL AG.**
Stadastrasse, 2-18
61118 Bad Vilbel, DE

72 Inventor/es: **Schridde, Edgar;**
Merbach, Bernd y
Grimmel, Stefan-Peter

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 303 611 T3

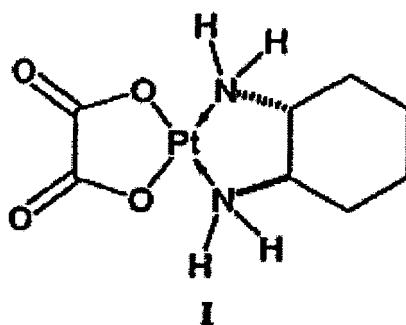
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 303 611 T3

DESCRIPCIÓN

Soluciones de oxaliplatino listas para el uso.

5 La presente invención se refiere a preparados farmacéuticos de oxaliplatino (I) para su administración por vía parenteral. El oxaliplatino (*cis*-oxalato-(*trans*-1,2-ciclohexanodiamina)-platino(II); (*cis*-oxalato-(1,2-ciclohexanodiamina)-platino(II), *trans*-1,2-diaminociclohexano oxaliplatino; n° CAS 61825-94-3, Mr 397,3; C₈H₁₄N₂O₄Pt) es una sustancia presentada por primera vez en forma monográfica en la farmacopea en el año 2001 (Pharmeuropa vol. 13, n° 3, 2001, págs. 585-588). Representa un complejo de platino(II) con respectivamente un equivalente de *trans*-1,2-diaminociclohexano y ácido oxálico y tiene la estructura química



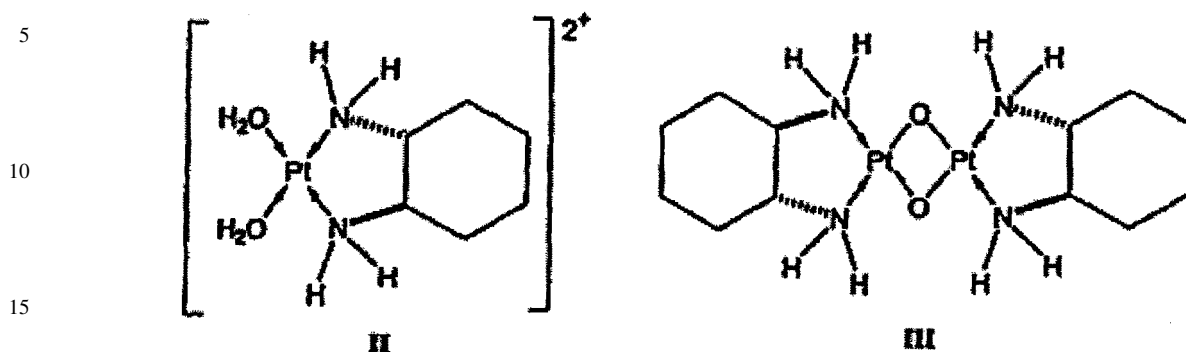
El oxaliplatino es un polvo cristalino blanco. Es soluble en agua, por el contrario poco soluble en metanol y prácticamente insoluble en etanol. Es activo de forma anti-neoplásica y, por ejemplo, se emplea terapéuticamente solo, pero también en combinación con 5-fluorouracilo y/o ácido fólico en el tratamiento del carcinoma colorectal metastizante. La dosis recomendada en la terapia con oxaliplatino es 85 mg/m² de superficie corporal. Tal como otros compuestos de platino, el oxaliplatino se puede emplear también citostáticamente en el tratamiento terapéutico de diferentes tipos de cáncer tales como, por ejemplo, cáncer intestinal, cáncer ovárico o cáncer de las vías respiratorias superiores. En la terapia de las más variadas enfermedades cancerosas la administración de oxaliplatino se efectúa, en este caso, por vía intravenosa, para lo cual es necesario poner a disposición el principio activo en forma de una solución.

35 Las soluciones de oxaliplatino para su administración parenteral, conocidas del estado actual de la técnica, se reconstruyen inmediatamente antes de la administración al paciente a partir de un liofilizado de oxaliplatino o a partir de los correspondientes preparados sólidos cristalinos o, respectivamente, amorfos, que no fueron preparados por procedimientos de liofilización. Pero la utilización de tales preparados implica desventajas esenciales. Por un lado, el proceso de preparación de los liofilizados es complicado y caro y, por otro, la reconstrucción representa etapas de trabajo adicionales y significa para el personal riesgos no deseados. Especialmente, en la reconstrucción de las soluciones del medicamento a partir de la sustancia seca se puede llegar al denominado “Spray-Back-Effect” por el cual se puede llegar a una ulterior contaminación y puesta en riesgo del personal. Por consiguiente, tanto en la preparación del liofilizado como también en su reconstrucción se debe evitar cualquier contaminación del personal o del inventario con el agente citostático altamente eficaz. Además, a los disolventes utilizados para la reconstrucción se les impone elevadas exigencias y en su caso no puede tratarse de las soluciones salinas por lo demás tan habituales en las soluciones para inyección, puesto que por ello se llega a una descomposición del complejo de oxaliplatino. Finalmente, en el tratamiento con oxaliplatino también por otros fallos en la manipulación de estos liofilizados se puede llegar a graves problemas como, por ejemplo, a una desviación de la concentración de principio activo o a una contaminación microbiana de la solución. Por lo tanto, debido a las múltiples fuentes de peligros y de fallos en la utilización del principio activo liofilizado para la preparación de soluciones de oxaliplatino era deseable poner a disposición soluciones medicamentosas, acabadas, denominadas también en lo sucesivo soluciones “ready-to-use” (listas para usar).

55 Sin embargo, el oxaliplatino en agua, al menos a bajas concentraciones inferiores a 1 mg/ml lamentablemente tan sólo presenta una estabilidad muy escasa. En cuanto a este respecto y a toda la descripción siguiente de la presente invención, la “estabilidad de la solución” se debe entender siempre como la estabilidad del complejo de oxaliplatino en solución, es decir como constancia relativa de larga duración de la concentración del complejo de partida después de la puesta en solución. La insuficiente estabilidad de las soluciones de oxaliplatino en agua resulta de la propia inestabilidad del complejo de platino, cuyos ligandos, verdaderamente lábiles, pueden ser sustituido por otros nucleófilos, más fuertes o, respectivamente, más reactivos, de modo que resulta una destrucción del complejo de partida. Por ello, es fundamentalmente crítica la elección de los aditivos en las soluciones de complejos de platino.

65 Por ejemplo, es conocido que los aniones cloruro conducen a la descomposición del oxaliplatino, lo cual también es el motivo por lo que los liofilizados de oxaliplatino no se pueden reconstruir con soluciones de sal común. Incluso el anión hidróxido del disolvente agua está en condiciones de sustituir ligandos de un complejo de platino, de modo que los complejos de platino lábiles y, por consiguiente también el oxaliplatino, se tienen que estabilizar en solución acuosa. Como productos de descomposición o, respectivamente, de reacción del oxaliplatino (oxalato-DACH-platino)

producidos por la presencia de aniones hidróxido, se conocen, por ejemplo, el diaquo-DACH-platino(II) y el diaquo-DACH-platino-dímero(III).



20 Para la estabilización de los complejos de oxaliplatino en solución acuosa se puede disminuir la concentración o, respectivamente, la actividad de los aniones provocantes de la descomposición, por ejemplo del anión hidróxido en disolventes acuosos. Para ello, en la patente europea EP 0 774 963 se propuso aumentar la concentración del oxaliplatino a al menos 1 mg/ml, por lo que conforme a este documento se establecía un valor de pH ácido comprendido entre 4,5 y 6, por lo tanto se rebajaba la concentración de aniones hidróxido. Sin embargo, al volver a realizar los ejemplos del documento EP 0 774 963 se obtuvieron exclusivamente soluciones con valores del pH superiores a 6,0.

25 Conforme al documento EP 0 774 963, las soluciones acuosas de oxaliplatino allí descritas están, por lo demás, exentas de cualquier medio alcalino o ácido, tampón u otros aditivos, puesto que su interacción con el complejo de oxaliplatino y sus efectos sobre su estabilidad no eran previsibles.

30 De manera desventajosa se manifiesta la premisa seguida en EP 0 774 963 de que también las soluciones de oxaliplatino allí obtenidas presentan tan sólo una estabilidad limitada. En ensayos comparativos (véase más abajo) se pudo demostrar que sencillas soluciones de oxaliplatino con composiciones conformes a la patente europea EP 0 774 963 presentan ya después de unas pocas horas considerables concentraciones de los indeseados productos de degradación II y III del oxaliplatino. Por consiguiente, existe necesidad de soluciones acuosas de oxaliplatino con estabilidad ulteriormente mejorada.

35 Alternativamente al simple incremento de la concentración, se pudo reducir fundamentalmente la concentración de aniones hidróxido por adición de un ácido y estabilizar, con ello, el complejo de platino en solución acuosa. Sin embargo, en este caso existe el riesgo de que el anión resultante del ácido conduzca a la descomposición o a la transformación del complejo de platino. Junto a la estabilización del principio activo es también necesario reducir la tasa de formación de productos de descomposición secundarios mediante la utilización de un ácido. En el caso de soluciones farmacéuticas de *cis*-platino se consigue una estabilización por adición de ácido clorhídrico y otra fuente más de iones cloruro tal como, por ejemplo, cloruro sódico. El correspondiente anión cloruro no conduce a una descomposición del complejo de *cis*-platino. Pero tal como se ha descrito anteriormente, la misma adición en el caso del oxaliplatino conduce a la descomposición no deseada del complejo por sustitución de los ligandos lábiles por iones cloruro.

40 Equivalentemente a la adición de ácido clorhídrico y sal común a una solución acuosa de *cis*-platino, es decir a la utilización del ácido de un ligando del complejo y de los ligandos del complejo en forma libre (de forma correspondiente a una adición de los mismos iones) para la estabilización del complejo de platino, se puso de manifiesto en la patente europea EP 0 943 331 que la adición de aniones oxalato y ácido oxálico, es decir de un tampón oxalato, puede incrementar fuertemente la estabilidad de soluciones de oxaliplatino en agua. A la estabilización del oxaliplatino provocada por el ácido por disminución de la concentración de aniones hidróxido se suma, en el caso de la adición de iones iguales, un efecto estabilizante más. Por la adición de un ligando del complejo de partida como especie libre, es decir del anión cloruro o del anión oxalato, se incrementa aún más la estabilidad del *cis*-platino o, respectivamente, del oxaliplatino.

45 En el documento EP 0 943 331 se puso de manifiesto, además, que ni ácido cítrico ni ácido acético o el aminoácido glicina son adecuados para estabilizar el complejo de oxaliplatino en solución acuosa. Los correspondientes aniones actúan evidentemente de manera desfavorable sobre la estabilidad del complejo de oxaliplatino. Además, en este documento se describe que el anión fosfato bajo condiciones neutras tampoco puede estabilizar soluciones medicamentosas que contengan oxaliplatino. Es más, se puso de manifiesto que estos aniones, en los valores de pH elegidos representan especies no adecuadas, altamente reactivas y que descomponen el complejo de oxaliplatino.

50 Lamentablemente, la estabilización del oxaliplatino en solución acuosa, propuesta en el documento EP 0 943 331 implica también considerables desventajas. Hasta el momento, ni ácido oxálico ni oxalato han sido monografiados en las farmacopeas como coadyuvantes farmacéuticamente adecuados. Los dos forman con los cationes calcio y magnesio, que son componentes de la sangre, cristales de sales insolubles en agua. Especialmente en la terapia intra-

ES 2 303 611 T3

venosa, concentraciones más elevadas de ácido oxálico y oxalatos implican el riesgo de efectos secundarios locales y sistémicos (dolor local en la inyección, agregación de trombocitos, trombosis, cálculos renales), de modo que la administración de oxalatos como componentes de soluciones inyectables generalmente no es deseada.

5 Para evitar esta desventaja, es objetivo esencial y necesario de la presente invención encontrar un coadyuvante farmacéuticamente más adecuado y fisiológicamente más tolerable que, de igual o mejor manera, sea adecuado para ajustar el valor del pH de la solución de oxaliplatino a un valor del pH fisiológicamente más tolerable y estabilizante del complejo de oxaliplatino, sin que el anión ácido concomitante perjudique el complejo de oxaliplatino en su estabilidad. A partir del estado actual de la técnica y de las teorías para la estabilidad del oxaliplatino en solución acuosa no existen referencias algunas de ácidos que sean adecuados de esta manera. Especialmente, no existen referencias de adecuados aniones de ácidos.

10 Por consiguiente, es objeto de la presente invención poner a disposición soluciones de oxaliplatino estables, listas para su uso, que no presenten las desventajas de las soluciones conocidas, anteriormente comentadas. Otro objeto de esta invención es indicar procedimientos para la preparación de tales soluciones.

15 Precisamente en relación con que el documento EP 0 943 331 desaconseja la utilización de soluciones que contengan fosfato, fue sorprendente que en los experimentos relativos a la presente invención se encontrara, que los ácidos cuyos correspondientes aniones se caracterizan por una escasa nucleofilia, así como que los respectivos sistemas también estén en condiciones de estabilizar oxaliplatino en solución acuosa incluso a una concentración de hasta 0,025 mg/ml.

20 Como ácidos adecuados conforme a la invención, cuyo anión no perjudica la estabilidad del complejo de oxaliplatino ni de la solución, se pueden citar el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico. Además, los valores del pH de las soluciones de oxaliplatino se pueden ajustar por medio de tampones que se componen de los ácidos anteriormente citados, así como de sus sales de metales alcalinos y alcalionotérricos solubles en agua.

25 En los estudios en los que se fundamenta la invención se pudo demostrar que el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico son ácidos adecuados para el ajuste del valor del pH y para mejorar la estabilidad de una solución de oxaliplatino, y que sus aniones no son reactivos en modo alguno frente al complejo de oxaliplatino, de manera que en gran medida se evita una descomposición del complejo de oxaliplatino cuando el valor del pH de una solución de oxaliplatino se ajusta con ácido fosfórico o también con ácido sulfúrico.

30 Las soluciones conformes a la invención abarcan preferentemente entre 0,025 mg y 20 mg de oxaliplatino por ml de agua. Conforme a la invención, las soluciones se ajustan a un valor del pH de 3 a 6 por la adición de un ácido, cuyo anión no desestabilice la solución; de modo particularmente preferido se ajusta un valor del pH de 3,5 a 5,0.

35 Junto a los ácidos anteriormente citados o las combinaciones de ellos, las soluciones de oxaliplatino conformes a la invención también pueden contener arbitrariamente aditivos aceptables farmacéuticamente. Como ejemplo, estos aditivos pueden abarcar hidratos de carbono tales como lactosa, glucosa, maltosa, fructosa, galactosa, sacarosa y/o dextranos.

40 La adición de los hidratos de carbono anteriormente citados a las soluciones conformes a la invención hace también posibles concentraciones de oxaliplatino más elevadas, sin que se produzca una precipitación o, respectivamente, cristalización indeseada del principio activo. Preferentemente, por adición de un ácido se estabilizan también soluciones que contienen un hidrato de carbono. Precisamente en el caso de concentraciones de principio activo de más de 5 mg/ml es ventajosa la adición de un hidrato de carbono como agente mejorador de la solubilidad. Conforme a una forma de ejecución particularmente preferida, la solución conforme a la invención abarca 5 mg/ml de oxaliplatino, 55 mg/ml de glucosa monohidrato y ácido fosfórico en una cantidad para ajustar un valor del pH de aproximadamente 3,5.

45 En los siguientes ejemplos se puede ver la adecuación de los ácidos conformes a la invención, especialmente de sus aniones (fosfato, sulfato) en comparación con el ácido oxálico (anión: oxalato), así como formas de ejecución preferidas de la invención.

50 Ejemplo 1

55 *Ensayos comparativos de la estabilidad de soluciones acuosas de oxaliplatino sin más aditivos conforme al documento EP 0 774 963*

60 Para determinar la estabilidad de soluciones de oxaliplatino no estabilizadas, como son conocidas del documento EP 0 774 963, se almacenaron soluciones de oxaliplatino (C = 2,0 mg/ml, con agua para fines de inyección como disolvente) bajo la exclusión de luz, a temperaturas comprendidas entre 20 y 25°C, y se determinaron las concentraciones relativas de los productos de descomposición del oxaliplatino, diaquo-DACH-platino (II) y diaquo-DACH-platino dímero (III), mediante HPLC a lo largo del tiempo. A partir de las cantidades de los productos de descomposición que contienen platino se pudo calcular el contenido del producto de descomposición, ácido oxálico. Los resultados de estos estudios se han recopilado en la Tabla 1.

ES 2 303 611 T3

TABLA 1

Estabilidades de soluciones de oxaliplatino (C = 2,0 mg/ml) sin más aditivo

5 El valor del pH resultó 6,6; temperatura de almacenamiento 20-25°C.

Duración (h)	diaquo-DACH-platino (II) ^a (% p/p)	diaquo-DACH-platino dímero (III) (% p/p)	Ácido oxálico ^b (% p/p)
0	0,047	- ^c	0,012
½	0,130	- ^c	0,034
1	0,210	- ^c	0,056
2	0,335	- ^c	0,089
18	0,890	0,349	0,329

a) relativo a oxaliplatino; contenido determinado mediante HPLC.

b) relativo a oxaliplatino; contenido calculado a partir de las proporciones de los productos de descomposición.

c) por debajo del límite de detección de 0,03% (p/p).

30 Como se puede deducir de la Tabla 1, la concentración de los productos de descomposición del oxaliplatino es siempre creciente, y el contenido de diaquo-DACH-platino (II) sobrepasa ya al cabo de 1 h el valor de 0,2%. Ya al cabo de 18 h se comprobó una considerable formación del diaquo-DACH-platino dímero (III), particularmente relevante desde el punto de vista toxicológico. Por consiguiente, a partir de los experimentos recopilados en la Tabla 1 está claro que las composiciones de oxaliplatino sin aditivos estabilizantes, como los que se describen en la patente europea EP 0 774 963, no presentan ninguna estabilidad suficiente para que sean capaces de ser almacenadas y se puedan utilizar farmacéuticamente durante un espacio de tiempo más largo.

35 Por lo tanto, para la preparación de composiciones de oxaliplatino capaces de ser almacenadas, que presenten una estabilidad farmacéuticamente aceptable durante un espacio de tiempo más largo, existe la necesidad de aditivos estabilizantes. Con la presente invención se ha conseguido identificar éstos.

40 Ejemplo 2

Ensayos comparativos respecto a la estabilidad de soluciones acuosas de oxaliplatino estabilizadas por adición de ácido oxálico conforme al documento EP 0 943 331, ácido fosfórico o ácido sulfúrico

45 Para comparar la calidad de la estabilización conforme a la invención de soluciones de oxaliplatino por otros ácidos que el ácido oxálico se compararon las estabilidades conseguidas por adición de ácido fosfórico y ácido sulfúrico con la que se alcanza por medio de un aditivo de iones iguales, conocido del estado actual de la técnica (ácido oxálico). A partir del documento EP 0 943 331 se sabía que por adición de ácido oxálico se pueden obtener soluciones de oxaliplatino acuosas, estables (con las desventajas conocidas). Los resultados recopilados a continuación ponen en claro la mejora de la estabilidad de las soluciones de oxaliplatino por medio de la adición de ácido conforme a la invención.

Plan de ensayo de los experimentos bajo condiciones aceleradas

55 Con ayuda de dos tandas de ensayo preparadas a 20-25°C y almacenadas a 60°C, en las que la concentración de oxaliplatino en todas las series de ensayos era C = 6,6 mg/ml, se examinó la influencia del valor del pH y de la elección del ácido en cuanto a una estabilización efectiva, ajustándose en cada caso los valores del pH con ácido fosfórico 1 N o, respectivamente, ácido sulfúrico 1 N en comparación con ácido oxálico 1 N. Para ello, en una agitadora y en el intervalo de 16 min se disolvieron hasta la transparencia respectivamente 33 mg de oxaliplatino en 5,0 ml de disolvente con pH previamente ajustado (agua para fines de inyección, cuyo valor de pH se ajustó antes con ácido fosfórico 1 N, ácido sulfúrico 1 N o ácido oxálico 1 N), e inmediatamente se llevaron a un análisis por HPLC para la determinación del valor inicial. Las tandas de ensayo obtenidas se incubaron inmediatamente después de realizado el primer análisis de pureza (en el espacio de 20 minutos después de la disolución hasta la transparencia) a 60°C, bajo exclusión de luz y bajo "condiciones aceleradas", y en los actos de examen previstos (al cabo de un total de 6 horas (h), así como al cabo de un total de 7 días (d)) se sometieron a más análisis. En todas las mediciones las determinaciones de los valores del pH tuvieron lugar potenciométricamente. Los resultados obtenidos en estos ensayos se recopilan en las Tablas 2 y 3.

ES 2 303 611 T3

TABLA 2

Estabilidades de soluciones acuosas de oxaliplatino estabilizadas con ácido fosfórico o, respectivamente ácido sulfúrico, en comparación con soluciones que abarcan ácido oxálico (bajo condiciones aceleradas, T = 60°C)

Valor del pH	Almacenamiento	con ácido oxálico		con ácido fosfórico		con ácido sulfúrico	
		II (% p/p)	III (% p/p)	II (% p/p)	III (% p/p)	II (% p/p)	III (% p/p)
2,0	Inicio, 20-25°C	0,057	<0,01	0,080	0,000	0,068	<0,01
	6 h, 60°C	0,125	<0,01	1,900	0,000	2,067	<0,01
	7 d, 60°C	0,135	<0,01	2,36	<0,01	2,540	<0,01
2,5	Inicio, 20-25°C	0,045	<0,01	0,055	<0,01	0,042	<0,01
	6 h, 60°C	0,106	<0,01	1,110	<0,01	1,117	<0,01
	7 d, 60°C	0,110	<0,01	1,410	<0,01	1,470	<0,01
3,0	Inicio, 20-25°C	0,016	<0,01	0,068	<0,01	0,025	<0,01
	6 h, 60°C	0,085	<0,01	0,653	<0,01	0,589	<0,01
	7 d, 60°C	0,090	<0,01	0,670	<0,01	0,64	<0,01
3,5	Inicio, 20-25°C	0,006	<0,01	0,010	<0,01	<0,01	<0,01
	6 h, 60°C	0,034	<0,01	0,154	<0,01	0,147	0,018
	7 d, 60°C	0,090	<0,01	0,260	0,010	0,220	0,010
4,0	Inicio, 20-25°C	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,010	<0,01
	6 h, 60°C	0,062	0,066	0,082	0,040	0,088	0,040
	7 d, 60°C	0,013	0,020	0,160	0,110	0,170	0,120
4,5	Inicio, 20-25°C	0,007	<0,01	0,010	<0,01	0,011	<0,01
	6 h, 60°C	0,084	0,140	0,086	0,219	0,091	0,090
	7 d, 60°C	0,200	0,222	0,190	0,100	0,190	0,258
5,0	Inicio, 20-25°C	0,013	<0,01	<0,01	<0,01	0,013	<0,01
	6 h, 60°C	0,168	0,071	0,163	0,082	0,189	0,070
	7 d, 60°C	0,190	0,090	0,190	0,090	0,180	0,090
5,5	Inicio, 20-25°C	0,012	<0,01	0,027	<0,01	<0,01	<0,01
	6 h, 60°C	0,182	0,096	0,171	0,074	0,180	0,090
	7 d, 60°C	0,190	0,100	0,180	0,100	0,200	0,130
6,0	Inicio, 20-25°C	<0,01	<0,01	0,022	<0,01	0,021	<0,01
	6 h, 60°C	0,157	0,124	0,170	0,076	0,162	0,102
	7 d, 60°C	0,190	0,110	0,190	0,110	0,190	0,120

ES 2 303 611 T3

TABLA 3

Recopilación de las mediciones de estabilidad bajo condiciones aceleradas (7 d, T = 60°C, véase Tabla 2)

A) % en p/p de ácido oxálico

B) % en p/p de II; % en p/p de III; % en p/p de la suma de compuestos desconocidos

C) % en p/p de la suma de todas las impurezas que contienen Pt

Valor del pH	con ácido oxálico			con ácido fosfórico			con ácido sulfúrico		
	A)	B)	C)	A)	B)	C)	A)	B)	C)
2,0		0,14			2,36			2,54	
	72,42	<0,01	0,62	4,27	<0,01	3,09	4,23	<0,01	2,86
		0,48			0,73			0,32	
2,5		0,11			0,41			0,47	
	21,94	<0,01	0,36	1,92	<0,01	1,61	1,89	<0,01	1,61
		0,25			0,20			0,14	
3,0		0,09			0,67			0,64	
	5,73	<0,01	0,15	1,21	<0,01	0,69	1,02	<0,01	0,65
		0,06			0,02			0,01	
3,5		0,06			0,26			0,22	
	1,92	<0,01	0,06	0,58	<0,01	0,26	0,49	0,01	0,23
		<0,01			<0,01			<0,01	
4,0		0,13			0,16			0,17	
	0,72	<0,02	0,15	0,50	0,04	0,20	0,45	0,04	0,21
		<0,01			<0,01			<0,01	
4,5		0,02			0,19			0,19	
	1,01	0,14	0,34	0,77	0,09	0,29	0,66	0,09	0,28
		<0,01			<0,01			<0,01	
5,0		0,19			0,19			0,18	
	0,78	0,09	0,28	0,75	0,09	0,28	0,76	0,09	0,27
		<0,01			<0,01			<0,01	
5,5		0,19			0,18			0,20	
	0,77	0,10	0,29	0,72	0,10	0,28	0,99	0,13	0,33
		<0,10			<0,01			<0,01	
6,0		0,19			0,19			0,19	
	0,78	0,11	0,30	0,75	0,11	0,30	0,86	0,12	0,31
		<0,01			<0,01			<0,01	

ES 2 303 611 T3

Los resultados de los experimentos bajo condiciones aceleradas (Tablas 2 y 3) permitieron una especificación más exacta de los productos de degradación y una relación descodificada de las impurezas específicas en el caso del respectivo valor del pH. Con ello, estos ensayos proporcionaron una base para la elección de un intervalo más estrecho de pH.

La zona del óptimo de estabilidad de las soluciones de oxaliplatino ajustadas con ácido fosfórico o ácido sulfúrico con estabilidad coincidente con las soluciones ajustadas con ácido oxálico se sitúa en el intervalo de pH 3,5 a 6,0; especialmente en el intervalo de pH 4,0 a 6,0. El relativamente alto contenido en ácido oxálico a pH 3 provoca, por inhibición del producto, una estabilidad aún más incrementada en el caso de soluciones ajustadas con ácido oxálico. Sin embargo, estas soluciones con un valor del pH de aproximadamente 3 no son deseadas para su administración parenteral debido al dolor de la inyección relacionado con ello. Por el contrario, valores más elevados del pH (por ejemplo pH 4-9) en general se soportan mejor localmente y, por consiguiente, son generalmente preferidas.

En el caso de valores de pH por debajo de 3,0 a 3,5, es decir en soluciones de carácter ácido, en todos los ejemplos aumenta el contenido en impurezas desconocidas, no deseadas. En el caso de estos valores de pH no se observó formación alguna de diaquo-DACH-platino(II)-dímero (III) a partir de diaquo-DACH-platino(II) (II). Mientras que con valores de pH por debajo de 3,5 en el caso de soluciones ajustadas con ácido fosfórico y con ácido sulfúrico se observa un claro incremento de diaquo-DACH-platino(II) (II), en el caso de las soluciones ajustadas con ácido oxálico con estos valores del pH se reprime un aumento de la concentración del diaquo-DACH-platino(II)(II) por el claramente mayor contenido en ácido oxálico libre en estas soluciones. Como una posible causa para ello se puede suponer una eficaz inhibición del producto (inhibición por el ácido oxálico) debido a una reacción retroactiva de formación del complejo a partir de los productos de descomposición (ácido oxálico más diaquo-DACH-platino(II)(II) para dar oxaliplatino) conforme al principio de acción de masas del equilibrio oxaliplatino-complejo.

Sin embargo, un incremento de impurezas desconocidas, no deseadas, no se impide tampoco en las soluciones ajustadas con ácido oxálico, con elevados contenidos en ácido oxálico y valores del pH fuertemente ácidos, inferiores a pH 3,0.

Como resultado de las cinéticas anteriormente citadas (Tablas 2 y 3), como óptimo de estabilidad se ponen de manifiesto los siguientes intervalos de pH:

- en soluciones ajustadas con ácido oxálico pH 3,0-6,0
- en soluciones ajustadas con ácido fosfórico pH 3,5-6,0
- en soluciones ajustadas con ácido sulfúrico pH 3,5-6,0

Por consiguiente, como resultado se pone de manifiesto en este examen que los aniones de los ácidos elegidos de forma alternativa al ácido oxálico para el ajuste del valor del pH (ácido fosfórico y ácido sulfúrico o, respectivamente, aniones fosfato y aniones sulfato) no desestabilizan el complejo de oxaliplatino, tal como contrariamente a esto se expone con ácido cítrico (aniones citrato, pH 3, pH 5) y ácido acético (aniones acetato, pH 5) en la patente europea EP 0 943 331.

Ejemplo 3

Ensayos comparativos bajo condiciones reales respecto a la estabilidad de soluciones acuosas de oxaliplatino por adición de ácido oxálico, ácido fosfórico o, respectivamente, ácido sulfúrico en un intervalo limitado de pH

Plan de ensayo

La preparación de las tandas para ensayo tuvo lugar a 15-20°C por disolución de la respectiva cantidad de oxaliplatino ($C = 1$ mg/ml y, respectivamente, $C = 6,6$ mg/ml) para lo cual como disolvente sirvió agua como medio de inyección, que previamente se había ajustado al valor diana del pH (3,5-4,0-5,0) con ácido oxálico 1 N c.s., ácido fosfórico 1 N o, respectivamente, ácido sulfúrico 1 N.

Las tandas para ensayos obtenidas, después de realizar los primeros análisis de pureza se filtraron en condiciones estériles, se envasaron de forma aséptica en frascos perforables, se incubaron bajo protección de la luz a 2-8°C y se sometieron a los ensayos previstos para un nuevo análisis. En todas las mediciones las determinaciones del valor del pH tuvieron lugar potenciométricamente.

Para la comparación de la calidad de la estabilización conforme a la invención de soluciones de oxaliplatino por medio de otros ácidos que el ácido oxálico, se compararon las estabilidades alcanzadas por adición de ácido fosfórico y ácido sulfúrico con la que se alcanza por una adición con iones iguales (ácido oxálico) (véase Tablas 4 y 5). A partir del documento EP 0 943 331 se sabía que por adición de ácido oxálico se pueden obtener soluciones acuosas estables de oxaliplatino. En los ensayos de la presente invención, mediante ácido oxálico se alcanzaron las siguientes estabilidades.

ES 2 303 611 T3

TABLA 4

Estabilidades de soluciones de oxaliplatino (C = 1 mg/ml) a pH = 3,5, pH = 4 y pH = 5, habiéndose ajustado el valor del pH con ácido oxálico 1 N

Ejemplo	Valor del pH	Acto de ensayo a 2 – 8°C	Diaquo-DACH-platino II (% p/p)	Diaquo-DACH-platino dímero III (% p/p)	Impurezas desconocidas (% p/p)
pH 3,5	3,48	Inicio	0,14	<0,06	0
	3,48	1 mes	0,14	<0,06	<0,06
	3,52	3 meses	0,13	<0,06	<0,06
	3,50	12 meses	0,12	<0,06	<0,06
pH 4	3,89	Inicio	0,13	<0,06	0
	3,99	1 mes	0,12	<0,06	<0,06
	4,07	3 meses	0,13	<0,06	<0,06
	4,00	12 meses	0,13	<0,06	<0,06
pH 5	4,93	Inicio	0,19	0,15	0
	4,99	1 mes	0,22	0,17	<0,06
	5,15	3 meses	0,27	0,19	0,07
	5,13	12 meses	0,31	0,25	0,08

TABLA 5

Estabilidades de soluciones de oxaliplatino (C = 6,6 mg/ml) a pH = 3,5, pH = 4 y pH = 5, habiéndose ajustado el valor del pH con ácido oxálico 1 N

Ejemplo	Valor del pH	Acto de ensayo a 2 – 8°C	Diaquo-DACH-platino II (% p/p)	Diaquo-DACH-platino dímero III (% p/p)	Impurezas desconocidas (% p/p)
pH 3,5	3,44	Inicio	0,14	<0,01	0
	3,48	1 mes	0,14	<0,01	<0,01
	3,54	3 meses	0,14	<0,01	0,01
	3,50	12 meses	0,13	<0,01	0,02
pH 4	3,81	Inicio	0,14	0,03	0
	3,92	1 mes	0,13	<0,01	0,01
	4,02	3 meses	0,12	<0,01	0,02
	4,01	12 meses	0,14	<0,01	0,03
pH 5	4,93	Inicio	0,17	0,16	0
	4,99	1 mes	0,21	0,15	0,04
	5,15	3 meses	0,26	0,18	0,07
	5,03	12 meses	0,30	0,23	0,09

Bajo condiciones idénticas se llevaron a cabo exámenes en soluciones de oxaliplatino conformes a la invención, estabilizadas por la adición de ácido fosfórico. En estos ensayos se alcanzaron las siguientes estabilidades (Tablas 6 y 7).

ES 2 303 611 T3

TABLA 6

Estabilidades de soluciones de oxaliplatino ($C = 1,0 \text{ mg/ml}$) a $\text{pH} = 3,5$, $\text{pH} = 4$ y $\text{pH} = 5$, habiéndose ajustado el valor del pH con ácido fosfórico 1 N

Ejemplo	Valor del pH	Acto de ensayo a 2 – 8°C	Diaquo-DACH-platino II (% p/p)	Diaquo-DACH-platino dímero III (% p/p)	Impurezas desconocidas (% p/p)
pH 3,5	3,44	Inicio	0,12	<0,06	0
	3,48	1 mes	0,13	<0,06	<0,06
	3,47	3 meses	0,13	<0,06	<0,06
	3,43	12 meses	0,14	<0,06	<0,06
pH 4	3,92	Inicio	0,13	<0,06	0
	3,93	1 mes	0,12	<0,06	<0,06
	4,03	3 meses	0,12	<0,06	<0,06
	4,05	12 meses	0,13	<0,06	<0,06
pH 5	5,02	Inicio	0,18	0,14	0
	4,92	1 mes	0,21	0,18	<0,06
	5,12	3 meses	0,26	0,20	0,07
	5,10	12 meses	0,30	0,23	0,06

TABLA 7

Estabilidades de soluciones de oxaliplatino ($C = 6,6 \text{ mg/ml}$) a $\text{pH} = 3,5$, $\text{pH} = 4$ y $\text{pH} = 5$, habiéndose ajustado el valor del pH con ácido fosfórico 1 N

Ejemplo	Valor del pH	Acto de ensayo a 2 – 8°C	Diaquo-DACH-platino II (% p/p)	Diaquo-DACH-platino dímero III (% p/p)	Impurezas desconocidas (% p/p)
pH 3,5	3,42	Inicio	0,14	<0,01	0
	3,44	1 mes	0,13	<0,01	<0,01
	3,44	3 meses	0,13	<0,01	0,01
	3,46	12 meses	0,14	<0,01	0,02
pH 4	4,08	Inicio	0,14	0,01	0
	4,00	1 mes	0,14	<0,01	0,01
	4,02	3 meses	0,13	<0,01	0,02
	4,08	12 meses	0,14	<0,01	0,02

ES 2 303 611 T3

pH 5	5,02	Inicio	0,17	0,14	0
	5,08	1 mes	0,22	0,13	0,03
	5,19	3 meses	0,25	0,17	0,07
	5,05	12 meses	0,28	0,21	0,10

De nuevo bajo condiciones idénticas se llevaron a cabo exámenes en soluciones de oxaliplatino estabilizadas con ácido sulfúrico. En estos ensayos para la presente invención, se alcanzaron con ácido sulfúrico las siguientes estabilidades (Tablas 8 y 9).

TABLA 8

Estabilidades de soluciones de oxaliplatino (C = 1,0 mg/ml) a pH = 3,5, pH = 4 y pH = 5, habiéndose ajustado el valor del pH con ácido sulfúrico 1 N

Ejemplo	Valor del pH	Acto de ensayo a 2 – 8°C	Diaquo-DACH-platino II (% p/p)	Diaquo-DACH-platino dímero III (% p/p)	Impurezas desconocidas (% p/p)
pH 3,5	3,56	Inicio	0,14	<0,06	0
	3,54	1 mes	0,13	<0,06	<0,06
	3,53	3 meses	0,13	<0,06	<0,06
	3,52	12 meses	0,14	<0,06	<0,06
pH 4	4,08	Inicio	0,14	<0,06	0
	4,02	1 mes	0,13	<0,06	<0,06
	4,10	3 meses	0,12	<0,06	<0,06
	4,11	12 meses	0,14	<0,06	<0,06
pH 5	4,96	Inicio	0,19	0,13	0
	4,98	1 mes	0,22	0,18	<0,06
	5,03	3 meses	0,25	0,19	0,07
	5,11	12 meses	0,31	0,24	0,08

TABLA 9

Estabilidades de soluciones de oxaliplatino (C = 6,6 mg/ml) a pH = 3,5, pH = 4 y pH = 5, habiéndose ajustado el valor del pH con ácido sulfúrico 1 N

Ejemplo	Valor del pH	Acto de ensayo a 2 – 8°C	Diaquo-DACH-platino II (% p/p)	Diaquo-DACH-platino dímero III (% p/p)	Impurezas desconocidas (% p/p)
---------	--------------	--------------------------	--------------------------------	--	--------------------------------

ES 2 303 611 T3

5	pH 3,5	3,53	Inicio	0,14	<0,01	0
		3,54	1 mes	0,14	<0,01	<0,01
		3,56	3 meses	0,13	<0,01	0,01
		3,52	12 meses	0,13	<0,01	0,02
10	pH 4	4,08	Inicio	0,14	0,01	0
		4,01	1 mes	0,14	<0,01	0,01
		4,03	3 meses	0,13	<0,01	0,02
		4,09	12 meses	0,15	<0,01	0,02
15	pH 5	5,08	Inicio	0,18	0,14	0
		5,01	1 mes	0,23	0,13	0,03
		4,99	3 meses	0,25	0,18	0,05
		5,05	12 meses	0,29	0,20	0,08
20						
25						

Una comparación de las soluciones conformes a la invención con adición de ácido fosfórico o ácido sulfúrico, con soluciones de oxaliplatino sin la adición de ácido (Ejemplo 1) o, respectivamente, con adición de ácido oxálico conforme al estado actual de la técnica pone de manifiesto que, por un lado los valores del pH de las soluciones almacenadas, anteriormente citadas, permanecen invariables durante el ensayo de estabilidad a 2-8°C con tan sólo pequeñas variaciones de $\pm 0,2$ pedaños de pH.

Por otro lado se encontró, sorprendentemente, que las soluciones de oxaliplatino, cuyo valor de pH se había ajustado a un pH diana de 3,5 hasta 5,0 con ácido fosfórico o ácido sulfúrico, son igualmente estables que las soluciones de oxaliplatino previamente conocidas, cuyo valor de pH se había ajustado igualmente a un valor de 3,5 hasta 5,0 con ácido oxálico.

Del mismo modo e igualmente sorprendente se puso de manifiesto en estos experimentos una coincidencia en cuanto a la dependencia del pH del aumento de la suma de impurezas, en comparación con las soluciones de oxaliplatino previamente conocidas, cuyo valor del pH se ajustó con ácido oxálico. Con los ensayos de estabilidad acelerados se ha demostrado que para una estabilización del complejo de oxaliplatino en solución acuosa son también adecuados otros ácidos que los ácidos con iones iguales (ácido oxálico) y sus aniones (oxalatos). Sólo con valores del pH muy bajos, los cuales prácticamente no son adecuados para una administración parenteral, se hacen patentes en el caso de soluciones estabilizadas con ácido oxálico los efectos de la inhibición del producto y de la formación regresiva de los complejos, los cuales son provocados en estos casos por la elevada concentración de ácido oxálico. Además, se ha puesto de manifiesto en los ensayos llevados a cabo, que ácido fosfórico y ácido sulfúrico no crean aniones reactivos que desestabilicen el complejo de oxaliplatino en solución acuosa.

Particularmente se ha puesto de manifiesto, que las soluciones de oxaliplatino previamente conocidas, cuyo valor del pH se ajustó a valores en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0 no son de ningún modo más estables que las soluciones de oxaliplatino conformes a la invención, las cuales fueron ajustadas a un valor del pH igualmente ácido, por ejemplo con ácido fosfórico y ácido sulfúrico. En estos experimentos se ha puesto de manifiesto de forma totalmente sorprendente, que las soluciones conformes a la invención son por lo menos tan estables como las estabilizadas con ácido oxálico, sin tener sus efectos negativos anteriormente citados.

Ejemplo 4

Dependencia de la estabilidad de la concentración

Se prepararon soluciones que contienen oxaliplatino con concentraciones de 0,025, 0,25, 1,0, 5,0 y 6,6 mg/ml en agua. En el 80% del agua para inyección necesaria para la preparación de las soluciones y calentada a 35-45°C se ajustó el respectivo valor del pH con ácido fosfórico 1 N c.s. a pH = 3 ($\pm 0,2$) o, respectivamente, pH = 4 ($\pm 0,2$) o, respectivamente, pH = 5 ($\pm 0,2$), se disolvió la correspondiente cantidad de oxaliplatino y la tanda se enfrió hasta la temperatura ambiente. Las tandas se completaron con agua para inyección y se filtraron en condiciones estériles. Finalmente se envasaron asépticamente en frascos perforables de 5 ml y éstos se sellaron estancos al aire con tapones para inyección y caperuzas rebordeadas.

ES 2 303 611 T3

Las cargas se almacenaron protegidas de la luz durante un tiempo de 12 meses a 2-8°C. La determinación del contenido tuvo lugar por HPLC y la determinación del pH se efectuó potenciométricamente. Los resultados obtenidos se recopilan en la Tabla 10.

5

TABLA 10

Dependencia de la estabilidad de soluciones de oxaliplatino de la concentración. Valores de pH ajustados con ácido fosfórico c.s. (12 meses, 2-8°C)

10

Concentración	pH 3	pH 4	pH 5
0,025 mg/ml	99,4%	99,2%	98,4%
0,25 mg/ml	99,8%	99,6%	98,7%
1,0 mg/ml	100,3%	99,3%	99,0%
5,0 mg/ml	99,9%	99,1%	98,6%
6,6 mg/ml	99,8%	99,2%	98,4%

15

20

25

Tal como se reconoce claramente en la Tabla 11, las soluciones conformes a la invención se estabilizan por la adición de ácido fosfórico, incluso bajando a concentraciones de C = 0,025 mg/ml.

Ejemplos 5-99

30

Composición de soluciones ejemplares de oxaliplatino, listas para usar, conformes a la invención

A continuación se indican como ejemplo formas de ejecución preferidas de las soluciones de oxaliplatino conformes a la invención.

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 303 611 T3

TABLA 11

Soluciones preferidas de oxaliplatino conformes a la invención

Nº	Oxaliplatino (mg/ml)	Valor de pH	Ácido	Hidrato de carbono, hidroxiderivado	Base tampón
5	0,10	3,0	fosfórico	10 mg/ml de glucosa monohidrato, 100 mg/ml de polietilenglicol 400	5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
6	0,25	5,8	fosfórico	10 mg/ml de glucosa monohidrato, 200 mg/ml de polietilenglicol 400	20 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
7	0,25	3,8	fosfórico	35 mg/ml de glucosa monohidrato, 10 mg/ml de polietilenglicol 400	20 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
8	0,25	4,8	fosfórico	35 mg/ml de glucosa monohidrato	20 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
9	0,25	4,8	fosfórico	35 mg/ml de glucosa monohidrato	20 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
10	0,25	3,8	fosfórico	35 mg/ml de glucosa monohidrato	0,2 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
11	0,25	3,4	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	20 mg/ml de lactato de sodio
12	0,25	5,8	fosfórico	75 mg/ml de glucosa monohidrato	
13	0,25	4,8	fosfórico		

ES 2 303 611 T3

5	14	0,25	3,8	sulfúrico	40 mg/ml de glucosa monohidrato,	0,15 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	15	0,25	5,8	sulfúrico	40 mg/ml de glucosa monohidrato,	
	16	0,25	5,8	sulfúrico		
10	17	0,5	3,2	sulfúrico	40 mg/ml de glucosa monohidrato	
	18	0,5	3,2	fosfórico	40 mg/ml de glucosa monohidrato	
	19	0,5	3,2	fosfórico		
15	20	1,0	3,6	fosfórico	60 mg/ml de glucosa monohidrato	0,10 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	21	1,0	3,6	fosfórico		
20	22	1,0	3,6	sulfúrico		
	23	2,0	3,6	fosfórico		0,5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
25	24	2,0	3,6	fosfórico		
	25	3,0	4,0	sulfúrico	50 mg/ml de glucosa monohidrato	
	26	3,0	3,0	sulfúrico	50 mg/ml de glucosa monohidrato	
30	27	3,0	3,0	fosfórico		
	28	5,0	5,9	fosfórico		
	29	5,0	4,7	fosfórico		0,5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
35	30	5,0	3,0	fosfórico		
	31	5,0	3,5	fosfórico		5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
40	32	5,0	4,0	sulfúrico	100 mg/ml de polietilenglicol 600	
45	33	5,0	3,0	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	0,5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	34	5,0	3,0	sulfúrico		
	35	5,0	3,0	sulfúrico		
50	36	6,0	3,5	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	0,5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	37	6,0	3,5	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	
55	38	6,0	3,5	fosfórico		
	39	6,0	3,8	fosfórico		
	40	6,0	3,2	fosfórico		
60	41	6,0	3,0	fosfórico		
	42	6,0	4,8	fosfórico		
	43	6,0	3,0	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	2,0 mg/ml de lactato de sodio
65	44	6,0	3,0	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	0,15 mg/ml de hidrogenofosfato disódico

ES 2 303 611 T3

5	45	6,0	3,5	fosfórico		0,15 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	46	6,0	3,5	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato,	
	47	6,0	3,5	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	2,0 mg/ml de lactato de sodio
10	48	6,0	3,5	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	6,0 mg/ml de lactato de sodio
	49	6,0	3,5	fosfórico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	0,35 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
15	50	6,0	4,0	fosfórico		
	51	6,0	4,0	fosfórico		4,0 mg/ml de lactato de sodio
20	52	6,0	3,5	fosfórico	50 mg/ml de glucosa monohidrato	5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	53	6,0	3,0	fosfórico	80 mg/ml de glucosa monohidrato	15 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
25	54	6,0	3,0	fosfórico	80 mg/ml de glucosa monohidrato	1 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
30	55	6,0	4,0	fosfórico	80 mg/ml de glucosa monohidrato	15 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	56	6,0	3,5	sulfúrico	65 mg/ml de glucosa monohidrato	
35	57	6,0	3,5	sulfúrico	10 mg/ml de glucosa monohidrato	0,25 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
40	58	6,0	3,5	sulfúrico		
	59	6,0	3,5	sulfúrico		
	60	6,0	3,5	sulfúrico	45 mg/ml de glucosa monohidrato	
45	61	6,0	5,8	sulfúrico	35 mg/ml de glucosa monohidrato	0,55 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	62	6,0	3,0	sulfúrico	35 mg/ml de glucosa monohidrato	1,5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
50	63	6,0	3,4	sulfúrico	30 mg/ml de glucosa monohidrato	2,5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
	64	6,0	3,8	sulfúrico	55 mg/ml de glucosa monohidrato	1,5 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
55	65	6,0	5,8	sulfúrico	5 mg/ml de glucosa monohidrato	
60	66	6,0	3,0	sulfúrico	35 mg/ml de glucosa monohidrato	
	67	6,0	3,4	sulfúrico	35 mg/ml de glucosa monohidrato	
65	68	6,0	3,8	sulfúrico	35 mg/ml de glucosa monohidrato	

ES 2 303 611 T3

69	6,0	3,0	sulfúrico		
70	6,0	3,4	sulfúrico		
71	6,0	3,8	sulfúrico		
72	7,0	3,8	fosfórico	100 mg/ml de glucosa monohidrato	0,25 mg/ml de hidrogenofosfato disódico
73	7,0	3,4	fosfórico	100 mg/ml de glucosa monohidrato	
74	7,0	3,4	fosfórico	200 mg/ml de glucosa monohidrato	
75	7,0	4,4	sulfúrico	100 mg/ml de glucosa monohidrato	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 303 611 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Composición farmacéutica que comprende agua, oxaliplatino y un ácido inorgánico, en la cual el anión del ácido no perjudica la estabilidad de la solución, en la cual el ácido se selecciona a partir del grupo ácido fosfórico, ácido sulfúrico o mezclas de ellos, y en la cual el valor del pH se ajustó a un valor comprendido en el intervalo entre 3 y 6.

10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, la cual eventualmente comprende adicionalmente otros coadyuvantes tónicos, ajustadores del valor del pH, tamponantes o conservantes.

15 3. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 o 2, en la cual el valor del pH se ajustó a un valor comprendido en el intervalo entre 3,5 y 5,5.

20 4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la concentración de oxaliplatino se sitúa entre 0,025 mg/ml y 25 mg/ml.

25 5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, la cual no inmediatamente antes de la administración a un paciente se reconstituyó a partir de un preparado de oxaliplatino sólido.

30 6. Utilización del preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tumoral.

35 7. Utilización de uno o varios ácidos inorgánicos, cuyo anión no perjudica la estabilidad de la solución, para la preparación de una solución estable de oxaliplatino en agua, farmacéuticamente aceptable, seleccionándose el ácido a partir del grupo ácido fosfórico, ácido sulfúrico o mezclas de ellos, y habiéndose ajustado el valor del pH a un valor comprendido en el intervalo entre 3 y 6.

40 8. Utilización de uno o varios ácidos inorgánicos para la estabilización de soluciones de oxaliplatino en agua farmacéuticamente aceptables, seleccionándose el ácido a partir del grupo ácido fosfórico, ácido sulfúrico o mezclas de ellos y habiéndose ajustado el valor del pH a un valor comprendido en el intervalo entre 3 y 6.

35

40

45

50

55

60

65