

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ah

ESPAÑA

Creación de la Oficina de Patentes del Registro de la Propiedad Industrial con los datos que figuran en el presente documento y según el contenido de la Memoria adjunta.

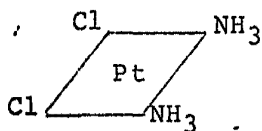
11	ES	10	NUMERO	478.272/0	10	A1
12		13	FECHA DE PRESENTACION	2-3-79		

PATENTE DE INVENCION

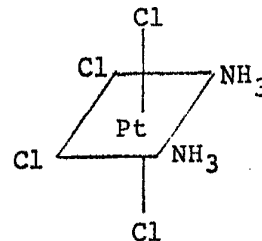
50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	910.325		30-5-78		Estados Unidos
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A61K 9/14		
54	TITULO DE LA INVENCION				
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION ACUOSA ESTERIL Y ESTABLE DE CISPLATINA.				
71	SOLICITANTE (S)				
	BRISTOL-MYERS COMPANY				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	345 Park Avenue - New York 10022 - ESTADOS UNIDOS				
72	INVENTOR (EL)				
	Edmund S. Grantek; Gerald M-Ziemba y Frederick L. Grab, todos de nacionalidad estadounidense.				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU				

1 corrientemente utilizados son los de los diagramas si-
guintes:

5



Cis-diaminodicloro-
ruro de platino(II)

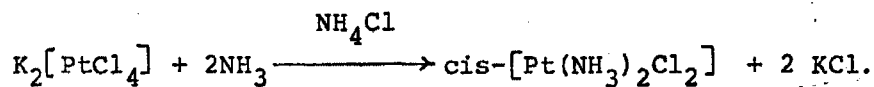


Cis-diaminotetracloro-
ruro de platino (IV)

10

Como puede observarse, el compuesto de platino, cis-
diaminodicloruro de platino (II), seleccionado para prue-
blas clínicas por el National Cancer Institute, contiene
los grupos cloruro y amino solamente en el plano horizon-
tal. La forma cis del complejo diaminodicloruro ha sido
sintetizada de acuerdo con la siguiente reacción:³

15



20

1. Rosenberg, B., VanCamp, L. y Krigas, T., Irhíbi-
tion of cell division in Escherichia coli by electrolysis
products from a platinum electrode. Nature (London) 205:
698-699, 1965.

2. Rosenberg, B., VanCamp, L., Trosko, J.E. y Mansour,
V.H., Platinum compounds: A new class of potent antitumor
agents. Nature, (London) 222: 385-386, 1969.

25

3. Kauffman, G.B. en J. Kleinberg (Ed.), Inorganic
Synthesis, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1963.

1 El National Cancer Institute ha estado realizando
pruebas clínicas sobre la quimioterapia del cáncer del pro-
ducto químico para el cual el United States Adopted Name
(USAN) (nombre adoptado en Estados Unidos) es ahora cispla-
5 tina. Alguna información sobre su química y su formulación
farmacéutica se encuentra en la publicación titulada Clini-
cal Brochure, CIS-PLATINUM (II) DIAMMINEDICHLORIDE (NSC-
119875), H. Handelman y colaboradores, Investigational
Drug Branch, Cancer Therapy Evaluation Program, Division
10 of Cancer Treatment, National Cancer Institute (revisado,
Agosto 1974), en las págs. 1-5 y 31-32. Las dos últimas
páginas del trabajo de Handelman y colaboradores se refie-
ren a la formulación de cisplatina suministrada gratis por
el N.C.I. a los médicos clínicos para su evaluación clíni-
15 ca en la quimioterapia del cáncer y dice lo siguiente:

HOJA DE RESULTADOS FARMACEUTICOS

NSC-119875 Cis-Diaminodicloroplatino (II)

Formulación de la dosis

20 10 mg/vial: El contenido de cada vial de sílex de 20 ml
aparece como una torta liofilizada blanquecina.
Cada vial contiene 10 mg de NSC-119875, 90 mg
de cloruro sódico, 100 mg de manitol y ácido
clorhídrico para ajustar el pH.

Preparación de la solución

25 10 mg/vial: Cuando se reconstituye con 10 ml de agua estéril

1 para inyección, Farmacopea de Estados Unidos,
cada ml de la solución resultante contendrá
1 mg de NSC-119875, 10 mg de manitol y 9 mg
de cloruro sódico, con un pH de 3,5 a 4,5

5 Almacenamiento: Los viales secos sin abrir deben mantenerse
a las temperaturas de refrigeración (4-8°C).

Estabilidad: Los viales intactos tienen una estabilidad pro-
visional de 1 año cuando se mantienen a la tem-
peratura de refrigeración (4-8°C). Las recomen-
daciones sobre la estabilidad pueden ser ajust-
10 tadas una vez completado un estudio de 2 años
de duración en almacenamiento. La reconstitución
en la forma recomendada da lugar a una solución
de color amarillo pálido que es estable durante
15 no más de 1 hora a la temperatura ambiente
(22°C), cuando se expone a la iluminación nor-
mal y durante no más de 8 horas a la temperatu-
ra ambiente (22°C) cuando se protege de la
luz. Las soluciones reconstituídas pueden for-
20 mar un precipitado al cabo de 1 hora a la tem-
peratura de refrigeración (4-8°C).

Precaución: Las formulaciones liofilizadas no contienen
preservativos, por lo tanto, se aconseja tirar
las soluciones 8 horas después de su reconsti-
25 tución.

1 Agosto, 1974
 Clinical Drug Distribution Section
 Drug Development Branch.

5 La mención de esta formulación e información adicional sobre su uso clínico se encuentran, por ejemplo, en Cancer Chemotherapy Reports, Parte 1, vol. 57, n° 4, págs. 465-471 (1973).

 Cancer 30: 1451-1456 (1972) haciendo referencia a la cisplatina afirma que:

10 "La droga utilizada en este estudio había sido manufacturada por Ben Venue Laboratories Inc., Bedford, Ohio. Fué proporcionada por la Cancer Therapy Evaluation Branch del National Cancer Institute en viales conteniendo 10 mg de cis-diaminodicloroplatino, 10 mg (sic) de manitol y 9 mg (sic) de NaCl. El polvo blanco amarillento resultante se disolvió rápidamente en 8-10 ml de agua estéril y fué inyectado inmediatamente después de la preparación".

15 Annals of Internal Med. 86: 803-812 (1977) se refiere a la cisplatina como "DDP" y afirma que:

20 "La droga DDP es asequible actualmente como droga para investigación solamente a especialistas calificados, a través de la Investigational Drug Branch del Cancer Therapy Evaluation Program, National Cancer Institute.

25 El producto es suministrado como polvo liofilizado blan-

1 co en viales que contienen 10 mg de DDP, 90 mg de clo-
ruro sódico, 100 mg de manitol (Farmacopea de Estados
Unidos) y ácido clorhídrico para ajustar el pH. Cuando
se reconstituye con 10 ml de agua estéril para inyección
5 (Farmacopea de Estados Unidos), cada mililitro de la so-
lución resultante contendrá 1 mg de DDP, 10 mg de mani-
tol y 9 mg de NaCl. El pH de la solución resultante será
de 3,4 a 4,5. A 22°C, la solución reconstituida es esta-
ble durante 8 horas como mínimo".

10 Por lo tanto, se indica que es necesario refrigerar
(4-8°C) las formulaciones antes descritas cuando se encuen-
tran en los viales en estado sólido (es decir, antes de la
reconstitución), son difíciles de reconstituir y tienen una
duración útil de solamente unas 20 horas a la temperatura
15 ambiente (22°C) después de la reconstitución. El propio
acto de la reconstitución puede causar problemas si se rea-
liza inadecuadamente y es mejor evitarlo. Además, debido a
que la solubilidad acuosa de la cisplatina es solamente
alrededor de 1 mg/ml, el coste de preparación de dosis que
20 contienen más de 25 mg/vial por liofilización resulta pro-
hibitivo.

25 El objeto de esta invención es proporcionar una forma
de dosificación inyectable por vía intravenosa, estable
y terapéuticamente aceptable, de cisplatina que no requie-
ra liofilización ni reconstitución, que no requiera refrige-

1 ración durante el transporte y almacenamiento y que pueda ser suministrada en dosis de 50 mg o mayores.

Estos objetivos se han alcanzado mediante esta invención que se describe con detalle en lo que sigue.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

Mediante esta invención se proporciona una solución acuosa estéril y estable de cisplatina, en un envase sellado, tal como una ampolla o un vial, en forma de dosis unitaria adecuada para la administración intravenosa al

10 hombre, presentando esta solución una concentración de cisplatina aproximadamente entre 0,1 y 1,0 mg/ml y preferiblemente alrededor de 1,0 mg/ml y un pH comprendido entre 2,0 y 3,0, preferiblemente entre 2,3 y 2,7 y todavía mejor un pH de 2,5 aproximadamente, siendo causado este

15 pH por la presencia de la cantidad apropiada de un ácido no tóxico, farmacéutica y terapéuticamente aceptable, siendo preferiblemente este ácido un ácido mineral fuerte y todavía mejor ácido clorhídrico; conteniendo además opcionalmente esta solución una fuente inorgánica, no tó-

20 xica y farmacéuticamente aceptable, de iones cloruro a una concentración equivalente a la producida por la presencia de cloruro sódico en una concentración comprendida entre 1 y 20 mg/ml y todavía mejor de unos 9 mg/ml; opcionalmente también estando exenta la solución de cualquier

25 otro producto químico añadido o conteniendo también un ex-

1 cipiente habitual, fisiológicamente aceptable e inofensivo,
que es preferiblemente manitol, a una concentración compren-
dida entre 2 y 150 mg/ml y preferiblemente a una concentra-
ción de unos 10 mg/ml, presentando esta solución una pérdi-
5 da de potencia inferior al 10 % (y habitualmente inferior
al 4 %), cuando se mide por cromatografía de líquidos de
alto rendimiento (HPLC) después de un almacenamiento de 1
mes a 56°C. Si se desea, pueden agregarse preservativos.

 Además, esta invención proporciona un método para
10 inhibir el desarrollo de tumores malignos susceptibles a
la cisplatina, que consiste en administrar intravenosamente
a la persona que padece dicho tumor maligno una cantidad
efectiva para inhibir el crecimiento de dicho tumor de una
solución acuosa estéril y estable de cisplatina, en un enva-
15 se sellado, tal como una ampolla o vial, en forma de dosis
unitaria adecuada para la administración intravenosa al hom-
bre, teniendo dicha solución una concentración de cisplati-
na comprendida aproximadamente entre 0,1 y 1,0 mg/ml y pre-
feriblemente alrededor de 1,0 mg/ml y un pH comprendido en-
20 tre 2,0 y 3,0, preferiblemente entre 2,3 y 2,7 y todavía me-
jor un pH de 2,5 aproximadamente, siendo causado este pH
por la presencia de la cantidad apropiada de un ácido no tó-
xico, farmacéutica y terapéuticamente aceptable, siendo pre-
feriblemente este ácido un ácido mineral fuerte y todavía
25 mejor ácido clorhídrico; conteniendo opcionalmente esta so-

1 lución una fuente inorgánica, no tóxica y farmacéuticamen-
te aceptable, de iones cloruro a una concentración equiva-
lente a la producida por la presencia de cloruro sódico en
una concentración comprendida entre 1 y 20 mg/ml y todavía
5 mejor alrededor de 9 mg/ml; también opcionalmente estando
exenta esta solución de cualquier otro producto químico
añadido o conteniendo también un excipiente habitual fisio-
lógicamente aceptable e inofensivo, que es preferiblemente
manitol, a una concentración comprendida entre 2 y 150 mg/
10 ml y preferiblemente a una concentración de unos 10 mg/ml,
presentando esta solución una pérdida de potencia inferior
al 10 % (y habitualmente inferior al 4 %), cuando se mide
por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC)
después de almacenar durante 1 mes a 56°C.

15

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

EJEMPLO 1

Inyección de cisplatina, 1 mg/ml

[1 mg de cis-diaminodicloroplatino (II)/1 ml]

Fórmula

20

	<u>Por ml</u>	<u>Por litro</u>
Cis-diaminodicloroplatino(II)	0,0010 g ^A	1,000 g ^A
Cloruro sódico, Farmacopea de Estados Unidos	0,0090 g	9,000 g
Manitol, Farmacopea de Esta- dos Unidos	0,0100 g	10,000 g
25 Acido clorhídrico concentra- do Farmacopea de Estados Unidos, c.s. hasta	pH 2,0-3,0 ^B	pH 2,0-3,0 ^B

	<u>Por ml</u>	<u>Por litro</u>
1 Agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos, c.s. hasta	1,0 ml	1000,0 ml

NOTAS:

- 5 A. Sobre la base de 100 %, ajustar el peso basándose en la pureza indicada para proporcionar 1,0 g de 100 % cis-diaminodicloroplatino (II) por litro.
- B. Se requieren aproximadamente 0,035-0,050 ml de ácido clorhídrico al 37 % por gramo de cloruro sódico para
10 obtener un pH de 2,5 aproximadamente.

PRECAUCIONES

El cis-diaminodicloroplatino (II) es una sustancia tóxica que está citada en la pág. 942 de la edición de 1976 del "Registry of Toxic Effects of Chemical Sub-
15 tances". La norma OSHA de Time Weighted Average (TWA) es 2 mcg/m³. Consultar las referencias antes citadas, las publicaciones y regulaciones locales pertinentes y publicaciones como las Normas de Seguridad del National Cancer
20 Institute para investigaciones que implican carcinógenos químicos y las especificaciones del National Institute of Health para una cabina de seguridad Clase II tipo 1. La zona de pesada del cis-diaminodicloroplatino (II) la superficie de trabajo de la vasija de formación de lotes, el llenado, el tapado y el sellado deben ir provistos de
25 esta protección.

1 Todo el personal implicado en la formulación de este
producto debe estar protegido con una capucha de nylon que
cubra toda la cabeza y la cara, guardapolvo, guantes de goma
y un respirador equivalente al respirador MSA Ultra Filter,
5 destinado a ambientes contaminados con polvos, humos y nie-
blas con una clasificación TWA inferior a 50 mgc/m^3 . Duran-
te el llenado del líquido estéril, la capucha estéril para
la cabeza y la cara, la mascarilla de gasa del cirujano y
las gafas pueden sustituir al respirador. Cualquier uniforme
10 muy contaminado debido a salpicaduras, etc, debe conservarse
en un depósito metálico cerrado hasta ser quemado.

NUNCA SE INSISTIRA BASTANTE EN LA IMPORTANCIA DE PRO-
TEGER AL PERSONAL DURANTE LA MANIPULACION, MANUFACTURA Y ANA-
LISIS DE ESTE PRODUCTO DE ACUERDO CON LO QUE ANTECEDE.

15 El cis-diaminodicloroplatino (II) crudo debe ser pro-
tegido de la luz. La elaboración y llenado de los viales se-
gún se describe aquí se realiza bajo luz difusa, natural/fluo-
rescente.

EQUIPO

20 Vasija de dosificación

Vasija a presión, forrada de vidrio, agitada. Es permi-
sible un agitador 316 SS. El volumen de trabajo debe concor-
dar con el tamaño del lote. Para determinar el volumen se re-
quiere una varilla de nivel y una curva de calibración del vo-
25 lumen del tanque.

1 Soportes de los filtros de membrana Millipore

Area de filtros 316 SS con los pre-filtros necesarios y filtro esterilizante final de 0,22 micras.

Mangueras de transfé¹erencia

5 Teflon o Tygon.

Todos los contactos de acero inoxidable deben cumplir los requisitos 316 SS. Todo el equipo restante debe ser apropiado para obtener un producto estéril, exento de pirógenos y exento de partículas.

10 Instrucciones de manufactura

A. Estas instrucciones han sido escritas para una operación de dosificación a llenado de 8 horas. El almacenamiento de este producto antes de la operación de llenado no ha sido investigado en estas instrucciones.

15 B. Mantener unas condiciones de temperatura de 27 + 2°C durante toda la operación de dosificación y filtración.

1. Introducir el 80 % del volumen del lote de agua para inyección, Farmacopea de Estados Unidos, en una vasija adecuada.

20 2. Agregar el cloruro sódico con agitación. Agitar durante 10 minutos o hasta que se disuelve.

25 3. Con buena agitación, ajustar cuidadosamente el pH de la solución de cloruro sódico a 2,0-3,0 (preferiblemente 2,5) con ácido clorhídrico concentrado. Véase la cantidad estimada bajo la nota "B" sobre la hoja de fórmulas. Agitar

1 durante 10 minutos después de la última adición. Compro-
bar de nuevo el pH.

 4. Con buena agitación, agregar el manitol y agitar
durante 10 minutos o hasta que se disuelve.

5 5. Con buena agitación y adoptando precauciones espe-
ciales contra la formación de polvo y la exposición, agregar
el cis-diáminodicloroplatino (II). Enjuagar su envase sufi-
cientemente con una cantidad apropiada de agua para inyec-
ción y agregarlo al lote.

10 6. Agitar hasta que se disuelve completamente. Se re-
quieren aproximadamente 60-90 minutos para la disolución
completa. Comprobar el pH y agregar una cantidad adicional
de ácido clorhídrico concentrado, si es necesaria, para man-
tener el pH a 2,0-3,0 (óptimo 2,5).

15 7. Ajustar cuidadosamente el volumen al volumen teó-
rico del lote con agua para inyección. Realizar una compro-
bación final del pH.

 8. Pasar la solución por un filtro Millipore limpio
estéril, de 0,22 micras, a la línea de llenado estéril.

20 9. Llenar en la forma indicada a continuación para
los siguientes productos:

10 mg/vial

 Vial de 15 ml, color ámbar, tipo I, estéril, con un
volumen de 10 ml. Tapar con tapones rojos forrados de Teflon,
25 de 20 mm y sellar con sellos de aluminio. Numerar como K93,

1 100 y 107 con sobrecapa de nitrógeno y K94, 101 y 108 sin sobrecapa de nitrógeno.

25 mg/vial

5 Vial de 50 ml, de color ámbar, tipo I, estéril, con un volumen de 25 ml. Tapar con tapones rojos forrados de Teflon, de 20 mm y sellar con sellos de aluminio. Numerar como K95, 102 y 109 con sobrecapa de nitrógeno y K96, 103 y 110 sin sobrecapa de nitrógeno.

50 mg/vial

10 Vial de 50 ml, de color ámbar, tipo I, estéril, con un volumen de 50 ml. Tapar con tapones rojos forrados de Teflon, de 20 mm y sellar con sellos de aluminio. Numerar como K97, 104 y 111 con sobrecapa de nitrógeno y K98, 105 y 112 sin sobrecapa de nitrógeno.

15 Estas formulaciones se prepararon en 5 grupos (con el pH final dado entre paréntesis) como sigue:

K93-96 (pH 2,4)

K97-98 (pH 2,5)

K100-103 (pH 2,3)

20 K104-105 (pH 2,4)

K107-110 (pH 2,3)

K111-112 (pH 2,4)

25 Las potencias originales, por análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento, eran del orden de 0,99 a 1,00 mg/ml.

1 El porcentaje de pérdida de potencia después de almacenar durante 1 o 2 meses a la temperatura indicada se halló por análisis cromatográfico de líquidos de alto rendimiento, y se encuentra en la siguiente tabla:

5

	56°C		45°C
	<u>1 mes</u>	<u>2 meses</u>	<u>1 mes</u>
	K93	4,0	
	K94	2,0	4,0
	K95	0,0	-1,0*
10	K96	1,0	4,0
	K97	3,0	
	K98	4,0	2,0
	K100	3,0	
	K101	3,0	5,0
15	K102	3,0	
	K103	5,0	4,0
	K104	0,0	-1,0*
	K105	0,0	5,0
	K107	1,0	0,0
20	K108	2,0	5,0
	K109	3,0	1,0
	K110	3,0	
	K111	7,0	
	K112	7,0	

25 * El signo negativo indica que el ensayo muestra un aumento de potencia del 1,0 %.

1 Las soluciones antes descritas, con y sin cubierta de
nitrógeno, presentan por lo tanto una pérdida de potencia
del 7 % o menos después de almacenar a 56°C y 45°C, presen-
tando la mayoría una pérdida de potencia del 3 % o menos.
5 El pH de la solución permanece entre 2,4 y 2,7.

Físicamente no se observa ningún cambio a 56°C o 45°C
al cabo de 1 mes. Las soluciones permanecen transparentes
e incoloras. Las lecturas Klett iniciales dan un promedio
de 8-12; al cabo de 1 mes a 56°C y 45°C, las lecturas dan
10 un promedio de 6-15. No se observa ningún cambio ni diferen-
cia entre muestras con o sin N₂↑.

Una muestra a cada estación de temperaturas para to-
dos los productos se ensayó invertida, exponiendo la solu-
ción al tapón recubierto de Teflon. Las muestras de los pro-
15 ductos invertidos se analizaron para exposiciones a 56°C
durante 1 mes, con o sin nitrógeno. La estabilidad no había
sido afectada al cabo de 1 mes a 56°C ya que las muestras
presentaban una pérdida de potencia de solamente el 1-2 %.

Al cabo de 2 semanas a 4°C se observaron las muestras
20 para detectar la cristalización del cis-diaminodicloroplati-
no (II). No se observaron cristales hasta transcurrido 1 mes
y entonces solamente se observaron al azar y no en todas las
muestras. Solamente un lote de los productos de 10 mg/vial
y 25 mg/vial presentaban algunos cristales formados al azar
25 a 4°C. Se observó cristalización en todos los lotes de los

1 productos de 50 mg/vial pero de nuevo no en todas las
muestras. Una muestra a 4°C con cristales no pudo ser
disuelta de nuevo calentando la solución a 37°C con agi-
tación. Solo se obtuvo un éxito parcial. Parece que estos
5 productos no pueden ser almacenados en condiciones refrige-
radas ya que incluso la redisolución de los productos cris-
talizados es difícil.

El diaminodicioloruro de cis-platino (II) (NSC 119875)
es un compuesto inorgánico observado por primera vez pa-
10 ra evitar la replicación de E. coli, hallándose posterior-
mente que poseía actividad antitumoral. La droga ejerce
su efecto de interferencia en la síntesis del ADN produ-
ciendo la reticulación de los filamentos complementarios
de ADN. Ejerce su actividad en diversos sistemas tumorales
15 como L1210, Sarcoma 180, carcinosarcoma de Walker 256, tu-
mores mamarios inducidos por DMBA y melanosarcoma B16
ascítico. El compuesto es especialmente interesante debido
a que presenta sinergismo con un gran número de agentes
quimioterapéuticos actualmente utilizados. Los estudios
20 toxicológicos en grandes animales muestran necrosis tubular
renal, enterocolitis, hipoplasia de la médula ósea y atro-
fia linfoide. Los estudios de la Fase I han puesto de mani-
fiesto las siguientes toxicidades: mielosupresión, insufi-
ciencia renal, ototoxicidad de alta frecuencia e intoleran-
25 cia IG. Las dosis actualmente utilizadas con toxicidad entre

1 suave y moderadamente aceptable son del orden de 60-100 mg/
m² i.v. como dosis única o fraccionada a lo largo de 3-5
días, que ha de ser repetida a intervalos de 4 semanas. Las
5 primeras pruebas clínicas muestran algunas respuestas a la
droga en tumores de células germinales, linfomas, sarcomas
y carcinomas de senos, cabeza y cuello.

Una dosis de 60 mg/m² es aproximadamente igual a
1,5 mg/kg que a su vez es aproximadamente igual a 105 mg/
paciente con un peso de 70 kg.

10 Las soluciones de esta invención se utilizan en la
forma y para los fines indicados antes y en las otras publi-
caciones y en la voluminosa literatura médica sobre este
tema. Como se afirma en estas referencias, frecuentemente
se utiliza una terapia simultánea con otros agentes quimio-
15 terapéuticos para obtener los mejores resultados. Cuando se
desea, las soluciones de esta invención pueden ser agregadas
inmediatamente antes de su uso a un diluyente acuoso estéril
farmacéuticamente aceptable, como glucosa o solución salina.
La administración se realiza por inyección intravenosa direc-
20 ta o por infusión intravenosa.

Análisis por cromatografía de líquidos de alto rendimiento

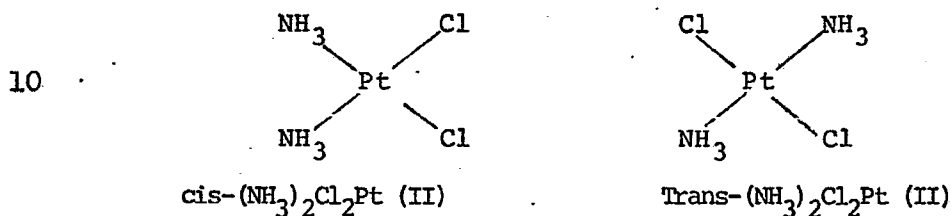
(HPLC) para el cis-diaminodicloroplatino

Método

25 El cis-diaminodicloroplatino se cromatografía en una
columna μ -Bondapak-NH₂ de Water, utilizando una técnica de

1 inyección en bucle. La detección se realiza explorando la absorbancia U.V. a 313 nm y la cuantificación se realiza por medida de la altura del pico con calibración externa. Este método es aplicable a los polvos a granel

5 y a las formulaciones sólidas que contienen NaCl y manitol. La especificidad ha sido demostrada por separación de los isómeros cis y trans y degradaciones aparentes (humedad, ácidos, bases, calor y luz acelerada).



Condiciones de la cromatografía de líquidos de alto rendimiento

15 Columna - Micro-Bondapak-NH₂ de Water (300 mm x 4,0 mm D.I.)
027386 o equivalente

Fase móvil - Acetato de etilo/metanol/dimetilformamida/agua destilada (25:16:5:5). Utilizar reactivos Burdick y Jackson destilados en vidrio, de calidad para

20 espectros. Desgasificar el agua antes de utilizarla y la solución después de mezclar.

Detector - Detector de absorbancia modelo 440 de Water
Longitud de onda - 313 nm (U.V.).

Sensibilidad - 0,1 AUFS.

25 Inyector - Inyector de bucle de 20 microlitros.

1 Inyector de bucle - válvula de acero inoxidable Valco
7000 psi (CV -6-UHPa-C20)
Volumen de inyección - 20 microlitros.
Sistema de dispensación de disolvente - bomba modelo 6000A
5 de Water

Caudal - 2,0 ml/minuto
Retención - 2,8 minutos (aproximadamente)
Registro - Heath modelo SR-255B.
Velocidad del gráfico - 0,5 pulgadas/minuto (12,7 mm/minuto)
10 Intervalo - 10 milivoltios.

Análisis por cromatografía de líquidos de alto rendimiento

Utilizando las condiciones anteriores, se obtienen por duplicado cromatogramas de las preparaciones patrón y de muestra.

15 Patrón de referencia de cis-diaminodicloroplatino (DDP):

Lote n° = 78F7 (Matthey Bishop Lote n° AM7702)

Pureza atribuída = 99,8 %

Disolventes - Burdick y Jackson (destilados en vidrio), es-
pectrocalidad

20 Patrón - Pesar con precisión 25 mg de cis-diaminodicloroplatino (DDP) en un matraz volumétrico de 25 ml. Disolver y diluir hasta el volumen necesario con dimetilformamida.

25 Inyección liofilizada - Reconstituir el contenido del vial con 10,0 ml de dimetilformamida y sacudir me-

1 cánicamente durante 5 minutos (alternativamente,
puede utilizarse un baño sónico durante 2 minutos).
Filtrar 5,0 ml de la solución de muestra (Millipore
Filter Kit, o equivalente), despreciando el primer
5 mililitro.

Uniformidad del contenido - preparar 10 viales como se ha
descrito antes y analizarlos.

Cálculos

10 Factor normalizado (FN) = $\frac{\text{mg de patrón/ml}}{\text{Altura media del pico del patrón}}$

mg DDP/gramo = $\frac{\text{FN x altura media del pico de la muestra x 25}}{\text{peso de la muestra (g)}}$

mg DDP/vial = FN x altura media del pico de la muestra x 10

15 Para el análisis, promediar los resultados obtenidos
de 10 viales en el ensayo de uniformidad del contenido.

Método

El método de análisis de la cisplatina antes descri-
to se aplica a soluciones acuosas (formulaciones de desifi-
cación) que contienen NaCl y manitol, después de realizar
20 los cambios indicados a continuación.

Condiciones de la cromatografía de líquidos de alto rendi-
miento

Fase móvil - acetonitrilo/agua destilada (75:25 en volumen)
Utilizar reactivos Burdick and Jackson destila-
dos en vidrio, espectrocalidad. Desgasificar el
25

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la preparación de una solución acuosa estéril y estable de cisplatina en un envase sellado, en forma de dosis unitaria, adecuada para la administración al hombre, teniendo esta solución una concentración de cisplatina comprendida entre aproximadamente 0,1 y 1,0 mg/ml y un pH del orden de 2,0 a 3,0 y opcionalmente una
10 fuente inorgánica de iones cloruro y/o un excipiente; cuyo procedimiento comprende:

 a) introducir el 80% del volumen del lote de agua para inyección, en una vasija adecuada;

15 b) agregar la fuente de iones cloruro, con agitación durante tiempo necesario para que se disuelva;

 c) ajustar cuidadosamente el pH de la solución procedente de la etapa anterior a 2,0 - 3,0, con la cantidad apropiada de un ácido no tóxico y terapéuticamente aceptable, y buena agitación;

20 d) agregar a la solución obtenida, con agitación, el excipiente;

 e) con buena agitación y adoptando precauciones especiales contra la formación de polvo y la exposición, -
 agregar la cisplatina;

25 f) agitar durante el tiempo necesario para que la

1 cisplatina se disuelva completamente, comprobar el pH y
agregar una cantidad adicional de ácido, si es necesario,
para mantener el pH a 2,0 - 3,0;

5 g) ajustar cuidadosamente el volumen al volumen
teórico del lote con agua para inyección y realizar una com-
probación final del pH; y

h) pasar la solución por un filtro Millipore lim-
pio estéril a la línea de llenado estéril.

10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el pH esté comprendido entre 2,3 y 2,7.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el pH es de 2,5 aproximadamente.

15 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la concentración de cisplatina es de aproximadamente
1,0 mg/ml.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la concentración de cisplatina es de aproximadamente
1,0 mg/ml y el pH está comprendido entre 2,3 y 2,7.

20 6.- Un procedimiento según la reivindicación 3,
donde la concentración de cisplatina es de aproximadamente
1,0 mg/ml y el pH es de 2,5 aproximadamente.

25 7.- Un procedimiento según la reivindicación 4,
donde la concentración de cisplatina es de aproximadamente
1,0 mg/ml y el pH está comprendido entre 2,3 y 2,7, estando
producido este pH por la presencia de la cantidad apropiada

1 de un ácido no tóxico y terapéuticamente aceptable; conte-
niendo además la solución una fuente inorgánica, no toxica
y farmacéuticamente aceptable, de iones cloruro a una concen-
tración equivalente a la producida por la presencia de clo-
5 ruro sódico en una concentración comprendida entre 1 y 20 mg/ml.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 4,
donde la concentración de cisplatina es de aproximadamente
1,0 mg/ml y el pH está comprendido entre 2,3 y 2,7; estando
producido este pH por la presencia de una cantidad apropiada
10 de ácido clorhídrico; conteniendo además la solución una -
fuente inorgánica, no tóxica y farmacéuticamente aceptable,
de iones cloruro a una concentración equivalente a la produ-
cida por la presencia de cloruro sódico en una concentración
comprendida entre 1 y 20 mg/ml.

15 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la concentración de cisplatina es de aproximadamente
1,0 mg/ml y el pH está comprendido entre 2,3 y 2,7; estando
producido este pH por la presencia de la cantidad apropiada
de ácido clorhídrico; conteniendo además la solución una -
20 fuente inorgánica, no tóxica y farmacéuticamente aceptable,
de iones cloruro a una concentración equivalente a la pro-
ducida por la presencia de cloruro sódico en una concentra-
ción comprendida entre 1 y 20 mg/ml y estando exenta la so-
lución de cualquier otro producto químico añadido.

25 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1,

1 donde la concentración de cisplatina es de aproximadamente
1,0 mg/ml y el pH está comprendido entre 2,3 y 2,7, estan-
do producido este pH por la presencia de la cantidad apro-
piada de ácido clorhídrico; conteniendo además la solución
5 un fuente inorgánica, no tóxica y farmacéuticamente acepta-
ble, de iones cloruro a una concentración equivalente a la
producida por la presencia de cloruro sódico en una concen-
tración comprendida entre 1 y 20 mg/ml; conteniendo también
esta solución un excipiente habitual, inofensivo y fisioló-
10 gicamente aceptable, a una concentración comprendida entre
2 y 150 mg/ml.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la concentración de cisplatina es de aproximadamente
1,0 mg/ml y el pH está comprendido entre 2,3 y 2,7, estando
15 producido este pH por la presencia de la cantidad apropiada
de ácido clorhídrico; conteniendo además la solución cloruro
sódico a una concentración de unos 9 mg/ml; conteniendo tam-
bién la solución manitol a una concentración de unos 10 mg/ml
y presentando la solución una pérdida de potencia inferior al
20 10 %, medida por cromatografía de líquidos a alta presión,
después de almacenada durante 1 mes a 56°C.

12.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
25 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION ACUOSA
ESTERIL Y ESTABLE DE CISPLATINA.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de ventiocho pá-
ginas mecanografiadas.

5

Madrid, 2 de marzo de 1.979

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25