

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 823 281**

51 Int. Cl.:

A61K 31/475	(2006.01)
C07D 519/04	(2006.01)
A61K 36/24	(2006.01)
A61M 5/14	(2006.01)
A61J 1/05	(2006.01)
A61J 3/00	(2006.01)
A61J 1/10	(2006.01)
B65D 81/20	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2016 PCT/IN2016/050257**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021981**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2016 E 16832433 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 3328385**

54 Título: **Forma de dosificación del fármaco alcaloide vinca**

30 Prioridad:

01.08.2015 IN 2910MU2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2021

73 Titular/es:

**SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
(100.0%)
Sun House, Plot N°. 201 B/1, Western Express
Highway, Goregoan (E)
400063 Mumbai, Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**BHOWMICK, SUBHAS BALARAM;
KANE, PRASHANT;
KUMAR, SAMARTH;
VARU, RAMAJI KARSHANBHAI;
MISTRY, NISARG BIPINCHANDRA y
PATIL, SWAPNIL RAMESH**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 823 281 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).

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación del fármaco alcaloide vinca

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación que comprende una solución acuosa de un fármaco alcaloide de vinca o su sal farmacéuticamente aceptable en un recipiente de infusión flexible, en el que la forma de dosificación está lista para infundir.

10

Antecedentes de la invención

Los fármacos alcaloides de vinca, una clase de agentes antineoplásicos, se derivan de los alcaloides de vinca obtenidos de hojas de la planta *vinca rosea* o son de origen sintético y se utilizan para el tratamiento de diversas formas de cánceres o tumores.

15

Las formulaciones farmacéuticas disponibles de los fármacos alcaloide de vinca son viales liofilizados o soluciones concentradas que requieren la manipulación tal como la reconstitución y/o dilución antes de su uso. Las instrucciones de etiquetado de estos productos indican que existe una alta posibilidad de contacto de estos fármacos citostáticos oncolíticos extremadamente potentes con el personal hospitalario y se debe tener sumo cuidado para evitar tales casos. Además, la reconstitución incorrecta de las formulaciones liofilizadas puede crear gotitas transportadas por el aire peligrosas para el personal del hospital. Existen posibilidades de error al calcular la cantidad de diluyente y la dosis del fármaco, lo que puede resultar en sobredosis accidentales, ya que el margen entre las dosis tóxicas y terapéuticas es muy pequeño con los fármacos alcaloides citotóxicos de vinca. Esto puede tener consecuencias fatales. Debido a su naturaleza citostática, minimizar la manipulación y el contacto de los medicamentos por parte del personal hospitalario y calcular y administrar con precisión las dosis siempre sigue siendo un desafío. Además, los productos actualmente comercializados están disponibles en viales o ampollas de vidrio, que son difíciles de manipular y transportar y son propensos a romperse. Teniendo en cuenta los inconvenientes asociados con los productos comercializados convencionales, la administración de estas formas de dosificación implica una manipulación y eliminación adecuadas. Por lo tanto, se dan instrucciones claras a este respecto en el prospecto/etiqueta del paquete de los productos aprobados. Por ejemplo, la etiqueta del producto aprobado NAVELBINE®, una inyección concentrada de tartrato de vinorelbina que debe diluirse antes de la administración, menciona las siguientes instrucciones de manipulación y eliminación: "Manipule y elimine NAVELBINE de acuerdo con las recomendaciones para la manipulación y eliminación de medicamentos peligrosos. Tenga cuidado al manipular y preparar la solución de NAVELBINE. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de NAVELBINE entra en contacto con la piel o las mucosas, lávese inmediatamente la piel o las mucosas con abundante agua y jabón. Evite la contaminación de los ojos con NAVELBINE. Si se produce exposición, lávese los ojos con agua inmediatamente, ya fondo".

20

25

30

35

40

45

Otro problema asociado con los fármacos alcaloides vinca es su sensibilidad hacia el oxígeno, el aire y la temperatura, particularmente en presencia de agua, por lo tanto, los fármacos de alcaloides vinca en soluciones acuosas, no permanecer estable durante un periodo prolongado de tiempo, ya que se degrada el agente activo rápidamente en soluciones acuosas. Las soluciones acuosas de los alcaloides de vinca son inestables cuando se almacenan a temperatura ambiente. La etiqueta de los productos actualmente comercializados implica el almacenamiento de la solución del fármaco a 2-8 °C, como en un refrigerador. Por ejemplo, la etiqueta de Navelbine® proporciona instrucciones para almacenar los viales a 2-8 °C en una caja y además menciona que, a 25 °C, los viales sin abrir de Navelbine son estables solo por 72 horas.

50

Se observa además que la mayoría de las formas de dosificación reportados de fármacos alcaloides vinca hace uso de antioxidantes para prevenir la oxidación y conservantes para mantener la esterilidad. El documento GB2125292 describe una forma de dosificación que comprende un alcaloide de vinca, un poliol, un tampón de acetato y un conservante. Sin embargo, en el caso de soluciones para administración parenteral, es deseable mantener la cantidad de excipientes al mínimo, ya que estos excipientes pueden dar lugar a interacciones indeseables con el fármaco y pueden provocar efectos adversos.

55

Un dispositivo para suministrar una solución de un medicamento sensible a la luz y el oxígeno se describe en el documento US4150744. Una bolsa de infusión que comprende una solución de vinblastina se describe en Jimmy Black, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 77, No. 7, julio de 1988, 630-634. Subsiste la necesidad de una forma de dosificación de fármacos alcaloides de vinca que esté lista para infundir y que permita la infusión directa de la solución del fármaco en la dosis deseada al paciente sin necesidad de ninguna manipulación como dilución o reconstitución antes de la administración y que, además, también ofrezca comodidad en términos de manipulación, transporte y almacenamiento. Además, existe la necesidad de proporcionar una solución estable de fármacos alcaloides de vinca que sea estable a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado, y que cumpla con todos los criterios de estabilidad aceptables al almacenarse a temperatura ambiente durante periodos prolongados, como por lo menos 6 meses, preferiblemente 1 año o más. La presente invención satisface esta necesidad.

60

65

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende:

- 5 una solución acuosa que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco alcaloide de vinca o su sal aceptable farmacéuticamente en un recipiente de infusión flexible y un embalaje secundario de protección contra la luz que contiene el recipiente de infusión flexible,
- 10 en el que el espacio entre el recipiente de infusión flexible y el embalaje secundario protector de luz están ocupados con un gas inerte,
- en el que la solución está libre de conservantes y antioxidantes,
- 15 en el que la forma de dosificación está lista para infundir y en el que la solución acuosa es estable a temperatura ambiente.

Descripción detallada de la invención

20 El término "listo para Infundir" es sinónimo de las frases 'administrar directamente' o 'administración directa' o 'infusión intravenosa directa'. El término 'listo para Infundir' como se usa en el presente documento, significa que la solución de fármaco es estéril y adecuada para infusión intravenosa directa sin manipulación, es decir, no se requieren etapas intermedias de dilución o reconstitución o suministro o esterilización o transferencia o manipulación y composición antes de la administración parenteral o infusión de la solución del fármaco al paciente. En particular, el volumen de las soluciones acuosas es grande, es decir, más de 50 ml hasta 3000 ml. La solución acuosa del fármaco puede administrarse directamente por vía parenteral desde el recipiente de infusión. El término "listo para infundir" también incluye en su significado la administración de la solución presente en el recipiente de infusión sin necesidad de monitorizar el volumen infundido. Esto elimina el riesgo de cualquier error potencial de cálculo o dilución, así como el riesgo de contaminación microbiológica antes de la administración. Esto también elimina o minimiza el contacto de los fármacos por parte del personal hospitalario, evitando así los posibles efectos secundarios asociados con los fármacos antineoplásicos citotóxicos.

25

30

El término 'estable' a temperatura ambiente lo que significa que la solución acuosa de la forma de dosificación permanece físicamente, así como químicamente estable, cuando la forma de dosificación se almacena a temperatura ambiente (15 °C - 35 °C) durante al menos seis meses, como lo demuestra el cumplimiento de las especificaciones/límites aceptables, como se especifica en la Farmacopea de los Estados Unidos. El "ensayo" de los medicamentos con alcaloides de vinca permanece dentro del intervalo de especificación del 90 % al 110 % de la declaración de la etiqueta. Además, de acuerdo con los límites especificados En la Farmacopea de los Estados Unidos, las impurezas totales de la vinorelbina no superan el 2.0 % en peso, y las impurezas totales de la vincristina no superan el 6.0 % en peso, y las impurezas totales de vinblastina no superan el 5 % en peso tras el almacenamiento de la forma de dosificación a temperatura ambiente (15 °C-35 °C) durante al menos seis meses.

35

40

El término 'flexible' como se utiliza en el presente documento significa que los recipientes de infusión están hechos de un material que proporciona flexibilidad al recipiente, y el recipiente no es rígido tal como los recipientes hechos de vidrio.

45

El término 'embalaje secundario' como se utiliza en el presente documento significa que la solución acuosa de un fármaco, en el caso actual, alcaloides vinca, no está en contacto directo con el material del recipiente secundario tal como una envoltura. La solución acuosa está en contacto directo con el material del recipiente primario tal como el recipiente flexible, por ejemplo, las bolsas de infusión poliméricas en la presente invención y el embalaje secundario comprende otro recipiente o bolsa que envuelve o rodea el recipiente flexible interior.

50

El término 'aproximadamente', tal como se usa en el presente documento dentro de la especificación antes de cualquier medio de valor, más o menos 10 % del valor establecido.

55 La forma de dosificación de la presente invención comprende alcaloides vinca drogas o sus sales aceptables farmacéuticamente. Los fármacos alcaloides de vinca son una clase de agentes antineoplásicos, derivados de los alcaloides de vinca de plantas o de origen sintético y se utilizan en el tratamiento de diversas formas de cánceres o tumores. Los fármacos alcaloides de vinca que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina o sus sales farmacéuticamente aceptables. La forma de dosificación de la presente invención comprende un fármaco alcaloide de vinca como único agente activo. En una realización, la sal puede ser cualquier sal adecuada farmacéuticamente aceptable, como clorhidrato, sulfato, tartrato, bitartrato, citrato y similares. De acuerdo con realizaciones preferidas, los fármacos alcaloides de vinca y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vindesina. Las concentraciones de los alcaloides de vinca se expresan en mg/ml de la sal específica, sin embargo, el intervalo de concentración puede variar dependiendo de la sal utilizada en la forma de dosificación de la presente invención.

60

65

De acuerdo con la presente invención, la solución acuosa está libre de conservantes, agente quelante, tampón o antioxidantes. La forma de dosificación de la presente invención está diseñada para un solo uso y los volúmenes muy pequeños restantes, si los hay, deben desecharse. En realizaciones preferidas, la forma de dosificación de la presente invención también está libre de estabilizantes tales como antioxidantes. Sorprendentemente, se ha descubierto que, a pesar de la falta de un antioxidante, la forma de dosificación es estable durante la vida útil del producto, particularmente es estable a temperatura ambiente durante al menos 6 meses, preferiblemente un año o más.

La forma de dosificación que comprende una solución acuosa de alcaloides vinca tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 6.0, tales como 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8 o 5.9, preferiblemente de aproximadamente pH 3.5 a aproximadamente 5.0. El pH de la solución puede ajustarse en el intervalo deseado mediante el uso de una cantidad adecuada de agente de ajuste del pH conocido en la técnica farmacéutica, como hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o puede autoajustarse en el intervalo deseado por los ingredientes presentes en la solución de la presente invención. La solución acuosa de acuerdo con la presente invención es isosmótica o isotónica a los fluidos plasmáticos. La solución tiene una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 250-375 mOsm/kg, preferiblemente 270-330 mOsm/kg tal como 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320 o 325 mOsm/kg. La osmolalidad de la solución puede ajustarse mediante la adición de un agente osmótico o un agente de ajuste de la tonicidad. El agente osmótico que se puede usar en la presente invención puede seleccionarse, pero sin limitarse a, dextrosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, manitol, glicerol, sorbitol, propilenglicol, sacarosa y similares y mezclas de los mismos. El agente osmótico se puede usar en una cantidad adecuada para mantener la osmolalidad de la solución en el intervalo de aproximadamente 250-375 mOsm/kg. De acuerdo con una realización preferida, el agente osmótico es dextrosa y puede usarse en una cantidad que varía desde aproximadamente 1 % p/v hasta aproximadamente 5 % p/v. De acuerdo con otra realización preferida, el agente osmótico es cloruro de sodio y se puede usar en una cantidad que varía desde aproximadamente el 0.3 % p/v a aproximadamente el 1.0 % p/v. En una realización preferida, la solución acuosa de fármaco de alcaloide vinca De acuerdo con la presente invención tiene un nivel de oxígeno disuelto de menos de 4 ppm, tal como menos de 3, 2.1, 0.5 o 0.1 ppm, preferiblemente menos de 2 ppm, más preferiblemente menos de 1 ppm. Esto se logra purgando la solución acuosa con un gas inerte como nitrógeno, argón o helio.

La forma de dosificación de la presente invención comprende un recipiente de infusión flexible. El recipiente de infusión flexible que puede usarse de acuerdo con la presente invención puede ser una bolsa de infusión o una bolsa flexible, una bolsa o bolsa blanda, una botella de infusión flexible y similares. En particular, el recipiente de infusión flexible no es de naturaleza impermeable y posee algunas características de permeación. El recipiente está hecho de un material adecuado como plástico o cualquier otro material polimérico. El recipiente puede incluir una o más capas de dichos materiales. Dichos materiales pueden ser poliolefinas, polietileno, polipropileno; polímeros de poliolefina a base de polipropileno; polímeros de poliolefina-polietileno modificados o polímeros basados en estireno-poliolefina y copolímeros de bloque de los mismos. Estos materiales tienen algunas propiedades de permeabilidad y la solución acuosa del fármaco alcaloide de vinca está en contacto con estos materiales del recipiente durante la vida útil de la forma de dosificación. El material plástico del recipiente flexible puede recubrirse o co-moldearse adicionalmente desde el exterior mediante una o más capas que pueden estar formadas por poliamida, poliolefina modificada, polipropileno, polímeros a base de estireno-poliolefina y copolímeros de bloque de los mismos y similares. En una realización específica, los recipientes de infusión flexibles se componen de una capa exterior de poliamida 11, un lazo intermedio de poliolefina modificada y una capa interior de polietileno lineal de baja densidad. Este tipo de recipientes tienen una tasa de transmisión de vapor de agua de 2 g (m².día) cuando se mide a (40 °C/90 % de humedad relativa); tasa de transmisión de oxígeno de 900 ml/(m².24 horas.atm) cuando se mide a (23 °C/0 % de humedad relativa) y tasa de transmisión de dióxido de carbono de 6000 ml/(m².24 horas.atm) cuando se mide a 23 °C/0 % de humedad relativa. Tales recipientes están disponibles comercialmente y son fabricados por Hosokawa. Alternativamente, el recipiente flexible puede ser un recipiente comercializado bajo la marca Technoflex que tiene una capa exterior de polímero de polipropileno con copolímero de bloque de estireno-etileno-butileno (SEB) y la capa intermedia e interior de polímero de poliolefina a base de polipropileno con copolímero de bloque de estireno-etileno-butileno. Estos tipos de recipientes tienen una tasa de transmisión de vapor de agua de 0.62 g (m².día) cuando se miden a 23 °C/60 % de humedad relativa; permeabilidad al oxígeno de 1110 ml/(m².24 horas.atm) cuando se mide a 23 °C/40 % de humedad relativa y tasa de transmisión de dióxido de carbono de 5149 ml/(m².24 horas.atm). En otra realización, el recipiente de infusión flexible está hecho de un material que comprende un polímero de olefina cíclica como un homopolímero de cicloolefina o un copolímero de cicloolefina o una mezcla de los mismos. En concreto, en una realización particular, el recipiente de infusión flexible comprende una capa interior compuesta por un polímero de cicloolefina, una capa intermedia compuesta por polímero de polietileno lineal de baja densidad y una capa externa compuesta por un polímero de polietileno de baja densidad. La capa interior permanece en contacto con la composición. Dichos recipientes están disponibles comercialmente y son fabricados por Hosokawa como bolsa de película Polyelite EHC®. Estos recipientes tienen una tasa de transmisión de vapor de agua de 2 g (m².día) cuando se miden (40 °C/90 % de humedad relativa); tasa de transmisión de oxígeno de 570 ml/(m².24 horas.atm) cuando se mide a (23 °C/0 % de humedad relativa) y tasa de transmisión de dióxido de carbono de 3400 ml/(m².24 horas.atm) cuando se mide a 23 °C/0 % de humedad relativa. En otra realización, el recipiente flexible se compone de una película de poliolefina multicapa que tiene capas de exterior a interior compuestas de CPET-Tie-PE-Tie-EPC. Estos recipientes están disponibles como películas M312 y M312A® por Sealer AirCorporation. Estos recipientes tienen una tasa de

transmisión de vapor de agua de 5.0 g (m².día) cuando se miden a 38 °C/100 % de humedad relativa; tasa de transmisión de oxígeno de 1315 cm³/(m².24 horas.atm) cuando se mide a 73 °F/0 % de humedad relativa y tasa de transmisión de dióxido de carbono de 3945 cm³/(m².24 horas.atm).

5 Los recipientes de infusión pueden incluir un puerto de infusión Minitulipe® que es un conector de infusión que tiene tres partes ensambladas que incluyen un tapón central de compuestos de caucho de clorobutilo (látex libre); una parte superior rompible y una parte inferior, ambas de policarbonato. En una realización, el recipiente de infusión flexible contiene un presagio de administración para la inserción de una cánula/aguja del equipo de infusión. En una
10 realización, el recipiente/bolsa de infusión flexible y el puerto de entrega que se conecta a la aguja de infusión forman un sistema mediante el cual, durante la administración de la solución al paciente, el vacío creado por la salida de la solución se adapta a la elasticidad o flexibilidad de la bolsa de infusión en lugar de la tensión de aire externo no esterilizado. La forma de dosificación puede mantener ventajosamente la esterilidad de la solución hasta que llega al paciente.

15 La forma de dosificación comprende además un embalaje secundario de protección contra la luz que rodea el recipiente flexible de infusión. El embalaje secundario de protección contra la luz comprende un segundo recipiente, tal como una bolsa o sobreenvoltura, o una película, hecho de un material protector de la luz adecuado, como el aluminio. Ejemplos no limitativos del material que constituye el embalaje secundario o recipientes secundarios incluyen aluminio, varios polímeros y copolímeros como poliamida, copolímero de etileno alcohol vinílico, etc. Se prefieren los
20 recipientes a base de aluminio e incluyen bolsas de aluminio, películas de aluminio, láminas de aluminio, láminas de aluminio laminado, láminas de aluminio compuesto coextruido con otros polímeros como polietileno, polipropileno, EVA, EMA, EAA, etc. En una realización preferida, el recipiente secundario es una bolsa de envoltura hecha de película compuesta de polímero de aluminio que tiene PET, Nylon-6, papel de aluminio y CPP (polipropileno/copolímero de bloque de etileno) desde el exterior hacia el interior, las capas se coextruyen y/o se fijan utilizando un adhesivo con la otra capa. En otra realización preferida, el recipiente secundario es una bolsa de envoltura hecha de PET/NY/Aluminio/Capa absorbente de oxígeno/Polietileno. En otra realización preferida, el segundo recipiente es una bolsa de envoltura hecha de PET/NY/Aluminio/Capa absorbente de oxígeno/Polipropileno. En otra realización preferida, el segundo recipiente es una bolsa de envoltura hecha de PET/NY/AL/OA/ CPP. En algunas realizaciones preferidas, la forma de dosificación puede comprender además un eliminador de oxígeno, que puede colocarse entre
25 el recipiente de infusión flexible y el segundo recipiente de envoltura o, en algunas realizaciones, la bolsa de envoltura puede tener una capa de material absorbente de oxígeno que actúa como un eliminador de oxígeno, tales como bolsas de sílice fundida o adsorbentes que contienen hierro como óxido de hierro y similares. El eliminador de oxígeno o el material de la capa eliminadora de oxígeno puede ser un material adecuado capaz de absorber oxígeno rápidamente y tener una buena capacidad de absorción de oxígeno y resistencia al calor. Los ejemplos no limitantes de tales materiales eliminadores de oxígeno incluyen hierro, sílice, carbón vegetal, etc. Preferiblemente, el material eliminador de oxígeno es material a base de hierro. En una realización, el eliminador de oxígeno puede ser un eliminador/absorbente de oxígeno del tipo de autorreacción basado en hierro o del tipo dependiente de agua basado en hierro (tales como los comercializados bajo la marca AGELESS®). En una realización preferida, hay gas inerte presente en el espacio entre el recipiente de infusión flexible y el embalaje secundario de protección contra la luz. El gas inerte se utiliza para eliminar o reemplazar el aire entre el espacio del recipiente de infusión flexible y el embalaje secundario de protección contra la luz. El gas inerte que puede usarse incluye, pero no se limita a, nitrógeno, argón y helio. En una realización específica, el envase secundario de protección contra la luz comprende una bolsa de aluminio que contiene un eliminador de oxígeno y en el que el espacio entre el recipiente de infusión flexible y el envase secundario de protección contra la luz está ocupado por un gas inerte como el nitrógeno.

45 De acuerdo con una realización, la solución de fármaco acuosa se llena en un recipiente de infusión flexibles en tales volúmenes, tal que la solución ocupa al menos 90 % del volumen y deja un espacio entre la tapa y el producto de menos de 10 %, tal como menos de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 % del volumen del recipiente. Preferiblemente, el espacio entre la tapa y el producto es menos del 5 % del volumen del recipiente de infusión flexible, más preferiblemente menos del 2 %. El recipiente de infusión flexible se llena con una solución acuosa de fármaco alcaloide de vinca de manera que el volumen del espacio entre la tapa y el producto sea inferior al 5 % del volumen del recipiente de infusión flexible. Un recipiente de infusión flexible usado de acuerdo con la presente invención puede ser una bolsa de infusión o una bolsa flexible y similares.

55 En una realización, el fármaco alcaloide de vinca es vinorelbina o una sal del mismo, tal como tartrato de vinorelbina. Está presente en concentraciones que varían de aproximadamente 0.01 mg/ml a 3.0 mg/ml, tales como 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.4, 2.6, 2.6, 2.8 o 2.9 mg/ml preferiblemente de 0.05 mg/ml a aproximadamente 2.5 mg/ml, preferiblemente 0.1 mg/ml a 1.0 mg/ml y en el que el volumen de solución de fármaco por forma de dosificación unitaria puede variar de aproximadamente 20 ml a 1000, como 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200, 220, 240, 250, 260, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 750, 800, 850, 900 o 950 ml, preferiblemente de 25 ml a aproximadamente 500 ml, más preferiblemente de aproximadamente 50 ml a 200 ml. En una realización preferida, el fármaco alcaloide de vinca es tartrato de vinorelbina y está presente en la solución en un intervalo de concentración seleccionado entre aproximadamente 0.01 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml, entre 0.05 y 0.1 mg/ml o entre aproximadamente 0.1 mg./ml a 1.0 mg/ml; en el que el volumen de solución por forma de dosificación de infusión unitaria varía de
65

aproximadamente 25 ml a 500 ml y en el que el pH de la solución está en el intervalo de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.0. Sin embargo, es posible usar otra concentración y volumen de la solución acuosa dependiendo del área de superficie corporal promedio del paciente de un paciente, de modo que una sola unidad de la forma de dosificación pueda cubrir la dosis prescrita.

5 En una o más realizaciones, la forma de dosificación comprende una solución acuosa que comprende vinorelbina o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración de 0.01 mg/ml a 3.0 mg/ml y un pH de 3.5 a 5.0, en un recipiente flexible infusión y una luz embalaje secundario protector que contiene el recipiente de infusión flexible, en el que la forma de dosificación está lista para ser infundida y en el que la solución acuosa es estable tras el almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos 6 meses. El volumen de solución por forma de dosificación de infusión unitaria puede oscilar entre aproximadamente 20 ml y 1000 ml. De acuerdo con una realización particular, la forma de dosificación comprende una solución acuosa que comprende vinorelbina o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración de 0.01 mg/ml a 3.0 mg/ml y un pH de 3.5 a 5.0, en un recipiente de infusión flexible y un envase secundario de protección contra la luz que contiene el recipiente de infusión flexible, en el que está presente gas inerte en el espacio entre el recipiente de infusión flexible y el embalaje secundario de protección contra la luz. Se encuentra que, tal forma de dosificación es estable tras el almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos 12 meses. Es posible incorporar un eliminador de oxígeno junto con un gas inerte. El contenido de oxígeno de la solución acuosa se puede controlar a menos de 2 ppm. El recipiente flexible se llena con la solución acuosa al menos al 90 % del volumen del recipiente, dejando un espacio entre la tapa y el producto de menos del 10 % del volumen del recipiente.

25 En una realización específica, la forma de dosificación de la presente invención comprende una solución acuosa de tartrato de vinorelbina, en un recipiente de infusión flexible. El recipiente de infusión flexible está hecho de polietileno, que es la capa interna del recipiente de infusión flexible y está en contacto con la solución. El recipiente flexible tiene hacia el lado exterior, en medio de una capa formada por poliolefina modificada y una capa exterior de poliamida. Estos recipientes tienen cierto grado de permeabilidad al vapor de agua, oxígeno y otros gases. El embalaje secundario de protección contra la luz está formado por una bolsa de aluminio con un eliminador de oxígeno. Tal forma de dosificación cuando se sometió a estudios de estabilidad a temperatura ambiente controlada (es decir, 25 °C/40 % de humedad relativa) así como a 2-8 °C, se observó que después de 12 meses de almacenamiento, el ensayo de vinorelbina permaneció dentro de los límites especificados. Límite de 90 a 110 %, el contenido de impureza desconocida más alta estaba dentro del límite especificado de no más del 0.2 % y el contenido de impurezas totales estaba dentro del límite especificado de no más del 2.0 %. El contenido de sustancias afines catarantina, N-óxido de vinorelbina, N-óxido de anhidrovinblastina y anhidrovinblastina se encontraba dentro del límite especificado de no más del 0.2 %. El contenido de USP 3,6-epoxi vinorelbina se encontraba dentro del límite especificado de no más del 1.0 %. Además, las soluciones eran físicamente estables, sin precipitación, cristalización o cambio de color observado durante el almacenamiento.

40 La forma de dosificación puede estar disponible en diferentes volúmenes y concentraciones. Por ejemplo, la vinorelbina o su sal como el tartrato de vinorelbina en solución acuosa a diferentes concentraciones y volúmenes, se pueden proporcionar como se indica a continuación:

S. No.	Solución acuosa de tartrato de vinorelbina 0.6 mg/ml		Solución acuosa de tartrato de vinorelbina 0.05 mg/ml		Solución acuosa de tartrato de vinorelbina 0.025 mg/ml	
	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente
1	50	30	40	2.0	20	0.5
2	80	48	50	2.5	25	0.625
3	100	60	60	3.0	30	0.75
4	110	66	70	3.5	40	1.0
5	125	75	80	4.0	50	1.25
6	150	90	90	4.5	60	1.5

45 En una realización, el fármaco alcaloide vinca es vincristina o una sal del mismo, tal como sulfato de vincristina. Está presente en concentraciones que varían de aproximadamente 0.0002 mg/ml a 0.2 mg/ml, tales como 0.0003, 0.0004, 0.0005, 0.0006, 0.0007, 0.0008, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.0025, 0.003, 0.0035, 0.004, 0.0045, 0.005, 0.0055, 0.006, 0.0075, 0.008, 0.009, 0.010, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18 o 0.19 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0.001 mg/ml a aproximadamente 0.1 mg/ml mg/ml, y en el que el volumen de solución de fármaco por forma de dosificación unitaria puede variar de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 2000 ml, preferiblemente de aproximadamente 20 ml a aproximadamente 1000 ml, como 25, 30,

35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200, 220, 240, 250, 260, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 750, 800, 850, 900 o 950 ml, preferiblemente de aproximadamente 25 ml a 500 ml, más preferiblemente de aproximadamente 50 ml a 300 ml. En una realización preferida, el sulfato de vincristina está presente en la solución en un intervalo de concentración seleccionado entre aproximadamente 0.001 mg/ml y aproximadamente 0.01 mg/ml, entre 0.01 mg y 0.02 mg/ml o entre aproximadamente 0.02 mg/ml y 0.,1 mg/ml, en el que el volumen de solución por forma de dosificación de infusión unitaria varía de aproximadamente 25 ml a 300 ml y en el que el pH de la solución está en el intervalo de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.0. Sin embargo, es posible usar otra concentración y volumen de la solución acuosa dependiendo del área de superficie corporal promedio del paciente, de modo que una sola unidad de la forma de dosificación pueda cubrir la dosis prescrita.

De acuerdo con una realización preferida, la forma de dosificación comprende una solución acuosa que comprende vincristina o su sal farmacéuticamente aceptable en una concentración que varía de aproximadamente 0.0002 mg/ml a aproximadamente 0.1 mg/ml y a pH de 4.0 a 6.0, en un recipiente de infusión flexibles y un envase secundario de protección contra la luz que contiene el recipiente de infusión flexible, en el que el espacio entre el recipiente de infusión flexible y el envase secundario de protección contra la luz está ocupado con un gas inerte y un eliminador de oxígeno. El volumen de solución por forma de dosificación de infusión unitaria puede oscilar entre aproximadamente 20 ml y 1000 ml. En tales realizaciones, la capa interna del recipiente de infusión flexible está hecha de polietileno, es decir, la solución acuosa está directamente en contacto con el material de polietileno. Esta capa interior está cubierta desde el exterior por una capa intermedia formado por poliolefina modificada y una capa exterior de poliamida. Este tipo de recipientes poseen cierto grado de permeabilidad al vapor de agua, oxígeno y otros gases. Preferiblemente, en esta realización, la solución tiene un contenido de oxígeno de menos de 2 ppm y la solución ocupa al menos el 90 % del volumen del recipiente, dejando un espacio entre la tapa y el producto de menos del 10 % del volumen del recipiente. Cuando se sometió la forma de dosificación a estudios de estabilidad a temperatura ambiente controlada (es decir, 25 °C/40 % de humedad relativa) así como a 2-8 °C durante seis meses, se observó que el ensayo de vincristina tras el almacenamiento se mantuvo dentro del límite especificado de 90 al 110 %, el contenido de impureza desconocida más alta estaba dentro del límite especificado de no más del 2.0 %, el contenido de impurezas totales estaba dentro del límite especificado de no más del 6.0 %. Además, el contenido de sustancias relacionadas N-desformil vincristina estaba dentro del límite especificado de no más del 3.0 %. Además, las soluciones eran físicamente estables, sin que se observara precipitación, cristalización o cambio de color durante el almacenamiento. Cabe señalar que la presencia de un gas inerte entre el envase secundario protector de luz y el recipiente de infusión interior es importante para lograr una estabilidad óptima a temperatura ambiente de la forma de dosificación. Cuando se incluye un eliminador de oxígeno, la forma de dosificación muestra un perfil de estabilidad relativamente mejorado, con niveles más bajos de impurezas totales y N-desformil vincristina.

La forma de dosificación puede estar disponible en diferentes volúmenes y concentraciones. Por ejemplo, la vincristina o su sal como el sulfato de vincristina en solución acuosa a diferentes concentraciones y volúmenes, se pueden proporcionar como se indica a continuación:

S. No.	Solución acuosa de Vincristina 0.04 mg/ml		Solución acuosa de Vincristina 0.015 mg/ml		Solución acuosa de Vincristina 0.004 mg/ml	
	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente
1	25	1.00	10	0.15	10	0.04
2	50	2.00	20	0.30	20	0.08
3	100	4.00	25	0.375	25	0.10
4	150	6.00	40	0.60	40	0.16
5	200	8.00	50	0.75	50	0.20
6	250	10.00	60	0.90	60	0.24

En una realización, el fármaco alcaloide de vinca es vinblastina o una sal del mismo, tal como sulfato de vinblastina, en el que la concentración de sulfato de vinblastina en la solución acuosa puede variar de aproximadamente 0.001 mg/ml a aproximadamente 3.0 mg/ml, tal como 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.4, 2.6, 2.6, 2.8 o 2.9 preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 2.0 mg/ml, y en el que el volumen de solución de fármaco por forma de dosificación unitaria puede variar de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 1000 ml, como 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200, 220, 240, 250, 260, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 750, 800, 850, 900 o 950 ml, preferiblemente de 20 ml a 500 ml, más preferiblemente

de aproximadamente 50 ml a 300 ml. En una realización preferida, el sulfato de vinblastina está presente en la solución en un intervalo de concentración seleccionado entre aproximadamente 0.001 mg/ml y aproximadamente 0.01 mg/ml, entre 0.01 mg y 0.075 mg/ml o entre aproximadamente 0.075 mg/ml y 0.2 mg/ml., en el que el volumen de solución por forma de dosificación de infusión unitaria varía de aproximadamente 25 ml a 300 ml y en el que el pH de la solución está en el intervalo de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.0. Sin embargo, es posible usar otra concentración y volumen de la solución acuosa dependiendo del área de superficie corporal promedio del paciente, de modo que una sola unidad de la forma de dosificación pueda cubrir la dosis prescrita. En una o más realizaciones, la forma de dosificación comprende una solución acuosa que comprende vinblastina o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración de 0.001 mg/ml a 3.0 mg/m y un pH de 3.5 a 5.0, en un recipiente de infusión flexible y un envase secundario de protección contra la luz. que contiene el recipiente de infusión flexible, en el que la forma de dosificación está lista para infundir y en el que la solución acuosa es estable tras el almacenamiento a temperatura ambiente durante 6 meses.

De acuerdo con una realización preferida, la forma de dosificación comprende una solución acuosa que comprende vinblastina o su sal farmacéuticamente aceptable a una concentración de 0.001 mg/ml a 2.0 mg/ml y un pH de 3.5 a 5.0, en un recipiente flexible infusión y envase secundario de protección contra la luz que contiene el recipiente de infusión flexible, en el que están presentes gas inerte y eliminador de oxígeno en el espacio entre el recipiente de infusión flexible y el envasado secundario protector contra la luz, como una bolsa de aluminio. El volumen de solución por forma de dosificación de infusión unitaria puede oscilar entre aproximadamente 20 ml y 1000 ml. Opcionalmente, la solución tiene un contenido de oxígeno de menos de 2 ppm y la solución ocupa al menos el 90 % del volumen del recipiente, dejando un espacio entre la tapa y el producto de menos del 10 % del volumen del recipiente.

En ciertas realizaciones de la forma de dosificación de sulfato de vinblastina, la capa interna del recipiente de infusión flexible está hecho de polietileno que es solución acuosa que está en contacto directo con el material de polietileno. Esta capa interior está cubierta desde el exterior por una capa intermedia formada por poliolefina modificada y una capa exterior de poliamida. Estos recipientes no son impermeables, más bien poseen cierto grado de permeabilidad al vapor de agua, oxígeno y otros gases. La forma de dosificación cuando se somete a estudios de estabilidad a temperatura ambiente controlada (es decir, 25 °C/40 % de humedad relativa) así como a 2-8 °C durante al menos 6 meses, siempre que el análisis de vinblastina estuviera dentro del límite especificado de 90 a 110 %, el contenido de impureza desconocida más alta estuviera dentro del límite especificado de no más del 2.0 % y el contenido de impurezas totales estuviera dentro del límite especificado de no más del 5.0 %. Además, las soluciones eran físicamente estables, sin precipitación, cristalización o cambio de color observado durante el almacenamiento.

La forma de dosificación puede estar disponible en diferentes volúmenes y concentraciones. Por ejemplo, la vinblastina o su sal como sulfato de vinblastina en solución acuosa a diferentes concentraciones y volúmenes, se pueden proporcionar como se indica a continuación:

S. No.	Solución acuosa de Vinblastina 0.1 mg/ml		Solución acuosa de Vinblastina 0.01 mg/ml		Solución acuosa de Vinblastina 0.005 mg/ml	
	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente
1	50	5.0	20	0.2	20	0.10
2	100	10.0	25	0.25	25	0.125
3	150	15.0	30	0.3	30	0.15
4	200	20.0	35	0.35	35	0.175
5	250	25.0	40	0.4	40	0.20
6	300	30.0	45	0.45	45	0.225

La forma de dosificación de la presente invención es estéril y la esterilidad de la solución acuosa se mantiene durante todo el período de vida útil. La forma de dosificación de la presente invención puede esterilizarse mediante técnicas tales como filtración por membrana (por ejemplo, a través de un filtro de membrana de 0.22 micrómetros), esterilización por radiación (por ejemplo, microondas, haz de electrones, gamma) y/o esterilización por óxido de etileno y similares. En una realización preferida, la forma de dosificación lista para infundir de la presente invención se esteriliza mediante filtración por membrana.

En realizaciones preferidas, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende una solución acuosa que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco alcaloide de vinca o su sal farmacéuticamente aceptable en un recipiente de infusión flexible y un embalaje secundario de protección contra la luz que contiene el recipiente de infusión flexible, en el que el espacio entre el recipiente de infusión flexible y el envase secundario protector contra la luz están ocupados con un gas inerte, en el que la solución tiene un pH en el intervalo de 3.0 a 6.0, en el que el fármaco alcaloide de vinca o su sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de tartrato

de vinorelbina presente en una concentración que varía de 0.01 - 3.0 mg/ml o sulfato de vincristina presente en una concentración que varía de 0.0002 a 0.2 mg/ml o sulfato de vinblastina presente en una concentración que varía de 0.001 a 3.0 mg/ml; en el que la forma de dosificación está lista para infundir y en el que la solución acuosa es estable a temperatura ambiente. Preferiblemente, de acuerdo con esta realización, la solución acuosa del fármaco alcaloide de vinca tiene un contenido de oxígeno de menos de 2 ppm y el envase secundario tiene un eliminador de oxígeno y el volumen de solución acuosa en el recipiente de infusión varía de 20 a 1000 ml.

La presente divulgación proporciona una forma de dosificación de fármaco alcaloide vinca tal como se describe en el presente documento para su uso como un medicamento. La presente invención proporciona una forma de dosificación de fármaco alcaloide vinca tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de la enfermedad neoplásica.

La forma de dosificación de la presente invención se puede preparar mediante un procedimiento que implica las etapas de: - purgar agua para inyección con gas nitrógeno hasta que el nivel de oxígeno disuelto por debajo de 2 ppm, preferiblemente por debajo de 1 ppm. El gas nitrógeno se purgó durante el proceso para mantener el nivel de oxígeno disuelto por debajo de 1 ppm. Agregar y disolver el agente osmótico como dextrosa o cloruro de sodio en el agua para inyección. Agregar y disolver el fármaco alcaloide de vinca a la solución anterior. Comprobar y ajustar del pH de la solución acuosa en el intervalo deseado de 3.0 a 6.0 utilizando un agente de ajuste de pH adecuado, como hidróxido de sodio/ácido clorhídrico/ácido sulfúrico. Añadir suficiente cantidad de agua para inyección para formar el volumen final. Filtrar asépticamente la solución acuosa de fármaco utilizando un filtro de membrana adecuado, como un filtro de membrana de 0.22 micrómetros. Llenar de la solución acuosa filtrada en un recipiente de infusión flexible como una bolsa de infusión. Envolver el recipiente de infusión flexible con un embalaje secundario de protección contra la luz, como un toque de aluminio. Reemplazar el espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa de aluminio con un gas inerte como gas nitrógeno. Opcionalmente, colocar un eliminador de oxígeno en el espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa de aluminio.

La presente divulgación también proporciona, un proceso de llenado de la solución acuosa previamente esterilizado de los fármacos alcaloide vinca en los recipientes flexibles de sistemas cerrados especialmente diseñados que están interconectados a efecto de transferencia de fluido de un sistema a otro mientras se mantiene la asepsia. Los recipientes flexibles se esterilizan in situ o se esterilizan mientras están cerrados, antes de su uso. En una realización específica, los componentes incluyen (a) una aguja que penetra en el septum y se abre/cierra solo después de penetrar completamente el septum para permitir la transferencia de fluido a los recipientes flexibles. La aguja se puede utilizar para múltiples penetraciones; y (b) un tabique que es altamente deformable y se expande antes de la penetración para limpiar la superficie de la aguja tanto en la entrada como en la eliminación. El tabique se cierra automáticamente y es de un solo uso.

En el contexto de esta memoria "que comprende" debe interpretarse como "que incluye". Los aspectos de la invención que comprenden ciertos elementos también están destinados a extenderse a realizaciones alternativas "que consisten" o "que consisten esencialmente" en los elementos pertinentes.

Cuando es técnicamente apropiado, las realizaciones de la invención se pueden combinar.

Las realizaciones se describen en este documento como que comprenden ciertas características/elementos. La divulgación también se extiende a realizaciones separadas que consisten o consisten esencialmente en dichas características/elementos.

Todos los modos de realización específica y explícitamente citados en este documento pueden formar la base de un descargo de responsabilidad ya sea combinación o solo con una o más formas de realización adicionales.

En lo sucesivo, la invención se describe más específicamente por medio de ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención y se utilizan simplemente como ilustraciones.

Ejemplo 1

De acuerdo con realizaciones preferidas de la presente invención, se proporciona una solución acuosa de tartrato de vinorelbina y la forma de dosificación lista para Infundir de los mismos.

Tabla 1: Detalles de la solución acuosa de tartrato de vinorelbina

Ingredientes	Concentración mg/ml	
	Ejemplo 1 (a)	Ejemplo 1 (b)
Tartrato de Vinorelbina eq. a base de vinorelbina	0.01 - 1.0 mg/ml	
Cloruro de sodio	0.9 %	-

Dextrosa	-	5.0 %
Hidróxido de sodio / ácido clorhídrico	Cantidad suficiente para ajustar el pH en 3.8-5.0	Cantidad suficiente para ajustar el pH en 3.8-5.0
Agua para inyección	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente

Método de preparación: Una porción de agua para inyección se recogió en un vaso de precipitados y se purgó con nitrógeno para llevar el nivel de oxígeno disuelto hasta por debajo de 1 ppm. Se añadió dextrosa/cloruro de sodio y se disolvió en el agua para inyección. Se purgó adicionalmente gas nitrógeno para mantener el nivel de oxígeno disuelto de menos de 1 ppm. A continuación, se añadió el fármaco, tartrato de vinorelbina a la solución anterior y se disolvió con agitación. Se comprobó el pH de la solución y se ajustó a 4.5 usando hidróxido de sodio/ácido clorhídrico. El volumen se completó con agua para inyección y agitación. La solución así preparada se filtró asépticamente usando un filtro de membrana de 0.2 micrómetros, seguido de llenado en un recipiente flexible/bolsa de infusión (comercializado por Hosokawa). Las bolsas de infusión llenas se sellaron y luego se envolvieron con un embalaje secundario de protección contra la luz, es decir, una bolsa de aluminio. Se colocó un eliminador de oxígeno en el espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa de aluminio. El espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa de aluminio se reemplazó con gas nitrógeno.

La forma de dosificación que comprende una solución acuosa de vinorelbina obtenida de acuerdo con el método anterior se sometió a estudios de estabilidad a distintas condiciones de almacenamiento (1) a temperatura ambiente controlada, es decir, 25 °C/40 % humedad relativa (2) a 2-8 °C. Se probó el contenido de fármaco (ensayo) y sustancias relacionadas, es decir, impurezas conocidas y desconocidas tras el almacenamiento en diferentes momentos. Se encontró que todos los criterios de estabilidad, como el ensayo de vinorelbina, el contenido de sustancias relacionadas y el contenido de impurezas desconocidas más altas y de impurezas totales estaban dentro de los límites especificados tras el almacenamiento durante 12 meses. Además, las soluciones eran físicamente estables, sin que se observara precipitación, cristalización o cambio de color durante el almacenamiento. Se encontró que el ensayo de vinorelbina tras el almacenamiento permaneció dentro del límite especificado de 90 a 110 %. El contenido de impureza desconocida más alta estaba dentro del límite especificado de menos del 0.2 %. El contenido de impurezas totales estaba dentro del límite especificado de no más del 2.0 %. El contenido de sustancias afines a catarantina, N-óxido de vinorelbina, N-óxido de anhidrovinblastina y anhidrovinblastina se encontraba dentro del límite especificado de no más del 0.2 %. El contenido de 3,6-epoxi vinorelbina USP estaba dentro del límite especificado de no más del 1.0 %.

En otros experimentos, en el que la solución de tartrato de vinorelbina se introdujo en recipiente de infusión flexibles, pero no se envuelven con el embalaje secundario de protección contra la luz y se expone a la luz, se encontró que el contenido de la impureza Epoxi vinorelbina cuando se ensayan inmediatamente después de la preparación del lote fue del 0.7 %, que tras la estabilidad superó el límite deseado especificado de no más del 1 % en 1 mes. De manera similar, el contenido de impurezas totales fue del 0.91 % inmediatamente después de la preparación del lote, que tras la estabilidad superó el límite deseado especificado de no más del 2 %.

La forma de dosificación de la presente invención incluye diversos tamaños de las bolsas flexibles con volúmenes variables y que tiene diferentes concentraciones, de modo que un recipiente incluye una cantidad especificada de vinorelbina. Estos se presentan a continuación en la Tabla 1a.

Tabla 1a:

S. No.	Solución acuosa de Vinorelbina 0.6 mg/ml		Solución acuosa de Vinorelbina 0.05 mg/ml		Solución acuosa de Vinorelbina 0.025 mg/ml	
	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente
1	50	30	40	2.0	20	0.5
2	80	48	50	2.5	25	0.625
3	100	60	60	3.0	30	0.75
4	110	66	70	3.5	40	1.0
5	125	75	80	4.0	50	1.25
6	150	90	90	4.5	60	1.5

Ejemplo 2

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, este ejemplo proporciona una solución acuosa de sulfato de vincristina y la forma de dosificación lista para infundir la misma:

Tabla 2: Detalles de la solución acuosa de sulfato de Vincristina

Ingredientes	Concentración mg/ml
Sulfato de Vincristina	0.001 mg/ml to 0.1 mg/ml
Dextrosa, hidratada	5.0 %
Hidróxido de sodio/ácido sulfúrico	Cantidad suficiente para ajustar el pH a 4.0-6.0
Agua para inyección	Cantidad suficiente

5 Método de preparación: Se recogió una porción del agua para inyección en un vaso de precipitados y la purga con Nitrógeno para llevar el oxígeno disuelto (nivel a continuación se añadió 1 ppm dextrosa y se disuelve en el agua para inyección. Se purgó gas nitrógeno para mantener el nivel de oxígeno disuelto de menos de 1 ppm. A continuación, se añadió el fármaco, sulfato de vincristina a la solución anterior y se disolvió mediante agitación. Se comprobó el pH de la solución y se ajustó a 4.5 usando hidróxido de sodio/ácido sulfúrico. El volumen se completó con agua para inyección junto con agitación. La purga de gas nitrógeno se llevó a cabo de forma continua para mantener el nivel de oxígeno disuelto < 1 ppm. La solución así preparada se filtró asépticamente utilizando un filtro de membrana de 0.2 micrómetros, seguido de llenado en un recipiente flexible como una bolsa de infusión (comercializada por Hosokawa) y sellado de los recipientes. Las bolsas de infusión llenas se envolvieron con un embalaje secundario de protección contra la luz, es decir, una bolsa de aluminio. Se coloca en el espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa de aluminio. El espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa de aluminio se reemplazó con gas nitrógeno.

15 La forma de dosificación que comprende una solución acuosa de sulfato de vincristina obtenido de acuerdo con el método anterior, se sometió a estudios de estabilidad a distintas condiciones de almacenamiento (1) a temperatura ambiente controlada, es decir, 25 °C/40 % Humedad Relativa (2) en 2 - 8 °C. Se probó el contenido de fármaco (ensayo) y sustancias relacionadas, es decir, impurezas conocidas y desconocidas tras el almacenamiento en diferentes momentos. Se encontró que varios parámetros después del almacenamiento durante seis meses, cumplen los criterios de estabilidad, de modo que el ensayo de vincristina, el contenido de sustancias relacionadas y el contenido de impurezas más altas desconocidas e impurezas totales estaban dentro de los límites especificados. Además, las soluciones eran físicamente estables, sin que se observara precipitación, cristalización o cambio de color durante el almacenamiento. Se encontró que el ensayo de vincristina en almacenamiento permaneció dentro del límite especificado de 90 a 110 %. El contenido de impureza desconocida más alta estaba dentro del límite especificado de no más del 2.0 %. El contenido de impurezas totales estaba dentro del límite especificado de no más del 6.0 %. El contenido de la sustancia relacionada N-desformil vincristina estaba dentro del límite especificado de no más del 3.0 %.

30 En otros experimentos en donde la solución de sulfato de vincristina se introdujo en recipiente de infusión flexibles, pero no se envolvió con embalaje secundario de protección contra la luz, se encontró que el contenido de impurezas totales se elevó a niveles inaceptablemente altos de 8.8 %; el nivel de impureza de N-desformil vincristina se elevó a niveles inaceptablemente altos de 7.16 % y el ensayo de vincristina se redujo al 90 %, cuando se mantuvo a temperatura ambiente durante sólo 10 días.

35 La forma de dosificación de la presente invención incluye diversos tamaños de las bolsas flexibles con volúmenes variables y que tienen diferentes concentraciones, de modo que un recipiente incluye una cantidad especificada de vincristina. Estos se presentan a continuación en la Tabla 2a.

Tabla 2a:

S. No.	Solución acuosa de Vincristina 0.04 mg/ml		Solución acuosa de Vincristina 0.015 mg/ml		Solución acuosa de Vincristina 0.004 mg/ml	
	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente
1	25	1.00	10	0.15	10	0.04
2	50	2.00	20	0.30	20	0.08
3	100	4.00	25	0.375	25	0.10
4	150	6.00	40	0.60	40	0.16
5	200	8.00	50	0.75	50	0.20
6	250	10.00	60	0.90	60	0.24

40 Ejemplo 3

De acuerdo con una realización específica, este ejemplo proporciona una solución acuosa de sulfato de vinblastina y su forma de dosificación lista para Infundir:

Tabla 3: Detalles de la solución acuosa de sulfato de vinblastina

Ingredientes	Concentración mg/ml
Sulfato de Vinblastina	0.001 mg/ml a 0.2 mg/ml
Cloruro de sodio	0.9 %
Hidróxido de sodio/ácido sulfúrico	Cantidad suficiente para ajustar pH a 3.5 - 5.0
Agua para inyección	Cantidad suficiente

5 Método de preparación: Una porción de agua para inyección se recogió en un vaso de precipitados y el purgó con Nitrógeno para llevar el nivel de oxígeno disuelto hasta por debajo de 1 ppm. Se añadió cloruro de sodio y se disolvió en el agua para inyección. Se purgó adicionalmente gas nitrógeno para mantener el nivel de oxígeno disuelto por debajo de 1 ppm. A continuación, se añadió el fármaco, sulfato de vinblastina, a la solución anterior y se disolvió mediante agitación. Se comprobó el pH de la solución y se ajustó a 4.25 usando hidróxido de sodio/ácido sulfúrico. El volumen se completó con agua para inyección junto con agitación. La purga de gas nitrógeno se llevó a cabo de forma continua para mantener el nivel de oxígeno disuelto <1 ppm. La solución así preparada se filtró asépticamente usando un filtro de membrana de 0.2 micrómetros, seguido de llenado en un recipiente flexible como una bolsa de infusión (comercializado por Hosokawa) y sellado de los recipientes. Las bolsas de infusión llenas se envolvieron con un envase secundario de protección contra la luz, es decir, una bolsa de aluminio. Se colocó un eliminador de oxígeno en el espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa de aluminio. El espacio entre la bolsa de infusión y la bolsa de aluminio se reemplazó con gas nitrógeno.

La forma de dosificación que comprende sulfato de vinblastina solución acuosa se sometió a estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento variable. (1) A temperatura ambiente controlada, es decir, 25 °C/40 % de humedad relativa (2) A 2-8 °C. Se probó el contenido de fármaco (ensayo) y sustancias relacionadas, es decir, impurezas conocidas y desconocidas durante el almacenamiento en diferentes momentos. Se encontró que todos los criterios de estabilidad, como el ensayo de vinblastina, el contenido de sustancias relacionadas y el contenido de impurezas desconocidas más altas y de impurezas totales estaban dentro de los límites especificados, tras el almacenamiento durante 6 meses. Además, las soluciones eran físicamente estables, sin precipitación, cristalización o cambio de color observado durante el almacenamiento. Se descubrió que el ensayo de vinblastina tras el almacenamiento permanecía dentro del límite especificado de 90 a 110 %. El contenido de impureza desconocida más alta estaba dentro del límite especificado de no más del 2.0 %. El contenido de impurezas totales estaba dentro del límite especificado de no más del 5.0 %.

En otros experimentos en el que la solución de sulfato de vinblastina se llenó en un recipiente de infusión flexibles, pero no envuelven con embalaje secundario de protección contra la luz, a continuación, tras el almacenamiento de la solución para solo 10 días, el nivel de impurezas totales aumentó significativamente a 4.58 % y los niveles cruzaron el límite deseado de no más del 5 % cuando la solución se mantuvo más a temperatura ambiente.

La forma de dosificación de la presente invención incluye diversos tamaños de las bolsas flexibles con volúmenes variables y que tienen diferentes concentraciones, de modo que un recipiente incluye una cantidad especificada de vinblastina. Estos se presentan a continuación en la Tabla 3a.

Tabla 3a:

S. No.	Solución acuosa de Vinblastina 0.1 mg/ml		Solución acuosa de Vinblastina 0.01 mg/ml		Solución acuosa de Vinblastina 0.005 mg/ml	
	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente	Volumen (ml)	Cantidad (mg) de fármaco en recipiente
1	50	5.0	20	0.20	20	0.10
2	100	10.0	25	0.25	25	0.125
3	150	15.0	30	0.30	30	0.15
4	200	20.0	35	0.35	35	0.175
5	250	25.0	40	0.40	40	0.20
6	300	30.0	45	0.45	45	0.225

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación que comprende:

5 una solución acuosa que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco alcaloide de vinca o su sal farmacéuticamente aceptable en un recipiente de infusión flexible y un envase secundario de protección contra la luz que contiene el recipiente de infusión flexible,
en la que el espacio entre el recipiente de infusión flexible y el envase secundario de protección contra la luz está ocupado con un gas inerte,
10 en la que la solución está libre de conservantes y antioxidantes,
en el que la forma de dosificación está lista para infundir y en el que la solución acuosa es estable a temperatura ambiente.

15 2. Una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la solución tiene un contenido de oxígeno de menos de 2 ppm.

3. Una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la solución tiene un pH en el intervalo de 3.0 a 6.0.

20 4. Una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el fármaco alcaloide de vinca se selecciona de vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la solución ocupa al menos el 90 % del volumen del recipiente y deja un espacio entre la tapa y el producto inferior al 10 % del volumen del recipiente.

25 6. Una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 4, en la que el fármaco alcaloide de vinca es tartrato de vinorelbina y está presente en la solución en un intervalo de concentración seleccionado entre aproximadamente 0.01 mg/ml y aproximadamente 0.05 mg/ml, entre 0.05 y 0.1 mg/ml, o de aproximadamente 0.1 mg/ml a 1.0 mg/ml; en el que el volumen de solución por forma de dosificación de infusión unitaria varía de aproximadamente 25 ml a 500 ml y en el que el pH de la solución está en el intervalo de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.0.

30 7. Una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 4, en la que el fármaco alcaloide de vinca es sulfato de vincristina y está presente en la solución en un intervalo de concentración seleccionado de aproximadamente 0.001 mg/ml a aproximadamente 0.01 mg/ml, entre 0.01 mg y 0.02 mg/ml o de aproximadamente 0.02 mg/ml a 0.1 mg/ml, en el que el volumen de solución por unidad de forma de dosificación de infusión varía de aproximadamente 25 ml a 300 ml y en el que el pH de la solución está en el intervalo de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.0.

35 8. Una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 4, en la que el fármaco alcaloide de vinca es sulfato de vinblastina y está presente en la solución en un intervalo de concentración seleccionado de aproximadamente 0.001 mg/ml a aproximadamente 0.01 mg/ml, entre 0.01 mg a 0.075 mg/ml o de aproximadamente 0.075 mg/ml a 0.2 mg/ml, en el que el volumen de solución por unidad de forma de dosificación de infusión varía de aproximadamente 25 ml a 300 ml y en el que el pH de la solución está en el intervalo de aproximadamente 3.5 a
45 aproximadamente 5.0.