

SIB EX6306R

P071382SM:ECO/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 16020363.4, pubblicazione n° 3158991

a nome di Eagle Pharmaceuticals, Inc.

di 50 Tice Boulevard, Woodcliff Lake, New Jersey 07677, U.S.A.

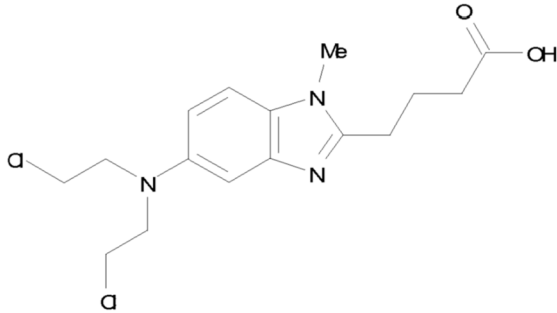
“Formulazioni di bendamustina”

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

La base libera di bendamustina è rappresentata mediante la seguente formula di struttura (I)



(I).

Bendamustina viene usata nel trattamento di numerosi tumori comprendenti leucemie, morbo di Hodgkins e mielomi multipli. La bendamustina è l'ingrediente attivo del prodotto commerciale Treanda™, una polvere liofilizzata per ricostituzione.

DD 1592 89 descrive soluzioni per iniezione stabili comprendenti bendamustina e propilenglicole.

La bendamustina presenta degradazione rapida dopo ricostituzione del prodotto liofilizzato. La bendamustina subisce idrolisi mediante sostituzione diretta anziché un procedimento di eliminazione per addizione per effetto della presenza degli atomi di cloro alifatici altamente labili. Alcuni dei prodotti di degradazione principali della bendamustina sono il composto monoossidrilico noto come HP1 (prodotto di idrolisi 1) e il composto biossidrilico HP2 (prodotto di idrolisi 2). Il composto monoossidrilico compare come l'impurità principale al tempo di ritenzione relativo (RRT) 0,6 e il composto biossidrilico appare come l'impurità principale a RRT 0,27. Picchi minori appaiono a RRT 1,2, che sono attualmente sconosciuti.

La stabilità della bendamustina in acqua viene misurata in ore e, quindi, non è adatta per la conservazione a lungo termine in forma liquida. Il liofilo possiede buona stabilità chimica. Tuttavia, la ricostituzione del liofilo è clinicamente non conveniente, richiedendo 15-30 minuti con implicazioni di instabilità chimica. Vi è una necessità di formulazioni di bendamustina pronte per l'uso (RTU) aventi stabilità aumentata.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Secondo l'invenzione, viene fornita una composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine, comprendente: a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente i) polietilenglicole e propilenglicole; e ii) una quantità stabilizzante di un antiossidante; detta composizione contenente bendamustina avendo meno del 5% di impurità totali, sulla base di una risposta dell'area di picco ("PAR") normalizzata determinata mediante cromatografia liquida ad alta prestazione ("HPLC") ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno 15 mesi di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C. Viene anche descritto che le composizioni contenenti bendamustina: possono comprendere DMSO (dimetilsolfossido) come parte del fluido farmaceuticamente accettabile incluso al suo interno. Indipendentemente dal fluido farmaceuticamente accettabile incluso, la quantità di bendamustina inclusa nella composizione è preferibilmente da circa 20 mg/ml fino a circa 60 mg/ml. Ancora ulteriori aspetti dell'invenzione comprendono composizioni per l'uso in metodi di trattamento usando composizioni contenenti bendamustina.

Uno dei vantaggi delle composizioni liquide dell'invenzione consiste nel fatto che hanno stabilità a lungo termine sostanzialmente migliorata quando confrontate a formulazioni attualmente disponibili. Per esempio, le composizioni di bendamustina dell'invenzione sono sostanzialmente prive di impurità dopo almeno circa 15 mesi ad una temperatura da circa 5°C fino a circa 25°C. Le formulazioni dell'invenzione sono vantaggiosamente pronte per l'uso o pronte per ulteriore diluizione. Non è richiesta ricostituzione di polveri liofilizzate.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Se non definiti diversamente, tutti i termini tecnici e scientifici usati in questa sede hanno lo stesso significato comunemente noto ad una persona di ordinaria esperienza nella tecnica alla quale appartiene la presente invenzione. Nel caso in cui vi sia una pluralità di definizioni per un termine in questa sede, prevalgono quelle in questa sezione se non indicato diversamente.

Quando usato in questa sede, RRT viene calcolato dividendo il tempo di ritenzione del picco di interesse per il tempo di ritenzione del picco principale. Qualsiasi picco con un $RRT < 1$ eluisce prima del picco principale, e qualsiasi picco con un $RRT > 1$ eluisce dopo il picco principale.

Per scopi della presente invenzione, “sostanzialmente priva di impurità” verrà intesa per comprendere composizioni contenenti bendamustina in cui la quantità di impurità totali è minore di circa il 5%, calcolata su una base della risposta dell’area di picco (“PAR”) normalizzata determinata mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (“HPLC”) ad una lunghezza d’onda di 223 nm, dopo un periodo di circa 15 mesi ad una temperatura da circa 5°C fino a circa 25°C. La quantità di impurità viene inoltre calcolata sulla base della quantità originale di bendamustina (o suo sale) presente nella composizione o formulazione.

Per scopi della presente invenzione, un fluido farmaceuticamente accettabile è un fluido che è adatto per l’uso farmaceutico.

Preferibilmente, la quantità di qualsiasi prodotto di degradazione singolo nelle composizioni dell’invenzione non eccede il 2% della PAR come determinato mediante HPLC ad una lunghezza d’onda di 223 nm dopo periodi di conservazione di almeno circa 15 mesi ad una temperatura da circa 5°C fino a circa 25°C. In alcuni aspetti, la quantità di tempo per la quale le composizioni dell’invenzione presentano stabilità alla conservazione a lungo termine è almeno circa 18 mesi e preferibilmente almeno circa 2 anni quando conservate alle condizioni descritte in questa sede.

Secondo un aspetto dell’invenzione, vengono fornite composizioni contenenti bendamustina stabili alla conservazione a lungo termine, comprendenti:

- a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e
- b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente PEG e PG; e
- ii) una quantità stabilizzante di un antiossidante. Detta composizione contenente bendamustina avendo meno del 5% di impurità totali, sulla base della risposta dell’area di picco (“PAR”) normalizzata determinata mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (“HPLC”) ad una lunghezza d’onda di 223 nm, dopo almeno 15 mesi di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C, e quindi ha stabilità a lungo termine per almeno lo stesso periodo di tempo o più. Preferibilmente, le composizioni contenenti bendamustina presentano stabilità alla conservazione a lungo termine per almeno circa 2 anni, specialmente quando conservate alle temperature minori (refrigerate). In una realizzazione, la quantità di impurità totali nelle composizioni dell’invenzione derivanti dalla

degradazione della bendamustina è minore di circa il 3% della PAR, come determinato mediante HPLC ad una lunghezza d'onda di 223 nm dopo almeno circa 2 anni ad una temperatura da circa 5° C fino a circa 25°C.

In alcuni aspetti dell'invenzione, la concentrazione di bendamustina nelle composizioni dell'invenzione è da circa 10 mg/ml fino a circa 100 mg/ml, preferibilmente 20 mg/ml fino a circa 60 mg/ml. Preferibilmente, la concentrazione di bendamustina nelle composizioni dell'invenzione è da circa 25 mg/ml fino a circa 50 mg/ml, e più preferibilmente da circa 30 mg/ml fino a circa 50 mg/ml. Si comprenderà che sono previste composizioni contenenti qualsiasi concentrazione utile entro gli intervalli, cioè 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 ... 100. In altre realizzazioni, la concentrazione di bendamustina nella composizione è circa 50 mg/ml. In aspetti alternativi, la quantità di bendamustina è all'esterno di questi intervalli, ma le quantità saranno sufficienti per somministrazioni singole o multiple di dosaggi generalmente considerati come quantità efficaci.

In diverse realizzazioni dell'invenzione, il fluido farmaceuticamente accettabile è non acquoso e può essere, ma non è necessariamente, un solvente per la bendamustina o il suo sale. Per esempio, il fluido farmaceuticamente accettabile può comprendere circa il 50% di PEG e circa il 50% di PG. In alternativa, un fluido farmaceuticamente accettabile comprende circa 95% di PEG e circa 5% di PG. La quantità di PEG e PG può anche venire variata entro gli intervalli, cioè il rapporto di PEG:PG nel fluido farmaceuticamente accettabile può essere nell'intervallo da circa 95:5 fino a circa 50:50. Entro questo intervallo, è un fluido farmaceuticamente accettabile contenente circa 75% di PEG e circa 25% di PG, e preferibilmente 80% di PEG e 20% di PG. In un'altra realizzazione, un fluido farmaceuticamente accettabile può comprendere circa 85% di PEG e circa 15% di PG, mentre un altro fluido farmaceuticamente accettabile preferito comprende circa 90% di PEG e circa 10% di PG. Il peso molecolare del PEG sarà nell'intervallo di pesi farmaceuticamente accettabili, sebbene PEG 400 sia preferito in molti aspetti dell'invenzione.

Senza significare essere vincolati da qualsiasi teoria o ipotesi, l'idrossido della molecola di polietilenglicole è meno reattivo rispetto agli idrossidi di propilenglicole. Come risultato, l'estere si forma a una velocità minore in polietilenglicole rispetto a propilenglicole, e i prodotti di degradazione di bendamustina risultanti sono

inaspettatamente e sostanzialmente ridotti su periodi di tempo prolungati quando PEG è una parte sostanziale del fluido farmaceuticamente accettabile.

Le composizioni contenenti bendamustina secondo l'invenzione comprendono una quantità stabilizzante di un antiossidante. Per scopi della presente invenzione, la "quantità stabilizzante" intenderà l'inclusione di quelle quantità che aumentano o migliorano la stabilità della bendamustina nelle composizioni descritte in questa sede. La presenza di uno o più antiossidanti descritti in questa sede contribuisce quindi, almeno in parte, alla stabilità a lungo termine della composizione. Entro questa linea guida, concentrazioni adatte di antiossidante nelle composizioni possono essere nell'intervallo da circa 2,5 mg/ml fino a circa 35 mg/ml, e preferibilmente da circa 5 mg/ml fino a circa 20 mg/ml o da circa 10 mg/ml fino a circa 15 mg/ml. In alcune altre realizzazioni, la concentrazione dell'antiossidante nella composizione contenente bendamustina è circa 5 mg/ml.

Antiossidanti adatti per l'inclusione comprendono quelli che sono farmaceuticamente accettabili per l'uso in formulazioni umane e veterinarie, sebbene non limitati a quelli attualmente considerati come sicuri mediante qualsiasi autorità legislativa. Per esempio, l'antiossidante può venire scelto tra acido lipoico, tioglicerolo (anche noto come monotioglicerolo) e loro analoghi, propilgallato, metionina, cisteina, metabisolfiti, sodio formaldeide solfossilato, composti alifatici e aromatici contenenti fenolo, acido diidrolipoico e miscele dei precedenti. Preferibilmente, l'antiossidante è tioglicerolo, acido lipoico, o una loro miscela. Alcune realizzazioni particolarmente preferite dell'invenzione comprendono tioglicerolo.

In considerazione di quanto precede, alcune composizioni preferite contenenti bendamustina stabili alla conservazione a lungo termine secondo le composizioni dell'invenzione comprendono:

- I. a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e
b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente
 - i) polietilenglicole e propilenglicole; e
 - ii) una quantità stabilizzante di tioglicerolo; o
- II. a) circa 50 mg/ml di bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e
b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente

i) circa 90% di PEG e circa 10% di PG; e

ii) circa 2,5 mg/ml di tioglicerolo.

Ciascuna di queste composizioni ha gli stessi profili di stabilità già descritti, cioè aventi meno di circa il 5% di impurità totali, PAR come determinato mediante HPLC ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno circa 15 mesi di conservazione ad una temperatura da circa da 5°C fino a circa 25°C.

Vengono anche descritte composizioni contenenti bendamustina stabili alla conservazione a lungo termine, comprendenti:

a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile;

b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente uno o più dei seguenti: PG, etanolo, PEG, alcool benzilico e glicofurolo; e

c) una quantità stabilizzante di un sale cloruro.

Queste composizioni hanno anche i bassi livelli di impurità e la stabilità a lungo termine menzionati in questa sede. Fluidi farmaceuticamente accettabili preferiti comprendono PG, PEG o etanolo in questa realizzazione dell'invenzione. Preferibilmente, il PEG è PEG 400. Se desiderato, glicerina e/o acido lattico all'88% (peso/peso) possono venire aggiunti al fluido farmaceuticamente accettabile.

Sali cloruro adatti comprendono, ma non sono limitati a questi, sali cloruro organici, cloruro di sodio, cloruro di colina, sali cloridrato di amminoacidi e loro miscele. Quindi, come verrà compreso dalle persone di ordinaria esperienza, si può scegliere tra numerosi sali cloruro adatti e comprendono tutti tali sali cloruro che sono in grado di venire inclusi in formulazioni contenenti bendamustina per periodi prolungati senza avere un effetto deleterio sul farmaco. In una realizzazione dell'invenzione, la concentrazione di sale cloruro è da circa 10 fino a circa 300 mg/ml. In un'altra realizzazione, la concentrazione di sale cloruro è da circa 50 fino a circa 215 mg/ml. In una realizzazione preferita, la concentrazione di sale cloruro è circa 215 mg/ml.

Secondo un altro aspetto della descrizione, vengono fornite composizioni contenenti bendamustina stabili alla conservazione a lungo termine, comprendenti:

a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e

b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente DMSO.

Queste composizioni hanno anche i bassi livelli di impurità e la stabilità a lungo termine menzionati in questa sede. In alcuni aspetti, la concentrazione di bendamustina in queste composizioni è da circa 10 mg/ml fino a circa 100 mg/ml. Preferibilmente, la concentrazione di bendamustina è da circa 20 mg/ml fino a circa 50 mg/ml, più preferibilmente da circa 25 mg/ml fino a circa 50 mg/ml. In una realizzazione alternativa, la concentrazione di bendamustina è circa 50 mg/ml.

Un'altra realizzazione dell'invenzione fornisce composizioni per l'uso in metodi di trattamento del cancro in mammiferi. Questi comprendono la somministrazione ad un mammifero che ne necessita di una quantità efficace di una delle composizioni contenenti bendamustina descritte in questa sede. Poiché la porzione di ingrediente attivo della composizione dell'invenzione è un farmaco approvato dalla FDA, le persone di ordinaria esperienza riconosceranno che le dosi di bendamustina impiegate in questo aspetto dell'invenzione saranno simili a quelle impiegate in qualsiasi dei regimi di trattamento progettati per bendamustina commercializzata con il nome depositato TREANDA. L'insero nella confezione per il paziente contiene una informazione sul dosaggio. I metodi di trattamento comprendono anche la somministrazione delle formulazioni dell'invenzione per qualsiasi scopo o condizione fisica per i quali bendamustina sia stata indicata come utile.

Vengono anche descritti metodi di preparazione di composizioni contenenti bendamustina descritti in questa sede. I metodi comprendono la ricostituzione di bendamustina liofilizzata in un fluido farmaceuticamente accettabile contenente:

A) i) PEG e PG; e

ii) una quantità stabilizzante di un antiossidante;

B) i) uno o più di PG, etanolo, PEG, alcool benzilico e glicofurolo; e

ii) una quantità stabilizzante di un sale cloruro; o

C) DMSO.

Le fasi vengono eseguite in condizioni farmaceuticamente accettabili per sterilità e produzione.

Vengono anche descritti metodi di controllo o prevenzione della formazione di impurità in composizioni

contenenti bendamustina durante conservazione a lungo termine. I metodi comprendono la combinazione di una quantità di bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile con una quantità sufficiente di un fluido farmaceuticamente accettabile contenente uno dei seguenti:

A) i) PEG e PG o loro miscele; e

ii) una quantità stabilizzante di un antiossidante;

B) i) uno o più di PG, etanolo, PEG, glicofurolo e alcool benzilico; e

ii) una quantità stabilizzante di un sale cloruro; o

C) DMSO.

Ulteriori fasi opzionali in accordo con questo comprendono il trasferimento di una o più dosi farmaceuticamente accettabili delle formulazioni in un contenitore sigillabile adatto e la conservazione del contenitore sigillato ad una temperatura da circa 5°C fino a circa 25°C. Come un risultato della realizzazione di queste fasi, è possibile controllare o sostanzialmente prevenire la formazione di impurità che altrimenti si verifica con composizioni contenenti bendamustina durante conservazione a lungo termine, per cui il tecnico viene fornito con formulazioni contenenti bendamustina aventi meno di circa il 5% di impurità totali PAR come determinato mediante HPLC ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno circa 15 mesi di conservazione ad una temperatura da circa 5°C fino a circa 25°C.

Le composizioni dell'invenzione possono venire confezionate in qualsiasi fiala o contenitore sterile adatto idoneo per la conservazione sterile di un prodotto farmaceutico come bendamustina.

Contenitori adatti possono essere fiale in vetro, fiale in polipropilene o polietilene o altri contenitori per scopi speciali ed essere di una dimensione sufficiente per contenere una o più dosi di bendamustina.

Vengono anche descritti kit contenenti bendamustina liofilizzata o un suo sale farmaceuticamente accettabile in un primo contenitore o fiala; e, in un secondo contenitore, una quantità sufficiente di un fluido farmaceuticamente accettabile come quelli descritti in questa sede, cioè uno dei seguenti:

A) i) PEG e PG o loro miscele; e

ii) una quantità stabilizzante di un antiossidante;

- B) i) uno o più di PG, etanolo, PEG, glicofurolo e alcool benzilico; e
ii) una quantità stabilizzante di un sale cloruro; o
- C) DMSO.

Per scopi di questa realizzazione, la quantità di fluido che è sufficiente è una quantità che permette alla bendamustina di venire disciolta o dispersa ad un grado che rende la composizione liquida pronta per l'uso.

Come verrà notato dalle persone di ordinaria esperienza, il kit conterrà altri materiali farmaceuticamente necessari per conservare e/o somministrare il farmaco, comprendenti istruzioni per la conservazione e l'uso, diluenti addizionali, se desiderato, ecc.

L'invenzione fornisce una composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine, comprendente:

- a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e
- b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente
- i) polietilenglicole e propilenglicole; e
- ii) una quantità stabilizzante di un antiossidante;

detta composizione contenente bendamustina avendo meno di circa il 5% di impurità totali, su una base della risposta dell'area di picco ("PAR") normalizzata, come determinato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione ("HPLC") ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno circa 15 mesi di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C.

Preferibilmente, la concentrazione di bendamustina è da circa 20 mg/ml fino a circa 60 mg/ml, preferibilmente la concentrazione di bendamustina è da circa 25 mg/ml fino a circa 50 mg/ml, ancora preferibilmente la concentrazione di bendamustina è da circa 30 mg/ml fino a circa 50 mg/ml. Più preferibilmente, la concentrazione di bendamustina è circa 50 mg/ml.

Il solvente comprende polietilenglicole e propilenglicole. Preferibilmente, il solvente comprende circa 90% di polietilenglicole e circa 10% di propilenglicole, ancora preferibilmente il solvente comprende circa 85% di polietilenglicole e circa 15% di propilenglicole.

Preferibilmente, l'antiossidante viene scelto nel gruppo consistente in tioglicerolo, monotioglicerolo, acido lipoico, propilgallato, metionina, cisteina, metabisolfiti, sodio formaldeide solfossilato, composti aromatici e alifatici contenenti fenolo, e acido diidrolipoico.

Preferibilmente, l'antiossidante è tioglicerolo o monotioglicerolo.

Preferibilmente, l'antiossidante è acido lipoico.

Preferibilmente, la quantità stabilizzante dell'antiossidante è da circa 2,5 mg/ml fino a circa 35 mg/ml, preferibilmente la quantità stabilizzante dell'antiossidante è da circa 5 mg/ml fino a circa 20 mg/ml.

Preferibilmente, la quantità stabilizzante dell'antiossidante è da circa 10 mg/ml fino a circa 15 mg/ml.

Preferibilmente, la quantità stabilizzante dell'antiossidante è circa 5 mg/ml.

Preferibilmente, detta conservazione a lungo termine è almeno circa 2 anni.

Preferibilmente, la composizione contenente bendamustina suddescritta ha meno di circa il 3% di impurità totali, PAR come determinato mediante HPLC ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno circa 2 anni di conservazione ad una temperatura da circa 5°C fino a circa 25°C.

L'invenzione fornisce anche una composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine, comprendente:

a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e

b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente

i) polietilenglicole e propilenglicole; e

ii) una quantità stabilizzante di tioglicerolo;

detta composizione contenente bendamustina avendo meno di circa il 5% di impurità totali, sulla base della risposta dell'area di picco ("PAR") normalizzata come determinato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione ("HPLC") ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno circa 15 mesi di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C.

L'invenzione fornisce anche una composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine, comprendente:

a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile ad una concentrazione di circa 50 mg/ml; e

b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente

i) 90% di polietilenglicole e 10% di propilenglicole; e

ii) tioglicerolo ad una concentrazione di circa 2,5 mg/ml;

detta composizione contenente bendamustina avendo meno di circa il 5% di impurità totali, su una base della risposta dell'area di picco ("PAR") normalizzata come determinato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione ("HPLC") ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno circa 15 mesi di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C.

Viene anche descritta una composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine, comprendente:

a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile ad una concentrazione di circa 50 mg/ml; e

b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente DMSO;

detta composizione contenente bendamustina avendo meno di circa il 5% di impurità totali, sulla base della risposta dell'area di picco ("PAR") normalizzata come determinato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione ("HPLC") ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno circa 15 mesi di conservazione ad una temperatura da circa 5°C fino a circa 25°C.

L'invenzione fornisce anche una composizione per l'uso nel trattamento del cancro in mammiferi, comprendente la somministrazione di una quantità efficace di qualsiasi delle composizioni definite in precedenza contenenti bendamustina stabili alla conservazione a lungo termine ad un mammifero che ne necessita.

ESEMPI

Gli esempi seguenti servono a fornire ulteriore comprensione dell'invenzione, ma non sono destinati in alcun modo a limitare il campo effettivo dell'invenzione.

Esempio di riferimento 1

Composizioni contenenti bendamustina sono state preparate disciogliendo bendamustina HCl ad una concentrazione di 10 mg/ml in uno di etanolo, propilenglicole e alcool benzilico come indicato nella Tabella 1

seguente. 215 mg/ml di cloruro di colina sono stati aggiunti in metà dei campioni come una fonte di ioni cloruro solubili. I campioni sono stati mantenuti a 40°C e analizzati periodicamente per il contenuto di farmaco e le impurità totali. I risultati ottenuti vengono presentati nella Tabella 1.

Tabella 1 - Stabilità di Bendamustina HCl

Formulazione	Temperatura	Tempo	BDM mg/ml	% impurità totali
BDM - 10mg/ml Cloruro di colina - 215mg/ml Etanolo q.s. a 1ml	Iniziale		10.43	0.27
	40°C	48 h	10.48	1.27
		7 giorni	10.26	2.11
BDM - 10mg/ml Etanolo q.s. a 1ml	Iniziale		10.55	0.27
	40°C	48 h	10.30	2.39
		7 giorni	9.55	6.66
BDM - 10mg/ml Cloruro di colina - 215mg/ml Propilenglicole q.s. a 1ml	Iniziale		9.99	0.21
	40°C	48 h	9.95	0.60
		7 giorni	9.43	2.31
BDM - 10mg/ml Propilenglicole q.s. a 1ml	Iniziale		9.68	0.21
	40°C	48 h	9.45	0.88
		7 giorni	9.00	3.44
BDM - 10mg/ml Cloruro di colina - 215mg/ml Alcool benzilico q.s. a 1ml	Iniziale		9.95	1.19
	40°C	48 h	9.89	3.51
		7 giorni	8.97	4.24
BDM - 10mg/ml Alcool benzilico q.s. a 1ml	Iniziale		9.52	0.33
	40°C	48 h	8.67	4.18
		7 giorni	7.49	7.84

Nota: Nella Tabella 1, la % di impurità totali comprende contributi totali provenienti da picchi a vari RRT.

Come mostrato nella Tabella 1, le formulazioni di bendamustina sono molto stabili in soluzioni contenenti solvente e sale cloruro. La tabella 1 mostra che bendamustina, quando disciolta ad una concentrazione di circa 10 mg/ml,

in un fluido farmaceuticamente accettabile, come etanolo e propilenglicole, e contenente una quantità stabilizzante di un sale cloruro, come cloruro di colina, aveva meno di circa il 5% dopo almeno 7 giorni di conservazione a 40°C.

I dati presentati nella Tabella 1 si traducono in composizioni contenenti bendamustina comprendenti un fluido farmaceuticamente accettabile e una quantità stabilizzante di un sale cloruro avente un tempo di conservazione di almeno circa 15 mesi a 5°C e 25°C.

Il campione comprendente etanolo da solo comprendeva più di 6,5 prodotti di degradazione totali dopo 7 giorni di conservazione a 40°C. Il campione comprendente alcool benzilico da solo comprendeva più del 7,5% di prodotti di degradazione totali dopo 7 giorni di conservazione a 40°C. Composizioni contenenti bendamustina con tali alti livelli di degradazione non possono essere adatte per conservazione a lungo termine.

Esempio di riferimento 2

Composizioni contenenti bendamustina sono state preparate disciogliendo bendamustina HCl ad una concentrazione di 10 mg/ml in DMSO. I campioni sono stati mantenuti a 40°C e analizzati periodicamente per contenuto di farmaco e profilo di impurità.

I risultati ottenuti vengono presentati nella tabella 2.

Tabella 2- stabilità di bendamustina HCl in DMSO

Formulazione	Temperatura	Tempo	Contenuto (mg/ml)	% impurità totali
BDM - 10mg/ml DMSO q.s. a 1ml	Iniziale		10.2	0.23
	40°C	48 h	9.80	0.30
		1 settimana	10.0	0.56

Nota: Nella Tabella 2, la % di impurità totali comprende contributi totali provenienti da picchi a vari RRT.

La Tabella 2 mostra che bendamustina, quando disciolta in DMSO, non aveva sostanzialmente un aumento nei prodotti di degradazione totali. I dati presentati nella Tabella 2 si traducono in composizioni contenenti bendamustina comprendenti DMSO aventi un tempo di conservazione di almeno circa 15 mesi a 5°C e 25°C.

Infatti, si prevede che tali composizioni abbiano stabilità a lungo termine per periodi oltre i 15 mesi, cioè fino a 2 anni o più.

Esempio di riferimento 3

Composizioni contenenti bendamustina sono state preparate disciogliendo bendamustina HCl ad una concentrazione di 20 mg/ml in polietilenglicole 400 e 5 mg/ml di acido lipoico sono stati aggiunti come un antiossidante stabilizzante come indicato nella Tabella 3 seguente. I campioni sono stati mantenuti a 40°C o 25°C e analizzati dopo 15 giorni per contenuto di farmaco e impurità. I risultati ottenuti vengono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Stabilità di Bendamustina (20 mg/ml) in PEG 400 e antiossidanti

Antiossidante	T °C	Tempo giorni	% iniziale	% impurità TTR 0.58	% impurità totali
Nessuno	25	15	97.6	2.08	2.28
	40	15	56.3	2.17	41.9
Acido lipolico 5 mg/ml	25	15	98.5	<LD	0.23
	40	15	97.5	0.33	0.53

<LD = inferiore al livello di rilevazione

Come mostrato nella Tabella 3, bendamustina, quando disciolta in un fluido farmaceuticamente accettabile come polietilenglicole, in presenza di una quantità stabilizzante di un antiossidante, come acido lipoico, non aumentava sostanzialmente i prodotti di degradazione totali dopo un periodo di 15 giorni. I dati presentati nella Tabella 3 si traducono in composizioni contenenti bendamustina comprendenti un fluido farmaceuticamente accettabile e una quantità stabilizzante di un antiossidante aventi un tempo di conservazione di almeno circa 15 mesi a 5°C e 25°C. Il campione comprendente PEG da solo, d'altra parte, che non contiene un antiossidante, non presenta effetti stabilizzanti a 40°C. Questo campione aveva più del 40% in più di impurità totali rispetto al campione

comprendente acido lipoico. Composizioni contenenti bendamustina con tali alti livelli di impurità totali non possono essere adatte per conservazione a lungo termine.

Esempio 4

Composizioni contenenti bendamustina sono state preparate disciogliendo bendamustina HCl ad una concentrazione di 50 mg/ml in 90% di polietilenglicole 400 e 10% di propilenglicole. 5 mg/ml di tioglicerolo, acido α -lipoico o acido diidrolipoico sono stati aggiunti come un antiossidante stabilizzante come indicato nella Tabella 4 seguente. I campioni sono stati mantenuti a 40°C ed analizzati dopo 15 giorni o un mese per contenuto di farmaco e profilo di impurità come indicato nella Tabella 4 seguente. I risultati ottenuti vengono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4: Stabilità di Bendamustina (50 mg/ml) in 90% di PEG 400, 10% di propilenglicole e antiossidante

Antiossidante	T (°C)	Tempo	Contenuto (mg/ml)	% iniziale	% impurità RRT		% impurità totali
					HP1	Estere di PG	
					0.59	1.10	
Tioglicerolo	40	iniziale	48.8	100	<LD	<LD	0
	40	1 mese	48.5	99.4	0.06	0.20	0.71
Acido α -lipoico	40	iniziale	49	100	<LD	<LD	0
	40	15 giorni	48.8	99.6	0.19	0.13	0.32
	40	1 mese	48.7	99.4	0.34	0.26	0.79
Acido diidrolipoico	40	iniziale	49.3	100	<LD	<LD	0
	40	1 mese	47.7	97.4	0.63	0.12	1.84

<LD = al di sotto del livello di rilevazione

Come mostrato nella Tabella 4, bendamustina, quando disciolta in un fluido farmaceuticamente accettabile, come una combinazione di polietilenglicole e propilenglicole in presenza di una quantità stabilizzante di un antiossidante come tioglicerolo, acido α -lipoico o acido diidrolipoico, aveva sostanzialmente nessun aumento in prodotti di

degradazione totali dopo un periodo di 1 mese. Questi dati sostengono la posizione che composizioni contenenti bendamustina secondo l'invenzione hanno un tempo di conservazione di almeno circa 2 anni quando conservate a temperature tra 5°C e 25°C.

Esempio 5

Composizioni contenenti bendamustina sono state preparate disciogliendo bendamustina HCl ad una concentrazione di 50 mg/ml in una miscela di polietilenglicole 400 e propilenglicole come indicato nella Tabella 5 seguente. 5 mg/ml di acido lipoico sono stati aggiunti come un antiossidante stabilizzante. I campioni sono stati mantenuti a 40°C, 25°C e 5°C ed analizzati dopo 1 settimana, 15 giorni o un mese per contenuto di farmaco e profilo di impurità come indicato nella Tabella 5 seguente. I risultati ottenuti vengono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Stabilità di Bendamustina (50 mg/ml) e acido lipoico (5 mg/ml) in PEG 400, e propilenglicole

Formulazione	Temperatura	Periodo di tempo	Contenuto (mg/ml)	% iniziale	% area di prodotti di degradazione			% impurità totali
					HP1 0.58	Estere di PG 1.10	Estere di PG 1.13	
BDM - 50mg/ml Acido lipoico - 5mg/ml PEG 400:PG (75:25) q.s. a 1ml	Iniziale		49.6	100	BDL	BDL	BDL	0.18
	40 °C	1 settimana	49.0	98.8	0.05	0.13	BDL	0.38
		15 giorni	48.3	97.4	0.08	0.26	BDL	0.55
		1 mese	48.0	96.8	0.11	0.43	0.13	1.03
	25°C	15 giorni	49.6	100.0	BDL	0.10	BDL	0.30
		1 mese	48.4	97.6	0.05	0.19	BDL	0.43
	5°C	1 mese	49.6	100.0	BDL	0.07	BDL	0.27
BDM - 50mg/ml Acido lipoico - 5mg/ml PEG 400:PG (50:50) q.s. a 1ml	Iniziale		50.2	100	BDL	BDL	BDL	0.21
	40 °C	1 settimana	49.9	99.4	BDL	0.15	BDL	0.30
		15 giorni	49.1	97.8	0.06	0.35	BDL	0.73
		1 mese	49.0	97.6	0.09	0.90	0.25	1.82
	25°C	15 giorni	49.9	99.4	BDL	0.12	BDL	0.32
		1 mese	49.7	99.0	BDL	0.25	BDL	0.59
	5°C	1 mese	50.0	99.6	BDL	0.11	BDL	0.33
BDM - 50mg/ml Acido lipoico - 5mg/ml PEG 400:PG (90:10) q.s. a 1ml	Iniziale		50.8	100	BDL	BDL	BDL	0.21
	40 °C	1 settimana	50.4	99.2	BDL	0.11	BDL	0.30
		15 giorni	49.7	97.8	0.07	0.17	BDL	0.43
		1 mese	49.7	97.8	0.13	0.27	0.09	0.84
	25°C	15 giorni	50.8	100.0	BDL	0.10	BDL	0.26
		1 mese	50.8	100.0	0.05	0.14	BDL	0.39
	5°C	1 mese	50.8	100.0	BDL	0.06	BDL	0.34

BDL = al di sotto del limite rilevabile

Come mostrato nella Tabella 5, bendamustina, quando disciolta in certe miscele di polietilenglicole e propilenglicole e una quantità stabilizzante di acido lipoico, non aveva sostanzialmente aumento in prodotti di degradazione totali dopo un periodo di 1 mese. I dati presentati nella Tabella 5 si traducono in composizioni contenenti bendamustina aventi un tempo di conservazione di almeno circa 2 anni quando conservate a temperature tra 5°C e 25°C.

Esempio 6

Composizioni contenenti bendamustina sono state preparate disciogliendo bendamustina HCl ad una concentrazione di 50 mg/ml in 90% di polietilenglicole 400 e 10% di propilenglicole e acido α -lipoico è stato aggiunto come un antiossidante stabilizzante come indicato nella Tabella 6 seguente. I campioni sono stati mantenuti a 40°C, 25°C e 5°C e analizzati per contenuto di farmaco e profilo di impurità come indicato nella Tabella 6 seguente. I risultati ottenuti vengono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6: Stabilità di Bendamustina in 90% di PEG 400, 10% PG e acido α -lipoico

Formulazione	Temperatura	Periodo di tempo	Quantità mg/ml	% iniziale	% area di prodotti di degradazione								% impurità totali
					0.59	1.10	1.13	1.15	1.17	1.20	1.22	1.30	
BDM - 50mg/ml acido α -lipoico-10mg/ml PEG 400:PG (90:10) q.s. a 1ml	Iniziale		51.0	100	0.20	0.06	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.26
	40°C	1 mese	50.5	99.0	0.21	0.31	0.13	0.07	0.13	0.10	<LD	<LD	0.95
		2 mesi	49.7	97.5	0.22	0.71	0.28	0.14	0.12	0.21	0.12	<LD	2.02
		3 mesi	48.7	95.5	0.22	1.01	0.45	0.21	0.14	0.37	0.16	0.05	2.96
	25°C	3 mesi	50.5	99.0	0.20	0.36	0.07	<LD	<LD	0.10	<LD	<LD	0.73
		6 mesi	50.4	98.8	0.22	0.60	0.17	0.06	0.06	0.09	0.10	0.08	1.44
	5°C	6 mesi	50.9	99.8	0.16	0.05	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.21
		12 mesi	50.6	99.2	0.20	0.18	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.38
BDM - 50mg/ml acido α -lipoico-15mg/ml PEG 400:PG (90:10) q.s. a 1ml	Iniziale		50.3	100	0.18	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.18
	40°C	1 mese	50.0	99.4	0.19	0.32	0.08	0.06	0.08	0.06	0.06	<LD	0.85
		2 mesi	49.8	99.0	0.19	0.65	0.21	0.12	0.13	0.23	0.14	0.06	1.85
		3 mesi	49.5	98.4	0.15	0.89	0.37	0.17	0.13	0.32	0.10	<LD	2.40
		6 mesi	47.0	93.4	0.20	1.76	0.66	0.19	0.31	0.47	0.33	0.17	4.93
	25°C	3 mesi	50.0	99.4	0.20	0.35	0.08	<LD	<LD	<LD	0.11	<LD	0.79
		6 mesi	49.5	98.4	0.19	0.58	0.15	0.06	0.07	0.09	0.08	0.10	1.38
	5°C	6 mesi	50.3	100	0.17	0.06	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.23
12 mesi		50.2	99.8	0.19	0.15	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0.34	

<LD = al di sotto del livello di rilevazione

I dati riportati nella Tabella 6 insieme con i dati nella Tabella 5 dimostrano che soluzioni di bendamustina sono stabili quando disciolte in miscele di PEG e PG e 5-15 mg/ml di acido α -lipoico. Come mostrato nella Tabella 6, bendamustina, quando disciolta in combinazioni di polietilenglicole e propilenglicole, in presenza di una quantità stabilizzante di acido lipoico, aveva un aumento minore del 3% nei prodotti di degradazione totali dopo un periodo di 3 mesi a 40°C. Inoltre, gli stessi composti non presentavano sostanzialmente un aumento in prodotti di

degradazione totali dopo un periodo di 6-12 mesi a 5°C e 25°C. I dati corrispondono a soluzioni di bendamustina stabili in condizioni di conservazione ambiente o raffreddate anche per più di 2 anni, e quindi stabili a lungo termine.

Esempio 7

Composizioni contenenti bendamustina sono state preparate disciogliendo bendamustina HCl ad una concentrazione di 50 mg/ml in 90% di polietilenglicole 400 e 10% di propilenglicole. 2,5 mg/ml di tioglicerolo sono stati aggiunti come un agente antiossidante. I campioni sono stati mantenuti a 40°C e 25°C e analizzati per contenuto di farmaco e profilo di impurità come indicato nella Tabella 7 seguente. I risultati ottenuti vengono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7: Stabilità di Bendamustina in 90% di PEG 400, 10% di PG e tioglicerolo

Formulazione	Temperatura	Periodo di tempo	Quantità mg/ml	% iniziale	RRT di prodotti di degradazione									% impurità totali
					0.15	0.37	1.10	1.13	1.15	1.17	1.18	1.20	1.22	
BDM - 50mg/ml Tioglicerolo - 2.5mg/ml PEG 400:PG (90:10) q.s. a 1ml	40°C	Iniziale	50.3	100	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	0.00
		15 giorni	50.2	99.8	BDL	BDL	0.18	BDL	BDL	BDL	0.05	0.08	BDL	0.31
	1 mese	49.9	99.2	BDL	0.12	0.32	0.07	BDL	BDL	0.09	0.08	BDL	0.75	
	2 mesi	49.1	97.6	BDL	0.18	0.56	0.24	0.09	0.17	0.19	0.12	0.11	1.76	
	3 mesi	48.8	97.0	BDL	0.23	0.85	0.34	0.16	0.30	0.34	0.29	0.19	2.94	
	25°C	3 mesi	49.9	99.2	0.06	0.12	0.23	0.07	BDL	0.06	0.07	0.06	BDL	0.67
		6 mesi	49.3	98.0	BDL	0.23	0.53	0.22	0.11	BDL	0.21	0.22	0.20	2.07

BDL = al di sotto del limite rilevabile

La stabilità è simile a quella di campioni in acido α -lipoico nell'Esempio 6 precedente. Come mostrato nella Tabella 7, bendamustina, quando disciolta in una combinazione di polietilenglicole e propilenglicole, e una quantità stabilizzante di tioglicerolo, aveva un aumento minore del 3% in prodotti di degradazione totali dopo un periodo di 3 mesi a 40°C. Inoltre, gli stessi composti non aumentavano sostanzialmente in prodotti di degradazione

totali dopo un periodo di 6 mesi a 25°C. I dati riportati sostengono la conclusione che queste soluzioni di bendamustina sono stabili in condizioni di conservazione ambiente o refrigerate per circa 2 anni.

Esempio 8

Composizioni contenenti bendamustina sono state preparate disciogliendo bendamustina HCl ad una concentrazione di 50 mg/ml in 85% di PEG 400 e 15% di PG in presenza di 5 mg/ml di tioglicerolo. I campioni sono stati mantenuti a 40°C e 25°C ed analizzati per contenuto di farmaco e profilo di impurità come indicato nella Tabella 8 seguente. I risultati ottenuti vengono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8: Stabilità di Bendamustina in 85% di PEG 400, 15% di PG e tioglicerolo

Formulazione	Temperatura	Periodo di tempo	Contenuto (mg/ml)	% iniziale	% impurità totali
BDM - 50mg/ml Tioglicerolo - 5mg/ml PEG 400:PG (85:15) q.s. a 1 ml			51.5	100	0.12
	40°C	1 mese	50.4	97.9	1.18
	25°C	1 mese	51.4	99.8	0.41
		3 mesi	50.4	97.9	1.21
	5°C	3 mesi	51.0	99.0	0.26

La stabilità è simile a quella di campioni in tioglicerolo nell'Esempio 7 precedente. Come riportato nella Tabella 8, le impurità totali non eccedono il 2% ad una conservazione a 40°C o 25°C per un mese, o ad una conservazione a 25°C e 5°C dopo tre mesi. I dati riportati nella Tabella 8 sostengono la conclusione che queste soluzioni di bendamustina sono stabili in condizioni di conservazione ambiente o refrigerate per almeno circa 2 anni, se non di più.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine, comprendente:

- a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e
- b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente
 - i) polietilenglicole e propilenglicole; e
 - ii) una quantità stabilizzante di un antiossidante;

detta composizione contenente bendamustina avendo meno del 5% di impurità totali, su una base della risposta dell'area di picco ("PAR") normalizzata come determinato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione ("HPLC") ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno 15 mesi di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C.

2. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine della rivendicazione 1, in cui la concentrazione di bendamustina è da 20 mg/ml fino a 60 mg/ml.

3. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine della rivendicazione 2, in cui la concentrazione di bendamustina è da 25 mg/ml fino a 50 mg/ml.

4. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine della rivendicazione 1, in cui il fluido farmaceuticamente accettabile comprende circa 90% di polietilenglicole e circa 10% di propilenglicole.

5. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine della rivendicazione 4, in cui il fluido farmaceuticamente accettabile comprende circa 85% di polietilenglicole e circa 15% di propilenglicole.

6. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'antiossidante viene scelto nel gruppo consistente in tioglicerolo, monotioglicerolo, acido lipoico, propilgallato, metionina, cisteina, metabisolfiti, sodio formaldeide solfossilato, composti aromatici e alifatici contenenti fenolo e acido diidrolipoico.

7. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine di qualsiasi delle

rivendicazioni precedenti, in cui la quantità stabilizzante dell'antiossidante è da 2,5 mg/ml fino a 35 mg/ml.

8. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine della rivendicazione 7, in cui la quantità stabilizzante dell'antiossidante è da 5 mg/ml fino a 20 mg/ml.

9. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta conservazione a lungo termine è almeno 2 anni.

10. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione contenente bendamustina ha meno del 3% di impurità totali, PAR come determinato mediante HPLC ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno 2 anni di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C.

11. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine della rivendicazione 1, comprendente:

a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile; e

b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente

i) polietilenglicole e propilenglicole; e

ii) una quantità stabilizzante di tioglicerolo;

detta composizione contenente bendamustina avendo meno del 5% di impurità totali, su una base della risposta dell'area di picco ("PAR") normalizzata come determinato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione ("HPLC") ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno 15 mesi di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C.

12. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine della rivendicazione 1, comprendente:

a) bendamustina o un suo sale farmaceuticamente accettabile ad una concentrazione di circa 50 mg/ml; e

b) un fluido farmaceuticamente accettabile comprendente

i) 90% di polietilenglicole e 10% di propilenglicole; e

ii) tioglicerolo ad una concentrazione di circa 2,5 mg/ml;

detta composizione contenente bendamustina avendo meno del 5% di impurità totali, su una base della risposta dell'area di picco ("PAR") normalizzata come determinato mediante cromatografia liquida ad alta prestazione ("HPLC") ad una lunghezza d'onda di 223 nm, dopo almeno 15 mesi di conservazione ad una temperatura da 5°C fino a 25°C.

13. Composizione contenente bendamustina stabile alla conservazione a lungo termine di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, per l'uso nel trattamento di cancro in mammiferi.