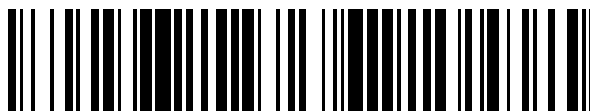


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 758**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06802424 .9**

96 Fecha de presentación: **28.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1948133**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **FORMULACIÓN DE ARGATROBAN QUE INCLUYE UN ÁCIDO COMO SOLUBILIZANTE.**

30 Prioridad:  
**01.09.2005 US 713403 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.11.2011**

73 Titular/es:  
**BAXTER INTERNATIONAL INC. (A DELAWARE CORPORATION)  
ONE BAXTER PARKWAY  
DEERFIELD ILLINOIS 60015, US y  
BAXTER HEALTHCARE S.A.**

72 Inventor/es:  
**OWOO, George y  
BURGOS, Richard A.**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

**ES 2 368 758 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**

Formulación de argatroban que incluye un ácido como solubilizante

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a una nueva formulación farmacéutica de hidrato de ácido 1-[5-  
[(aminoiminometil)amino]-1-oxo-2-[[[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil)-8-quinolinil]sulfonil]amino]pentil]-4-metil-2-  
piperidincarboxílico, comúnmente conocido por el nombre genérico de "argatroban". El argatroban es un inhibidor directo  
de la trombina sintético derivado de L-arginina y es un útil agente anticoagulante.

10 El argatroban se considera poco o muy poco soluble en agua de acuerdo con la clasificación de solutos USP,  
con una solubilidad del orden de 0,8 a 0,9 mg/ml. Además es sensible tanto a la luz como al calor y tiende a degradarse  
a no ser que se establezca. El argatroban está comercialmente disponible en una forma concentrada en un vial cargado  
asépticamente que contiene, por ml, 100 mg de argatroban, 750 mg de D-sorbitol y 1.000 mg de alcohol deshidratado.  
Cuando se va a administrar a un paciente, esta formulación se diluye a una concentración de 1,0 mg/ml en una mezcla  
de solución diluyente que contiene un agente osmótico, tal como cloruro de sodio o dextrosa (véase la Patente US nº  
5.214.052).

15 En las Patentes US nº 5.679.690 y 6.087.375, las Solicitudes de Patente Europea 0565897 A1 y 0621036 A1 y  
en el documento WO 2005/009361 A2 se describen otras formulaciones de argatroban.

El documento EP-A-0608831 describe una composición antitrombina en forma de emulsión que incluye un  
disolvente, un diluyente, un emulsionante y una N<sup>2</sup>-arilsulfonil-L-argininamida tal como argatroban.

20 El documento EP-A-0669131 describe una solución acuosa concentrada que contiene argatroban, un agente  
formador de micelas y una sustancia lipóide.

El documento EP-A-0608828 describe una composición antitrombina en forma de emulsión lipídica que incluye  
un ácido graso insaturado, un emulsionante y una N<sup>2</sup>-arilsulfonil-L-argininamida tal como argatroban.

El documento US-5.506.241 describe un método para prevenir la formación de fibrina en la cámara anterior,  
que comprende la administración de un preparado que incluye argatroban en dicha cámara.

**25 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica acuosa estable y estéril de un inhibidor de  
trombina adecuada para la administración vía parenteral que está esencialmente libre de alcohol deshidratado y  
presenta un pH entre 4,5 y 5,5, comprendiendo, en solución, de 0,1 a 10 mg/ml de hidrato de ácido 1-[5-  
30 [(aminoiminometil)amino]-1-oxo-2-[[[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil)-8-quinolinil]sulfonil]amino]pentil]-4-metil-2-  
piperidincarboxílico (argatroban) y un ácido para solubilizar el argatroban. Opcionalmente, esta composición puede  
contener además un agente tampón para ayudar a mantener el pH y un agente de ajuste osmótico para mejorar las  
propiedades de infusión. La composición es estable al almacenamiento (tanto frente a la luz como al calor), se puede  
introducir en recipientes de forma aséptica y esterilizar por calor y contiene argatroban en un rango de concentraciones,  
desde una concentración lista para el uso hasta un concentrado que requiere dilución antes de la administración. En  
35 otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar la formulación de argatroban arriba  
mencionada en un recipiente sellado, tal como una ampolla, un vial, una jeringuilla o una bolsa para infusión, y  
someterla a tratamiento en autoclave durante un período de tiempo suficiente para esterilizar la composición.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

40 La Figura 1 es una representación gráfica del efecto del pH en el contenido de argatroban en función del  
tiempo (semanas), almacenado a 55°C.

La Figura 2 es una representación gráfica de la estabilidad de una solución para inyección de 1 mg/ml de  
argatroban bajo diversas condiciones de temperatura en función del tiempo.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

45 La presente invención proporciona una composición parenteral estable y estéril que contiene argatroban con  
una solubilidad en agua mejorada y opcionalmente un agente tampón farmacéuticamente aceptable y un agente de  
ajuste osmótico para ajustar la tonicidad de la solución. La composición está envasada en un recipiente estéril que  
puede cargarse de forma aséptica o que, preferentemente, puede someterse a esterilización terminal para reducir la  
carga microbiológica de la formulación. La presente invención es estable frente a la degradación hidrolítica y otras  
reacciones químicas adversas y, si se envasa apropiadamente, por ejemplo con una sobrebolsa de aluminio, es estable  
50 frente a la degradación fotolítica.

La solubilidad mejorada del argatroban en solución acuosa se logra mediante la adición de un ácido. Típicamente, el ácido estará diluido a un valor del orden de 0,01 a 3 N. Sin querer quedar limitados por ninguna teoría, se cree que el ácido (que puede ser orgánico o inorgánico) forma un "líquido iónico" o una solución salina *in situ* de argatroban. Esto se refiere a un líquido iónico y un contraión de sal donde los iones apenas están dispuestos y/o coordinados o lo están aleatoriamente. El líquido iónico/solución salina *in situ* puede tener iones con estados de carga deslocalizada o resonancia en la molécula del fármaco que ha sido estabilizada por su contraión. A consecuencia, se posibilita la preparación de soluciones estables de argatroban con solubilidades de 0,1 a 10 mg/ml, más comúnmente de 0,8 a 10 mg/ml, a pesar de estar esencialmente libres de disolventes o agentes solubilizantes y/o estabilizantes adicionales tales como etanol, sacáridos, agentes tensioactivos, ácidos grasos de cadena larga, derivados de ciclodextrina, cafeína. La solución es termodinámicamente estable a temperatura ambiente durante al menos 24 meses, esencialmente sin ninguna degradación significativa, y se mantiene dentro del rango de pH adecuado.

La Tabla I muestra un resumen de la solubilidad mejorada del argatroban en ácidos diluidos.

**Tabla I**

<b>Solubilidad del argatroban en ácidos diluidos a temperatura ambiente</b>		
<b>Ácidos diluidos<sup>1</sup></b>	<b>Disolución visual<sup>2</sup></b>	<b>Cantidad (mg/ml)<sup>3</sup></b>
Ácido fosfórico	Fácilmente soluble	≥ 10,08
Ácido acético	Muy soluble	≥ 11,5
Ácido tartárico	Fácilmente soluble	≥ 10,4
Ácido cítrico	Moderadamente soluble	≥ 9,79
Ácido fórmico	Muy soluble	≥ 10,08
Ácido maleico	Moderadamente soluble	≥ 9,32
Ácido clorhídrico	Moderadamente soluble	≥ 10,1

<sup>1</sup>La molaridad de los ácidos utilizados era 1-3 N.; <sup>2</sup>Clasificación según Remington's Pharmaceutical Science, 20 Ed.; <sup>3</sup>La cantidad de argatroban se determinó mediante un método HPLC.

Tal como se utiliza en el contexto de esta solicitud, el término "estable" significa que permanece en un estado o condición adecuada para la administración a un paciente. Se ha comprobado que las formulaciones de acuerdo con la presente invención permanecen estables cuando se conservan a temperatura ambiente durante al menos 24 meses, y generalmente son estables a temperatura ambiente durante 24 a 36 meses.

Tal como se utiliza en el contexto de esta solicitud, el término "estéril" se refiere a una composición que ha sido llevada a un estado de esterilidad y posteriormente no ha sido expuesta a contaminación microbiológica, es decir el recipiente que contiene la composición estéril no ha sido comprometido. Generalmente, los fabricantes farmacéuticos preparan composiciones estériles de acuerdo con las regulaciones de las prácticas correctas de fabricación actuales (current Good Manufacturing Practice ("cGMP")) de la Food and Drug Administration de EEUU.

El producto puede presentar la forma de una formulación para infusión estéril estable y lista para el uso. Esto evita los inconvenientes de diluir una formulación parenteral de pequeño volumen de argatroban concentrado en diluyentes para infusión antes de la infusión y además elimina el riesgo de contaminación microbiológica durante la manipulación aséptica y de cualquier error potencial de cálculo o de dilución. Estas formulaciones, al no estar preparadas a partir de un concentrado, estarán esencialmente libres de componentes sacáridos, por ejemplo D-sorbitol, y de componentes alcohólicos deshidratados, por ejemplo etanol deshidratado. El producto también se puede presentar en forma de una formulación concentrada que ha de ser diluida antes de la administración.

La formulación farmacéutica acuosa estéril y estable de la presente invención es adecuada para ser administrada a un paciente por vía parenteral. Por ejemplo, la composición se puede administrar en forma de inyección en bolo o como infusión intravenosa. Las vías adecuadas para la administración parenteral incluyen las vías intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraarticular e intratecal. La formulación lista para el uso de la invención se administra preferentemente por infusión intravenosa.

Recipientes adecuados según la presente invención son los conocidos en la técnica, incluyendo viales, jeringuillas, bolsas para infusión, botellas y ampollas. Los recipientes se pueden hacer de vidrio o de materiales poliméricos. Las formulaciones listas para el uso se envasan típicamente en viales, jeringuillas, bolsas para infusión y botellas, mientras que las formulaciones concentradas se envasan típicamente en ampollas.

La composición de la presente invención se puede liofilizar mediante técnicas conocidas para reconstituirla posteriormente antes de la administración. Algunos ácidos de la composición, como el ácido acético, pueden ser volátiles y se pueden perder durante la liofilización. En estos casos es necesario reponer dichos ácidos en la solución reconstituida.

5 El efecto del pH en la degradación de argatroban se estudia en cinco tampones acuosos a 55°C. Todas las soluciones tampón se preparan en agua para inyección de acuerdo con las soluciones tampón estándar USP. Se preparan cinco soluciones tampón con pH 2,01, 5,0, 7,4, 8,02 y 11,05. Para cada nivel se pesa con exactitud 1 mg/ml de argatroban y se transfiere a un matraz aforado. La solución tampón se añade al matraz y se mezcla adecuadamente para disolverla por completo, diluyéndose después al volumen correspondiente. Se toman muestras de las cinco  
10 soluciones, que se guardan en vidrio ámbar (para protegerlas de la luz) y se conservan a 55°C. Las muestras se toman a intervalos predeterminados y después se analizan en cuanto al pH, la potencia y el aspecto físico de las soluciones.

La concentración del fármaco se determina mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los datos obtenidos se representan como log de la concentración en función del tiempo, suponiendo que el ritmo de reacción es claramente de primer orden ( $k$  observada). Se controla la tasa de degradación del argatroban a una temperatura acelerada de 55°C a diversos valores pH. La Figura 1 muestra una representación gráfica al respecto. La  $k$  observada se calcula a partir de los gradientes de las líneas de regresión lineal y los cambios máximos en la tasa de degradación se producen tanto a valores pH bajos como a valores pH altos (pH 2,0 y 11,05). La  $k_{\text{observada}}$  más baja en este estudio se produce entre pH 5,0 y aproximadamente pH 8,0, lo que sugiere que el pH de la composición se debería controlar para lograr una estabilidad máxima. Los resultados indican que el pH debe oscilar entre 3,5 y 8,5, preferentemente entre 4,5 y 6,5, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 4,5 y 5,5. El pH se puede ajustar mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido acético, como es sabido en la técnica.

La formulación para inyección de argatroban lista para el uso se somete a estudios de esfuerzo para predecir la vida en almacenaje del producto en medios acuosos. Después de someter unas soluciones de la composición de argatroban a un ciclo en autoclave a 121°C durante 20 minutos con una degradación mínima, éstas se guardan a 25°C, 40°C y 55°C (protegidas de la luz) durante un período de seis meses. Se determina el pH, la potencia, la materia  
25 particulada y el aspecto físico de las soluciones. La concentración del fármaco se determina mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los datos obtenidos en este estudio indican que el efecto de estabilización es máximo a un pH  $5,0 \pm 0,5$  y el cambio de degradante total a lo largo del período de estudio a 40°C es inferior al 1%. La regresión y extrapolación de los datos de estabilidad obtenidos sugiere una vida en almacenaje de la composición acuosa no inferior a 24 meses a temperatura ambiente (25°C). La Figura 2 es un gráfico de la estabilidad de la solución para inyección de 1 mg/ml de argatroban bajo diversas condiciones de temperatura en función del tiempo.

Además se ha comprobado que, cuando la composición de argatroban de la presente invención está guardada en determinados tipos de recipiente, no es necesario ningún agente tampón, ya que la composición de argatroban es inherentemente estable. Dichos recipientes adecuados son aquellos cuyas superficies en contacto con la composición  
35 de argatroban no contienen sustancias lixiviables, que son típicamente alcalinas. Un recipiente adecuado de este tipo es el recipiente de plástico flexible IntraVia® de Baxter Healthcare Corporation. Si no se utiliza ningún agente tampón, el pH de las composiciones oscilará entre aproximadamente 4,5 y 5,5.

La presente composición contiene argatroban en una cantidad entre 0,1 y 10 mg/ml. Las formulaciones listas para el uso pueden contener de 0,5 a 10 mg/ml, más comúnmente aproximadamente 1 mg/ml de argatroban.

40 Los ácidos utilizados para solubilizar el argatroban pueden ser orgánicos o inorgánicos. Los ácidos adecuados incluyen ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido málico, ácido clorhídrico y mezclas de los mismos. Los ácidos se emplean típicamente en la solución en concentraciones de 0,01 a 3 N, dependiendo del grado de ionización y asociación de la estabilidad de contraión en un entorno acuoso. El ácido preferente es el ácido acético y éste estará presente en una cantidad de 0,5 a 6 mg/ml.

45 Agentes tampón fisiológicamente aceptables adecuados incluyen acetato, glutamato, citrato, tartrato, benzoato, lactato, malato, gluconato, fosfato y glicina, siendo preferente el acetato. El sistema tampón preferente comprende una combinación de acetato de sodio y ácido acético. Los agentes tampón están presentes en la composición en una concentración que depende de la concentración de argatroban. La concentración oscilará típicamente entre 0,05 y 200 mM, entre 10 y 100 mM para formulaciones que contengan de 0,5 a 10 mg/ml de argatroban.

50 Los agentes de ajuste osmótico adecuados, si se utilizan, son compatibles con los requisitos de pH de la presente formulación e incluyen uno o más de los siguientes compuestos: cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de potasio, dextrosa y lactato de sodio. Son preferentes el cloruro de sodio y la dextrosa. Las formulaciones de la presente invención pueden contener de 1 a 100 mg/ml de agente de ajuste osmótico, preferentemente de 4 a 60 mg/ml de cloruro de sodio, de forma especialmente preferente de 4 a 10 mg/ml de cloruro de sodio; o dextrosa en un nivel no superior al  
55 5% (en peso), típicamente en una cantidad de 25 a 60 mg/ml.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden preparar en formas de dosificación parenteral de pequeño volumen (PPV) y formas de dosificación parenteral de gran volumen (PGV). Las formas de dosificación se pueden conservar en cualquier recipiente adecuado. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo,

viales de vidrio o poliméricos, ampollas, jeringuillas o bolsas para infusión, con tamaños de 1 ml a 500 ml. Las soluciones PPV listas para el uso se introducen típicamente en ampollas y viales en presentaciones de 1 a 100 ml. También se pueden utilizar jeringuillas como recipientes para una PPV lista para el uso, que se venden como "jeringuillas precargadas". Las presentaciones PGV pueden estar envasadas en bolsas para infusión o en botellas.

5 Los recipientes poliméricos son preferentemente flexibles y pueden o no contener policloruro de vinilo (PVC). Los recipientes preferentes no contienen PVC, tales como los descritos en las patentes US nº 5.849.843 y 5.998.019. Los recipientes poliméricos también se pueden proveer de una barrera contra la humedad como sistema de envase secundario para evitar la pérdida de agua durante el almacenamiento y para asegurar aún más la estabilidad de la formulación. Una barrera contra la humedad preferente consiste en una sobrebolsa de aluminio, que también protegerá la formulación frente a la degradación fotolítica.

10 En la técnica son conocidos procedimientos para introducir las composiciones de la presente invención en recipientes y su posterior procesamiento. Estos procedimientos se utilizan para producir fármacos farmacéuticos estériles que se requieren frecuentemente en la atención sanitaria. Estas técnicas de procesamiento utilizan preferentemente un proceso de esterilización para destruir o eliminar los microorganismos eventualmente presentes en las formulaciones de argatroban después de su preparación. Por ejemplo, para destruir todos los microorganismos viables dentro del recipiente final sellado de la formulación de argatroban se puede utilizar una esterilización terminal por calor. Para llevar a cabo la esterilización terminal por calor de fármacos en su envase final normalmente se utiliza un autoclave.

15 Los ciclos de autoclave típicos en la industria farmacéutica para lograr la esterilización terminal del producto final son de 15 minutos a 121°C. La composición de argatroban de la presente invención se puede tratar en autoclave a una temperatura entre 115 y 130°C durante un período de 5 a 40 minutos con una estabilidad aceptable. Preferentemente, el tratamiento en autoclave se lleva a cabo a una temperatura de 119 a 122°C durante un período de 10 a 36 minutos.

20 Alternativamente se pueden preparar composiciones farmacéuticas estériles de acuerdo con la presente invención utilizando técnicas de procesamiento asépticas. La carga aséptica se utiliza normalmente para preparar fármacos que no resisten una esterilización por calor, pero cuyos ingredientes son todos estériles. La esterilidad se mantiene utilizando materiales estériles y un entorno de trabajo controlado. Todos los recipientes y aparatos se esterilizan, preferentemente mediante esterilización por calor, antes de la carga. Después se rellena el recipiente (por ejemplo vial, ampolla, bolsa para infusión, botella o jeringuilla) bajo condiciones asépticas.

25 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran adicionalmente la invención. En cada caso se prepara una formulación de 1 mg/ml.

**Ejemplo 1**

Argatroban	1 mg
Ácido acético, USP	0,546 mg
Acetato trihidrato de sodio, USP	2,8 mg
NaCl, agente de ajuste osmótico USP	5,9 mg
Ácido acético o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s. (cantidad suficiente)
Ciclo de autoclave = 121°C, 2 a 20 min	

**Ejemplo 2**

Argatroban	5 mg
Ácido acético, USP	0,546 mg
NaCl, agente de ajuste osmótico USP	5,9 mg
Ácido acético o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s.
Ciclo de autoclave = 121°C, 2 a 20 min	

**Ejemplo 3**

Argatroban	1 mg
Ácido fosfórico, USP	8,5 mg
Fosfato de sodio	1,8 mg
NaCl, agente de ajuste osmótico USP	5,9 mg
Ácido acético o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s.
Ciclo de autoclave = 121°C, 2 a 20 min	

**Ejemplo 4**

Argatroban	10 mg
Ácido clorhídrico	0,146 mg
NaCl, agente de ajuste osmótico USP	5,9 mg
HCl o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s.
Ciclo de autoclave = 121°C, 2 a 20 min	

**5 Ejemplo 5**

Argatroban	1 mg
Ácido tartárico, USP	12,3 mg
NaCl, agente de ajuste osmótico USP	5,9 mg
Ácido tartárico o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s.
Ciclo de autoclave = 121°C, 2 a 20 min	

**Ejemplo 6**

Argatroban	5 mg
Ácido cítrico, USP	15 mg
Citrato de sodio	1,2 mg
NaCl, agente de ajuste osmótico USP	5,9 mg
Ácido cítrico o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s.
Ciclo de autoclave = 121°C, 2 a 20 min	

**Ejemplo 7**

Argatroban	1 mg
Ácido acético, USP	0,546 mg
Acetato trihidrato de sodio, USP	2,8 mg
Dextrosa, agente de ajuste osmótico USP	50 mg
Ácido acético o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s.
Ciclo de autoclave = 121°C, 2 a 20 min	

**Ejemplo 8**

Argatroban	5 mg
Ácido acético, USP	0,546 mg
Acetato trihidrato de sodio, USP	2,8 mg
(No se utiliza agente de ajuste osmótico)	
Ácido acético o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s.
Ciclo de autoclave = 121 °C, 2 a 20 min	

**5 Ejemplo 9**

Argatroban	5 mg
Ácido fórmico, USP	3,6 mg
NaCl, agente de ajuste osmótico USP	5,9 mg
Ácido fórmico o NaOH	Hasta ajustar el pH necesario
Agua para inyección, USP	c.s.
Ciclo de autoclave = 121°C, 2 a 20 min	

**PROCEDIMIENTO**

El equipo y los artículos de vidrio para la composición, el filtrado y la carga se lavan apropiadamente y se despirogenizan. La unidad de filtro, la unidad de tubo de llenado y otras partes y equipos se esterilizan.

- 10 En un depósito de composición aforado se recoge un ochenta por ciento (80%) del volumen final de agua para inyección fría. Después se añade cloruro de sodio al depósito y la solución se agita hasta que se disuelve el cloruro de sodio. Luego se añade acetato de sodio y la mezcla se agita hasta que todos los excipientes están disueltos. El depósito se ajusta a un 90% de volumen final con agua para inyección y se mezcla. Aproximadamente 1,08 gramos de ácido acético se añaden a 2 litros de agua para preparar una solución en suspensión espesa de argatroban. El argatroban se dosifica en los 2 litros de agua acidificada para formar una solución en suspensión espesa. Esta suspensión espesa se
- 15 añade al depósito de composición y la solución se mezcla. Después, la solución se ajusta a un pH 5,5 con hidróxido de sodio 1 N o ácido acético en caso necesario. La solución se lleva al volumen final con agua para inyección y se mezcla.

- 20 La solución se introduce después en bolsas flexibles sin PVC de 250 ml (recipiente de plástico flexible IntraVia® (película de plástico multicapa sin PVC PL 2408-3) con un tubo de membrana de PVC OL 146.RTM estándar, un tubo de conexión de administración coextrudido de plástico multicapa PL 2409-3, un cierre de punta azul de PVC PL 141 (protector de conexión de administración), disponible de Baxter Healthcare Corporation). Estas bolsas se sellan en

sobrebolsas de lámina de aluminio. Después, los productos se cargan en una esterilizadora de autoclave y se esterilizan a 121°C durante 20 minutos.



**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica acuosa estable y estéril de un inhibidor de trombina adecuada para la administración por vía parenteral, que está esencialmente libre de etanol y presenta un pH entre 4,5 y 5,5, y que comprende, en solución:
  - 5 a) de 0,1 a 10 mg/ml de hidrato de ácido 1-[5-[(aminoiminometil)amino]-1-oxo-2-[[[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil]-8-quinolinil)sulfonyl]amino]pentil]-4-metil-2-piperidincarboxílico (argatroban); y
  - b) un ácido para solubilizar el argatroban.
  
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que adicionalmente comprende:
  - 10 c) un agente tampón.
  
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que adicionalmente comprende:
  - d) un agente de ajuste osmótico.
  
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido comprende al menos uno de ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido málico y ácido clorhídrico.
  
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque el agente tampón comprende al menos uno de acetato, glutamato, citrato, tartrato, benzoato, lactato, malato, gluconato, fosfato y glicina.
  
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque el agente de ajuste osmótico comprende al menos uno de cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de potasio, dextrosa y lactato de sodio.
  
- 20 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la composición se suministra en un recipiente esterilizado por calor.
  
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque el recipiente esterilizado por calor es un vial, una ampolla, una jeringuilla, una bolsa para infusión o una botella.
  
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende en solución:
  - 25 a) de 0,5 a 10 mg/ml de hidrato de ácido 1-[5-[(aminoiminometil)amino]-1-oxo-2-[[[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil]-8-quinolinil)sulfonyl]amino]pentil]-4-metil-2-piperidincarboxílico (argatroban);
  - b) ácido 0,01 a 3 N para solubilizar el argatroban;
  - c) un agente tampón para mantener el pH de la solución entre 4,5 y 5,5; y
  - 30 d) de 1 a 100 mg/ml de un agente de ajuste osmótico.
  
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende por 1 ml
  - a) de 1 a 10 mg de hidrato de ácido 1-[5-[(aminoiminometil)amino]-1-oxo-2-[[[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil]-8-quinolinil)sulfonyl]amino]pentil]-4-metil-2-piperidincarboxílico (argatroban);
  - b) de 0,5 a 6 mg de ácido acético para solubilizar el argatroban;
  - 35 c) un agente tampón para mantener el pH de la solución entre 4,5 y 5,5; y
  - d) de 1 a 100 mg de NaCl como agente de ajuste osmótico.
  
11. Método para preparar una composición farmacéutica acuosa estable y estéril de un inhibidor de trombina adecuada para la administración vía parenteral, que está esencialmente libre de etanol y presenta un pH entre 4,5 y 5,5, comprendiendo dicho método formar una solución acuosa que comprende:

a) de 0,1 a 10 mg/ml de hidrato de ácido 1-[5-[(aminoiminometil)amino]-1-oxo-2-[[[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil]-8-quinolinil)sulfonil]amino]pentil]-4-metil-2-piperidincarboxílico (argatroban); y

b) un ácido para solubilizar el argatroban en un recipiente sellado,

5 y someter la solución a tratamiento en autoclave durante un período de tiempo suficiente para esterilizar la composición.

**12.** Método según la reivindicación 11, caracterizado porque la solución comprende adicionalmente:

c) un agente tampón y d) un agente de ajuste osmótico.

**13.** Método según la reivindicación 11, caracterizado porque la solución comprende:

10 a) de 0,5 a 10 mg/ml de hidrato de ácido 1-[5-[(aminoiminometil)amino]-1-oxo-2-[[[(1,2,3,4-tetrahidro-3-metil]-8-quinolinil)sulfonil]amino]pentil]-4-metil-2-piperidincarboxílico (argatroban);

b) ácido 0,01 a 3 N para solubilizar el argatroban;

c) un agente tampón para mantener el pH de la solución entre 4,5 y 5,5; y

d) de 1 a 100 mg/ml de un agente de ajuste osmótico.

15 **14.** Método según la reivindicación 11 o 13, caracterizado porque el tratamiento en autoclave se lleva a cabo a una temperatura de 115 a 130°C durante un período de tiempo de 5 a 40 minutos.

Figura 1

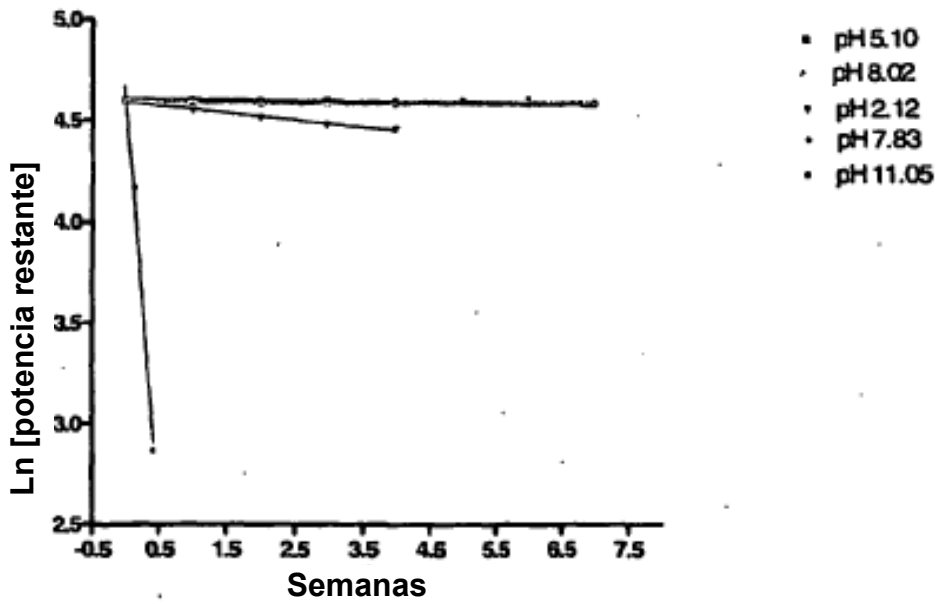


Figura 2

