

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 441**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/431 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07122822 .5**

96 Fecha de presentación: **11.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1974721**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTÉRIL INYECTABLE CON PIPERACILINA SÓDICA Y TAZOBACTAM SÓDICO COMO PRINCIPIOS ACTIVOS.**

30 Prioridad:
22.03.2007 IT MI20070568

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2011

73 Titular/es:
**ACS DOBFAR S.P.A.
VIALE ADDETTA 6/8/10
20067 TRIBIANO (MILANO), IT**

72 Inventor/es:
**CATTANEO, Angelo Giovanni y
MARSILI, Leonardo**

74 Agente: **Curell Aguila, Marcelino**

ES 2 369 441 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

Composición farmacéutica estéril inyectable con piperacilina sódica y tazobactam sódico como principios activos.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estéril, estable en el tiempo, que comprende piperacilina sódica y tazobactam sódico mezclados con bicarbonato sódico, siendo dicha composición soluble en agua para proporcionar una solución inyectable estéril muy estable en el tiempo.

10 El documento EP 1 759 697 A, propiedad de los presentes solicitantes, da a conocer la preparación de una mezcla homogénea estable estéril de partículas sólidas amorfas de piperacilina sódica y de partículas de tazobactam sódico, de sustancialmente idéntica densidad, soluble en agua, para obtener una solución reconstituida y un pH de 5,6 aproximadamente.

15 Dicha mezcla se obtiene mediante un procedimiento según el cual la piperacilina y el tazobactam se disuelven en forma ácida, a una temperatura de entre -10°C y + 25°C, en un disolvente constituido por por lo menos dos seleccionados de entre el grupo constituido por agua, acetona, metanol, alcohol isopropílico, etanol, salificando la muestra mediante la adición de sales sódicas apropiadas, seleccionadas de entre el grupo constituido por carbonato sódico, sodio 2-etil-hexanoato, acetato sódico, citrato sódico, lactato sódico, metilato sódico, etilato sódico, filtrando estérilmente la solución obtenida, precipitando la mezcla salificada mediante el suministro gota a gota de la solución estéril a, por lo menos, un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo constituido por alcohol isopropílico, alcohol etílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetona, cloruro de metileno, a una temperatura de entre 0°C y 50°C, filtrando la mezcla salina obtenida y, finalmente, secándola al vacío a una temperatura entre 20°C y 75°C.

25 Durante los ensayos que se llevaron a cabo después del relleno de la solicitud mencionada anteriormente, se observó, sin embargo, que dicha solución estéril puede dar lugar a un precipitado o a turbidez algunos minutos después de su preparación. Este precipitado cuantitativamente muy limitado, o turbidez posible, hace que la solución resulte inapropiada para la utilización clínica, considerando asimismo que la administración del medicamento por vía inyectable no sigue siempre inmediatamente a la preparación de la solución inyectable, sino que pueden transcurrir varios minutos entre la preparación de la solución y su administración al paciente.

30 El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una solución inyectable que incluya una mezcla de partículas sólidas amorfas de piperacilina sódica y de tazobactam sólido que permanezca estable después de la disolución de dicha mezcla sólida, preparada según dicha solicitud europea (secada al vacío a 20-75°C).

35 Este objetivo se ha alcanzado añadiendo cierta cantidad de bicarbonato sódico estéril, es decir, entre 1,1% y 1,2%, al peso total de dichos agentes activos.

40 A este respecto, el bicarbonato sódico no presenta problemas durante la mezcla con los principios activos, de forma distinta a lo que ocurre con otros agentes tampón que podrían considerarse y que podrían contener agua de cristalización (por ejemplo, citrato sódico), que daña potencialmente la estabilidad del producto seco.

45 Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable estéril estable que incluye una mezcla de principios activos constituida por partículas sólidas amorfas de piperacilina sódica y tazobactam sódico en una relación ponderal de aproximadamente 8:1, que también se caracteriza porque comprende bicarbonato sódico estéril en una cantidad entre 1,1% y 1,2% con respecto al peso total de dichos componentes activos, siendo la composición farmacéutica soluble en agua para dar lugar a soluciones reconstituidas con un pH de entre 6,0 y 6,5 que muestran una gran estabilidad a lo largo del tiempo.

50 El procedimiento de preparación para dicha composición se caracteriza por una mezcla cuidadosa con, y una adición de entre 1,1% y 1,2% en peso de bicarbonato sódico estéril, a una mezcla de componentes activos formados por partículas sólidas amorfas de piperacilina sódica y tazobactam sódico, en una relación ponderal de 8:1 aproximadamente, obtenida disolviendo, por lo menos, un principio activo en forma ácida, a una temperatura de entre -10°C y +25°C, en un disolvente consistente en por lo menos, dos, seleccionados de entre el grupo constituido por agua, acetona, metanol, alcohol isopropílico, etanol, salificando la muestra mediante la adición de sales sódicas apropiadas, seleccionadas de entre el grupo constituido por carbonato sódico, sodio 2-etil-hexanoato, acetato sódico, citrato sódico, lactato sódico, metilato sódico, etilato sódico, filtrando estérilmente la solución obtenida, precipitando la mezcla salificada mediante el suministro gota a gota de la solución estéril a por lo menos un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo constituido por alcohol isopropílico, alcohol etílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetona, cloruro de metileno, a una temperatura de ente 0°C y 50°C, filtrando la mezcla salina obtenida y, finalmente, secándola al vacío a una temperatura entre 20°C y 75°C.

60 Las características de la composición de la invención y de su procedimiento de preparación se pondrán más de manifiesto a partir de la descripción siguiente de dos de sus ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

5 Se disolvieron 10,35 g de sodio 2-etilhexanoato en una mezcla de 25,5 ml de agua y 45 ml de metanol, enfriado a 0°C. Se añadieron entonces 30 g de monohidrato de piperacilina, manteniéndose la mezcla bajo agitación hasta disolución completa. Se añadieron 2,25 g de 2-hetilhexanoato, seguido por 3,75 g de ácido tazobactámico. Se mantuvo la mezcla bajo agitación durante 90 minutos, entre 0°C y +5°C, filtrándose la suspensión obtenida, y mientras se mantenía a la misma temperatura, se suministró gota a gota durante por lo menos durante 30 minutos a 600 ml de alcohol isopropílico mantenido a 35°C. Se continuó la agitación durante 30 minutos a 35°C, filtrándose la mezcla, lavándose el producto con alcohol isopropílico y secándolo al vacío a 75°C durante 24 horas. Se obtuvieron 10 27,9 g con:

- K.F.:3,5%
- Alcohol isopropílico sustancialmente ausente.
- pH de la solución acuosa reconstituida:5,6.

15 El metanol utilizado en la mezcla para disolver el sodio 2-etilhexanoato puede ser reemplazado parcial o casi totalmente por alcohol isopropílico.

20 En un medio ambiente estéril, se añadieron 0,32 g de bicarbonato sódico estéril a la mezcla sólida estéril mencionada anteriormente (27,9 g) que contenía piperacilina y tazobactam como sales sódicas, mezclándose cuidadosamente con el fin de obtener una mezcla sólida homogénea estéril.

25 Se disolvieron 1,264 g de la mezcla sólida anteriormente obtenida en 2 ml de agua; siendo el pH de la solución acuosa reconstituida de 6,1, mientras que no se observó degradación de la piperacilina.

Ejemplo 2

30 Se disolvieron 10,87 g de sodio 2-etilhexanoato en una mezcla de 31,5 ml de agua y 31,5 ml de metanol enfriado a 0°C. Se añadieron entonces 31,6 g de monohidrato de ácido piperacilínico manteniéndose la mezcla bajo agitación hasta disolución completa. Se añadieron 3,95 g de ácido tazobactámico seguido por 2,36 g de sodio 2-etilhexanoato. Las paredes del matraz para la reacción se lavaron entonces con 16 ml de metanol a 0°C. Se mantuvo la mezcla bajo agitación durante 90 minutos entre 0°C y 5°C, filtrándose la solución obtenida, y mientras se mantenía a la misma temperatura, se suministró gota a gota, durante por lo menos 45 minutos, a 630 ml de alcohol isopropílico mantenido a 35°C. Se continuó la agitación durante 30 minutos a 35°C, enfriándose la mezcla a + 15°C, agitándola 35 durante 30 minutos, filtrándola, y lavando el producto con 31,5 ml de alcohol isopropílico y secándose entonces al vacío a 7°C durante 90 minutos. El producto (29,3 g), es una mezcla sólida estéril de la sal sódica de piperacilina y de la sal sódica de tazobactam. Se añadieron 0,34 g del polvo estéril de bicarbonato sódico y se mezclaron cuidadosamente en un ambiente estéril con el producto mencionado anteriormente. 1,265 g de la mezcla sólida estéril así obtenida, se disolvieron en 2 ml de agua; siendo el pH de la solución acuosa reconstituida de 6,4, no observándose degradación de la piperacilina. 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica estéril inyectable estable, que comprende una mezcla de componentes activos constituida por partículas sólidas amorfas de piperacilina sódica y tazobactam sódico en una relación ponderal de aproximadamente 8:1, caracterizada porque comprende asimismo bicarbonato sódico estéril en una cantidad de entre 1,1% y 1,2% con respecto al peso total de dichos componentes activos, siendo la composición farmacéutica soluble en agua para proporcionar unas soluciones reconstituidas con un pH de entre 6,0 y 6,5, que presentan una estabilidad elevada en el tiempo.
- 10 2. Procedimiento de preparación para una composición farmacéutica estéril inyectable, según la reivindicación 1, caracterizado porque se añaden entre 1,1% en peso y 1,2% en peso de bicarbonato sódico estéril a, y se mezcla cuidadosamente con, una mezcla de componentes activos constituida por partículas sólidas amorfas de piperacilina sódica y tazobactam sódico en una relación ponderal de aproximadamente 8:1 obtenida disolviendo por lo menos, un principio activo en forma ácida, a una temperatura de entre -10°C y +25°C, en un disolvente constituido por por lo menos dos seleccionados de entre el grupo constituido por agua, acetona, metanol, alcohol isopropílico, etanol, la muestra es salificada mediante la adición de las sales sódicas apropiadas seleccionadas de entre el grupo constituido por carbonato sódico, sodio 2-etil-hexanoato, acetato sódico, citrato sódico, lactato sódico, metilato sódico, etilato sódico, la solución obtenida es filtrada de manera estéril, la mezcla salificada es precipitada suministrando gota a gota la solución estéril en por lo menos un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo constituido por alcohol isopropílico, alcohol etílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetona, cloruro de metileno a una temperatura de ente 0°C y 50°C, la mezcla salina obtenida es filtrada y, finalmente, es secada al vacío a una temperatura de entre 20°C y 75°C.
- 15
- 20