

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 932**

51 Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04766541 .9**
- 96 Fecha de presentación: **19.08.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1658073**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **Producto farmacéutico para inyección**

30 Prioridad:
21.08.2003 US 496715 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2012

73 Titular/es:
**NYCOMED GMBH
BYK-GULDEN-STRASSE 2
78467 KONSTANZ, DE**

72 Inventor/es:
**LIPPERT, Rita y
LINDER, Rudolf**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 382 932 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

Producto farmacéutico para inyección

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica, y describe un producto farmacéutico para inyección mejorado. Más particularmente, la presente invención se refiere a productos farmacéuticos mejorados que comprenden, entre otros, preparaciones de 4-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol para inyección.

Técnica anterior

10 El documento WO94/02141 describe una inyección que comprende un compuesto de 2-[(2-piridil)metilsulfonil]-benzimidazol y un disolvente acuoso añadido sin disolvente no acuoso, en la que el pH de la inyección no es menor que 9,5 y no es mayor que 11,5. Se menciona que dicha inyección no provoca hemólisis, y provoca menos irritación local.

15 El documento DE 43 24 014 describe la preparación de un liofilizado de pantoprazol sódico sesquihidratado, en presencia de sacarosa como auxiliar, a temperaturas de producción de -25 a -30°C. Se describe que el liofilizado es de estabilidad de almacenamiento mejorada, y se puede almacenar a temperatura ambiente durante al menos 18 meses y se reconstituye fácilmente en forma líquida en dosis adecuadas para uso.

El documento CN 1235018 describe un polvo de inyección liofilizado de pantoprazol sódico que no contiene agua cristalizada, con un valor de pH de 9-12,5, que está compuesto de pantoprazol sódico, un agente de soporte del polvo liofilizado, un agente complejante de ión metálico y un regulador del pH.

20 El documento WO99/18959 describe composiciones farmacéuticas acuosas, que son química y físicamente estables, para inyección intravenosa, que comprenden un compuesto antiulceroso y glicina como estabilizante en un vehículo.

25 El documento WO02/41919 describe preparaciones de pantoprazol liofilizadas, que son obtenibles liofilizando una disolución acuosa de pantoprazol, ácido etilendiaminotetraacético y/o una sal adecuada del mismo, e hidróxido sódico y/o carbonato de sodio. Las preparaciones tienen propiedades ventajosas cuando se reconstituyen para inyección.

30 El pantoprazol sódico para inyección está comercialmente disponible como un polvo liofilizado en un vial de vidrio transparente equipado con un tapón de caucho y una junta de engaste (por ejemplo en los Estados Unidos de América con la marca Protonix® I.V.; véase, por ejemplo, la entrada de Physicians' Desk Reference para Protonix® I.V). Para la administración, se deberían administrar intravenosamente mezclas de inyecciones a través de una línea dedicada, usando un filtro en línea proporcionado. El filtro se debe usar para eliminar el precipitado que se puede formar cuando el producto farmacéutico reconstituido se mezcla con disoluciones I.V.

35 La reconstitución de compuestos farmacéuticos liofilizados con disoluciones vehículo para la aplicación puede conducir a la formación de partículas visibles y/o subvisibles en la disolución. Las disoluciones inyectables, incluyendo disoluciones constituidas a partir de sólidos estériles destinadas a uso parenteral, deberían estar esencialmente libres de partículas que se puedan observar con la inspección visual, y, por seguridad del paciente, también es deseable que tengan un número bajo de partículas subvisibles. La USP (Farmacopea de los Estados Unidos) 24 describe ensayos físicos realizados con el fin de enumerar partículas extrañas subvisibles en intervalos de tamaños específicos, y también define límites de materias en partículas expuestas para que el ensayo se aplique para inyecciones de grandes volúmenes, para la infusión de monodosis, e inyecciones de pequeños volúmenes (USP 24, <788> Materia en Partículas en Inyecciones).

40 Descripción de la invención

45 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que, usando sistemas de recipientes/cierres para un producto farmacéutico que comprende pantoprazol para inyección, que esencialmente no liberan iones de zinc, se puede suprimir o evitar completamente la formación de partículas en disoluciones de inyección de pantoprazol. Sin estar limitados a esta explicación, se cree que los iones de zinc liberados del sistema de recipiente/cierre, cuando entran en contacto con la disolución de inyección de pantoprazol reconstituida, pueden conducir a la formación de partículas de pantoprazol de zinc en la disolución de inyección. De este modo, usando material para el sistema de recipiente/cierre que esencialmente no libera iones de zinc, se puede suprimir o evitar completamente la formación de partículas en disoluciones de inyección de pantoprazol.

50 Por lo tanto, el sujeto de la presente invención es un producto farmacéutico para inyección que comprende un recipiente que incluye un cierre adecuado para preparaciones para inyección, conteniendo el recipiente un compuesto seleccionado del grupo de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol

(pantoprazol), una sal del mismo, un solvato de pantoprazol y una sal del mismo, en el que el recipiente y el cierre están hechos de material que esencialmente no libera iones de zinc.

5 Recipientes adecuados para inyección, en relación con la invención, se refiere a recipientes que no interactúan física o químicamente con la preparación para inyección (pantoprazol) de ninguna manera para alterar la fuerza, cualidad, o pureza más allá de los requisitos oficiales en las condiciones normales o habituales de manipulación, transporte, almacenamiento, venta y uso. El recipiente, en relación con la invención, está hecho de material que esencialmente no libera iones de zinc. Los recipientes adecuados según la invención están hechos, por ejemplo, de vidrio. Son particularmente adecuados los recipientes de vidrio de tipo I (según la Farmacopea Europea 2002). En una realización de la invención, el recipiente es un vial de vidrio transparente que cumple los criterios de recipientes de vidrio de tipo I según la Farmacopea Europea 2002 (por ejemplo, vidrio disponible con el nombre Fiolax® - klar).

10 El recipiente para inyección según la invención se cierra o se sella con un cierre adecuado, de manera que se evita la contaminación o pérdida de contenido. En una realización preferida de la invención, el cierre permite la penetración mediante una aguja, y, al extraer la aguja, se cierra inmediatamente, protegiendo al recipiente frente a la contaminación. El cierre, en relación con la invención, está hecho de un material que esencialmente no libera iones de zinc. El material del cierre que esencialmente no libera iones de zinc se refiere al material en el que la cantidad de zinc extraíble es 0 ppm (es decir, no detectable) de zinc extraíble. La cantidad de zinc extraíble se determina según los métodos especificados en la Farmacopea Europea 2002 para la determinación de zinc extraíble en tapones de caucho. Los cierres adecuados están hechos, por ejemplo, de elastómero de caucho o de silicona. A este respecto, se prefiere hacer uso de elastómero de caucho o de silicona para el tapón, que se fabricó sin el uso de componentes que contienen zinc (por ejemplo, sin usar catalizadores de zinc en el proceso de polimerización). 15 En otra realización según la invención, se prefiere hacer uso de un cierre que esté laminado o revestido completa o parcialmente con un material adecuado. Preferiblemente, aquellas partes de la superficie del cierre que pueden entrar en contacto con el fármaco (por ejemplo, aquellas partes del cierre que se extienden en el interior del recipiente) están laminadas o revestidas con un material inerte adecuado. Como ejemplo, se puede usar para la laminación una resina de fluoropolímero adecuada. Tal laminación establece una barrera eficaz entre el cierre y el fármaco, y reduce o evita completamente la interacción del fármaco con el cierre. Además, tal laminación elimina el escape de partículas endógenas desde el cierre, y se evitará que los fármacos se adhieran al cierre. Además, la laminación o revestimiento proporciona lubricidad para la maquinabilidad, eliminando de ese modo problemas de pegajosidad o de aglomeración del cierre en la producción. Preferiblemente, el material para el cierre es caucho de tipo 1, según la Farmacopea Europea 2002. Preferiblemente, el cierre es un cierre de liofilización. El cierre de liofilización, en relación con la invención, se refiere a un cierre que permite secar un artículo congelado en una cámara de vacío. Tal cierre de liofilización se pone en el lugar encima de un recipiente de vidrio después del llenado, dejando aberturas suficientes para el proceso de sublimación a vacío. Al final del proceso de secado, se puede insertar completamente en el recipiente de vidrio por medios hidráulicos o mecánicos en la cámara de vacío. La parte obturadora de tal cierre de liofilización proporciona preferiblemente ranuras, canales u otros medios apropiados en conjunción con elementos salientes o localizadores en el diámetro externo, lo que permite la inserción en una posición de secado (a la mitad; también denominada aquí como semitapada) durante el proceso de sublimación. Preferiblemente, el diseño del elemento localizador para mantener firmemente el cierre de liofilización en la posición de sublimación no debería generar una resistencia demasiado elevada cuando el cierre se inserta completamente. 20 25 30 35 40 Sobre la superficie superior del cierre, puede haber marcas o indentaciones. En una realización particularmente preferida, el cierre es un tapón de caucho de butilo de tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002, que está laminado parcialmente con fluoropolímero, con lo que la laminación cubre todas aquellas partes que se extienden dentro del vial, incluyendo la parte obturadora.

En otra realización, el producto farmacéutico comprende adicionalmente una junta de engaste adecuada.

45 En una realización preferida, el producto farmacéutico comprende un vial de vidrio transparente equipado con un tapón de caucho y una junta de engaste.

50 En otra realización preferida, el recipiente comprende un vial con un retroceso dentro de la brida. El retroceso mejora el ajuste del tapón, y evita que el tapón se salga de improviso del vial. La brida del vial y las dimensiones del tapón se eligen a fin de garantizar un buen ajuste del tapón durante el proceso de liofilización, cuando el tapón no está completamente metido a presión en el vial, así como después del proceso de liofilización, cuando el tapón está completamente metido a presión en el vial y todavía no está ajustado por una junta de engaste. Se prefiere tener un retroceso con dimensiones en tamaño para proporcionar una superficie sellante suficiente entre el vial y el tapón, a fin de mantener un vacío en el vial tanto como sea posible. En el caso de un vial con un retroceso, se prefiere un tapón que esté laminado parcialmente con un fluoropolímero. Preferiblemente, la superficie del tapón que está en contacto con el retroceso del vial no está laminada, pero la laminación se extiende desde este área del tapón hacia abajo de la parte obturadora y cubre al menos aquellas partes que se extienden dentro del vial. 55

60 El recipiente según la invención permite preferiblemente la adición de un disolvente adecuado y la extracción de toda o porciones de la inyección resultante, de tal manera que se mantenga la esterilidad del producto. El recipiente según la invención puede contener cualquier volumen adecuado, preferiblemente 20 ml o menos, más preferiblemente 15 ml o menos, particularmente de forma preferible 12 ml o menos (por ejemplo, 12 ml).

En otra realización según la invención, el sistema de cierre del recipiente cerrado tiene una presión reducida en el interior. Preferiblemente, la presión se reduce para permitir la adición de disolvente para inyección al sistema cerrado (por ejemplo penetrando el cierre con una aguja). Preferiblemente, la presión reducida es 800 mbares o inferior, 600 mbares o inferior, en particular 500 mbares o inferior (por ejemplo 500 mbares). En comparación con los sistemas de recipiente/cierre que no tienen presión reducida en el interior, tales sistemas de recipiente/cierre permiten la adición de disolvente suficiente para inyección. Se prefieren particularmente los sistemas de recipiente/cierre que tienen un retroceso, en relación con la aplicación de presión reducida. En comparación con sistemas convencionales que no tienen retroceso, dichos sistemas han demostrado ser muy herméticos, y se puede evitar el riesgo de influjo de aire y de este modo la contaminación potencial.

El 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridimil)metilsulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: pantoprazol, en relación con la invención también denominado pantoprazol) es conocido desde el documento EP-A-0 166 287. El pantoprazol es un compuesto quirál. En relación con la invención, el término pantoprazol también incluye los enantiómeros puros de pantoprazol, y sus mezclas en cualquier relación de mezclamiento. A título de ejemplo, se puede mencionar (S)-pantoprazol [(S)-pantoprazol]. El pantoprazol está presente aquí como tal, o preferiblemente en forma de su sal con una base. Los ejemplos de sales que se pueden mencionar son sales de sodio, potasio, magnesio y calcio. El pantoprazol y/o una sal del mismo puede contener diversas cantidades de disolvente cuando se aísla en forma cristalina. En relación con la invención, el pantoprazol también se refiere a todos los solvatos, y en particular a los hidratos, de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-bencimidazol y sus sales. Tal hidrato de la sal de pantoprazol con una base se describe, por ejemplo, en el documento WO91/19710. Oportunamente, pantoprazol se refiere a pantoprazol sódico, pantoprazol sódico sesquihidratado (= pantoprazol sódico x 1,5 H₂O), pantoprazol magnésico dihidratado y (-)-pantoprazol magnésico dihidratado (a este respecto, se hace referencia a los documentos WO00/10995 y WO04/013126).

Preferiblemente, el pantoprazol está contenido como polvo en el producto farmacéutico según la invención. Se prefiere particularmente proporcionar el pantoprazol como preparación liofilizada (también denominada aquí como secada por congelación).

En lugar de pantoprazol, el producto farmacéutico según la invención puede contener también otros inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos (inhibidores de H⁺/K⁺ ATPasa). Otros inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, dentro del significado de la presente invención, que se pueden mencionar son en particular piridin-2-il-metilsulfonil-1H-bencimidazoles sustituidos, tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A 0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 y EP-A-0 268 956. Se puede hacer aquí mención preferiblemente de 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: omeprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metilsulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: lansoprazol) y 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]-metilsulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: rabeprazol). Otros inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, por ejemplo fenilmetilsulfonil-1H-bencimidazoles, cicloheptapiridin-9-ilsulfonil-1H-bencimidazoles o piridin-2-ilmetilsulfonilnitenoimidazoles sustituidos, se describen en los documentos DE-A-35 31 487, EP-A-0 434 999 y EP-A-0 234 485. Los ejemplos que se pueden mencionar son 2-[2-(N-isobutil-N-metilamino)encil-sulfonil]bencimidazol (DCI: leminoprazol) y 2-(4-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridin-9-ilsulfonil)-1H-bencimidazol (DCI: nepaprazol).

Los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos son compuestos quirales. La expresión inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos también incluye los enantiómeros puros de los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos, y sus mezclas en cualquier relación de mezclamiento. Los enantiómeros puros que se pueden mencionar a título de ejemplo son 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfonil]-1H-bencimidazol (DCI: esomeprazol).

Los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos están presentes aquí como tales, o preferiblemente en forma de sus sales con bases. Los ejemplos de sales con bases que se pueden mencionar son las sales de sodio, potasio, magnesio y calcio. Si se desea, las sales de los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos con bases también pueden estar presentes en forma hidratada. Los inhibidores de la bomba de protones lábiles a ácidos particularmente preferidos, además de pantoprazol, que se pueden mencionar son omeprazol magnésico, omeprazol, esomeprazol magnésico y esomeprazol.

Además del inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos (por ejemplo pantoprazol), el producto farmacéutico puede contener uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos que se pueden mencionar en relación con la invención incluyen agentes complejantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético y/o una sal adecuada del mismo, estabilizantes (tales como glicina), bases adecuadas tales como carbonato de sodio o hidróxido de sodio, y vehículos tales como hidratos de carbono.

El producto farmacéutico según la invención se puede obtener preferiblemente proporcionando una mezcla del inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos (por ejemplo pantoprazol) con un disolvente adecuado (preferiblemente una disolución en un disolvente acuoso), y opcionalmente otros excipientes en el recipiente, y sometiendo el recipiente que comprende la disolución del inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos (por ejemplo pantoprazol) a un proceso de liofilización. La liofilización se puede llevar a cabo mediante un método conocido per se. En una realización preferida, el recipiente está semitapado antes de aplicar el proceso de

liofilización. Después de acabar el proceso de liofilización, el recipiente se cierra con el tapón, preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo nitrógeno) y a presión reducida, y preferiblemente se proporciona una junta de engaste.

5 Según una realización de la invención, se puede obtener una disolución de pantoprazol usada en el proceso de liofilización mediante adición de ácido etilendiaminotetraacético y/o una sal adecuada del mismo, e hidróxido sódico y/o carbonato de sodio a un disolvente acuoso. Las sales adecuadas de ácido etilendiaminotetraacético que se pueden mencionar en relación con la invención son, a título de ejemplo, sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético, sal de calcio y disodio del ácido etilendiaminotetraacético, sal trisódica del ácido etilendiaminotetraacético, y la sal tetrasódica del ácido etilendiaminotetraacético. La proporción en peso de ácido etilendiaminotetraacético y/o una sal adecuada del mismo, basado en la cantidad de pantoprazol usado, es de 0,05 a 25%, preferiblemente de 0,25 a 12,5%, o particularmente preferido de 1 a 5%. El disolvente acuoso es preferentemente agua para inyección. Posteriormente, el pantoprazol se añade a la disolución y se disuelve mediante agitación. Se prefiere tener una disolución en la que la proporción en peso (m/m) de pantoprazol es 0,5 a 10%, particularmente preferido 1 a 6%. En una realización preferida adicional de la invención, el pH de la disolución usada en el proceso de liofilización es 8 o por encima de 8, particularmente preferido el pH está en el intervalo de 10 a 13. Después, esta disolución se filtra para la esterilización y se carga en viales. La disolución se liofiliza entonces como se describe anteriormente.

20 Una inyección de pantoprazol se puede producir disolviendo el producto liofilizado así obtenido en un disolvente adecuado, por ejemplo disolución salina fisiológica, disolución acuosa de glucosa al 5%, o agua destilada para inyección. Preferiblemente, la inyección de pantoprazol según la invención se usa en forma de inyección intravenosa.

25 El producto farmacéutico según la invención contiene preferiblemente el inhibidor de la bomba de protones lábil a ácidos (por ejemplo pantoprazol) en la dosis habitual para el tratamiento de la enfermedad respectiva. El producto farmacéutico según la invención se puede emplear para el tratamiento y prevención de todas las enfermedades que se consideren como tratables o evitables mediante el uso de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles. En particular, el producto farmacéutico según la invención se puede emplear en el tratamiento de trastornos estomacales. Los ejemplos que se pueden mencionar en relación con la invención son el tratamiento o profilaxis de úlcera gástrica benigna, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), GERD asociada con antecedentes de esofagitis erosiva, hipersecreción patológica asociada con el síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera duodenal, úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*, profilaxis de úlcera gástrica o duodenal asociada con NSAID en pacientes con riesgo elevado de complicación gastroduodenal que requieren un tratamiento continuado con NSAID o terapia de combinación con antibióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Los productos liofilizados contenidos en el producto farmacéutico según la invención contienen en particular entre 5 y 150 mg, preferiblemente entre 5 y 60 mg, de pantoprazol. Los ejemplos que se pueden mencionar son productos liofilizados o inyecciones que contienen 10, 20, 40, 50, 80 ó 96 mg de pantoprazol. La administración de la dosis diaria (por ejemplo 40 mg de compuesto activo) se puede llevar a cabo, por ejemplo, en forma de una dosis individual, o por medio de un número de dosis (por ejemplo, 2 veces 20 mg de compuesto activo). La concentración de pantoprazol en la inyección puede variar dependiendo de la vía de administración, y oscila generalmente en una proporción de 0,05-10 mg/ml, preferiblemente 0,1 a 5 mg/ml en una base de compuesto libre. Por ejemplo, para la administración de bolo, se pueden reconstituir 20 a 120 mg de producto liofilizado con 10 ml de disolución salina fisiológica y se pueden administrar intravenosamente, por ejemplo durante un período de al menos dos minutos. En una alternativa, los contenidos de los dos viales (cada uno reconstituido por ejemplo con 10 ml de disolución salina fisiológica) se pueden combinar y diluir (mezclar) posteriormente con (por ejemplo 80 ml) de inyección de dextrosa al 5% (USP), inyección de cloruro de sodio al 0,9% (USP) o inyección de Ringer lactada (USP) (hasta un volumen total de 100 ml). Tal disolución se puede administrar intravenosamente durante un período de aproximadamente 15 minutos a un caudal de aproximadamente 7 ml/min.

El producto farmacéutico según la invención se puede proporcionar en forma de recipientes de múltiples dosis, preferiblemente en forma de un recipiente monodosis.

50 La producción del producto farmacéutico según la invención se describe a título de ejemplo a continuación. Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla.

Ejemplos

Producción de un producto farmacéutico para inyección

Ejemplo 1

55 En atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,276 g de sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético y 6,7 g de hidróxido sódico (disolución acuosa 1N) a 480 g de agua para inyección de 4°C a 8°C. Se añadieron 12,47 g de pantoprazol sódico sesquihidratado, mientras se agitaba para dar una disolución transparente. El peso de la disolución se ajustó hasta 500 g mediante adición de agua para inyección. El pH de la disolución es 11,76. La disolución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 µm, y se introdujo en viales de vidrio (1,81 g por vial; vial

de vidrio de vidrio tipo 1 según la Farmacopea Europea que tiene un contenido nominal de 12 ml - Fiolax®). Los viales llenos se semitaparon (tapón de caucho de butilo tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002; tamaño nominal 20) y se pusieron en un liofilizador (por ejemplo GT4 Edwards/Kniese o GT8 Amsco) para la liofilización. Los viales se enfriaron hasta -45°C, la temperatura se elevó entonces hasta -20 a -5°C a vacío (0,1 a 0,5 mbares) para secarlos. Después de acabar el secado principal, la temperatura se elevó hasta 30°C, el vacío se ajustó hasta 0,01 mbares, y el secado se continuó durante tres horas adicionales. La presión se elevó hasta 500 mbares inundando con nitrógeno, y los viales se taparon y se engastaron. Se obtuvo un producto liofilizado blanquecino que se reconstituyó fácilmente con disolución salina fisiológica para dar una disolución transparente.

Ejemplo 2

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 12,47 g de pantoprazol sódico sesquihidratado a 480 g de agua para inyección de 4°C a 8°C mientras se agitaba para dar una disolución transparente. El volumen de la disolución se ajustó hasta 500 g mediante adición de agua para inyección. El pH de la disolución es 10,85. La disolución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 µm, y se introdujo en viales de vidrio (1,81 g por vial; vial de vidrio de vidrio tipo I según la Farmacopea Europea que tiene un contenido nominal de 12 ml - Fiolax®). Los viales llenos se semitaparon (tapón de caucho de butilo tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002; tamaño nominal 20) y se pusieron en un liofilizador (por ejemplo GT4 Edwards/Kniese o GT8 Amsco) para la liofilización. Los viales se enfriaron hasta -45°C, la temperatura se elevó entonces hasta -20 a -5°C a vacío (0,1 a 0,5 mbares) para secarlos. Después de acabar el secado principal, la temperatura se elevó hasta 30°C, el vacío se ajustó hasta 0,01 mbares, y el secado se continuó durante 3 horas adicionales. La presión se elevó hasta 500 mbares inundando con nitrógeno, y los viales se taparon y se engastaron. Se obtuvo un producto liofilizado blanquecino.

Ejemplo 3

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 2,45 g de hidróxido sódico (disolución acuosa 1N) a 480 g de agua para inyección de 4°C a 8°C. Se añaden 12,47 g de pantoprazol sódico sesquihidratado mientras se agitaba para dar una disolución transparente. El peso de la disolución se ajustó hasta 500 g mediante adición de agua para inyección. El pH de la disolución es 11,5. La disolución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 µm, y se introdujo en viales de vidrio (1,81 g por vial; vial de vidrio de vidrio tipo I según la Farmacopea Europea que tiene un contenido nominal de 12 ml - Fiolax®). Los viales llenos se semitaparon (tapón de caucho de butilo tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002; tamaño nominal 20) y se pusieron en un liofilizador (por ejemplo GT4 Edwards/Kniese o GT8 Amsco) para la liofilización. Los viales se enfriaron hasta -45°C, la temperatura se elevó entonces hasta -20 a -5°C a vacío (0,1 a 0,5 mbares) para secarlos. Después de acabar el secado principal, la temperatura se elevó hasta 30°C, el vacío se ajustó hasta 0,01 mbares, y el secado se continuó durante 3 horas adicionales. La presión se elevó hasta 500 mbares inundando con nitrógeno, y los viales se taparon y se engastaron. Se obtuvo un producto liofilizado blanquecino.

Ejemplo 4

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,05 g de sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético a 480 g de agua para inyección de 4°C a 8°C. Se añaden 12,47 g de pantoprazol sódico sesquihidratado mientras se agitaba para dar una disolución transparente. El peso de la disolución se ajustó hasta 500 g mediante adición de agua para inyección. El pH de la disolución es 10,2. La disolución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 µm, y se introdujo en viales de vidrio (1,81 g por vial; vial de vidrio de vidrio tipo I según la Farmacopea Europea que tiene un contenido nominal de 12 ml - Fiolax®). Los viales llenos se semitaparon (tapón de caucho de butilo tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002; tamaño nominal 20) y se pusieron en un liofilizador (por ejemplo GT4 Edwards/Kniese o GT8 Amsco) para la liofilización. Los viales se enfriaron hasta -45°C, la temperatura se elevó entonces hasta -20 a -5°C a vacío (0,1 a 0,5 mbares) para secarlos. Después de acabar el secado principal, la temperatura se elevó hasta 30°C, el vacío se ajustó hasta 0,01 mbares, y el secado se continuó durante 3 horas adicionales. La presión se elevó hasta 500 mbares inundando con nitrógeno, y los viales se taparon y se engastaron. Se obtuvo un producto liofilizado blanquecino.

Descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra un vial de vidrio (1) con un retroceso (2) en la brida (3).

La Fig. 2 muestra detalles del retroceso (2) del vial (1).

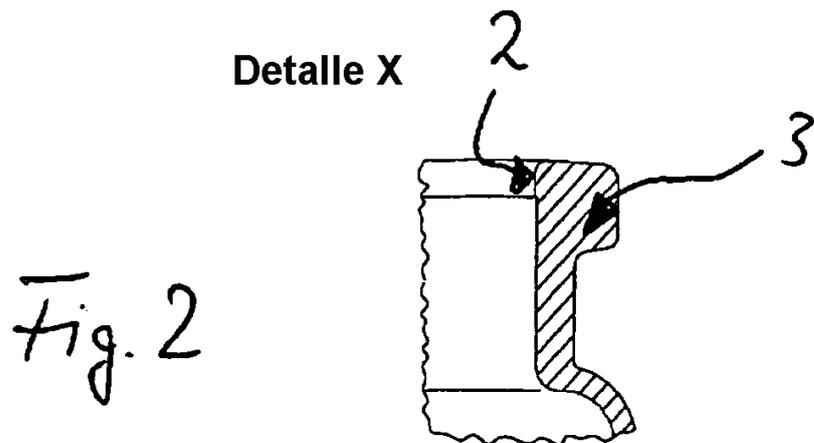
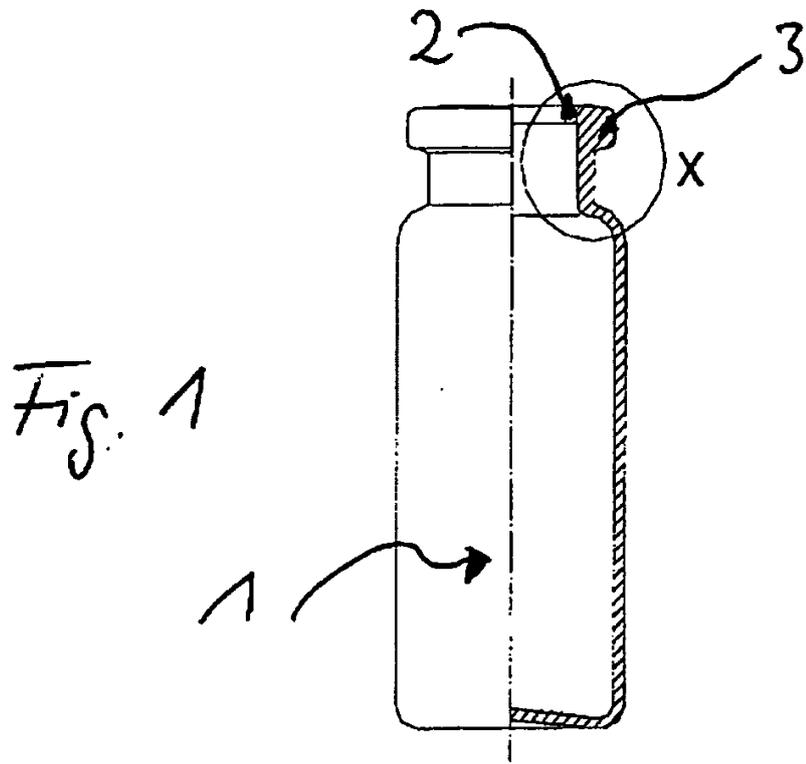
La Fig. 3 muestra detalles de un tapón (4) de caucho. El tapón se proporciona con una ranura (5). Las áreas de la parte obturadora que empiezan con la línea indicada por (6) hacia abajo y dentro de la parte obturadora (7) están laminadas con un fluoropolímero.

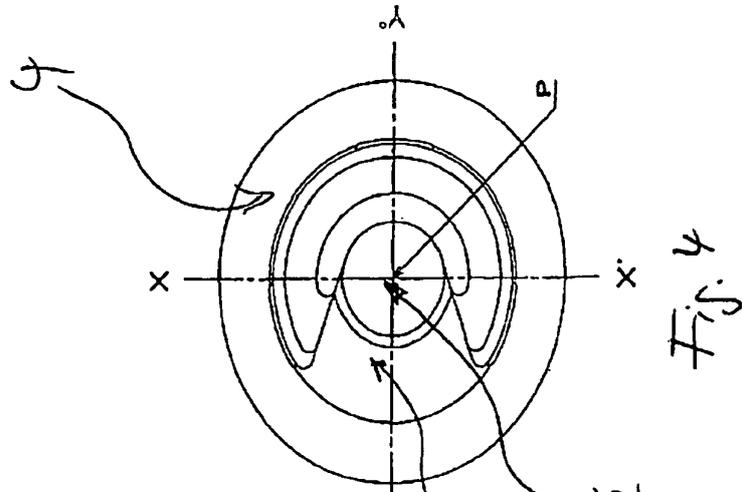
La Fig. 4 muestra una vista desde el lado inferior del tapón (4) de caucho.

La Fig. 5 muestra la vista del lado superior del tapón (5) de caucho, teniendo la superficie superior de la parte de la brida (8) una marca (9) para el sitio de inyección.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Producto farmacéutico para inyección que comprende un recipiente que incluye un cierre adecuado para preparaciones para inyección, conteniendo el recipiente un compuesto seleccionado del grupo de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (pantoprazol), una sal del mismo, un solvato de pantoprazol y una sal del mismo, en el que el recipiente y el cierre están hechos de material que esencialmente no libera iones de zinc, con lo que el cierre es un tapón de caucho de tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002, en el que la cantidad de zinc extraíble del cierre es 0 ppm (es decir, no detectable) cuando se determina según la Farmacopea Europea 2002.
- 10 2. Producto farmacéutico según la reivindicación 1, en el que el pantoprazol es pantoprazol sódico sesquihidratado.
3. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el cierre es un cierre de liofilización.
4. Producto según la reivindicación 1, en el que el cierre es un tapón de caucho de butilo de tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002, que está parcialmente laminado con fluoropolímero.
5. Producto según la reivindicación 1, que comprende un vial de vidrio transparente con un tapón de caucho de tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002, y una junta de engaste.
- 15 6. Producto según la reivindicación 5, en el que el vial de vidrio comprende un retroceso dentro de la brida, y el cierre es un tapón de caucho de butilo de tipo 1 según la Farmacopea Europea 2002 que tiene 0 ppm de zinc extraíble, tapón el cual está parcialmente laminado con fluoropolímero.
7. Producto según la reivindicación 6, en el que la laminación de fluoropolímero se extiende desde el área de la superficie del tapón siguiendo el área del tapón que está en contacto con el retroceso dentro de la brida del vial hacia abajo y cubre aquellas partes del tapón que se extienden dentro del vial.
- 20 8. Producto según la reivindicación 1, que tiene presión reducida dentro del recipiente.
9. Producto según la reivindicación 8, en el que la presión reducida es 800 mbares o inferior, 600 mbares o inferior, o 500 mbares o inferior.
10. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene un volumen de 20 ml o menos.
- 25 11. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene adicionalmente uno o más excipientes adecuados.
12. Producto según la reivindicación 11, en el que los excipientes se seleccionan del grupo de agentes complejantes, estabilizantes, bases adecuadas, vehículos, y sus mezclas.
- 30 13. Producto según la reivindicación 12, que comprende ácido etilendiaminotetraacético y/o una sal adecuada del mismo, e hidróxido sódico.
14. Procedimiento para fabricar un producto farmacéutico para inyección según la reivindicación 1, que comprende las etapas de (a) proporcionar una mezcla de un compuesto seleccionado del grupo de 5-difluoromethoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (pantoprazol), una sal del mismo, un solvato de pantoprazol y una sal del mismo, con un disolvente y opcionalmente otros excipientes en el recipiente, (b) someter el recipiente que comprende la mezcla anterior a liofilización, y (c) cerrar el recipiente con el cierre.
- 35 15. Producto según la reivindicación 14, en el que la etapa (c) se efectúa a presión reducida.





SECCIÓN X-P-Y'

