

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 774**

21 Número de solicitud: 201130683

51 Int. Cl.:

**A61M 5/14** (2006.01)

**A61J 1/05** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **29.04.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.11.2012**

71 Solicitante/s:  
**COMBINO PHARM, S.L. (100.0%)**  
**FRUCTUOS GELABERT, 6-8**  
**08970 SANT JOAN DESPI, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:  
**ABASCAL MARTÍNEZ, Natalia;**  
**SICART ABELLÓ, Noemí y**  
**PUIGVERT COLOMER, Marina**

74 Agente/Representante:  
**ZEA CHECA, Bernabé**

54 Título: **KIT QUE COMPRENDE UN ENVASE MULTI-CÁMARA**

57 Resumen:

Kit que comprende un envase multi-cámara.  
La presente invención se refiere a un kit que comprende un envase multi-cámara caracterizado porque el envase multi-cámara comprende al menos una cámara A y una cámara B, donde la cámara A contiene una solución de al menos un fármaco y la cámara B contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A. La invención proporciona un nuevo kit de itraconazol para administración parenteral que comprende una bolsa de doble cámara de plástico bio-compatible que comprende una cámara A que contiene una solución de itraconazol y una cámara B que contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de itraconazol de la cámara A.

ES 2 390 774 A1

## **DESCRIPCIÓN**

### **KIT QUE COMPRENDE UN ENVASE MULTI-CÁMARA**

#### **CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a un kit que comprende un envase multi-cámara caracterizado porque el envase multi-cámara comprende al menos una cámara A y al menos una cámara B, donde la cámara A contiene una solución de al menos un fármaco y la cámara B contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A.

10

#### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Muchos fármacos útiles en aplicaciones farmacológicas son poco solubles en agua. En muchos casos, estos fármacos pueden ser formulados en forma de suspensión, en cuyo caso la falta de solubilidad del fármaco en el agua no suele tener un impacto negativo sobre la biodisponibilidad. Sin embargo, en situaciones donde se desea una solución del fármaco la falta de solubilidad del fármaco en el agua proporciona un importante obstáculo a la obtención de las concentraciones deseadas del fármaco.

20

Así por ejemplo el desarrollo de composiciones farmacéuticas eficaces de antifúngicos derivados de azol, tales como por ejemplo itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, clotrimazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol, saperconazol, ravuconazol, isavuconazol, miconazol y tioconazol, se ve perjudicado considerablemente por el hecho de que dichos antifúngicos son poco solubles en agua.

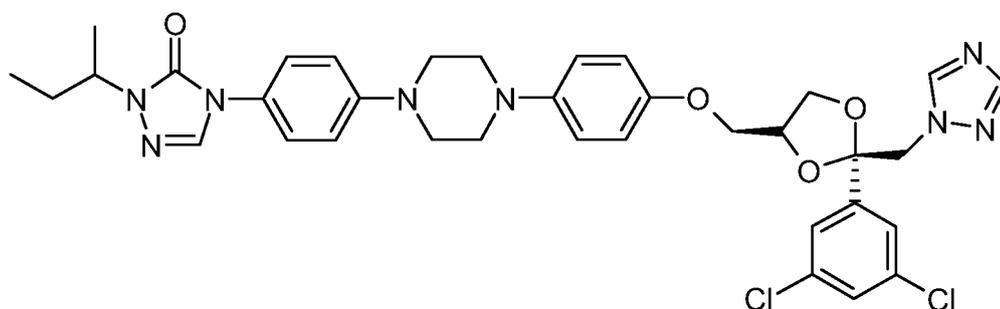
25

La solubilidad y la biodisponibilidad de estos fármacos poco solubles se puede incrementar por complejación con ciclodextrinas o sus derivados tal y como se describe en los documentos EP0149197 y EP0335545.

30

El itraconazol es un compuesto antifúngico de amplio espectro desarrollado para uso oral, parenteral y tópico y que se describe por primera vez en el documento EP0006711.

- 5 Itraconazol se define como  $(\pm)$ -1-sec-butil-4-[*p*-[4-[*p*-[[ $(2R^*,4S^*)$ -2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona, o, alternativamente, como 4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona. Hay tres  
10 carbonos asimétricos en itraconazol: uno en la cadena lateral de sec-butilo de la triazolona y dos en el anillo dioxolano. Como resultado, hay ocho estereoisómeros posibles de itraconazol: (R, R, R), (S, S, S), (R, R, S), (S, S, R), (R, S, S), (R, S, R), (S, R, S) y (R, S, R).
- 15 El compuesto preferido de itraconazol es la forma  $(\pm)$ *cis*-itraconazol que comprende una mezcla 1:1:1:1 de los isómeros (R, S, S), (R, S, R), (S, R, S) y (S, R, R).



$(\pm)$ *cis*-itraconazol

- 20 El término "itraconazol" tal como se utiliza en lo sucesivo de la presente invención debe interpretarse como  $(\pm)$ *cis*-itraconazol y comprende la forma de base libre y las sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sales de adición de ácido de itraconazol pueden obtenerse por reacción de la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,  
25 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiaético,

ácido 2-hidroxiopropanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido etanodioico, ácido propanodioico, ácido butanodioico, ácido (Z)-buteno-dioico, ácido (E)-butenodioico, ácido 2-hidroxibutanodioico, ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotri-carboxílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido 2-hidroxi benzoico, ácido 4-amino-2-hidroxi benzoico y análogos.

Actualmente el itraconazol se comercializa bajo el nombre de SPORANOX en forma de cápsulas orales, solución oral y concentrado para solución para perfusión.

En particular el kit para administración parenteral SPORANOX que contiene itraconazol incluye (ver la figura de la página 16 de la ficha técnica de SPORANOX):

- Una bolsa de perfusión de polipropileno flexible de 75 ml que alberga un volumen de 50 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (en peso/volumen).
- Una ampolla de vidrio siliconizado del tipo I conteniendo 25 ml de un concentrado en agua de 10 mg/ml de itraconazol en forma de trihidrocloruro, sal formada *in situ*.
- Una vía de extensión formada por un tubo de cloruro de polivinilo con una válvula de cierre de dos vías y un filtro en línea.

El kit SPORANOX no incluye la vía de perfusión con cámara de goteo.

Tal y como se indica en el apartado 6.6. de precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones de la ficha técnica de SPORANOX, el concentrado de itraconazol debe retirarse de la ampolla de vidrio mediante una aguja de longitud adecuada, no incluida en el kit SPORANOX, y posteriormente añadir el volumen completo del concentrado de itraconazol a la bolsa de perfusión mediante la punción del puerto y mezclar suavemente el contenido de la bolsa una vez el concentrado se haya introducido completamente. Esta mezcla de perfusión debe utilizarse inmediatamente; en

caso contrario el tiempo de conservación no debe ser superior a 24 h a una temperatura de 2-8°C.

5 A continuación se debe incorporar la mezcla de perfusión a la vía de perfusión con cámara de goteo, que no se incluye en el kit SPORANOX, y éste a su vez debe conectarse a la vía de extensión con válvula de cierre de dos vías y filtro en línea, sí incluida en el kit SPORANOX. Finalmente se abre el dispositivo de control de flujo hasta que se haya expulsado todo el aire de la vía de perfusión y de la vía de extensión para que la perfusión ya esté preparada para su  
10 perfusión intravenosa al paciente. Tal y como indica la ficha técnica de SPORANOX la perfusión se detiene cuando se han administrado 60 ml que equivalen a 200 mg de itraconazol.

15 El kit SPORANOX presenta diferentes inconvenientes como consecuencia principalmente de la elevada manipulación necesaria para preparar la mezcla de perfusión antes de ser administrada al paciente junto con la tendencia del itraconazol a precipitar en agua debido a su baja solubilidad. A pesar de que el kit fue autorizado por primera vez en Europa por la agencia del medicamento del Reino Unido en 1996, este no ha sufrido ningún cambio y actualmente se  
20 sigue comercializando el mismo kit sin ninguna variante significativa.

Por un lado, el concentrado de 10 mg/ml de itraconazol de SPORANOX es una solución viscosa de densidad 1.10 - 1.15 g/ml con lo que su retirada completa de la ampolla de vidrio mediante una jeringa es una ardua tarea que implica  
25 inevitablemente pérdidas de material, hecho que se traduce en variaciones en la dosis real que se administra posteriormente al paciente. Además la retirada del concentrado mediante una jeringa no es una operación estéril con lo que el riesgo de contaminación durante esta etapa es real, elevado y de gran relevancia para un producto que va a ser administrado vía intravenosa.

30 Por otro lado, la introducción del concentrado de SPORANOX mediante jeringa a la bolsa de perfusión supone un proceso lento y tedioso, ya que debe evitarse la incorporación de un exceso de aire que provoca la formación de

espuma en la solución diluida, dificultando el proceso de homogeneización de la solución y, por tanto, retardando la administración. Además los inventores de la presente invención han observado que durante la introducción del concentrado de SPORANOX mediante jeringa a la bolsa de perfusión se produce una turbulencia visible debida a la precipitación momentánea de itraconazol que posteriormente se redisuelve. De hecho el producto farmacéutico comercial SPORANOX incorpora un filtro en línea que nos advierte claramente del peligro de que el itraconazol pueda precipitar en cualquier momento o de que realmente después de la reconstitución no todo el itraconazol se mantiene completamente disuelto. Además la ficha técnica de SPORANOX indica que el itraconazol puede precipitar cuando se diluyen los 25 ml de concentrado en otro tipo de soluciones para perfusión que no sean los 50 ml de cloruro de sodio al 0,9% (en peso/volumen), indicando la poca versatilidad de este producto farmacéutico en cuanto a la elección de la solución de reconstitución.

Otro inconveniente del kit SPORANOX es que de los 250 mg de itraconazol que contiene el concentrado sólo se acaban administrando al paciente 200 mg, lo que significa que 50 mg de itraconazol, esto es un 20% del itraconazol total, son directamente descartados y, por tanto, malbaratados. En el apartado 2.2. de posología y forma de administración de la ficha técnica de SPORANOX se indica que durante los dos primeros días del tratamiento se realizan dos perfusiones/día y a partir del tercer día se realiza una perfusión/día. Esto implica un total de 16 perfusiones en los 14 días en los que se administra como máximo SPORANOX, con lo que se malbarata un total de 800 mg de itraconazol durante todo el tratamiento.

Por tanto, existe la necesidad de ofrecer kits alternativos para fármacos, preferiblemente para fármacos poco solubles en agua, como por ejemplo itraconazol, que tienen que reconstituirse antes de su administración parenteral que no impliquen tanta manipulación en la preparación de la solución reconstituida y que reduzcan las posibilidades de contaminación, evitándose, así, todos los inconvenientes arriba indicados.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un kit alternativo que permite mezclar una solución que comprende un fármaco con una solución de reconstitución de la solución que comprende el fármaco para obtener la solución reconstituida que debe administrarse al paciente.

El kit de la presente invención permite obtener la solución reconstituida para administración parenteral de una manera más rápida, eficiente y sin la necesidad de manipular la solución que comprende el fármaco. Por tanto, se elimina el riesgo de contaminación y se asegura una dosis constante al paciente.

Por otro lado y sorprendentemente, los autores de la presente invención han observado que en el kit de la presente invención cuando se mezcla la solución que comprende el fármaco, preferiblemente un fármaco poco soluble en agua, y la solución de reconstitución de la solución que comprende el fármaco, se observa menos precipitación del fármaco que si la solución que comprende el fármaco se inyecta sobre la solución de reconstitución de la solución del fármaco, que es la práctica habitual para la preparación de soluciones reconstituidas que se administran parenteralmente. Por tanto, el kit de la presente invención reduce el riesgo de precipitación de fármacos, preferiblemente poco solubles en agua, en las soluciones reconstituidas que se administran parenteralmente al paciente.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende un envase multi-cámara caracterizado porque el envase multicámara comprende al menos una cámara A y al menos una cámara B, donde la cámara A contiene una solución de al menos un fármaco y la cámara B contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A.

El envase multi-cámara de la presente invención comprende, por ejemplo, viales multi-cámara, ampollas multi-cámara, jeringas multi-cámara, botellas multi-cámara y bolsas multi-cámara, preferiblemente bolsas multi-cámara.

5 El envase multi-cámara de la presente invención puede comprender de 2 a 5 cámaras, preferiblemente el envase multi-cámara de la presente invención comprende de 2 a 3 cámaras, de manera que al menos una cámara contiene una solución de al menos un fármaco y al menos otra cámara contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución del fármaco.  
10

El envase multi-cámara de la presente invención puede presentar diferentes configuraciones. Por ejemplo, las cámaras pueden disponerse adyacentemente o, alternativamente, pueden estar embebidas una dentro de otra de manera concéntrica o no-concéntrica.  
15

En una realización preferida de la presente invención el envase multi-cámara es un envase que comprende una cámara A y una cámara B, donde la cámara A contiene una solución de al menos un fármaco y la cámara B contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A, de manera que el envase tiene los medios para que la solución de la cámara A y la solución de la cámara B se puedan mezclar dentro del mismo envase multi-cámara por rotura total o parcial de la separación entre la cámara A y la cámara B.  
20

25 Las cámaras del envase multi-cámara de la presente invención, especialmente cuando el envase multi-cámara es un bolsa multi-cámara, pueden estar separadas entre sí por una soldadura, es decir por una zona separadora soldada, por una zona de separación formada por cualquier material plástico rompible o por una línea continua de cerrado en la que se inserta una válvula de rotura.  
30

Alternativamente el envase multi-cámara de la presente invención es un envase que comprende una cámara A que contiene una solución de al menos un fármaco, una cámara B que contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A y una cámara C que es una cámara vacía donde puede producirse opcionalmente la mezcla de la solución contenida en la cámara A con la solución contenida en la cámara B. Opcionalmente, el envase multi-cámara de la presente invención también comprende un envase que comprende una cámara A que contiene una solución de al menos un fármaco, una cámara B que contiene una solución de al menos un fármaco y una cámara C que contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de las soluciones de las cámaras A y B.

En otra realización preferida de la presente invención el envase multi-cámara es una bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile. Preferiblemente la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención es una bolsa de doble cámara de plástico bio-compatibile.

La cámara A y la cámara B de la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención pueden estar separadas entre sí por una soldadura, es decir por una zona separadora soldada, por una zona de separación formada por cualquier material de plástico rompible o por una línea continua de cerrado en la que se inserta una válvula de rotura. Preferiblemente la cámara A y la cámara B de la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención están separadas entre sí por una soldadura.

La soldadura que separa la cámara A y la cámara B de la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención está constituida preferiblemente por una única línea de soldadura que puede ser oblicua o preferiblemente vertical. Opcionalmente la soldadura que separa la cámara A y la cámara B de la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención puede estar constituida por más de una línea de soldadura,

preferiblemente por dos líneas de soldadura que pueden estar en forma de L o en forma de V.

5 Preferiblemente la cámara A y la cámara B de la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención están comunicadas cada una de ellas con el exterior por un puerto por donde pueden introducirse cada una de las soluciones contenidas en cada cámara A y B, y posteriormente extraer la solución resultado de la mezcla de las dos soluciones contenidas inicialmente en cada una de las cámaras A y B. Alternativamente la bolsa  
10 multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención puede incluir además un tercer puerto por donde extraer la solución resultado de la mezcla de las dos soluciones contenidas inicialmente en la cámara A y en la cámara B.

15 La figura 1 muestra una realización particular y preferida de una bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención:

(1) Cámara A.

(2) Cámara B.

(3) Línea de soldadura vertical.

20 (4), (5) Puertos al exterior.

Previamente a la administración parenteral al paciente, las soluciones contenidas en la cámara A y en la cámara B de la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención se mezclan por rotura total o  
25 parcial de la soldadura que separa inicialmente las dos cámaras A y B. Esta rotura se produce preferiblemente mediante una ligera presión manual sobre al menos una de las dos cámaras A o B. Más preferiblemente la rotura se produce doblando la bolsa de manera perpendicular a la separación entre las dos cámaras A y B y ejerciendo presión manual sobre las dos cámaras A y B.  
30 Opcionalmente también es posible dotar la pared exterior de la zona de separación de las dos cámaras A y B de una lengüeta de rotura, preferiblemente de dos lengüetas de rotura.

La cámara A y la cámara B de la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención pueden tener el mismo volumen o ser de volúmenes distintos, preferiblemente la cámara A y la cámara B tienen volúmenes distintos. Los volúmenes de cada cámara A y B pueden ser entre  
5 aproximadamente 5 ml hasta aproximadamente 200 ml, preferiblemente entre aproximadamente 10 ml hasta aproximadamente 100 ml, más preferiblemente entre aproximadamente 20 ml hasta aproximadamente 60 ml. Incluso más preferiblemente la cámara A tiene un volumen de aproximadamente 25 ml y la cámara B tiene un volumen de aproximadamente 50 ml.

10

La bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención está formada por un material polimérico que preferiblemente se presenta en forma de láminas multicapas. En una forma de realización preferente, la multicapas consisten en un film formado por dos o siete capas, si bien es posible una  
15 mono-lámina como material polimérico de las bolsas multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención. Los materiales poliméricos de la lámina multicapas deberán elegirse de manera que aseguren una soldadura, por un lado, eficaz en la separación de las soluciones contenidas en cada una de las dos cámaras A y B y, por otro lado, de fácil rotura para poder mezclar  
20 las dos soluciones en el momento conveniente.

20

Ejemplos no limitantes de los materiales poliméricos que pueden constituir la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención son poliolefinas, poliolefinas cíclicas, poliésteres y poliamidas, preferiblemente  
25 poliolefinas. Estos materiales poliméricos se puede utilizar solamente, o dos o más clases pueden ser mezclados y utilizados.

25

Las poliolefinas utilizadas comprenden preferiblemente homopolietileno, copolímero de polietileno-olefina, homopolímero de polipropileno, copolímero de polipropileno-olefina, etc.  
30

30

Los materiales poliméricos que constituyen la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile de la presente invención pueden, opcionalmente, contener un

material que tenga un efecto barrera a los gases (como por ejemplo oxígeno, dióxido de carbono o vapor de agua) evitando la difusión de estos gases tanto hacia el interior como hacia el exterior de la bolsa. Ejemplos no limitantes de materiales que tengan un efecto barrera a los gases son alcohol de polivinilo (PVA), copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH), acetato de polivinilo (PVAC), copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), cloruro de polivinilideno (PVDC), ácido poliglicólico, etilcelulosa, acetato de celulosa, nitrocelulosa, polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de media densidad (MDPE), nylon, poliestireno (PS), el policarbonato (PC), poliacrolonitril, etc.

10

Los materiales poliméricos que constituyen la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibles de la presente invención pueden, opcionalmente, contener un material que tenga un efecto de barrera a la luz, útil en el caso en que al menos un fármaco albergado sea fotosensible, como por ejemplo itraconazol.

15

Preferiblemente para evitar la difusión de gases y/o para proteger de la luz al fármaco o fármacos albergados, la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibles de la presente invención se introduce en un blíster.

20

Los blísters que cubren la bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibles de la presente invención son preferiblemente bolsas de plástico que comprenden una o varias capas, preferiblemente 2 ó 3 capas. Ejemplos no limitantes de plásticos que forman el blíster utilizado en la presente invención son poliéster, polipropileno y polietileno. Preferiblemente el blíster utilizado en la presente invención es un film de doble capa de poliéster/polietileno o un film de triple capa de poliéster/polipropileno/polietileno.

25

30

El grosor del plástico que constituye el blíster está directamente relacionado con la eficacia en cuanto a evitar la difusión de gases. El blíster utilizado en la presente invención tiene un grosor entre aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre aproximadamente 80  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 125  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente aproximadamente 112  $\mu\text{m}$ .

Opcionalmente el blíster utilizado en la presente invención puede ser un blíster metalizado para proteger al fármaco o fármacos albergados de la acción de la luz.

5 En una realización preferida de la presente invención, la solución de la cámara A contiene una solución, preferiblemente acuosa, de al menos un fármaco poco soluble en agua, preferiblemente un antifúngico donde el antifúngico es un derivado de azol, más preferiblemente itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, clotrimazol, ketoconazol, econazol, saperconazol, 10 ravuconazol, isavuconazol, miconazol o tioconazol, incluso más preferiblemente itraconazol.

En una realización preferida de la presente invención, la solución, preferiblemente acuosa, de la cámara A comprende un único fármaco, 15 preferiblemente itraconazol.

En otra realización preferida de la presente invención la solución de la cámara A es una solución acuosa del derivado de azol, preferiblemente itraconazol, de concentración entre aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 30 20 mg/ml, preferiblemente entre aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 20 mg/ml. Más preferiblemente la solución de la cámara A es una solución acuosa de itraconazol de concentración de aproximadamente 10 mg/ml.

25 La solución acuosa del derivado de azol, preferiblemente itraconazol, de la presente invención tiene un volumen entre aproximadamente 5 ml hasta aproximadamente 100 ml, preferiblemente entre aproximadamente 10 ml hasta aproximadamente 50 ml, más preferiblemente entre aproximadamente 20 ml hasta aproximadamente 25 ml, incluso más preferiblemente aproximadamente 30 25 ml.

En otra realización preferida de la presente invención la solución de la cámara A comprende al menos un complejo de inclusión del derivado de azol –

ciclodextrina, preferiblemente itraconazol – ciclodextrina. Ejemplos no limitantes de ciclodextrinas de la presente invención son  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -ciclodextrinas opcionalmente sustituidas por grupos hidroxietil, hidroxipropil, dihidroxipropil, metil-hidroxietil, metil-hidroxipropil, etil-hidroxietil, etil-hidroxipropil, glucosil, maltosil, maltotriosil o sulfoalquiléter, como por ejemplo sulfobutiléter. Preferiblemente la ciclodextrina utilizada en la presente invención es la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

La relación en peso de ciclodextrina respecto a peso de derivado de azol, preferiblemente itraconazol, en la solución de la cámara A de la presente invención es entre aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente entre aproximadamente 20:1 hasta 50:1, más preferiblemente de aproximadamente 40:1. En una realización preferida la solución de derivado de azol, preferiblemente itraconazol, tiene una relación en peso de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina respecto a peso de derivado de azol, preferiblemente itraconazol, de aproximadamente 40:1.

En otra realización preferida de la presente invención la solución de la cámara A además comprende un agente solubilizante polimérico o una mezcla de ellos. Ejemplos no limitantes de agentes solubilizantes poliméricos de la presente invención son copolímeros de polietileno-propilenglicol, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (poloxamer 188, poloxamer 407, poloxamer 124 o poloxamer 184) o copolímeros de hidroxipolioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno. Preferiblemente el agente solubilizante polimérico utilizado en la presente invención es un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno y más preferiblemente es el poloxamer 188.

Opcionalmente la solución de la cámara A de la presente invención puede contener simultáneamente un complejo de inclusión del derivado de azol – ciclodextrina, preferiblemente itraconazol – ciclodextrina, y además un agente solubilizante polimérico o una mezcla de ellos.

En otra realización preferida de la presente invención la solución de la cámara A además comprende uno o más co-solventes, y preferiblemente los co-solventes están seleccionados del grupo de etanol, propilenglicol, aceites o glicerina, más preferiblemente propilenglicol.

5

En otra realización preferida de la presente invención la solución de la cámara A además comprende uno o más ácidos farmacéuticamente aceptables, de manera que el fármaco poco soluble en agua, preferiblemente un antifúngico donde el antifúngico es un derivado de azol, más preferiblemente itraconazol, está en forma de sal. Ácidos farmacéuticamente aceptables comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido 2-hidroxipropanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido etanodioico, ácido propanodioico, ácido butanodioico, ácido (Z)-buteno-dioico, ácido (E)-butenodioico, ácido 2-hidroxibutanodioico, ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotri-carboxílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido 2-hidroxi benzoico, ácido 4-amino-2-hidroxi benzoico y análogos, preferiblemente ácido clorhídrico.

10  
15  
20

En una realización preferida de la presente invención, la solución de la cámara A es una solución acuosa que comprende un complejo de inclusión de itraconazol - hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, propilenglicol y ácido clorhídrico, de manera que el itraconazol está preferiblemente en forma de sal, preferiblemente en forma de trihidrocloruro.

25

La solución de la cámara B de la presente invención comprende una solución de reconstitución de la solución de la cámara A. Una solución de reconstitución de la solución de la cámara A es aquella solución que tiene los componentes necesarios que hace que una vez combinado el contenido de las cámaras A y B, la solución resultante se puede utilizar directamente para el propósito deseado, como por ejemplo ser infundida intravenosamente.

30

Ejemplos no-limitantes de solución de reconstitución contenida en la cámara B son una solución de NaCl, una solución de glucosa, una solución de dextrosa o una mezclas de ellas, preferiblemente una solución de NaCl aproximadamente al 0,9% (en peso/volumen).

5

La solución de la cámara B de la presente invención tiene un volúmen entre aproximadamente 10 ml hasta aproximadamente 200 ml, preferiblemente entre aproximadamente 25 ml hasta aproximadamente 100 ml, más preferiblemente entre aproximadamente 40 ml hasta aproximadamente 50 ml. Incluso más

10 preferiblemente la solución de la cámara B de la presente invención tiene un volumen de aproximadamente 50 ml.

15

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una bolsa de doble cámara de plástico bio-compatible que comprende una cámara A y una cámara B, caracterizado porque la cámara A contiene entre aproximadamente 20 ml hasta aproximadamente 25 ml de una solución acuosa de itraconazol de una concentración aproximadamente 10 mg/ml y, preferiblemente además hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, propilenglicol y ácido clorhídrico, y la cámara B contiene entre aproximadamente 40 ml hasta

20 aproximadamente 50 ml de una solución de NaCl aproximadamente al 0,9 % (en peso/volumen).

25

En una realización preferida de la presente invención la cámara A contiene aproximadamente 25 ml de una solución acuosa de itraconazol de concentración aproximadamente 10 mg/ml y, preferiblemente además hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, propilenglicol y ácido clorhídrico, y la cámara B contiene aproximadamente 50 ml de una solución de NaCl aproximadamente al 0,9% (en peso/volumen).

30

En otra realización preferida el kit de la presente invención además comprende un blíster, preferiblemente metalizado, que cubre el envase multi-cámara y, opcionalmente, una vía de extensión formada por un tubo de plástico con una válvula de cierre de dos vías y un filtro en línea.

El kit de la presente invención puede usarse como medicamento.

Preferiblemente el kit farmacéutico de la presente invención que comprende un antifúngico, donde el antifúngico es un derivado de azol, preferiblemente itraconazol, puede usarse en el tratamiento de la histoplasmosi, de la aspergilosis, de la candidiasis y de la criptococosis.

El proceso para preparar kit de la presente invención comprende por ejemplo las siguientes etapas:

- 10 1) Preparación de la solución del fármaco.
- 2) Preparación de la solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución del fármaco.
- 3) Filtración de la solución del fármaco y dosificación semi-automática en la cámara A del envase multi-cámara de la presente invención.
- 15 4) Filtración de la solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución del fármaco y dosificación semi-automática en la cámara B del envase multi-cámara de la presente invención.
- 5) Esterilización del kit obtenido en la etapa 4).
- 6) Opcionalmente, introducción del kit obtenido en la etapa 5) en un blíster.

20

La etapa 1 y el paso de filtración de la etapa 3 se llevan a cabo preferiblemente en presencia de una atmósfera inerte, por ejemplo, de nitrógeno o argón, preferiblemente de nitrógeno.

25

Las etapas 2, 4 y el paso de dosificación de la etapa 3 se llevan a cabo preferiblemente sin la presencia de atmósfera inerte.

30

La etapa 5 de esterilización del kit obtenido después de dosificar las correspondientes soluciones en las cámaras A y B se realiza preferiblemente por esterilización en vapor por calentamiento en un autoclave, de manera que se consiga un  $F_0 \geq 15$ . De acuerdo con la farmacopea europea, el parámetro  $F_0$  se refiere a la letalidad equivalente en minutos a una temperatura de 121°C. Preferiblemente el kit obtenido después de dosificar las correspondientes

soluciones en las cámara A y B se esteriliza en un autoclave a una temperatura de 121°C durante 15 minutos, aunque alternativamente también pueden utilizarse otras condiciones de temperatura y tiempo como, por ejemplo, 116°C durante 50 minutos.

5

Opcionalmente y, preferiblemente cuando al menos un fármaco es fotosensible, como es el caso del itraconazol, se mantiene la solución que contiene dicho fármaco protegida de la luz durante todo el proceso indicado arriba.

10

Opcionalmente se cubre el kit obtenido después de la etapa de esterilización con un blíster que, preferiblemente cuando al menos un fármaco es fotosensible, como es el caso del itraconazol, es un blíster metalizado (etapa 6).

15

El kit de la presente invención que comprende itraconazol presenta diversas ventajas respecto al kit SPORANOX.

20

Por un lado el kit que comprende itraconazol de la presente invención no requiere de ninguna etapa de manipulación manual de la solución de itraconazol que es muy viscosa a la concentración preferida de la presente invención de aproximadamente 10 mg/ml. El kit SPORANOX conlleva dos etapas de manipulación manual del concentrado de itraconazol para la preparación de la solución que debe administrarse parenteralmente al paciente: extracción del vial del concentrado de itraconazol y su posterior introducción a la bolsa de perfusión. Con el kit de la presente invención se eliminan estas dos etapas, de manera que la solución que debe administrarse al paciente se obtiene de una manera más rápida y eficiente y, a la vez, se elimina el riesgo de contaminación y de pérdida de sustancia activa asegurando así una dosis constante al paciente.

25

30

Los inventores de la presente invención han determinado que la extracción manual mediante una jeringa del concentrado contenido en el vial del kit

SPORANOX implica una pérdida de aproximadamente el 3% del concentrado inicial. Además debe tenerse en cuenta que las pérdidas que se producen pueden variar, pudiendo ser incluso mayores, dependiendo de la pericia con la que se realiza esta operación. Por tanto con el kit SPORANOX no se asegura una dosis constante al paciente.

Al no producirse prácticamente pérdidas de material, salvo las inevitables pérdidas que se producen en toda la línea de perfusión, el kit que comprende itraconazol de la presente invención permite ajustar mejor la cantidad de itraconazol que debe administrarse al paciente; esto es 200 mg, sin necesidad de malgastar el 20 % de itraconazol que se malbarata con el kit SPORANOX. Esto puede implicar un ahorro de hasta 800 mg de itraconazol durante el tratamiento de 14 días con itraconazol.

Además y, sorprendentemente, el kit que comprende itraconazol de la presente invención muestra como mínimo la misma estabilidad que el vial de vidrio siliconizado de tipo I que contiene el concentrado de itraconazol en el kit SPORANOX. Los inventores de la presente invención han encontrado que la estabilidad de una solución de itraconazol de la misma composición cualitativa y cuantitativa que el concentrado de itraconazol del kit SPORANOX contenida en la cámara A de la bolsa multi-cámara, preferiblemente de doble cámara, de plástico bio-compatibile de la presente invención es como mínimo igual a la del concentrado de itraconazol contenida en el vial de vidrio siliconizado de tipo I del kit SPORANOX aunque el llenado semi-automático de la solución de itraconazol en la cámara A de la bolsa multi-cámara, preferiblemente de doble cámara, de plástico bio-compatibile de la presente invención se realice sin la presencia de una atmósfera inerte. Por tanto, y utilizando un proceso más económico, que no requiere el uso de nitrógeno o argón, se consigue una solución de itraconazol de como mínimo la misma estabilidad que el concentrado de itraconazol del kit SPORANOX.

Además, de acuerdo con las directrices de la Agencia Europea del medicamento respecto a la estabilidad de nuevas sustancias y productos (ver

CPMP/ICH/2736/99, de agosto de 2003), las pruebas de estabilidad a las que se somete un producto farmacéutico depende del envase. Por ejemplo, para envases impermeables, como es el caso del vidrio, la sensibilidad de la solución a la humedad exterior o una potencial pérdida de disolvente no son  
5 relevantes, por lo que las pruebas de estabilidad se pueden llevar a cabo en cualquier condición controlada de humedad o en humedad ambiente. En contraste, para el caso de soluciones acuosas envasadas en envases semi-permeables, como bolsas de una bolsa de poliolefinas, se tiene que evaluar la potencial pérdida de disolventes así como la estabilidad física, química,  
10 biológica y microbiológica. Además estas pruebas se deben de llevar a cabo en unas condiciones muy determinadas. En otras palabras, lo que indican las directrices de la Agencia Europea del Medicamento, es que la estabilidad de la solución de itraconazol contenida en la cámara A de la bolsa multi-cámara, preferiblemente de doble cámara, de plástico bio-compatible de la presente  
15 invención, fuera inferior a la estabilidad de la misma solución de itraconazol contenida en un vial de vidrio teniendo en cuenta que la inercia química no resulta siempre satisfactoria cuando se pone en contacto medicamentos líquidos con envases de semi-permeable como el plástico (ver Tratado de Farmacia Galénica, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993, Capítulo IV Estabilidad  
20 del medicamento pág. 57 a 76).

Además, los inventores de la presente invención han encontrado que, sorprendentemente, no se produce ninguna alteración en la bolsa multi-cámara, preferiblemente de doble cámara, de plástico bio-compatible que  
25 comprende una solución de itraconazol en la cámara A, incluso después de la etapa de esterilización por autoclavado a elevadas temperaturas, como por ejemplo a 131°C. Sorprendentemente, tanto las soluciones como el envase son estables después de ese tratamiento. Por ejemplo, no se ha observado ningún endurecimiento de la línea de soldadura que separa las cámaras A y B  
30 que conllevaría una mayor dificultad o incluso la imposibilidad de romper dicha línea de soldadura para proceder a la mezcla de las soluciones contenidas en cada una de las cámaras A y B.

Los autores de la presente invención han observado que durante la adición del concentrado de itraconazol del kit SPORANOX a la bolsa de perfusión que contiene la solución de cloruro de sodio al 0,9% (en peso/volumen) se produce una turbulencia que no desaparece hasta que se agita ligeramente la bolsa de perfusión durante un mínimo de dos minutos. Esta precipitación momentánea de itraconazol en el kit SPORANOX se produce ya que al poner en contacto las dos soluciones se rompe el equilibrio entre itraconazol y la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina establecido en el concentrado. De este modo, el nuevo sistema necesita de determinado tiempo para que se vuelva a restablecer un nuevo equilibrio entre el itraconazol y la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y obtener así de nuevo una solución visualmente transparente.

Los autores de la presente invención han observado que, sorprendentemente, cuando se produce la mezcla de la solución de itraconazol de la cámara A con la solución de reconstitución de NaCl aproximadamente al 0,9% (en peso/volumen) de la cámara B del kit de la presente invención sólo se observa una ligera turbulencia que desaparece a los pocos segundos sin la necesidad de agitar manualmente la bolsa. En principio el experto en la materia hubiera esperado que en el kit de la presente invención la precipitación de itraconazol fuera más abundante, ya que la puesta en contacto de las dos soluciones es más súbita y menos secuencial que en el kit SPORANOX, donde el concentrado se inyecta con una jeringa a la bolsa de perfusión mediante la punción del puerto y, por tanto, dando más tiempo al sistema para que se reestablezca el equilibrio entre el itraconazol y la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y se produzca la resolución. Por tanto el kit que comprende itraconazol de la presente invención minimiza el riesgo de precipitación del itraconazol en la solución reconstituida que debe administrarse al paciente.

Al reducirse el riesgo de precipitación del itraconazol, el riesgo de obturación del filtro en línea que se puede adicionar opcionalmente en el kit también se minimiza.

El término “kit” tal y como se utiliza en la presente invención se refiere a un conjunto de productos y utensilios suficientes para conseguir un determinado fin, que se pueden comercializar como una unidad. El kit de la presente invención comprende el envase multi-cámara que contiene al menos una cámara A que contiene al menos una solución de un fármaco y al menos una cámara B que contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A, así como dicho envase multi-cámara, opcionalmente cubierto por un blíster, preferiblemente metalizado, conjuntamente con otros utensilios necesarios en la administración parenteral de fármacos. En una realización preferida de la presente invención el kit consiste en un envase multi-cámara que comprende al menos una cámara A que contiene al menos una solución de un fármaco y comprende al menos una cámara B que contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A.

Aunque el término “fármaco” en la presente invención engloba tanto el fármaco en forma de base libre como en forma de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, el término de “fármaco poco soluble en agua” tal y como se utiliza en la presente invención se refiere a que el fármaco en forma de base libre requiere preferiblemente para su solución en agua más de 1000 partes de agua por cada 1 parte de fármaco, más preferiblemente más de 10000 partes de agua por cada 1 parte de fármaco.

El término “concentrado” se utiliza en la presente invención para referirse a la solución de itraconazol de concentración alrededor de 10 mg/ml del kit SPORANOX.

El término “plástico bio-compatibles” se utiliza en la presente invención para referirse a cualquier plástico que en contacto con las soluciones de la presente invención no libere ningún tipo de residuo o que en caso que sí libere algún tipo de residuo, éstos sean no tóxicos y, por tanto, compatibles con una administración parenteral.

El término “agente solubilizante polimérico” se utiliza en la presente invención para referirse a cualquier polímero que contribuye a solubilizar un fármaco en agua.

- 5 El término “en presencia de atmósfera inerte” tal y como se utiliza en la presente invención se refiere a mantener las soluciones de fármaco y/o de reconstitución farmacéuticamente aceptables de la solución del fármaco bajo una atmósfera constituida básicamente por un gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón y/o borbotear las soluciones de fármaco y/o de  
10 reconstitución farmacéuticamente aceptables de la solución del fármaco con un gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

- 15 La FIG. 1 muestra una realización de una bolsa multi-cámara de plástico bio-compatible.

### EJEMPLOS

- La presente invención se ilustra adicionalmente con los siguientes  
20 ejemplos que no limitan de ningún modo el alcance de la invención.

#### EJEMPLO 1:

Se preparará una solución de itraconazol con la fórmula indicada a continuación:

ITRACONAZOL	10 mg
HIDOXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA	400,00 mg
PROPILENGLICOL	25,95 mg
HCl 37% en peso	12,12 mg
NaOH	c.s.p. pH 4,00-5,00
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 1 ml

25

Se agitó hasta solución total la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina con agua para inyectables. A la solución resultante se añadió el propilenglicol, el ácido

- 5 clorhidrídrico y el itraconazol. Se mantuvo la agitación hasta obtener una solución. El pH se la solución se ajustó hasta pH 4,5 mediante la adición de NaOH y finalmente se enrasó hasta volumen deseado con agua para inyectables. Se obtuvo de este modo una solución transparente incolora (o ligeramente amarilla) y libre de partículas.

Preparación de una solución de NaCl al 0.9% (en peso/volumen)

Se preparó una solución de NaCl con la fórmula indicada a continuación:

NaCl	9 mg
HCl o NaOH 0.5 N	c.s.p. pH 4,5-6,5
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 1 ml

- 10 Se agitaron hasta solución total el NaCl con agua para inyectables. El pH se ajustó hasta 5,1. Finalmente se enrasó hasta volumen deseado con agua para inyectables.

Llenado de la bolsa de doble cámara (cámara A y cámara B) de poliolefina

- 15 Las dos soluciones preparadas en los apartados anteriores se filtraron separadamente mediante bomba de vacío con filtros 0,22 µm.

- 20 En la máquina semi-automática de dosificación de bolsas se dosificaron, en primer lugar 25 ml de la solución de itraconazol de 10 mg/ml en la cámara A de 25 ml de volumen y se cerró la cámara A con la ayuda del puerto y, a continuación 50 ml de la solución de NaCl 0,9% (en peso/volumen) en la cámara B de 50 ml de volumen, con el posterior cerrado.

- 25 La bolsa de doble cámara se esterilizó posteriormente en el autoclave sometiéndose a 121°C durante 15 min, consiguiéndose un producto estéril de uso inyectable.

- 30 La bolsa de doble cámara se recubrió con un blíster metalizado de poliéster/polietileno de 112 µm de grosor.

EJEMPLO 2:

Tal y como se describe en el ejemplo 1 se prepararon bolsas de doble cámara (cámara A y cámara B) de poliolelefina:

- 5 - dosificando 20 ml de la solución de itraconazol de 10 mg/ml en la cámara A y 40 ml de solución de NaCl al 0,9% (en peso/volumen) en la cámara B.
- dosificando 21 ml de la solución de itraconazol de 10 mg/ml en la cámara A y 42 ml de solución de NaCl al 0,9% (en peso/volumen) en la cámara B.
- dosificando 22 ml de la solución de itraconazol de 10 mg/ml en la cámara A y 44 ml de solución de NaCl al 0,9% (en peso/volumen) en la cámara B.
- 10 - dosificando 23 ml de la solución de itraconazol de 10 mg/ml en la cámara A y 46 ml de solución de NaCl al 0,9% (en peso/volumen) en la cámara B.
- dosificando 24 ml de la solución de itraconazol de 10 mg/ml en la cámara A y 48 ml de solución de NaCl al 0,9% en la cámara B.

15 EJEMPLO 3:

Se preparará una solución de itraconazol con la fórmula indicada a continuación:

ITRACONAZOL	10 mg
HIDOXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA	400,00 mg
PROPILENGLICOL	25,95 mg
HCl 37% en peso	12,12 mg
NaOH	c.s.p. pH 4,00-5,00
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 1 ml

20 Sobre agua para inyectables, se incorporó el ácido clorhídrico y el propilenglicol.

25 A parte se realizó una dispersión sólida de la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y el itraconazol mediante la técnica de dilución sucesiva. Una vez asegurada la homogeneidad de la dispersión sólida obtenida, se adicionó sobre la solución de ácido clorhídrico y propilenglicol y se mantuvo la agitación hasta solución total. El pH de la solución se ajustó con una solución de hidróxido de sodio hasta pH 4,5 aproximadamente y, finalmente se enrasó la solución hasta

volumen deseado con agua para inyectables. Se obtuvo de este modo una solución transparente incolora (o ligeramente amarilla) y libre de partículas.

**EJEMPLO 4:**

- 5 Se preparó una solución de itraconazol con la fórmula indicada a continuación:

ITRACONAZOL	10,00 mg
HIDOXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA	200,00 mg
PROPILENGLICOL	25,95 mg
HCl 37% en peso	12,12 mg
NaOH	c.s.p. pH 4,00-5,00
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 1 ml

- 10 Se agitaron en agua para inyectables el itraconazol, la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, el propilenglicol y el ácido clorhídrico. Una vez obtenida una solución homogénea del principio activo, se ajustó el pH a aproximadamente 4,5 con una solución de hidróxido sódico y finalmente se enrasó la solución hasta volumen deseado con agua para inyectables.. Se obtuvo de este modo una solución transparente incolora (o ligeramente amarilla) y libre de partículas.

15

**EJEMPLO 5:**

Tal y como se describe en el ejemplo 4 se preparó una solución de itraconazol con la fórmula indicada a continuación:

ITRACONAZOL	10,00 mg
HIDOXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA	300,00 mg
PROPILENGLICOL	25,95 mg
HCl 37% en peso	12,12 mg
NaOH	c.s.p. pH 4,00-5,00
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 1 ml

20

**EJEMPLO 6:**

Se preparará una solución de itraconazol con la fórmula indicada a continuación:

ITRACONAZOL	10,00 mg
POLOXAMER 188	60,00 mg
PROPILENGLICOL	25,95 mg
HCl 37% en peso	12,12 mg
NaOH	c.s.p. pH 4,00-5,00
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 1 ml

- 5 Se agitaron en agua para inyectables el itraconazol, el poloxamer, el propilenglicol y el ácido clorhídrico. Una vez obtenida una solución homogénea del principio activo, se ajustó el pH a aproximadamente 4,5 con una solución de hidróxido sódico y finalmente se enrasó hasta volumen deseado con agua para inyectables. Se obtuvo de este modo una solución transparente incolora (o ligeramente amarilla) y libre de partículas.
- 10

**EJEMPLO 7:**

Tal y como se describe en el ejemplo 3 se preparará una solución de itraconazol con la fórmula indicada a continuación:

ITRACONAZOL	8 mg
HIDOXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA	400,00 mg
PROPILENGLICOL	25,95 mg
HCl 37% en peso	12,12 mg
NaOH	c.s.p. pH 4,00-5,00
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 1 ml

15

**EJEMPLO 8:**

Tal y como se describe en el ejemplo 3 se preparará una solución de itraconazol con la fórmula indicada a continuación:

20

ITRACONAZOL	12 mg
HIDOXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA	400,00 mg
PROPILENGLICOL	25,95 mg
HCl 37% en peso	12,12 mg
NaOH	c.s.p. pH 4,00-5,00
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 1 ml

### EJEMPLO 9

5 Tal y como se describe en los ejemplos 1 y 2 se emplearon las soluciones preparadas en los ejemplos 3-8 para rellenar una de las cámaras de las bolsas de doble cámara (cámara A y cámara B) de poliolefina de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Kit que comprende un envase multi-cámara caracterizado porque el envase multi-cámara comprende al menos una cámara A y al menos una cámara B, donde la cámara A contiene una solución de al menos un fármaco y la cámara B contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A.
2. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el envase multi-cámara es un envase que comprende una cámara A y una cámara B, donde la cámara A contiene una solución de al menos un fármaco y la cámara B contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable de la solución de la cámara A, de manera que el envase tiene los medios para que la solución de la cámara A y la solución de la cámara B se puedan mezclar dentro del mismo envase multi-cámara por rotura total o parcial de la separación entre la cámara A y la cámara B.
3. Kit de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el envase multi-cámara es una bolsa multi-cámara de plástico bio-compatibile, preferiblemente una bolsa de doble cámara de plástico bio-compatibile.
4. Kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la cámara A contiene una solución, preferiblemente acuosa, de al menos un fármaco poco soluble en agua.
5. Kit de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el fármaco poco soluble en agua es un antifúngico, donde el antifúngico es un derivado de azol, preferiblemente itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, clotrimazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol, saperconazol, ravuconazol, isavuconazol, miconazol o tioconazol, más preferiblemente itraconazol.
6. Kit de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la solución de la cámara A es una solución acuosa del derivado de azol, preferiblemente

itraconazol, de concentración entre aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 30 mg/ml, preferiblemente entre aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 20 mg/ml, más preferiblemente de concentración aproximadamente 10 mg/ml.

5

7. Kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque la solución de la cámara A comprende al menos un complejo de inclusión del derivado de azol – ciclodextrina, preferiblemente itraconazol – ciclodextrina.

10

8. Kit de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la ciclodextrina se selecciona del grupo de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrinas opcionalmente sustituidas por grupos hidroxietil, hidroxipropil, dihidroxipropil, metil-hidroxietil, metil-hidroxipropil, etil-hidroxietil, etil-hiproxipropil, glucosil, maltosil, maltotriosil o sulfoalquiléter, preferiblemente la ciclodextrina es la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

15

9. Kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 caracterizado porque la solución de la cámara A además comprende un agente solubilizante polimérico o una mezcla de ellos, preferiblemente un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, más preferiblemente poloxamer 188.

20

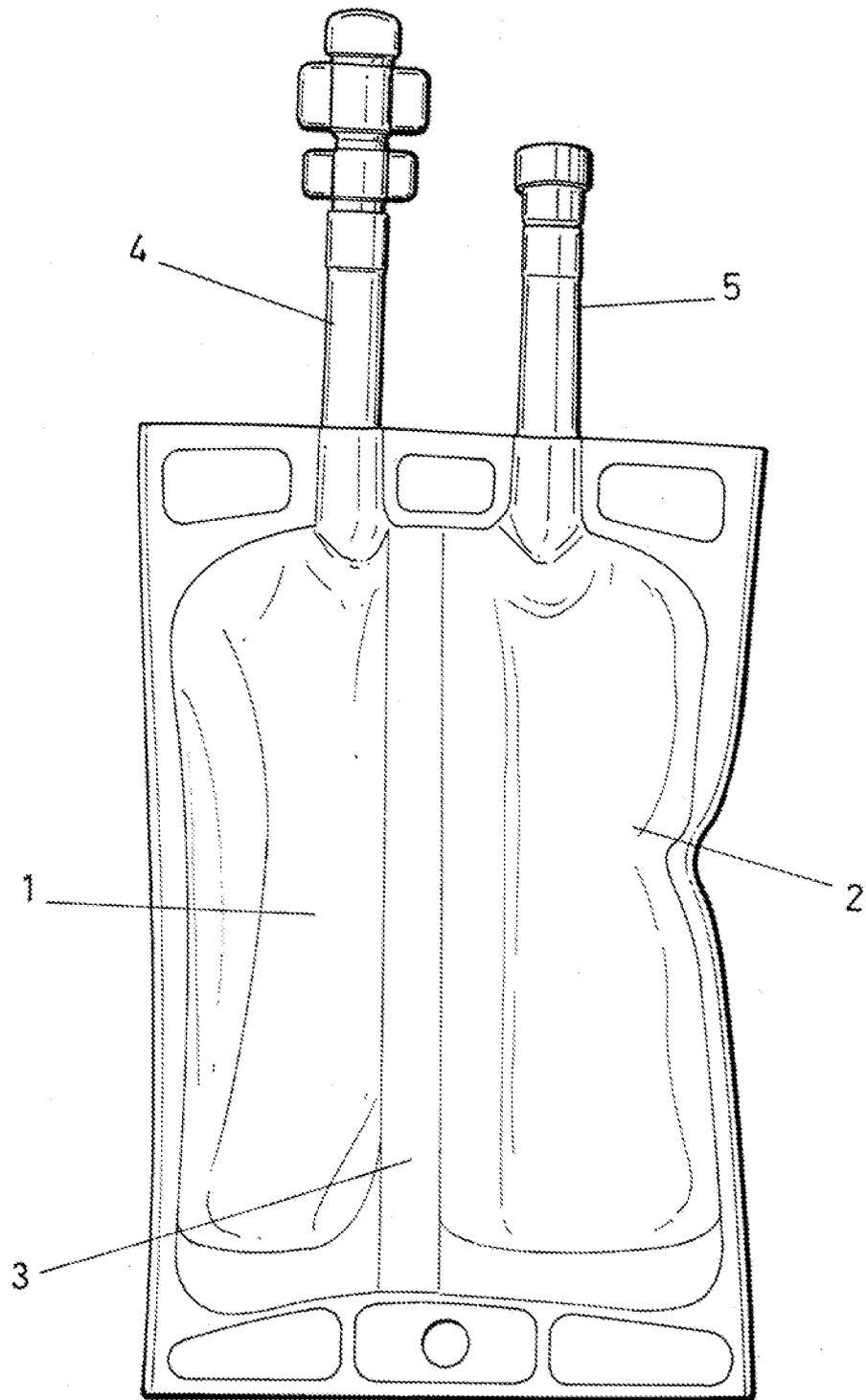
10. Kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizado porque la solución de la cámara A además comprende uno o más co-solventes preferiblemente seleccionados del grupo de etanol, propilenglicol, aceites y glicerina, más preferiblemente propilenglicol.

25

11. Kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10 caracterizado porque la solución de la cámara A además comprende un ácido farmacéuticamente aceptable, preferiblemente ácido clorhídrico.

30

12. Kit que comprende una bolsa de doble cámara de plástico bio-compatibile que comprende una cámara A y una cámara B, caracterizado porque la cámara A contiene entre aproximadamente 20 ml hasta aproximadamente 25 ml de una solución acuosa de itraconazol de una concentración aproximadamente 10 mg/ml y, preferiblemente además hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, propilenglicol y ácido clorhídrico, y la cámara B contiene entre aproximadamente 40 ml hasta aproximadamente 50 ml de una solución de NaCl aproximadamente al 0,9% (en peso/volumen).
- 5
- 10 13. Kit de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la cámara A contiene aproximadamente 25 ml de la solución acuosa de itraconazol y la cámara B contiene aproximadamente 50 ml de la solución de NaCl aproximadamente al 0,9% (en peso/volumen).
- 15 14. Kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un blíster, preferiblemente metalizado, que cubre el envase multi-cámara y, opcionalmente, una vía de extensión formada por un tubo de plástico con una válvula de cierre de dos vías y un filtro en línea.
- 20 15. Uso del kit descrito en cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de un medicamento.



**FIG.1**



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130683

②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.04.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61M5/14** (2006.01)  
**A61J1/05** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2313753 T3 (OTSUKA PHARMA CO LTD ET AL.) 01/03/2009, página 3, línea 51 - página 4, línea 10; página 7, líneas 43 - 61.	1-4,10-11,14-15
X	ES 2279055 T3 (FRESENIUS KABI AB) 16/08/2007, página 3, línea 67 – página 5, línea 9.	1-4,10-11,14-15
A	EP 0345774 A1 (SHINSOZAI SOGO KENKYUSHO KK) 13/12/1989, párrafos [6 - 10], [12 - 35].	1-15
A	EP 2123287 A1 (OTSUKA PHARMA CO LTD ) 25/11/2009, párrafos [26 - 53].	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
30.10.2012

Examinador  
M. García González

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61M, A61J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TWT, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.10.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 5-8,12-13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-4,10-11,14-15	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 5-8,12-13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-4,10-11,14-15	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2313753 T3 (OTSUKA PHARMA CO LTD et al.)	01.03.2009
D02	ES 2279055 T3 (FRESENIUS KABI AB)	16.08.2007

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es un envase con al menos dos cámaras en el que una de las cámaras contiene una solución de un fármaco y otra de las cámaras contiene una solución de reconstitución farmacéuticamente aceptable. También es objeto de la invención el uso de este envase multicámara para la preparación de un medicamento.

El documento D01 se refiere a una bolsa de plástico multicámara en la que una de las cámaras contiene un fármaco en disolución o una preparación sólida del mismo y otra de las cámaras contiene una solución en la que se disuelve la preparación farmacéutica; además, estas cámaras pueden contener también otros solventes o ácidos como hidróxido sódico o ácido clorhídrico. Los diferentes compartimentos de la bolsa están separados entre sí mediante una pared separadora, y pueden ponerse en comunicación comprimiendo dichos compartimentos para romper la separación entre ellos. La bolsa multicámara divulgada en este documento D01 está a su vez contenida en un embalaje de plástico impermeable a los gases, y se emplea para la administración de fármacos por perfusión (ver página 3, línea 51 - página 4, línea 10; página 7, líneas 43-61)

El documento D02 divulga un recipiente polimérico flexible para administración de fármacos por vía parenteral que tiene en su interior varias cámaras en las que se almacenan separadamente el fármaco en forma de polvo liofilizado y el diluyente, y justo antes de su administración, se combinan por la rotura a mano desde el exterior del recipiente de las divisiones entre cámaras (ver página 3, línea 67 - página 5, línea 9)

En consecuencia, las reivindicaciones 1-4, 9-11 y 14-15 de la solicitud carecen de novedad a la luz de lo divulgado en los documentos D01 ó D02 considerados por separado. (Art. 6.1 LP)

Ninguno de los documentos citados en el IET ni ninguna combinación relevante de los mismos divulga una bolsa multicámara de plástico que contenga un fármaco antifúngico, en especial un derivado de azol, tal y como se recoge en las reivindicaciones 5-8 y 12-13 de la solicitud, con el objeto técnico de proporcionar un medio para la administración por perfusión de éstos fármacos que presentan una baja solubilidad en agua, de forma que se mejore la administración reduciendo la precipitación, el riesgo de contaminación y asegurando una dosis constante al paciente al disminuir las pérdidas de principio activo.

En consecuencia, la invención tal y como se recoge en las reivindicaciones 5-8 y 12-13 de la solicitud es nueva e implica actividad inventiva. (Art. 6.1 y 8.1 LP)