

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 497**

51 Int. Cl.:

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2008 E 08829253 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2184066**

54 Título: **Preparación de una inyección, de una solución para inyección y de un kit de inyección**

30 Prioridad:

04.09.2007 JP 2007228516

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.01.2014

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
4-16, Kyobashi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIZAWA, TERUHISA;
MIYOSHI, AKIKO y
OTA, MASATO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 439 497 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

Preparación de una inyección, de una solución para inyección y de un kit de inyección

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un inyectable fácilmente soluble con una solubilidad mejorada de un antibiótico antineoplásico de antraciclina, así como a una solución para inyección y una preparación de kit de inyección usando el mismo.

10

Antecedentes de la invención

Un antibiótico antineoplásico de antraciclina es un potente antibiótico contra el cáncer y se usa ampliamente para el tratamiento de los linfomas malignos, la leucemia, el cáncer de mama y similares. En muchos casos, generalmente, el antibiótico se administra al paciente en forma de inyectable (solución para inyección).

15

Aunque el inyectable del antibiótico antineoplásico de antraciclina se puede disolver en agua destilada para inyección, el agua destilada para inyección puede tener un mayor poder de irritación de la vejiga que una solución salina fisiológica. Por esta razón, para reducir el dolor que el paciente sufre en el momento de la inyección, con frecuencia, tal inyectable se disuelve en una solución salina fisiológica y se usa en un estado en el que cada inyectable se vuelve isotónico con la sangre o el fluido corporal. Sin embargo, se sabe que el inyectable del antibiótico antineoplásico de antraciclina a menudo se forma como una agrupación, porque las nubes de electrones π del mismo se solapan entre sí debido a una sustancia tal como una solución salina fisiológica que lleva una carga eléctrica. Por lo tanto, se necesita más tiempo para disolver tal inyectable (véase el Documento 1: "Q&A of injection drug incompatibility", Jiho Inc., 2006, pág. 61-62).

20

25

Por esta razón, se han intentado crear métodos para mejorar la solubilidad de un antibiótico antineoplásico de antraciclina en una solución salina fisiológica. Se ha divulgado, por ejemplo, la adición de un disolvente orgánico tal como etanol en el momento de la elaboración de una preparación farmacéutica (véase el Documento 2: publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N° Hei 7-76515). Sin embargo, tal método todavía no se ha puesto en práctica debido a un problema de tramitación. Entretanto, se ha divulgado el uso de *p*-hidroxibenzoato metílico o similares (parabenos) como agente de cosolubilización con glucósido de antraciclina (véase el Documento 3: publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N° Sho 61-246129).

30

35

Cuando se usa en forma de solución para inyección, un fármaco necesita disolverse en un disolvente predeterminado. Sin embargo, los fármacos se diferencian entre sí en las propiedades físico-químicas; por consiguiente, dependiendo del tipo de disolvente, en muchos casos, un fármaco no se puede disolver por completo. Por esta razón, se han hecho varios intentos por disolver fármacos individuales mediante el uso de un coadyuvante de solubilización, de manera que los fármacos se puedan disolver rápidamente en sus disolventes dados.

40

45

No obstante, incluso cuando un fármaco se disuelve satisfactoriamente, se sabe que la adición de un coadyuvante de solubilización causa, a su vez, lo que se denomina la contraindicación de que la estabilidad del fármaco se puede deteriorar, o el inyectable se puede colorear o descomponer. Por lo tanto, no es fácil encontrar un coadyuvante de solubilización específico que sea compatible con cada fármaco.

45

50

Por esta razón, para mejorar la solubilidad de diversos inyectables, se ha estudiado el uso de un coadyuvante de solubilización. Por ejemplo, se usa un ácido carboxílico aromático como coadyuvante de solubilización para la amitamicina, que es un antibiótico antibacteriano (véase el Documento 4: publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N° Hei 9-124503). Por otra parte, se usa una base tal como hidróxido de sodio como coadyuvante de solubilización para el loxoprofeno sódico, que es un fármaco antiinflamatorio (véase el Documento 5: publicación japonesa en fase de solicitud internacional N° 2004-515526).

Divulgación de la invención

55

En cuanto al inyectable de un antibiótico antineoplásico de antraciclina, se requiere un tiempo considerablemente largo para disolver completamente el inyectable en una solución salina fisiológica. Por consiguiente, tal inyectable supone una carga operativa considerable para su uso por parte de los profesionales de la atención sanitaria. Además, cuando se añade inintencionadamente una solución salina fisiológica, el inyectable no se puede disolver en un intervalo de tiempo práctico. Por consiguiente, se malgasta el costoso inyectable, no solo causando una gran pérdida económica, sino también dificultando el fomento de la reducción de los gastos médicos por parte del Gobierno. Por lo tanto, se desea desarrollar un inyectable que sea capaz de disolver un antibiótico antineoplásico de antraciclina fácil y rápidamente, incluso en presencia de una solución salina fisiológica, y además que no provoque efectos adversos tales como una contraindicación en el antibiótico.

60

65

Los presentes inventores han estudiado intensamente para mejorar la solubilidad de un inyectable de un antibiótico antineoplásico de antraciclina en una solución salina fisiológica. Por consiguiente, los inventores descubrieron lo

siguiente. En concreto, cuando se añade una amida de ácido cíclica específica tal como amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico o etanolamida del ácido gentísico como coadyuvante de la solubilización, se hace posible la disolución del antibiótico antineoplásico de antraciclina rápidamente, incluso en presencia de una solución salina fisiológica sin provocar efectos adversos tales como una contraindicación en el antibiótico. De este modo, los inventores han completado la presente invención.

La presente invención se refiere a las siguientes invenciones.

<1> Un inyectable que comprende: un antibiótico antineoplásico de antraciclina; y al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gentísico.

<2> El inyectable de acuerdo con <1>, en el que el antibiótico antineoplásico de antraciclina es al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de amrubicina, clorhidrato de idarrubicina, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de pirarrubicina y clorhidrato de mitoxantrona .

<3> El inyectable de acuerdo con <1>, en el que un contenido de la amida de ácido es de 0,75 mg a 12,5 mg por mg (título) del antibiótico antineoplásico de antraciclina.

<4> Una solución para inyección que comprende: un antibiótico antineoplásico de antraciclina; al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gentísico; y una solución de disolución.

<5> Una preparación de kit de inyección que comprende: un inyectable liofilizado de un antibiótico antineoplásico de antraciclina; y una solución de disolución que contiene al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gentísico.

<6> Una preparación de kit de inyección que comprende: un inyectable liofilizado de un antibiótico antineoplásico de antraciclina; y un recipiente lleno de al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gentísico.

En la presente invención, se añade una amida de ácido cíclica específica tal como amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico o etanolamida del ácido gentísico como coadyuvante de solubilización. De este modo, un antibiótico antineoplásico de antraciclina se disuelve rápidamente, incluso en presencia de una solución salina fisiológica. Esto permite mejorar su uso por parte de los profesionales de atención sanitaria y hacer un uso más eficiente del tiempo en el tratamiento. Además, la presente invención permite una mejora en la solubilidad sin provocar un efecto adverso tal como una contraindicación sobre el antibiótico antineoplásico de antraciclina. De esta manera, se conservan suficientemente la estabilidad del inyectable y la estabilidad de la solución para inyección después de la disolución.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En primer lugar, se describirán un inyectable y una solución para inyección de la presente invención.

El inyectable de la presente invención comprende: un antibiótico antineoplásico de antraciclina; y al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida de ácido gentísico.

Además, la solución para inyección de la presente invención comprende: un antibiótico antineoplásico de antraciclina; al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida de ácido gentísico; y una solución de disolución.

En el inyectable y la solución para inyección de la presente invención, se mezcla al menos una amida de ácido cíclica seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gentísico. La adición de tal amida de ácido cíclica específica como coadyuvante de solubilización hace que sea posible disolver un antibiótico antineoplásico de antraciclina rápidamente, incluso en presencia de una solución salina fisiológica sin provocar un efecto adverso tal como una contraindicación en el antibiótico.

En el inyectable y la solución para inyección de la presente invención, la cantidad de la amida de ácido específica no se limita a ninguna en particular. Sin embargo, desde el punto de vista de que los profesionales de atención sanitaria puedan notar una reducción en la carga operativa debida a la mejora de la solubilidad, la cantidad es preferentemente de 0,75 mg o superior, y más preferentemente de 1,00 mg o superior, por mg (título) del antibiótico antineoplásico de antraciclina. Entretanto, no es particularmente necesario ajustar el límite superior de la cantidad de la amida de ácido específica. No obstante, considerando los anteriores ejemplos de uso también el límite superior es preferentemente de 12,5 mg o inferior por mg (título) del antibiótico antineoplásico de antraciclina.

Los ejemplos de antibiótico antineoplásico de antraciclina usados en la presente invención incluyen clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de amrubicina, clorhidrato de idarrubicina, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, clorhidrato de mitoxantrona y similares.

Sobre todo, se prefieren el clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina y clorhidrato de pirarrubicina.

La sal del antibiótico antineoplásico de antraciclina de la presente invención no se limita a ninguna en particular, siempre y cuando la sal sea farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, es posible usar clorhidrato, sulfato, nitrato, acetato, fosfato, benzoato, maleato, fumarato, succinato, bromhidrato, yodhidrato, tartrato, oxalato, citrato, aspartato, metanosulfonato, metanodisulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, glioxilato, bencenosulfonato o similares.

El método de preparación del inyectable de la presente invención no se limita a ninguno en particular, pudiéndose adoptar un método habitual. Como método general, por ejemplo, se disuelven un antibiótico antineoplásico de antraciclina, un excipiente y una amida de ácido específica descrita anteriormente en agua destilada para inyección. Se ajusta el pH con un ajustador de pH. Por lo tanto, se obtiene una solución de disolución. A continuación, se filtra en condiciones asépticas esta solución de disolución a través de un filtro de membrana, y se distribuye una cantidad predeterminada de la solución de disolución en una botella de vial y luego se liofiliza. De este modo, se puede preparar un inyectable de la presente invención.

Como excipiente, es posible añadir lactosa, manitol, sorbitol, dextrano, glucosa o similares. Entretanto, los ejemplos del ajustador de pH incluyen ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares.

El recipiente en el que se distribuye la solución de disolución no se limita a una botella de vial. También es posible usar una ampolla, una jeringa precargada, o similares.

En el inyectable de la presente invención, también se pueden usar aditivos farmacéuticamente aceptables que se usan normalmente para los inyectables, en la medida en que no se vea afectado el objeto de la presente invención. Los ejemplos de tales aditivos incluyen un conservante, un analgésico, un antioxidante y similares. Los ejemplos del conservante incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, timerosal, clorobutanol y similares. Los ejemplos del analgésico incluyen alcohol bencílico, clorhidrato de mepivacaína y clorhidrato de xilocaína. Los ejemplos del antioxidante incluyen ácido ascórbico, bisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares.

El método de obtención de la solución para inyección de la presente invención usando el inyectable de la presente invención tampoco se limita a ninguno en particular, pudiéndose adoptar un método habitual. Como método general, por ejemplo, se disuelve el inyectable de la presente invención en una solución de disolución cuando se usa. De este modo, se puede obtener una solución para inyección de la presente invención. Tal solución de disolución no se limita a ninguna en particular, pero es adecuado usar agua destilada para inyección, una solución salina, una solución de dextrosa, o similares. Entretanto, la cantidad de la solución de disolución se puede ajustar según sea apropiado para su uso, dependiendo de la concentración de la solución para inyección cuando se usa.

A continuación, se describirá una preparación de kit de inyección de la presente invención.

Una primera preparación de kit de inyección de la presente invención comprende: un inyectable liofilizado de un antibiótico antineoplásico de antraciclina; y una solución de disolución que contiene al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gntísico.

Además, una segunda preparación de kit de inyección de la presente invención comprende: un inyectable liofilizado de un antibiótico antineoplásico de antraciclina; y un recipiente cargado al menos con una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida de ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gntísico.

El inyectable liofilizado de un antibiótico antineoplásico de antraciclina usado en la primera y segunda preparación de kit de inyección de la presente invención puede ser igual al inyectable anteriormente mencionado de la presente invención, a excepción de que no se incluye la amida de ácido específica. Por ejemplo, el inyectable liofilizado se puede preparar mediante el mismo método de preparación del inyectable de la presente invención mencionado anteriormente, a excepción de que no se añade la amida de ácido específica.

Entretanto, la solución de la disolución que contiene la amida del ácido específica usada en la primera preparación de kit de inyección de la presente invención es preferentemente una solución acuosa en la que la amida de ácido específica se disuelve en agua destilada para inyección, una solución salina fisiológica, o similar. Esta solución de disolución se puede usar mientras se usa para llenar una botella de vial, una ampolla, una jeringa precargada, o similares.

Por otra parte, en el recipiente cargado con la amida de ácido específica anteriormente descrita usada en la segunda preparación de kit de inyección de la presente invención, es preferible que la amida de ácido específica en una forma en polvo se use para llenar un recipiente usado para un inyectable tal como una botella de vial, una ampolla, una jeringa precargada, o similares. En este caso, el recipiente se puede usar mientras que la amida de ácido específica se está disolviendo en una solución de disolución tal como agua destilada para inyección o una solución

salina fisiológica cuando se usa. Por otra parte, en este caso, también se pueden añadir aditivos farmacéuticamente aceptables que se usan normalmente para un inyectable en la medida en que el objeto de la presente invención no se vea afectado.

5 La cantidad de la amida de ácido específica usada en la primera y segunda preparación de kit de inyección de la presente invención no se limita a ninguna en particular. Sin embargo, desde el punto de vista de que los profesionales de la atención sanitaria puedan notar una reducción en la carga operativa debida a la mejora en la solubilidad, la cantidad es preferentemente de 0,4 mg o superior, y más preferentemente de 1,0 mg o superior, por mg (título) del antibiótico antineoplásico de antraciclina. Entretanto, no es necesario fijar un límite superior en particular de la cantidad de amida de ácido específica. Sin embargo, al considerar también los ejemplos de uso anteriores, el límite superior es preferentemente de 12,5 mg o inferior por mg (título) del antibiótico antineoplásico antraciclina.

15 Ejemplos

A continuación, en el presente documento, se describirá la presente invención más específicamente basándose en ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

20 Obsérvese que se usaron los siguientes compuestos.

- Clorhidrato de pirarrubicina: preparado mediante la adición de 0,0014 ml de ácido clorhídrico con una concentración del 35 % a 10 mg (título) de pirarrubicina (fabricada por Meiji Seika Kaisha, Ltd.).
- Terarrubicina para inyección: nombre genérico "pirarrubicina", fabricada por Meiji Seika Kaisha, Ltd.
- Daunorrubicina: fabricada por Meiji Seika Kaisha, Ltd.
- 25 - Idarrubicina: fabricada por Pfizer Inc.
- Doxorrubicina: fabricada por Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
- Epirubicina: fabricada por Pfizer Inc.
- Aclarrubicina: fabricada por Mercian Corporation.
- Amida del ácido nicotínico: fabricada por YUKI GOSEI KOGYO Co., LTD.
- 30 - Amida del ácido isonicotínico: fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
- Etanolamida del ácido gentísico: fabricada por SEKISUI MEDICAL Co., Ltd. (nombre anterior: Daiichi Pure Chemical Co., Ltd.)
- Ácido nicotínico: fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
- *N,N'*-dimetilacetamida: fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
- 35 - Parahidroxibenzoato metílico: fabricado por Nacalai Tesque, Inc.
- Urea: fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO. Ltd.
- Polisorbato 20: fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.
- MACROGOL 4000: fabricado por NOF CORPORATION.
- Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol: fabricado por BASF SE.
- 40 - Ácido cítrico: fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.
- Edetato de sodio: fabricado por DOJINDO LABORATORIES.

(Ejemplo de preparación 1) Preparación de inyectable con 20 mg de amida del ácido nicotínico mezclados

45 Se disolvieron 1,6 g (título) de clorhidrato de pirarrubicina, 1,6 g de amida del ácido nicotínico y 14,4 g de lactosa en agua destilada para inyección. Se ajustó el pH a 6 con 0,01 mol/l de una solución acuosa de hidróxido de sodio. Por lo tanto, se obtuvo una solución de disolución con una cantidad total de 240 ml. Se filtró la solución de disolución en condiciones asépticas y se introdujo en viales, cada uno de los cuales tenía un volumen de 10 ml. A continuación, se liofilizó la solución. Después del secado, se tapó cada vial con un tapón de goma. De este modo, se obtuvieron 80 inyectables de la presente invención.

(Ejemplo de preparación 2) Preparación de inyectable con 80 mg de amida del ácido nicotínico mezclados

55 Se disolvieron 1,6 g (título) de clorhidrato de pirarrubicina, 6,4 g de amida del ácido nicotínico y 14,4 g de lactosa en agua destilada para inyección. Se ajustó el pH a 6 con 0,01 mol/l de una solución acuosa de hidróxido de sodio. De este modo, se obtuvo una solución de disolución que tenía una cantidad total de 240 ml. Se filtró la solución de disolución en condiciones asépticas y se introdujo en viales, cada uno de los cuales tenía un volumen de 10 ml. A continuación, se liofilizó la solución. Después del secado, se tapó cada vial con un tapón de goma. De este modo, se obtuvieron 80 inyectables de la presente invención.

60 (Ejemplo de preparación comparativo 1) Preparación de inyectable sin la amida de ácido anteriormente descrita específica mezclada

65 Se disolvieron 1,6 g (título) de clorhidrato de pirarrubicina y 14,4 g de lactosa en agua destilada para inyección. Se ajustó el pH a 6 con 0,01 mol/l de una solución acuosa de hidróxido de sodio. De este modo, se obtuvo una solución de disolución que tenía una cantidad total de 240 ml. Se filtró la solución de disolución en condiciones asépticas y se

introdujo en viales, cada uno de los cuales tenía un volumen de 10 ml. A continuación, se liofilizó la solución. Después del secado, se tapó cada vial con un tapón de goma. De este modo, se obtuvieron 80 inyectables.

5 <Ejemplo de ensayo 1: Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos comparativos 1 a 9> Ensayo de solubilidad en inyectables con varios coadyuvantes de la solubilización mezclados

10 Se disolvieron varios tipos de coadyuvantes de la solubilización mostrados en la Tabla 1, cada uno en 3 ml de agua destilada para inyección con el fin de mezclarlos en una de las correspondientes cantidades que se muestran en la tabla. Se añadió cada solución a 20 mg de terramicina para inyección y se disolvieron por completo. Se liofilizaron las soluciones así obtenidas como en el Ejemplo de preparación 1. De este modo, se prepararon los inyectables. A continuación, a cada uno de los inyectables obtenidos, se añadieron 10 ml de una solución salina fisiológica y se agitaron. Se comprobó la solubilidad del antibiótico.

15 Como resultado de ello, como se muestra en la Tabla 1, con respecto al inyectable en el que se mezclaron amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico o etanolamida del ácido gentísico, el antibiótico se disolvió en la solución salina fisiológica en un corto período de tiempo. Por el contrario, con respecto a los inyectables en los que se mezclaron los otros respectivos coadyuvantes de la solubilización, los antibióticos no se disolvieron en las soluciones salinas fisiológicas en un tiempo corto. Cabe destacar que el coadyuvante de solubilización se mezcló en una cantidad determinada, teniendo en cuenta la máxima cantidad en los anteriores ejemplos de uso.

20

[Tabla 1]

Ej./ Ej. comp.	Coadyuvante de solubilización	Cantidad mezclada	Solubilidad
Ej. 1	Amida del ácido nicotínico	250 mg	Disuelto en 30 segundos
Ej. 2	Amida del ácido isonicotínico	250 mg	Disuelto en 60 segundos
Ej. 3	Etanolamida del ácido gentísico	100 mg	Disuelto en 30 segundos
Ej. comp. 1	Ácido nicotínico	60 mg	No disuelto en 10 minutos
Ej. comp. 2	<i>N,N'</i> -dimetilacetamida	300 mg	No disuelto en 10 minutos
Ej. comp. 3	Parahidroxibenzoato metílico	2 mg	No disuelto en 10 minutos
Ej. comp. 4	Urea	50 mg	No disuelto en 10 minutos
Ej. comp. 5	Polisorbato 20	80 mg	No disuelto en 10 minutos
Ej. comp. 6	MACROGOL 4000	120 mg	No disuelto en 10 minutos
Ej. comp. 7	Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	10 mg	No disuelto en 10 minutos
Ej. comp. 8	Ácido cítrico	0,4 mg	No disuelto en 10 minutos
Ej. comp. 9	Edetato sódico	1,7 mg	No disuelto en 10 minutos

25 <Ejemplo de ensayo 2: Ejemplos 4 a 8 y Ejemplos comparativos 10 a 14> Ensayo de solubilidad en varios antibióticos antineoplásicos de antraciclina

30 Se disolvieron varios tipos de antibióticos antineoplásicos de antraciclina mostrados en la Tabla 2 cada uno en 2 ml de agua destilada para inyección con 160 mg de amida del ácido nicotínico mezclados para que se mezclaran en una de las cantidades correspondientes que se muestran en la tabla. Se liofilizó cada una de las soluciones así obtenidas como en el Ejemplo de preparación 1. De este modo, se prepararon los inyectables (Ejemplos 4 a 8). Además, se prepararon inyectables como en los Ejemplos 4 a 8, a excepción de que no se mezcló la amida del ácido nicotínico. Estos inyectables fueron diseñados como productos de referencia (Ejemplos comparativos 10 a 14). A continuación, a cada uno de los inyectables obtenidos, se añadieron 3 ml de solución salina al 10 %. Mientras se agitaba la mezcla, se comprobó la solubilidad del antibiótico cada 30 segundos.

35

40 Como resultado de ello, como se muestra en la Tabla 2, con respecto a los inyectables en los que no se había mezclado amida del ácido nicotínico con el antibiótico antineoplásico de antraciclina, los antibióticos no se disolvieron en las soluciones salinas en absoluto. Por el contrario, con respecto a los inyectables en los que se mezcló amida del ácido nicotínico, todos los antibióticos se disolvieron en las soluciones salinas en un corto período de tiempo. Cabe señalar que los nombres de los antibióticos figuran con sus nombres genéricos.

[Tabla 2]

Tipos de antibióticos	Solubilidad	
	Producto de referencia	Producto mezclado con amida del ácido nicotínico
Daunorrubicina, 20 mg (título)	No disuelto en 10 minutos (Ej. comp. 10)	Disuelto en 30 segundos (Ej. 4)
Idarrubicina, 5 mg (título)	No disuelto en 10 minutos (Ej. comp. 11)	Disuelto en 30 segundos (Ej. 5)
Doxorrubicina, 10 mg (título)	No disuelto en 10 minutos (Ej. comp. 12)	Disuelto en 30 segundos (Ej. 6)
Epirubicina, 10 mg (título)	No disuelto en 10 minutos (Ej. comp. 13)	Disuelto en 30 segundos (Ej. 7)
Aclarrubicina, 20 mg (título)	No disuelto en 10 minutos (Ej. comp. 14)	Disuelto en 60 segundos (Ej. 8)

5 <Ejemplo de ensayo 3: Ejemplos 9 a 11 y Ejemplo comparativo 15> Ensayo de solubilidad en inyectables con diferentes cantidades de amida del ácido nicotínico mezcladas

10 Se prepararon inyectables (Ejemplos 9 a 11 y Ejemplo comparativo 15) con diferentes cantidades de amida del ácido nicotínico añadidas como se muestra en la Tabla 3 mediante el mismo método que en el Ejemplo de preparación 1. A continuación, a cada uno de los inyectables obtenidos, se añadieron 10 ml de una solución salina fisiológica, y se agitó el vial. Se comprobó el estado de disolución del antibiótico con el tiempo, y se midió el período de tiempo necesario hasta que el antibiótico se disolvió completamente.

15 Como resultado de ello, como se muestra en la Tabla 3, con respecto al producto de referencia inyectable en el que no se añadió amida del ácido nicotínico, se necesitaron 10 minutos o más para que el antibiótico se disolviera completamente, y la medición se terminó a la mitad del proceso. Entretanto, con respecto a los inyectables con una cantidad de amida del ácido nicotínico añadida de 20 mg o superior, los antibióticos se disolvieron rápidamente. Por otra parte, se descubrió que cuanto mayor era la cantidad de amida del ácido nicotínico añadida, más corto resultó ser el tiempo de disolución y que, cuando la cantidad añadida fue de 20 mg o superior, la solubilidad se mejoró considerablemente y, por lo tanto, la disolución se potenció rápidamente.

20

[Tabla 3]

	Ej. comp. 15 (Producto de referencia)	Ej. 9 (Formulación 1)	Ej. 10 (Formulación 2)	Ej. 11 (Formulación 3)
Clorhidrato de pirarrubicina	20 mg (título)	20 mg (título)	20 mg (título)	20 mg (título)
Amida del ácido nicotínico	-	15 mg	20 mg	80 mg
Lactosa	180 mg	180 mg	180 mg	180 mg
Hidróxido de sodio	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada
Agua destilada para inyección	Agua de modo que la cantidad total sea de 3 ml	Agua de modo que la cantidad total sea de 3 ml	Agua de modo que la cantidad total sea de 3 ml	Agua de modo que la cantidad total sea de 3 ml
Tiempo de disolución	10 minutos o superior	8 minutos y 10 segundos	10 segundos	5 segundos

25 <Ejemplo de ensayo 4: Ejemplo 12 y Ejemplo comparativo 16> Ensayos de tensión en inyectables

30 Se usó el inyectable (que contenía 20 mg de amida del ácido nicotínico) preparado en el Ejemplo de preparación y se dejó bajo la temperatura de 40 °C. Se midió el porcentaje de pirarrubicina restante tras el período de almacenamiento mostrado en la Tabla 4. Cabe señalar que el inyectable preparado en el Ejemplo de preparación comparativo 1 sin amida del ácido nicotínico mezclada se usó como producto de referencia, y que el porcentaje de pirarrubicina restante se midió de la misma manera.

35 Como resultado de ello, como se muestra en la Tabla 4, el inyectable preparado en el Ejemplo de preparación 1 mostró una estabilidad (porcentaje de pirarrubicina restante) equivalente a la del producto de referencia que no contenía amida del ácido nicotínico. En otras palabras, se descubrió que, incluso mezclando amida del ácido nicotínico, no se producen efectos adversos tales como una contraindicación en la pirarrubicina, que es el

componente principal.

[Tabla 4]

Condiciones de almacenamiento	Ej. comp. 16 (Producto de referencia)	Ej. 12 (Inyectable de Ejemplo de preparación 1)
	Porcentaje de pirarrubicina restante (%)	Porcentaje de pirarrubicina restante (%)
Antes del ensayo	-	-
40 °C, 2 semanas	98,2	98,4
40 °C, 1 mes	97,5	97,7
40 °C, 2 meses	96,0	97,1

5 <Ejemplo de ensayo 5: Ejemplos 13 a 17 y Ejemplo comparativo 17> Ensayo de solubilidad con solución de disolución de amida del ácido nicotínico

10 A 20 mg (título) de terarrubicina para inyección, se añadieron 10 ml de la solución de disolución en la que se disolvió amida del ácido nicotínico en una solución salina fisiológica para que se mezclara en una de las cantidades correspondientes que se muestran en la Tabla 5. Se agitó la mezcla. Luego se comprobó la solubilidad del antibiótico cada 30 segundos.

15 Como resultado de ello, como se muestra en la Tabla 5, se descubrió que la adición de amida del ácido nicotínico permite que la pirarrubicina se disuelva en una solución salina fisiológica. Por consiguiente, se descubrió que la adición de amida del ácido nicotínico en forma de una solución de disolución permite la disolución de la pirarrubicina, es decir, de un antibiótico antineoplásico de antraciclina, y también permite la disolución de la pirarrubicina incluso cuando también existe una solución salina fisiológica.

[Tabla 5]

Ej./ Ej. comp.	Cantidad de amida del ácido nicotínico añadida (mg)	Tiempo de disolución
Ej. comp. 17	No añadida	10 minutos o más
Ej. 13	8	120 segundos
Ej. 14	15	120 segundos
Ej. 15	20	60 segundos
Ej. 16	80	en 30 segundos
Ej. 17	250	en 30 segundos

20

Aplicabilidad industrial

25 La presente invención hace posible la disolución de un antibiótico antineoplásico de antraciclina rápidamente, incluso en presencia de una solución salina fisiológica sin provocar ningún efecto adverso tal como una contraindicación en el antibiótico. Por lo tanto, la presente invención es muy útil como tecnología para proporcionar un inyectable y una solución para inyección que comprenden un antibiótico antineoplásico de antraciclina.

REIVINDICACIONES

1. Un inyectable que comprende:

5 un antibiótico antineoplásico de antraciclina; y
al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido nicotínico, amida del ácido
isonicotínico y etanolamida del ácido gentísico.

10 2. El inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antibiótico antineoplásico de antraciclina es al menos
una sustancia seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato de aclarubicina, clorhidrato de amrubicina,
clorhidrato de idarrubicina, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina,
clorhidrato de pirarrubicina y clorhidrato de mitoxantrona.

15 3. El inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contenido de la amida de ácido es de 0,75 mg a
12,5 mg por mg (título) del antibiótico antineoplásico de antraciclina.

4. Una solución para inyección que comprende: el inyectable de la reivindicación 1 y una solución de disolución.

5. Una preparación de kit de inyección que comprende:

20 un inyectable liofilizado de un antibiótico antineoplásico de antraciclina; y bien
una solución de disolución que contiene al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en
amida del ácido nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gentísico o
un recipiente cargado con al menos una amida de ácido seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido
25 nicotínico, amida del ácido isonicotínico y etanolamida del ácido gentísico.