

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 769**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2012 PCT/US2012/020160**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12094381**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2012 E 12732323 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2661254**

54 Título: **Secado por pulverización de la vancomicina**

30 Prioridad:

05.01.2011 US 201161429844 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2017

73 Titular/es:

**HOSPIRA, INC. (100.0%)
275 North Field Drive
Lake Forest, Illinois 60045 , US**

72 Inventor/es:

**FRAGALE, CYNTHIA y
BRUECK, DANIEL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 645 769 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

Secado por pulverización de la vancomicina.

5 **Antecedentes****Referencia cruzada a solicitud relacionada**

10 La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud de patente provisional U.S. nº de serie 61/429.844, presentada el 5 de enero de 2011.

Campo de la solicitud

15 La solicitud se refiere generalmente al secado por pulverización de sustancias farmacéuticas, y particularmente a un procedimiento para preparar vancomicina secada por pulverización.

Descripción de la técnica relacionada

20 El hidrocloreto de vancomicina (HCl) ($C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$, peso molecular 1485,71) es un antibiótico inyectable que se usa para combatir bacterias susceptibles que provocan infecciones en el cuerpo. La vancomicina HCl se proporciona típicamente en forma de polvo a un proveedor de servicios médicos. Por ejemplo, vancomicina HCl para inyección (Hospira, Inc., Lake Forest, Illinois) es una mezcla seca estéril de vancomicina HCl, y puede contener un agente estabilizante adecuado. La vancomicina HCl se prepara generalmente en su forma de polvo liofilizando (secando por congelación) una disolución llena asépticamente de vancomicina HCl en agua. El
25 procedimiento de liofilización puede ser ineficiente y requerir equipo de producción y etapas de procesamiento caros.

Alternativamente a la liofilización, el secado por pulverización implica la transformación de una formulación desde un estado fluido a una forma seca al pulverizar la formulación a un medio secante caliente. La formulación puede
30 ser una disolución, suspensión, o una pasta. El producto secado por pulverización está típicamente en forma de un polvo que consiste en partículas individuales o aglomerados, dependiendo de las propiedades físicas y químicas de la formulación y del diseño y operación del secador. La técnica básica incluye las siguientes cuatro etapas: a) atomizar la disolución de la formulación en una pulverización; b) poner en contacto la pulverización con gas; c) secar la pulverización; y d) separar el producto seco del gas secante. Un procedimiento de secado
35 por pulverización aséptico puede ser un procedimiento más eficaz y menos costoso de generación de polvo en comparación con la liofilización. HODOSHIMA NAKO ET AL, "Protective effect of inactive ingredients against nephrotoxicity of vancomycin hydrochloride in rats.", DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS FEB 2004, (200402), vol. 19, nº 1, ISSN 1347-4367, páginas 68 - 75, XP055149870 [A] 1-13 y HODOSHIMA NAKO ET AL, "Decreased renal accumulation and toxicity of a new VCM formulation in rats with chronic renal failure.",
40 DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS DEC 2007, (200712), vol. 22, nº 6, ISSN 1347-4367, páginas 419 - 427, XP055149878 [A] 1-13 describen preparaciones liofilizadas de hidrocloreto de vancomicina que comprenden además manitol y PEG-400.

45 En consecuencia, se ha identificado una necesidad en la técnica de una formulación y procedimiento adecuados para secar por pulverización la vancomicina.

Sumario

50 Según una forma de realización de la presente descripción, la descripción se refiere a un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de vancomicina en forma de polvo que se puede reconstituir y administrar mediante infusión IV. Más específicamente, la actual invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de vancomicina en polvo para inyección, comprendiendo el procedimiento:

55 proporcionar una disolución que comprende vancomicina HCl, polietilenglicol (PEG) y uno de manitol y amortiguador de citrato; y

secar por pulverización la disolución para formar un polvo, que se reconstituye o administra mediante infusión IV.

60 En una forma de realización particular, la disolución incluye alrededor de 10-20% en peso de vancomicina HCl, alrededor de 2-4% en peso de PEG, y alrededor de 2-4% en peso de manitol. En todavía otra forma de realización, la disolución incluye etanol.

65 En otra forma de realización, el procedimiento incluye secar por pulverización una disolución que incluye vancomicina HCl, PEG y una disolución de amortiguador de citrato, para formar un polvo que se puede reconstituir y administrar mediante infusión IV.

En diversos aspectos de la invención, el procedimiento se puede realizar en condiciones a presión, y el polvo se puede transferir bajo presión positiva a una vasija de almacenamiento a presión.

5 Breve descripción de las figuras

Una forma de realización ejemplificativa de la presente solicitud se describe en la presente memoria haciendo referencia a las figuras, en las que:

10 la figura 1 representa una vista esquemática de un sistema de secado por pulverización ejemplificativo según una forma de realización de la invención;

las figuras 2a-e representan una vista esquemática de una válvula para uso en un procedimiento según la invención; y

15 la figura 3 es un diagrama esquemático de un sistema de muestreo de polvo para uso en un procedimiento según la invención.

20 Descripción detallada

La presente descripción proporciona procedimientos y formulaciones para proporcionar un producto de vancomicina secado por pulverización que se puede reconstituir y administrar mediante infusión IV. Las formulaciones farmacéuticas secadas por pulverización se producen preferentemente de forma aséptica para evitar la necesidad de una esterilización posterior. La formulación farmacéutica a secar por pulverización se selecciona preferentemente para proporcionar (con el secado por pulverización) un polvo sustancialmente uniforme con un contenido de humedad y perfil de reconstitución favorables. La presente descripción se refiere a una formulación que incluye vancomicina HCl y uno o más excipientes que son deseables para proporcionar una formulación secada por pulverización adecuada para el envasado, reconstitución y suministro mediante infusión IV a un paciente. Según la presente descripción, una formulación de vancomicina HCl adecuada para el secado por pulverización incluye vancomicina HCl y polietilenglicol (PEG) en un disolvente polar, tal como agua para inyección (WFI). Específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de vancomicina en polvo para inyección, comprendiendo el procedimiento:

35 proporcionar una disolución que comprende vancomicina HCl, polietilenglicol (PEG) y uno de manitol y amortiguador de citrato; y

secar por pulverización la disolución para formar un polvo que se puede reconstituir y administrar mediante infusión IV.

40 En una forma de realización particular de la presente invención, la formulación sujeta a secado por pulverización incluye vancomicina HCl a una concentración de 10-20% en peso, PEG a una concentración de 1-5% en peso, y manitol a una concentración de 1-5% en peso, en agua para inyección. En otra forma de realización, la formulación incluye vancomicina HCl (10-20% en peso) y PEG (1-5% en peso) en un amortiguador de citrato.

45 El API vancomicina HCl se suministra como una sustancia en polvo con una pureza cromatográfica no menor que 85%. El polietilenglicol (PEG) y el manitol están disponibles de un número de proveedores conocidos. El PEG y el manitol usados en relación con la presente invención son preferentemente de calidad farmacéutica, grado parenteral, y cumplen con los estándares de la Farmacopea US, Farmacopea Japonesa, y/o Farmacopea EP. El polietilenglicol usado según la invención tiene preferentemente un peso molecular de aproximadamente 380-420 Daltons, y generalmente se denomina como PEG-400.

50 En otra forma de realización, la formulación para el secado por pulverización de vancomicina incluye vancomicina HCl a una concentración de alrededor de 10% a alrededor de 20% (en peso), y más particularmente, de alrededor de 13% a alrededor de 17%. En una forma de realización, la formulación para el secado por pulverización contiene aproximadamente 15% (en peso) de vancomicina HCl. La formulación incluye además manitol y PEG-400 a concentraciones iguales o no iguales de entre alrededor de 1% a alrededor de 5% (en peso), y más particularmente entre alrededor de 2% y alrededor de 4% (en peso). En una forma de realización, la formulación incluye manitol y PEG-400 en concentración igual de alrededor de 3% (en peso) en agua para inyección (15% de vancomicina HCl, 3% de PEG-400, 3% de manitol, y 79% de agua para inyección).

60 En otra forma de realización, la formulación incluye PEG-400 y manitol en concentración igual de 2,5% (en peso). Para esta forma de realización específica, por claridad, en la tabla 1 se proporciona una composición cuantitativa en disolución, y en la tabla 2 se proporciona una composición cuantitativa en polvo seco.

Tabla 1

Componente	Cantidad por litro
Vancomicina HCl	150 g
PEG-400	25 g
Manitol	25 g
HCl	según se requiera hasta pH 3,4 a 3,6
NaOH	según se requiera hasta pH 3,4 a 3,6
Agua para inyección	según se requiera hasta 1,00 l
Volumen total	1,00 l

Tabla 2

Componente	Cantidad por gramo
Vancomicina HCl	0,75 g
PEG-400	0,125 g
Manitol	0,125 g
Peso total	1,0 g

En diversas formas de realización de la invención, se puede usar ácido clorhídrico, hidróxido sódico, u otros agentes conocidos, para ajustar el pH de la formulación hasta un pH de alrededor de 3,0-3,7, por ejemplo alrededor de 3,3-3,6, por ejemplo alrededor de 3,5.

En diversas formas de realización alternativas, la formulación incluye vancomicina HCl y PEG-400 en un amortiguador de citrato acuoso (por ejemplo, ácido cítrico/citrato de sodio, pH 3,0-3,5). La formulación incluye vancomicina HCl a una concentración de 10% a alrededor de 20% (en peso), y más particularmente, de alrededor de 13% a alrededor de 17% (en peso). En una forma de realización, la formulación para el secado por pulverización contiene aproximadamente 15% (en peso) de vancomicina HCl. La formulación incluye además PEG-400 entre alrededor de 1% y alrededor de 5% (en peso), y más particularmente entre alrededor de 2% y alrededor de 4% (en peso). Por ejemplo, la formulación puede incluir PEG-400 a una concentración de aproximadamente 3% (en peso), o a una concentración de aproximadamente 2,5% (en peso). Con la formulación, el pH de la formulación se puede ajustar según sea necesario para proporcionar el pH deseado.

Según la presente descripción, otros excipientes adecuados para preparar formulaciones alternativas adecuadas para secar por pulverización la vancomicina incluyen (glicina (3%-7% (en peso)), sacarosa (3%-7% (en peso)), trehalosa (1%-4% (en peso)), y poloxámero (0,3%-1% (en peso))).

El procedimiento para el secado por pulverización de la vancomicina se realiza preferentemente de forma aséptica. Antes de la etapa del secado por pulverización, se puede usar un sistema para componer una disolución de vancomicina para mezclar rápidamente el ingrediente farmacéutico activo (API), es decir, vancomicina HCl, y los excipientes en un sistema medioambientalmente controlado. El sistema puede ser un sistema de mezclamiento de tanque y mezcladora convencional, y debería minimizar la exposición del operador al API, y minimizar la exposición del API al aire/oxígeno durante la manipulación, mezclamiento y mantenimiento de los ingredientes antes del secado por pulverización, a fin de evitar la degradación prematura de la vancomicina. La disolución formada sufre un procedimiento de filtración estéril antes del procedimiento de secado por pulverización aséptico. Tras el procedimiento de secado por pulverización, el polvo resultante se recoge en vas estériles. En el momento apropiado, el polvo seco se transfiere entonces a una envasadora que introduce la vancomicina secada por pulverización resultante en viales farmacéuticos, que entonces se tapan y se cierran herméticamente.

El procedimiento puede utilizar WFI enfriada previamente, purgada con nitrógeno, que se añade a un tanque purgado con nitrógeno a través de un caudalímetro para medir la cantidad de agua. Puesto que el procedimiento puede estar basado en peso, inicialmente se puede cargar la cantidad completa de agua, que se basará en el peso del API a mezclar.

Una vez que se han completado las actividades de composición y la disolución mezclada ha satisfecho los límites de la química predefinidos (por ejemplo, pH), la disolución se filtra de forma estéril y se transfiere a la secadora por pulverización. El secado por pulverización actual implica la atomización de una disolución líquida (materia prima) en una pulverización de gotitas, y poner en contacto las gotitas con gas caliente en una cámara de secado. Las gotitas se pueden producir, por ejemplo, mediante atomizadores de boquilla. La evaporación de la humedad a partir de las gotitas producidas, y la formación de partículas secas, transcurre en condiciones controladas de temperatura y de caudal de gas. Cuando las gotitas son suficientemente pequeñas y la cámara suficientemente grande, las gotitas se secan antes de que alcancen la pared de la cámara. El producto resultante se recoge como un material que fluye libremente. El polvo se descarga de forma continua desde la cámara de secado. Las condiciones de operación y el diseño de la secadora por pulverización se seleccionan según las

características de secado del producto y la especificación del polvo.

Las secadoras por pulverización generalmente incluyen una bomba de materia prima, un atomizador, un calentador de gas, un dispersor de gas, una cámara de secado, y sistemas para la limpieza del gas de escape y la recuperación del polvo. Haciendo referencia a la figura 1, un sistema 100 de secado por pulverización ejemplificativo incluye gas secante 102 introducido en un prefiltro 104. En un aspecto, el gas secante es nitrógeno, y evita la presencia de oxígeno. En una forma de realización, el gas secante comprende nitrógeno con menos de 1% de oxígeno. El gas secante 102 se hace pasar entonces a través de un ventilador 106 y un calentador 108, que puede ser un calentador eléctrico. El gas secante 102 se hace pasar entonces a través de un filtro de gas esterilizante 110, y un manómetro 111 de temperatura de gas de entrada monitoriza la temperatura del gas de entrada antes de que se introduzca en una cámara de secado 114 vía un dispensador de gas de techo. Se puede emplear filtración redundante para asegurar la calidad del producto.

La formulación, desde el sistema 115 de mezclamiento de tanque y mezcladora, sufre un procedimiento 113 de filtración estéril antes de ser alimentada a la cámara secante 114 y ser atomizada mediante un atomizador 112. El atomizador 112 puede ser cualquier tipo de atomizador conocido que permite el procesamiento aséptico, tal como una boquilla a presión o una boquilla de dos fluidos (por ejemplo, disponible de GEA Process Engineering Inc., Columbia, Maryland, antiguamente conocida como Niro Inc.). El atomizador 112 dispersa la formulación líquida en una pulverización 116 de tamaño de gota controlado. En una forma de realización particular, el atomizador se hace funcionar con una protección de boquilla de 80 kg/hora de gas nitrógeno a 80°C. La pulverización 116 se calienta entonces en la cámara de secado 114. El gas secante calentado evapora el líquido de la pulverización y forma partículas secas.

Después de que la disolución se ha atomizado y calentado, las partículas secas salen de la cámara de secado 116 y continúan a un ciclón 118, que separa el polvo del gas. El polvo sale del ciclón 118 en la salida 119 a una vasija 200 de recogida del polvo estéril, y el resto del gas sale más allá de un manómetro 125 de temperatura de gas de salida hacia un sistema 120 de filtración de cartucho. El sistema 120 de filtración de cartucho elimina las partículas finas en la salida 121. El gas seco restante se hace pasar entonces a través de un segundo filtro 122 (por ejemplo un filtro estéril), y en algunas formas de realización a través de un tercer filtro 124, y después nuevamente al suministro de gas secante en 102. En una forma de realización, se puede usar un eliminador de vórtex cerca de la parte inferior del ciclón 118 para evitar que gas caliente pase a través de la salida 119.

Como se muestra en la figura 1, el polvo seco de la salida 119 se recoge en una vasija 200 de recogida de polvo estéril. La vasija 200 de recogida puede ser, por ejemplo, una vasija a presión de acero inoxidable de grado 316L, y se puede esterilizar por vapor antes del uso. La vasija 200 de recogida se puede limpiar, esterilizar y cargar automáticamente con una presión positiva de gas nitrógeno filtrado de forma estéril.

En una forma de realización de la invención representada en la figura 1, la vasija 200 de recogida incluye un montaje 300 de válvula, que puede ser una válvula de mariposa divisora o una válvula de contención, que permite la transferencia estéril del polvo desde el ciclón 118 de la secadora 100 por pulverización a la vasija 200 de recogida, y después desde la vasija 200 de recogida a una envasadora de polvo aséptica (no representada). El montaje 300 de válvula está situado, por ejemplo, entre la vasija 200 de recogida y la parte inferior del ciclón 118.

Como se muestra esquemáticamente como una forma de realización ejemplificativa en la figura 2a-2e, el montaje 300 de válvula tiene una porción activa 302 fijada a la vasija 200 de recogida, y una porción pasiva 304 fijada al ciclón 118 de la secadora 100 por pulverización. El montaje 300 de válvula incluye además un sistema de bloqueo de seguridad (no representado) que evita que la porción activa 302 se separe de la porción pasiva 304 mientras que el montaje 300 de válvula está abierto. En una forma de realización particular, la válvula es una válvula CHARGEPOINT® Excel (ChargePoint Technology, Bayville, Nueva Jersey).

En una utilización ejemplificativa, la vasija 200 de recogida se coloca en un mecanismo elevador pequeño que centra la vasija 200 de recogida debajo del ciclón 118 de la secadora de pulverización para el acoplamiento. Durante el acoplamiento, la porción 302 activa del montaje 300 de válvula se esteriliza en el sitio (SIP) con peróxido de hidrógeno vaporizado (VHP) 202, como se muestra en la figura 2a. A continuación, como se muestra en la figura 2b, la porción pasiva 304 se conecta a la porción activa 302 y se purga con VHP para descontaminar las caras previamente expuestas de las porciones activa y pasiva 302, 304. El montaje 300 de válvula incluye un disco 306 de válvula que se abre para permitir la transferencia de producto, o polvo, desde el ciclón 118 de la secadora por pulverización a la vasija 200 de recogida, como se muestra en la figura 2c.

Cuando la transferencia del polvo está terminada, la válvula se cierra, y la materia prima se cambia de formulación de vancomicina HCl a WFI. En una forma de realización ejemplificativa que usa la válvula CHARGEPOINT® Excel, la válvula se cierra y un sistema de control indica al accionador de la válvula que desbloquee las dos secciones de la válvula de mariposa divisora, como se muestra en la figura 2d, permitiendo de ese modo que la vasija 200 de recogida se separe de la porción pasiva 304, como se muestra en la figura 2e. Un operario puede hacer descender la vasija 200 de recogida vía un panel de control local y colocar

manualmente una tapa de presión (no representada) sobre la vasija 200 de recogida, y puede bloquear la tapa de presión en la posición. Después de que la tapa de presión está en el sitio, el operario puede inducir al sistema de control, vía el panel de control local, a tomar una lectura de la presión de la vasija de recogida y registrar todas las características de la vasija salientes (es decir, número de I.D. de la vasija, fecha, tiempo, y presión de la vasija de recogida). Cuando está terminado, la vasija de recogida se puede almacenar para uso posterior en un cargador de polvo.

En una forma de realización, la secadora por pulverización opera a varias veces la presión de operación normal de secadoras por pulverización convencionales, incluyendo aquellas consideradas de "grado farmacéutico". En particular, la invención opera a alrededor de 1,5-7,0 psig (libras/pulgada cuadrada manométrica) [10342,13592 Pa-48263,30096 Pa], más particularmente a alrededor de 5,5 psig [37921,16504 Pa]. Esta mayor presión es necesaria de manera que la vasija de transferencia de polvo esté a esta mayor presión cuando se termina la transferencia del polvo y se cierra la válvula de mariposa divisora. Esta mayor presión permite una reducción de la presión a medida que la vasija y el polvo de vancomicina HCl se enfría hasta la temperatura ambiente mientras se mantiene una presión positiva en el interior de la vasija de transferencia de polvo. A una presión positiva de nitrógeno mayor que 1,5 psig [10342,13592 Pa], el procedimiento y el polvo resultante seguirán siendo estériles en la vasija de recogida, proporcionando la presión positiva un cierre hermético seguro durante un período prolongado, por ejemplo 14-28 días.

En diversas formas de realización, la secadora por pulverización puede utilizar un gas secante que tiene una temperatura de entrada de alrededor de 150°C-250°C, y preferentemente de alrededor de 170°C-230°C. El gas secante puede tener una temperatura de salida de alrededor de 70°C-150°C, y preferentemente de alrededor de 80°C-120°C. El caudal de gas nitrógeno puede oscilar de 650-750 kg/hora, pero se pueden usar otros caudales para acomodar el caudal de la materia prima y las variaciones de temperatura.

La vasija 200 de recogida se puede transferir entonces a un cargador de polvo aséptico y se puede usar como una vasija de transferencia directa para el polvo estéril al sistema de carga. Para transferir el polvo estéril al sistema de carga, se puede usar una segunda válvula, tal como una válvula CHARGEPOINT[®] Excel como se describe anteriormente. El polvo se puede transferir entonces a viales de dosificación. Tras el llenado, la colocación del tapón, y el prensado de los viales, los viales se pueden inspeccionar, etiquetar y empaquetar para el almacenamiento hasta que se logra la liberación final.

La esterilidad del sistema de secado por pulverización se puede mantener usando una variedad de procedimientos. El sistema puede incluir elementos filtrantes, por ejemplo elementos filtrantes eliminables, y el sistema se puede limpiar usando un procedimiento de limpieza en el sitio (CIP) totalmente automatizado. Después de que el procedimiento de CIP está terminado, los elementos filtrantes se pueden instalar, y también se puede evaluar su integridad. Una vez evaluada la integridad aceptable del filtro, el sistema se puede esterilizar por vapor usando un procedimiento de vapor en el sitio (SIP) totalmente automatizado. Cuando la esterilización con vapor está terminada, la secadora por pulverización se puede purgar con gas nitrógeno filtrado de forma estéril, para eliminar el vapor residual y mantener una presión interna positiva.

La presión en el sistema se puede mantener usando gas nitrógeno filtrado de forma estéril hasta que el procedimiento de secado por pulverización esté terminado.

Se pueden proporcionar dos sistemas de mezclamiento de manera que un sistema se puede usar para alimentar la secadora por pulverización durante aproximadamente 18 horas, mientras que el segundo sistema se limpia en el sitio, se esteriliza en el sitio, y se usa para mezclar la disolución que se puede secar por pulverización en el período siguiente de 18 horas.

En una forma de realización adicional, el sistema de secado por pulverización de la invención incluye un sistema 400 de muestreo del polvo, mostrado en la figura 3, que aprovecha la elevada presión de operación del sistema como la fuerza motriz para descargar el polvo desde un conducto 402 de producto de la secadora por pulverización, que se puede usar para transportar producto desde la base del ciclón de la secadora por pulverización a la vasija de recogida. Una válvula 406 permite la transferencia estéril de polvo desde la cámara 114 de secado a un receptáculo 408 montado en la descarga de un ciclón 404 muestreador de tipo laboratorio en comunicación con el conducto 402 de producto de la secadora por pulverización. La transferencia del producto desde el conducto 402 de producto de la secadora por pulverización al ciclón 404 muestreador es estéril, y la integridad crítica del sistema no se ve comprometida.

La vancomicina HCl secada por pulverización de la presente invención tiene ventajas con respecto a la vancomicina HCl liofilizada. Por ejemplo, el procedimiento de secado por pulverización de la presente invención se puede usar para producir polvo más rápidamente que un procedimiento de liofilización estándar, con una reducción significativa en los tiempos de procesamiento y manipulaciones/intervenciones del operario.

Además, la formulación de vancomicina secada por pulverización permite tiempos de reconstitución al menos tan rápidos como a las formulaciones liofilizadas. Por ejemplo, la formulación secada por pulverización puede tener

un tiempo de reconstitución de menos de 1 minuto, por ejemplo menos de 50 segundos, menos de 40 segundos, e incluso menos de 30 segundos. La formulación es adecuada para el suministro mediante infusión IV a un paciente.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

Se obtuvieron cinco lotes que contienen vancomicina HCl (15% en peso), PEG-400 (3% en peso), y manitol (3% en peso) en WFI, y entonces se secaron por pulverización según el procedimiento anterior. Los polvos secados por pulverización resultantes se evaluaron como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3

Nº del lote	Tamaño del lote	% de humedad*	Tiempo de reconstitución (segundos)	Vancomicina B/Impureza más grande individual (%)
1	1 l	1,7 (GC)	30	No ensayado
2	5 l	0,79/0,82 (KF)	30	No ensayado
3	2 l	0,77/0,74 (KF)	23	92,5/1,7
4	1 l	1,0/0,9/1,1 (KF)	25/27/27/26	94,5/1,3
5	10 l	0,8/0,9/0,8/0,9(KF)	31/36/31/32	93,9/1,3

*GC=Cromatografía de gases; KF=Karl Fisher

Ejemplo 2

Vancomicina HCl, PEG-400, y manitol se disolvieron a diversas concentraciones en etanol y WFI. Las diversas formulaciones se secaron por pulverización como se describió anteriormente. Los polvos resultantes se evaluaron como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4

Nº del lote	Formulaciones Vancomicina/PEG-400/Manitol/Etanol/WFI	% de humedad (KF)	Tiempo de reconstitución (segundos)	Vancomicina B/Impureza más grande individual (%)
6	15%/3%/3%/10%/69%	0,8	45,4	94,2/1,5
7	18%/3%/3%/10%/66%	1,2	47,5	94,5/1,5
8	15%/2%/5%/0%/78%	0,7	22,9	94,6/1,5
9	20%/3%/3%/15%/59%	0,7	61,6	94,6/1,6

Ejemplo 3

El secado por pulverización de diversas formulaciones de vancomicina HCl se llevó a cabo usando diferentes parámetros para el procedimiento de secado por pulverización, tal como la temperatura del gas, las especificaciones de la boquilla, y utilizando equipo de secado por pulverización de escala de producción. Los resultados de los experimentos se muestran a continuación en las tablas 5 y 6.

Tabla 5

Ensayo No.	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4	Ensayo 5
Duración, comienzo-parada	10:00-10:57	11:30-12:05	13:49-14:47	15:27-15:53	10:07-10:52
Gas secante (Nitrógeno)					
Gas del proceso principal, kg/h	1250	1250	1250	1250	1250
Temperatura de entrada, °C	180	180	180	210	215
Temperatura de salida, °C	111	97-100	88-90	100	102-103
Atomizador					
Especificación	Boquilla de presión				
Presión de la boquilla, bar (g)	22-26	43-47	37-42	48-53	24-25
Temp. del aire de la boquilla, °C	60	60	60	60	60
Caudal del gas de protección de la boquilla, kg/h	95	95	95	95	95
Combinación de boquillas	67/20	67/20	67/17	67/17	57/17
Alimentación (Vancomicina (15%) / PEG-400 (3%) / manitol (3%) WFI (79%))					
Densidad, g/ml	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05

Ensayo No.	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4	Ensayo 5
Caudal, kg/h	28-29	43-44	53	60-61	60
Análisis del polvo					
% de humedad residual (Karl Fischer)	1,14/1,24	1,22/1,31	2,35/2,62/2,37	1,93/1,85	1,44/1,60
Tiempo de reconstitución (segundos)	20	21	15	21	26
Tamaño de partículas, D50, µm	32	33	36	32	43
Rendimiento					
Producto recogido, ciclón, kg	4,5	4,6	8,9	4,9	8,1
Producto recogido, filtro de bolsa, kg	0,3				

Tabla 6

Ensayo No.	Ensayo 6-1	Ensayo 6-2	Ensayo 6-3	Ensayo 6-4
Duración, comienzo-parada	11:14-12:11	12:11-13:15	13:15-14:15	14:15-15:08
Gas secante (Nitrógeno)				
Gas del proceso principal, kg/h	1250	1250	1250	1250
Temperatura de entrada, °C	215	215	215	215
Temperatura de salida, °C	102-104	102-104	102-104	102-104
Atomizador				
Especificación	Boquilla de presión			
Presión de la boquilla, bar (g)	24-25	24-25	24-25	24-25
Temp. del aire de la boquilla, °C	60	60	60	60
Caudal del gas de protección de la boquilla, kg/h	95	95	95	95
Combinación de boquillas	57/17	57/17	57/17	57/17
Alimentación (Vancomicina (15%) / PEG-400 (3%) / manitol (3%) WFI (79%))				
Densidad, g/ml	1,05	1,05	1,05	1,05
Caudal, kg/h	60	60	60	60
Análisis del polvo				
Tiempo de la muestra	12:11	13:15	14:15	15:08
Punto de la muestra	Ciclón	Ciclón	Ciclón	Ciclón
% de humedad residual (Karl Fischer)	1,81/1,81	1,80/1,87	1,60/1,72	1,69/1,56
Tiempo de reconstitución (segundos)	20	23	18	21
Tamaño de partículas, D50, µm	44	44	47	42
Rendimiento				
Producto recogido, ciclón, kg	10,3	11,8	11,2	9,3
Producto recogido, filtro de bolsa, kg	0,3			

5 Ejemplo 4

Se obtuvieron lotes para el ensayo de estabilidad usando la formulación secada por pulverización de vancomicina HCl (15% en peso), PEG-400 (3% en peso), manitol (3% en peso) en WFI, con el API procedente de Abbott Laboratories (North Chicago, Illinois). Los lotes secados por pulverización se almacenaron a 25°C/60% de humedad relativa (RH), 30°C/60% de RH, y 40°C/75% de RH, durante tres meses. En la tabla 7 se presentan los datos de estabilidad en la humedad mediante Karl Fischer, el pH (de la disolución reconstituida), el tiempo de reconstitución y la pureza cromatográfica. La pureza cromatográfica se examinó usando el procedimiento de HPLC analítico descrito en la monografía de la USP (United States Pharmacopeia) actual para vancomicina. Los resultados del ensayo para el lote de API usado para obtener el producto secado por pulverización también se proporcionan para comparación.

La pureza cromatográfica de vancomicina B para todas las muestras ensayadas en este estudio estuvieron dentro de las especificaciones de la USP. Todas las muestras se almacenaron en las condiciones aceleradas de 40°C/75% de RH durante 3 meses, y satisficieron el criterio de la USP para vancomicina B mediante pureza cromatográfica (vancomicina B NLT 80%).

Tabla 7

Muestra Temperatura de estabilidad	Temp de estabilidad/Tiempo	% Vancomicina B	Tiempo(s) de reconstitución en min:seg	% humedad	pH
API Lot 09097619	Inicial	91,9	No realizado	No realizado	No realizado
Lot 10-0212	Inicial	91,7	0:59	0,9	3,3
Lot 10-0212	25°C/1 mes	91,2	0:23, 0:23, 0:22	1,0	3,3
Lot 10-0212	30°C/1 mes	91,2	No realizado	1,0	3,3
Lot 10-0212	40°C/1 mes	90,8	0:21,0:21,0:21	1,0	3,3
Lot 10-0212	25°C/2 meses	90,6	0:21,0:20,0:20	1,1, 1,2	3,4
Lot 10-0212	30°C/2 meses	90,2	0:30,0:18,0:16	1,1, 1,2	3,3
Lot 10-0212	40°C/2 meses	89,2	0:17,0:20,0:16	1,1, 1,2	3,4
Lot 10-0212	25°C/3 meses	90,8	0:20	1,1	3,3
Lot 10-0212	30°C/3 meses	90,6	0:21	1,1	3,4
Lot 10-0212	40°C/3 meses	89,4	0:17	1,1	3,4

5 **Ejemplo 5**

Se prepararon tres formulaciones de vancomicina en WFI o amortiguador de citrato. Las disoluciones se secaron por pulverización como se describió anteriormente. Los polvos resultantes se evaluaron junto con el API vancomicina HCl para determinar las impurezas, el tiempo de reconstitución, y la humedad, como se muestra en la tabla 8.

10

Tabla 8

		Formulación 1 Secada por Pulverización (comparativa)	Formulación 2 Secada por Pulverización	Formulación 3 Secada por Pulverización
	API	API 15%, WFI	API 15%, PEG-400 2,5%, Manitol 2,5%, WFI	API 15%, PEG-400 3,0%, amortiguador de citrato
Vancomicina B	94,9%	92,7%	94,4%	94,3%
N-Desmetil- vancomicina	0,6%	0,7%	0,6%	0,6%
Otros	4,5%	6,6%	5,0%	5,1%
Tiempo de reconstitución (segundos)	N/A	21,27,28	25, 26, 31	69,47,40
% de humedad n=2	No ensayado	2,1	1,5	1,3

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de vancomicina en polvo para inyección, comprendiendo el procedimiento:
5 proporcionar una disolución que comprende vancomicina HCl, polietilenglicol (PEG), y uno de entre manitol y amortiguador de citrato; y
10 secar por pulverización la disolución para formar un polvo que se puede reconstituir y administrar mediante infusión IV.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la disolución comprende el manitol.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la disolución comprende aproximadamente 10-20% en peso de vancomicina HCl, aproximadamente 2-4% en peso de PEG, y aproximadamente 2-4% en peso de manitol.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la disolución comprende el amortiguador de citrato.
5. Procedimiento según la reivindicación 2 o 4, en el que el PEG en la disolución es PEG-400 y la relación, en peso, de vancomicina HCl a PEG es desde aproximadamente 10:1 a 2,5:1.
6. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la relación, en peso, de PEG a manitol es desde aproximadamente 2:1 a 1:2.
7. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la disolución comprende aproximadamente 2,5% en peso de PEG y aproximadamente 2,5% en peso de manitol.
8. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la disolución contiene aproximadamente 15% en peso de vancomicina HCl.
9. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la disolución comprende aproximadamente 3% en peso de PEG y aproximadamente 3% en peso de manitol.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el PEG es PEG-400.
11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la disolución presenta un pH de aproximadamente 3,0-3,7.
12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la disolución comprende además etanol.
13. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el secado por pulverización se lleva a cabo en un ambiente aséptico.
14. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el secado por pulverización se lleva a cabo a una presión manométrica de 10,3-51,7 kPa (1,5-7,5 psig).
15. Procedimiento según la reivindicación 14, comprendiendo además dicho procedimiento transferir el polvo a presión positiva a un recipiente presurizado.

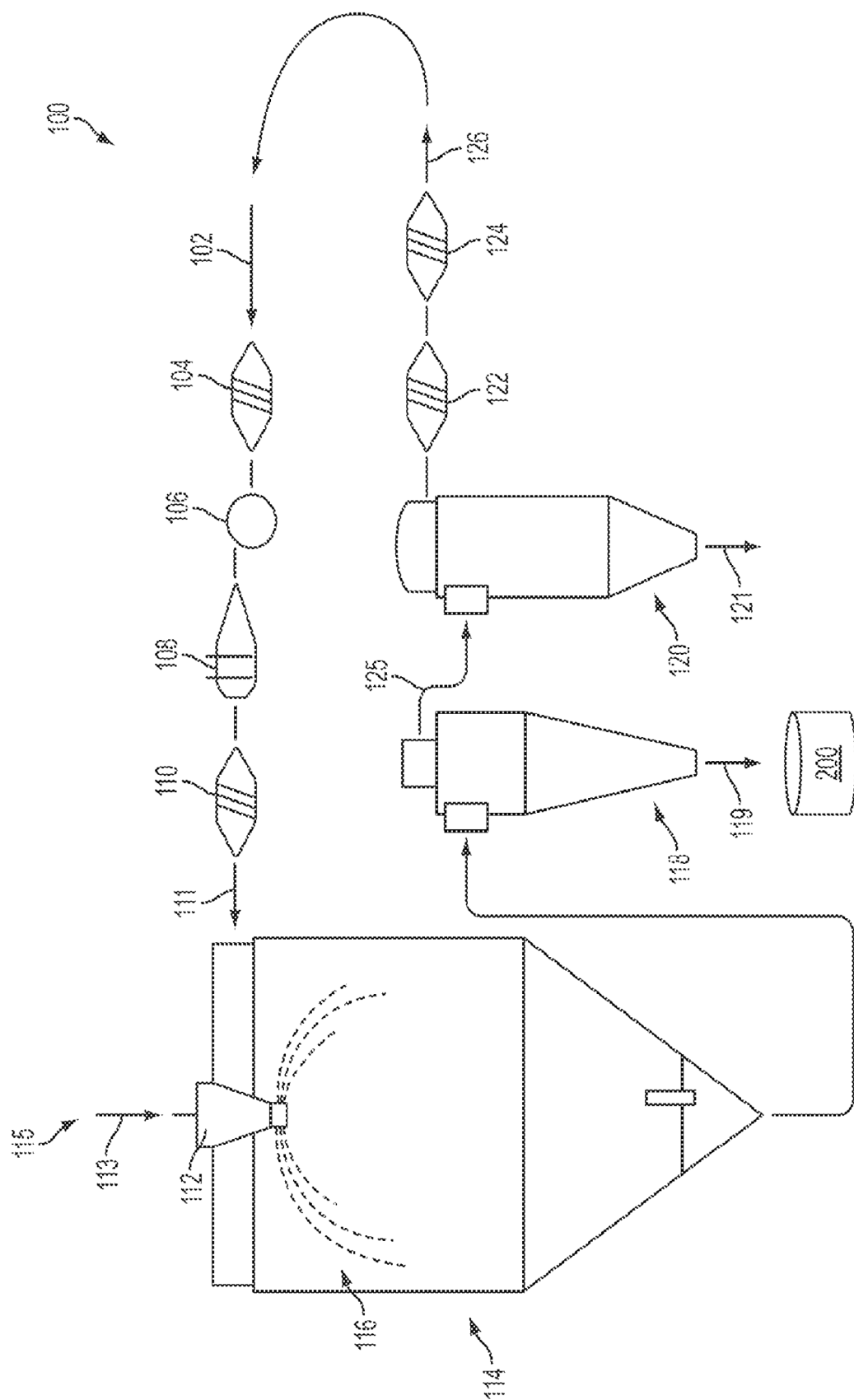


FIG. 1

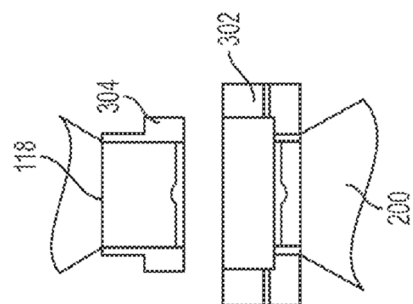


FIG. 2e

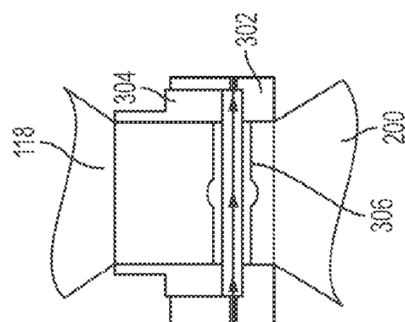


FIG. 2d

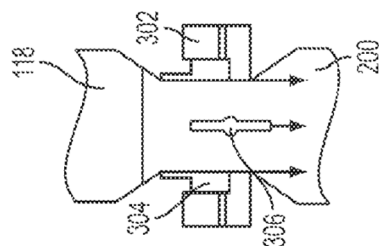


FIG. 2c

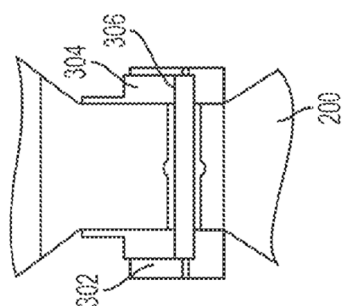


FIG. 2b

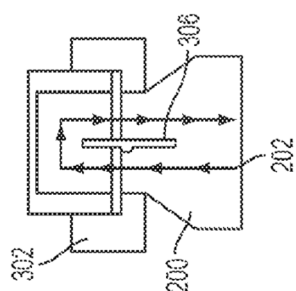


FIG. 2a

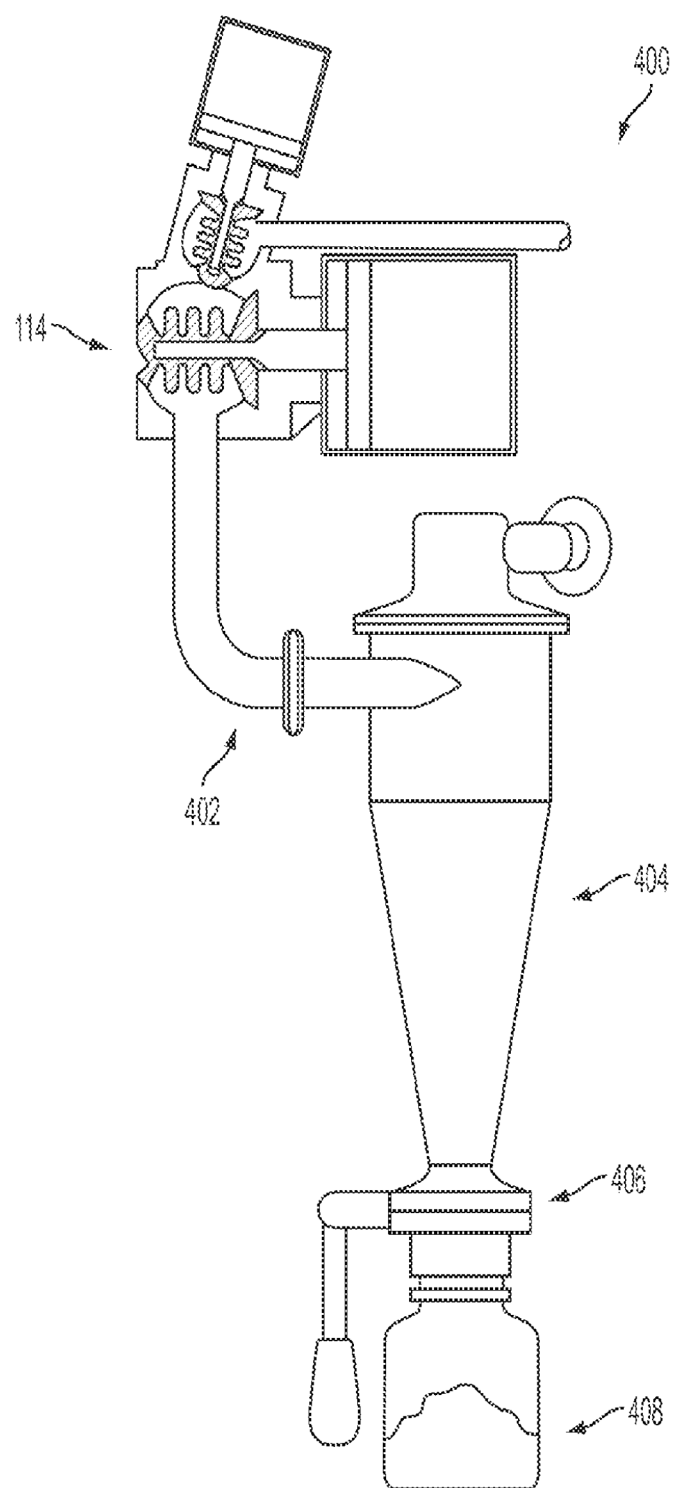


FIG. 3