

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 883**

51 Int. Cl.:

A61K 33/04 (2006.01)

C01B 17/64 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2010 PCT/US2010/041182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11005841**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010 E 10797770 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2451435**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen tiosulfato de sodio**

30 Prioridad:

08.07.2009 US 223993 P

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

22.02.2018

73 Titular/es:

**HOPE MEDICAL ENTERPRISE, INC. D.B.A. HOPE
PHARMACEUTICALS (100.0%)**

**16416 N. 92nd Street 125
Scottsdale, AZ 85260, US**

72 Inventor/es:

**SHERMAN, CRAIG;
SMITH, CATHERINE MARIE;
WIRTZ, KEVIN ROBERT y
SCHULZE, ERICH**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 883 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

Composiciones farmacéuticas que contienen tiosulfato de sodio

Campo

5 Se proporciona en la presente memoria tiosulfato de sodio pentahidratado farmacéuticamente aceptable y composiciones farmacéuticas del mismo. También se proporcionan en la presente memoria métodos para la determinación del carbono orgánico no purgable total en una muestra que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado. Adicionalmente se proporcionan en la presente memoria métodos para la producción de tiosulfato de sodio pentahidratado farmacéuticamente aceptable. Más adicionalmente se proporcionan en la presente memoria tiosulfato de sodio pentahidratado para su uso en métodos de tratamiento.

10 Antecedentes

15 El tiosulfato de sodio pentahidratado tiene numerosas aplicaciones industriales, incluyendo usos tales como la eliminación de cloro de soluciones, el blanqueo de pasta de papel, y la extracción de plata de minerales. También se utiliza como un fijador en fotografía, un mordiente en la tinción y la impresión de textiles, y un ingrediente farmacéutico. A pesar de que se producen anualmente miles de toneladas métricas de tiosulfato de sodio pentahidratado, sólo unos pocos cientos de kilogramos se utilizan farmacéuticamente para la producción de inyección de tiosulfato de sodio como se indica en la actualidad como un tratamiento para el envenenamiento por cianuro o para la producción de una loción que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado para el tratamiento de la tiña versicolor. Recientemente se ha informado de que el tiosulfato de sodio pentahidratado es un tratamiento eficaz para la calcifilaxis (Ackermann et al., *Archives of Dermatology* **2007**, 143(10):1336-1337). También se ha informado de que el tiosulfato de sodio pentahidratado es un tratamiento eficaz para la calcificación vascular (O'Neill, *Kidney International* **2008**, 74(11):1376-1378). Se ha informado de que el tiosulfato de sodio pentahidratado es un tratamiento eficaz para prevenir la ototoxicidad inducida por platino y la nefrotoxicidad que se asocia con el uso de agentes quimioterapéuticos que contienen platino (Skinner, *Current Opinions in Oncology* **1995**, 7(4):310-315).

25 La fabricación de productos farmacéuticos en los Estados Unidos está regulada por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA). Desde la aprobación de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos en 1938, la FDA ha requerido que los nuevos productos farmacéuticos y sus correspondientes ingredientes activos sean fabricados de acuerdo con los requisitos exigentes de "calidad farmacéutica" de Buenas Prácticas de Fabricación como se detalla en el Código de los Estados Unidos de Regulaciones Federales 21 CFR 211. Debido a la cantidad relativamente pequeña de tiosulfato de sodio pentahidratado que se utiliza actualmente para formular productos farmacéuticos, ningún proveedor de materia prima fabrica actualmente tiosulfato de sodio pentahidratado de acuerdo con la "calidad farmacéutica" de Buenas Prácticas de Fabricación.

35 Además de regular las prácticas de fabricación, la FDA establece especificaciones de calidad rigurosas para cada nuevo producto farmacéutico y sus correspondientes ingredientes activos. Un producto farmacéutico se clasifica como "nuevo" si se ha introducido en el mercado después de la aprobación de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938. Conforme al mandato de esta ley, la FDA exige que un nuevo producto farmacéutico y sus ingredientes activos sean fabricados de acuerdo con la "calidad farmacéutica" de Buenas Prácticas de Fabricación y cumplan con las especificaciones de calidad aplicables. Cuando la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos se promulgó en 1938, los productos farmacéuticos que ya estaban en el mercado fueron clasificados como "medicamentos protegidos" y se permitió que permanecieran en el mercado sin la aprobación formal de la FDA si el producto y su etiquetado se mantenían sin cambios. Cualquier cambio en el producto o en el etiquetado haría que el "fármaco protegido" se convirtiera en un fármaco "nuevo" que estaría sujeto a las regulaciones impuestas por la FDA y a las normas de calidad. La inyección de tiosulfato de sodio pentahidratado disponible en la actualidad que está marcada únicamente para su uso como tratamiento de la intoxicación por cianuro y la loción que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado que está marcada únicamente para su uso como tratamiento de la tiña versicolor son "medicamentos protegidos". En consecuencia, las formulaciones de productos y las especificaciones de calidad correspondientes han permanecido sin cambios durante décadas.

45 A la espera de la recepción de una Solicitud de Nuevo Fármaco para un producto farmacéutico que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado, la FDA anunció recientemente que la materia prima de tiosulfato de sodio pentahidratado para un nuevo producto farmacéutico debe ser fabricada de acuerdo con la "calidad farmacéutica de las Buenas Prácticas de Fabricación y se debe ajustar a un nuevo conjunto de especificaciones de calidad. Este nuevo conjunto de especificaciones de calidad es más amplio y riguroso que las especificaciones de calidad existentes. La materia prima de tiosulfato de sodio pentahidratado actualmente disponible no cumple con el nuevo conjunto de normas de calidad de la FDA y no es adecuada para su uso en la formulación de un nuevo producto farmacéutico. En consecuencia, existe una necesidad clara y no satisfecha de materia prima de tiosulfato de sodio pentahidratado purificado que se fabrique de acuerdo con la "calidad farmacéutica" de las Buenas Prácticas de Fabricación, y que cumpla el nuevo conjunto de especificaciones de calidad con el fin de traducir los últimos descubrimientos de la investigación relacionada con tiosulfato de sodio pentahidratado en terapias clínicas aprobadas por la FDA.

Otro obstáculo en el desarrollo farmacéutico del tiosulfato de sodio pentahidratado de calidad farmacéutica es la falta de un método analítico eficaz para determinar el carbono orgánico no purgable total en una muestra que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado, que es una de las nuevas normas de calidad impuestas por la FDA. El método convencional para la determinación del carbono orgánico no purgable total requiere que cualquier carbono inorgánico sea retirado antes de medir el contenido de carbono orgánico en una muestra. Esto se consigue típicamente mediante la adición de ácido. A pH bajo, el carbono inorgánico y el carbono orgánico volátil se convierten en dióxido de carbono, que se purga a continuación, de la muestra. La muestra se encamina después a una cámara de combustión con un catalizador y una temperatura de aproximadamente 680°C para convertir cualquier carbono orgánico restante no purgable (no volátil) en dióxido de carbono. La cantidad de dióxido de carbono así producido se determina a continuación utilizando un detector de infrarrojos. Sin embargo, este método convencional no puede ser utilizado para analizar una muestra que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado. Cuando se expone a ácido, el tiosulfato de sodio pentahidratado se degrada a azufre que puede precipitar durante el análisis. La sal de tiosulfato de sodio pentahidratado también puede precipitar durante el análisis. Los precipitantes pueden dañar el equipo de laboratorio e interferir en el análisis. Por lo tanto, también hay una necesidad de un método analítico para la determinación de carbono orgánico no purgable total en una muestra que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado.

El tiosulfato de sodio pentahidratado con un cierto grado de pureza y los métodos de preparación de semejante tiosulfato de sodio pentahidratado se describen, entre otros, en Merck: "Safety Data Sheet" presentado el 20 de Abril de 2006, the Science Lab.com "Material Safety Data Sheet" creada el 11 de Octubre de 2006 y actualizada por última vez el 6 de Noviembre de 2008, Manual de la 11ª Edición de la Farmacopea Japonesa 1986, páginas C-1099-1103, Manual de la 15ª Edición de la Farmacopea Japonesa 2006, páginas C-2476-2480, versión en Inglés del Manual de la 15ª Edición de la Farmacopea Japonesa actualizada por última vez el 23 de Abril de 2007, páginas 1109-1110, en la U.S. Pharmacopoeia Convention, USP 31, 2008, páginas 3260, Manual de la 6ª Edición de la Farmacopea Europea, 16 de Julio de 2007, páginas 2927, en el Certificate of Analysis for Sodium thiosulfate pentahydrate 99,999 de Suprapur® de Merck KGaA (Fecha del Ensayo: 24 de Marzo de 2006), en "Handbook of Chemistry, Applied Chemistry Edition", editado por la Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd, presentado el 15 de Octubre de 1986, páginas 234-236, y en "Encyclopedia Chimica (Kagaku Daijiten) 2". Edición reducida, editado por Editorial Board of Encyclopaedia Chimica, Kyoritsu Shuppan Co., Ltd, Edición reducida 11ª presentada el 5 de febrero de 1971, páginas 437-438.

Schreiber et al., Water Research, vol. 39, núm. ISS.15, páginas 3449-3456 (2005) se describe la adsorción de materia orgánica disuelta sobre carbón activado. En el documento GB 500.489 se describen mejoras en la fabricación de hiposulfitos solubles en agua utilizando, p.ej., carbón activo.

Compendio de la descripción

Se proporciona en la presente memoria tiosulfato de sodio pentahidratado que contiene no más de 10 ppm de carbono orgánico no purgable, contiene no más de 0,01% en peso de carbonato, contiene no más de 0,05 ppm de mercurio, contiene no más de 2 ppm de aluminio; contiene no más de 0,003% en peso de selenio, contiene no menos de 99% en peso y no más de 100,5% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra medido mediante análisis colorimétrico o no menos de 98% en peso y no más de 102% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra medido mediante cromatografía iónica, tiene un contenido de agua entre 32% y 37% en peso, tiene un contenido de metales pesados de no más de 10 ppm, contiene no más de 200 ppm de cloruro, contiene no más de 0,001% en peso de sulfuro, contiene no más de 0,002% en peso de hierro, contiene no más de 0,01% en peso de calcio, contiene no más de 0,005% en peso de potasio, contiene no más de 0,1% de sulfito, contiene no más de 0,5% de sulfato, contiene no más de 3 ppm de arsénico, contiene no más de 0,001% en peso de plomo, tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana de no más de 100 UFC/g, tiene un recuento de levaduras y mohos total de no más de 20 UFC/g, contiene no más de 0,02 UE/mg de endotoxinas bacterianas, contiene no más de 0,002% en peso de compuestos nitrogenados, contiene no más de 0,005% en peso de materia insoluble, tiene un ensayo de identificación positiva para sodio, tiene un ensayo de identificación positiva para tiosulfato, no causa turbidez cuando se expone a oxalato de amonio, contiene no más de 0,01% en peso de agente anti-aglomerante residual, y contiene no más de ICH Q3C límites de impurezas volátiles orgánicas, en donde una solución al 10% del tiosulfato de sodio pentahidratado a 25°C es incolora y tiene un pH entre 6,0 y 8,0, y en donde el tiosulfato de sodio pentahidratado son cristales inodoros o tiene la apariencia de cristales incoloros.

También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas, que comprenden el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

También se proporcionan en la presente memoria los métodos para determinar el carbono orgánico no purgable total en una muestra que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado, que comprende las etapas de: a) poner en contacto la muestra con una cantidad predeterminada de una solución acuosa que contiene ácido inorgánico, para formar una solución de muestra acuosa; b) eliminar los productos precipitados de la solución de la muestra acuosa; c) poner en contacto la solución de muestra con una cantidad predeterminada de un oxidante; y d) convertir el carbono orgánico de la solución de muestra en dióxido de carbono bajo una condiciones de oxidación en agua supercríticas (SCWO). En una realización, la cantidad final del ácido inorgánico es de no menos de aproximadamente 2% del volumen final de la solución de muestra o la cantidad final del oxidante es de no menos de aproximadamente 20% del volumen

final de la solución de muestra.

También se proporcionan métodos para preparar el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria, que comprenden las etapas de: a) poner en contacto el sulfito de sodio con el azufre en agua para formar una mezcla de reacción; b) filtrar la mezcla de reacción para producir una solución; c) concentrar la solución; d) exponer la solución a carbón activado; e) filtrar la solución con carbón activado; f) cristalizar el tiosulfato de sodio pentahidratado de la solución; y g) secar el tiosulfato de sodio pentahidratado cristalizado.

También se proporciona en la presente memoria tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de un envenenamiento agudo, incluyendo, envenenamiento por cianuro, que comprenden administrar a un sujeto que tiene un envenenamiento agudo una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria.

También se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la ototoxicidad inducida por platino, tal como la que está asociada con el uso de cisplatino u otros agentes farmacéuticos que contienen platino, que comprenden administrar a un sujeto que tiene o está en riesgo de tener una ototoxicidad inducida por platino, tal como la que está asociada con el uso de cisplatino u otros agentes farmacéuticos que contienen platino, una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria.

También se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la nefrotoxicidad inducida por platino, tal como la asociada con el uso de cisplatino u otros agentes farmacéuticos que contienen platino, que comprenden administrar a un sujeto que tiene o está en riesgo de tener una nefrotoxicidad inducida por platino, tal como la asociada con el uso de cisplatino u otros agentes farmacéuticos que contienen platino, una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria.

También se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una calcifilaxis que comprenden administrar a un sujeto que tiene una calcifilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionada en la presente memoria.

También se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una calcificación vascular, incluyendo, pero sin limitarse a la aterosclerosis, que comprenden administrar a un sujeto que tiene una calcificación vascular, incluyendo, pero sin limitarse a aterosclerosis, una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria.

También se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad dermatológica o una afección asociada con la piel, incluyendo infección bacteriana de la piel, infección micótica de la piel, infección viral de la piel, infección micótica de las uñas, infección bacteriana de las uñas, infección viral de las uñas, infección micótica de los lechos ungueales, infección bacteriana de los lechos ungueales, infección viral de los lechos ungueales, psoriasis, escleroderma, inflamación de la piel, la inflamación de las uñas, e inflamación de los lechos ungueales, que comprenden administrar a un sujeto que tiene una enfermedad dermatológica o una afección asociada con la piel, una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria.

Descripción detallada

Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en la presente memoria, se definen a continuación numerosos términos.

En general, la nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en la química inorgánica, química analítica, química orgánica, química médica, y farmacología descritos en la presente memoria son aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria generalmente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto normal en la técnica a la que pertenece esta descripción. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término utilizado en la presente memoria, prevalecen los de esta sección a menos que se indique lo contrario.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo un primate (p.ej., un ser humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano. En una realización, el sujeto tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o afección proporcionados en la presente memoria. En otra realización, el paciente tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o afección en donde la enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma de los mismos, se pueden tratar, prevenir o mejorar mediante la administración de tiosulfato de sodio.

El término "anfitrión" se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que un virus se puede replicar,

incluyendo una célula, línea celular, y animal, tal como un ser humano.

Se pretende que los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" incluyan el alivio o la anulación de un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o el alivio o la erradicación de las causas del trastorno, enfermedad, o la afección en sí mismos.

- 5 Se pretende que los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" incluyan un método para retrasar y/o excluir la aparición de un trastorno, enfermedad o afección, y/o sus síntomas concomitantes; impidiendo que un sujeto adquiriera una enfermedad; o reduciendo el riesgo de que un sujeto adquiriera un trastorno, enfermedad o afección.

10 Se pretende que el término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya la cantidad de un compuesto, tal como tiosulfato de sodio, que, cuando se administra, es suficiente para tratar o prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se esté tratando. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto, tal como tiosulfato de sodio, que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal, o ser humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico o clínico.

15 El término "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptables, tales como un líquido (p.ej., agua, tal como agua desionizada o estéril) o carga sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con células, tejidos u órganos de seres humanos y animales sin
20 excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, de acuerdo con una razón beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición, Lippincott Williams y Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Edición, Rowe et al., eds, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª Edición, Ash y Ash Eds, Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical
25 Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones típicas. En ciertas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o
30 0,05% de un valor o intervalo dados. En ciertas realizaciones, se contempla que los valores precedidos por el término "alrededor de" o "aproximadamente" son exactos.

Los términos "ingrediente farmacéutico activo", "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, solo o combinado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para el tratamiento, la prevención, o el alivio de uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. Según se
35 utiliza en la presente memoria, el "ingrediente farmacéutico activo", el "ingrediente activo" y la "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente memoria.

En la presente memoria, el término "tiosulfato de sodio" representa las formas pentahidratadas como tiosulfato de sodio pentahidratado ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). En otra realización, el tiosulfato de sodio es de calidad farmacéutica. El término "calidad farmacéutica" según se utiliza en la presente memoria con respecto al tiosulfato de sodio significa
40 que el tiosulfato de sodio fue fabricado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), como se detalla en el Código de Regulaciones Federales 21 CFR 211 de los Estados Unidos y cumple con uno o más de los niveles de pureza citados en la presente memoria.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administran a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más
45 síntomas de una afección, trastorno, o enfermedad.

El término "anti-disolvente" se refiere a un líquido que se añade a un disolvente para reducir la solubilidad de un compuesto en ese disolvente, dando como resultado la precipitación del compuesto.

Los términos "carbono orgánico no purgable" ("NPOC") y "carbono orgánico no volátil" ("NVOC") se refieren a sustancias con una base de carbono orgánico que no son volátiles y no se purgan del material cuando se exponen a
50 ácido.

Tiosulfato de sodio

Se proporcionan en la presente memoria formas purificadas de tiosulfato de sodio pentahidratado ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). En una realización, se proporciona en la presente memoria tiosulfato de sodio de calidad farmacéutica. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria formas de tiosulfato de sodio que cumplen o superan una, más
55 de una o todas las normas de la FDA para el tiosulfato de sodio para uso farmacéutico. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria formas de tiosulfato de sodio que fueron fabricadas de acuerdo con las

Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), como se detalla en el Código de Regulaciones Federales 21 CFR 211 de los Estados Unidos.

En una realización, el tiosulfato de sodio es sólido.

La apariencia del tiosulfato de sodio es en cristales incoloros.

- 5 La apariencia de una solución al 10% que contiene el tiosulfato de sodio es transparente e incolora.

El tiosulfato de sodio es inodoro.

La presencia de tiosulfato de sodio en una solución al 10% que contiene tiosulfato de sodio proporcionada en la presente memoria se identifica por la descarga de color amarillo después de la adición de unas pocas gotas de yodo TS.

- 10 En una realización, la presencia de sodio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se confirma de acuerdo con el Método 191 de la USP XXXII (2009).

En una realización, la presencia de tiosulfato en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se confirma de acuerdo con el Método 191 de la USP XXXII (2009).

- 15 En una realización, el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria contiene no menos de 99% en peso y/o no más de 100,5% en peso de tiosulfato de sodio calculado sobre una base anhidra. En ciertas realizaciones, la cantidad de tiosulfato de sodio anhidro en el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el análisis colorimétrico de la USP (USP XXXII (2009)).

- 20 En una realización, el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria contiene no menos de aproximadamente 98% en peso y no más de aproximadamente 102% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra como se mide por medio de cromatografía iónica.

- 25 En una realización, el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria contiene no menos de 98% en peso y/o no más de 102% en peso de tiosulfato de sodio calculado sobre una base anhidra. En ciertas realizaciones, la cantidad de tiosulfato de sodio anhidro en el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria se determina por medio de cromatografía iónica. En ciertas realizaciones, la cantidad de tiosulfato de sodio anhidro en el tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria se determina por medio de cromatografía iónica con detección de conductividad electroquímica como se describe en la presente memoria.

- 30 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria tiene un pH entre 6 y 8, cuando se mide en una solución al 10% a 25°C. En ciertas realizaciones, el pH del sodio proporcionado en la presente memoria se mide utilizando un medidor de pH. En ciertas realizaciones, el pH del tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 791 de la USP XXXII (2009).

- 35 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria tiene un contenido de agua de 32% a 37% en peso. En ciertas realizaciones, el contenido de agua en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina por el método de Karl Fischer. En ciertas realizaciones, el contenido de agua en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica de acuerdo con el Método 921 de la USP XXXII (2009).

El contenido de metales pesados de la invención en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria es de no más de 10 ppm de un metal pesado. El contenido de metales pesados en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 231 de la USP XXXII (2009).

- 40 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,01% en peso de carbonato. En ciertas realizaciones, la cantidad de carbonato en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina poniendo en contacto una muestra de tiosulfato de sodio con un ácido, tal como ácido fosfórico, para convertir el carbonato en dióxido de carbono y determinando la cantidad de dióxido de carbono utilizando un detector de infrarrojos no dispersivo.

- 45 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,005% en peso de materia insoluble. En ciertas realizaciones, la cantidad de material insoluble en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina disolviendo 10 gramos del tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria en 100 mL de agua, la solución se calienta hasta ebullición durante 1 h, la solución se filtra, se lava con agua caliente, se seca, se enfría en una secadora y se pesa.

- 50 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria no contiene más de 200 ppm en peso de cloruro. En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 221 de la USP XXXII (2009).

El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,002% en peso de

- 5 hierro. En ciertas realizaciones, el contenido de hierro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). En ciertas realizaciones, el contenido de hierro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando espectroscopia de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente (ICP-OES). En ciertas realizaciones, el contenido de hierro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 241 de la USP XXXII (2009).
- El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,001% en peso de plomo. En ciertas realizaciones, el contenido de plomo en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 251 de la USP XXXII (2009).
- 10 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,01% en peso de calcio. En ciertas realizaciones, el contenido de calcio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de calcio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando espectrometría de emisión de llama (FES).
- 15 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria no causa turbidez cuando la solución de ensayo de oxalato de amonio preparada de acuerdo con USP XXXII (2009) se añade a una solución acuosa que contiene tiosulfato de sodio (p.ej., un gramo de tiosulfato de sodio disuelto en 20 mL de agua).
- 20 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,005% en peso de potasio. En ciertas realizaciones, el contenido de potasio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de potasio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando FES.
- El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,05% en peso de sulfito, o no más de 0,1% en peso de sulfato. En ciertas realizaciones, el contenido de sulfito en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el método para la determinación de sulfito de la American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10ª Edición.
- 25 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,05%, no más de 0,1%, no más de 0,25%, o no más de 0,5% en peso de sulfato (en forma de SO_4). En ciertas realizaciones, el contenido de sulfato en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el método para la determinación de sulfato de la American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10ª Edición.
- 30 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,001% en peso de sulfuro. En ciertas realizaciones, el contenido de sulfuro en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina por la adición de nitrato de plomo (II) utilizando los métodos descritos en la presente memoria.
- 35 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,002% en peso de compuestos nitrogenados (en forma de N). En ciertas realizaciones, el contenido de los compuestos nitrogenados (en forma de N) en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el método para la determinación de compuestos nitrogenados de la American Chemical Society, Reagent Chemicals, 10ª Edición.
- 40 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1.000 ppm, o no más de 5.000 ppm de carbono orgánico volátil total. En ciertas realizaciones, el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria contiene no más de los límites específicos establecidos en ICH Q3C (R3) para impurezas orgánicas volátiles o un disolvente particular (p.ej., etanol). En ciertas realizaciones, el contenido de impurezas orgánicas volátiles se determina de acuerdo con el Método 467 de la USP XXXII (2009).
- 45 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene NPOC total de no más de 60 ppm, no más de 2,5 ppm, no más de 8 ppm, no más de 10 ppm. En ciertas realizaciones, el NPOC total en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando los métodos descritos en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el NPOC total en el tiosulfato de sodio proporcionada en la presente memoria se determina a) poniendo en contacto el tiosulfato de sodio con una cantidad predeterminada de una solución acuosa que contiene ácido inorgánico para formar una solución de la muestra acuosa; b) eliminando los productos precipitados de la solución de la muestra acuosa; c) poniendo en contacto la solución de muestra con una cantidad predeterminada de un oxidante; y d) convirtiendo el carbono orgánico de la solución de muestra en dióxido de carbono en condiciones de oxidación en agua supercrítica (SCWO).
- 50 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,05 ppm de mercurio. En ciertas realizaciones, el contenido de mercurio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de mercurio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-OES. En ciertas realizaciones, el contenido de mercurio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 261

de la USP XXXII (2009).

5 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 2 ppm de aluminio. En ciertas realizaciones, el contenido de aluminio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de aluminio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-OES. En ciertas realizaciones, el contenido de aluminio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 206 de la USP XXXII (2009).

10 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 3 ppm de arsénico. En ciertas realizaciones, el contenido de arsénico en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de arsénico en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-OES. En ciertas realizaciones, el contenido de arsénico en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 211 de la USP XXXII (2009).

15 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,003% en peso de selenio. En ciertas realizaciones, el contenido de selenio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de selenio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina utilizando ICP-OES. En ciertas realizaciones, el contenido de selenio en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el Método 291 de la USP XXXII (2009).

20 El recuento aeróbico total de la carga microbiana en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria es no mayor de 100 Unidades Formadoras de Colonias por gramo (UFC/g). El recuento aeróbico total de la carga microbiana en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica de acuerdo con el Método 61 de la USP XXXII (2009).

25 El recuento total de levaduras y mohos en el tiosulfato de sodio proporcionada en la presente memoria es no mayor de 20 UFC/g. El recuento total de levaduras y hongos en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica de acuerdo con el Método 61 de la USP XXXII (2009).

30 El tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria contiene no más de 0,02 Unidades de Endotoxina por miligramo (UE/mg), no más de 0,1 UE/mg, o no más de 0,25 UE/mg de endotoxinas bacterianas. La cantidad de endotoxinas bacterianas en el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica de acuerdo con el Método 85 de la USP XXXII (2009).

De ese modo, el tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria se caracteriza lo siguiente:

35 contiene no menos de 99% en peso y/o no más de 100,5% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra determinado de acuerdo con el análisis colorimétrico de la USP;

contiene no menos de 98% en peso y/o no más de 102% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra determinado de acuerdo con análisis de cromatografía iónica;

tiene un pH entre 6 y 8, cuando se mide en una solución al 10% a 25°C;

tiene un contenido de agua de 32% a 37% en peso;

tiene una apariencia de cristales incoloros;

40 tiene una apariencia transparente e incolora como una solución al 10%;

no tiene olor;

tiene una prueba de identificación positiva para sodio;

tiene una prueba de identificación positiva para tiosulfato;

no tiene turbidez cuando se mezcla con oxalato de amonio TS;

45 tiene un contenido de metales pesados de no más de 10 ppm;

contiene no más de 0,01% en peso de carbonato;

contiene no más de 0,005% en peso de materia insoluble;

contiene no más de 200 ppm de cloruro;

- contiene no más de 0,001% en peso de sulfuro;
- contiene no más de 0,05% o no más de 0,1% en peso de sulfito;
- contiene no más de 0,05%, no más de 0,1%, no más de aproximadamente 0,25%, o no más de 0,5% en peso de sulfato;
- 5 contiene no más de 0,002% en peso de hierro;
- contiene no más de 0,01% en peso de calcio;
- contiene no más de 0,005% en peso de potasio;
- contiene no más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1.000 ppm, o no más de 5.000 ppm de impurezas volátiles orgánicas;
- 10 tiene un NPOC total de no más de 60 ppm, no más de 2,5 ppm, no más de 8 ppm, no más de 10 ppm;
- contiene no más de 0,05 ppm de mercurio;
- contiene no más de 2 ppm de aluminio;
- contiene no más de 3 ppm de arsénico;
- contiene no más de 0,001% en peso de plomo;
- 15 contiene no más de 0,002% en peso de compuestos nitrogenados (en forma de N);
- contiene no más de 0,003% en peso de selenio;
- contiene no más de 0,01% de un agente anti-aglomerante residual;
- tiene un recuento aeróbico total de la carga microbiana de no más de 100 UFC/g;
- tiene un recuento total de levaduras y mohos de no más de 20 UFC/g; y
- 20 contiene no más de 0,02 UE/mg de endotoxinas bacterianas.
- También se describe en la presente memoria un tiosulfato de sodio caracterizado por uno o más de los siguientes:
- contiene no menos de aproximadamente 99% en peso y/o no más de aproximadamente 100,5% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra determinado de acuerdo con el análisis colorimétrico de la USP;
- 25 contiene no menos de aproximadamente 98% en peso y/o no más de aproximadamente 102% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra determinado de acuerdo con análisis de cromatografía iónica;
- tiene un pH entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8, cuando se mide en una solución al 10% a 25°C;
- tiene un contenido de agua de aproximadamente 32% a aproximadamente 37% en peso;
- tiene una apariencia de cristales incoloros;
- 30 tiene una apariencia transparente e incolora en forma de una solución al 10%;
- no tiene olor;
- tiene una prueba de identificación positiva para el sodio;
- tiene una prueba de identificación positiva para el tiosulfato;
- tiene turbidez cuando se mezcla con oxalato de amonio de TS;
- 35 tiene un contenido de metales pesados de no más de aproximadamente 10 ppm;
- contiene no más de aproximadamente 0,01% en peso de carbonato;
- contiene no más de aproximadamente 0,005% en peso de materia insoluble;
- contiene no más de aproximadamente 200 ppm de cloruro;
- contiene no más de aproximadamente 0,001% en peso de sulfuro;

- contiene no más de aproximadamente 0,05% o no más de aproximadamente 0,1% en peso de sulfato;
- contiene no más de aproximadamente 0,05%, no más de aproximadamente 0,1%, no más de aproximadamente 0,25%, o no más de aproximadamente 0,5% en peso de sulfato;
- contiene no más de aproximadamente 0,002% en peso de hierro;
- 5 contiene no más de aproximadamente 0,01% en peso de calcio;
- contiene no más de aproximadamente 0,005% en peso de potasio;
- contiene no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 100 ppm, no más de aproximadamente 500 ppm, no más de aproximadamente 1.000 ppm, o no más de 5.000 ppm de impurezas volátiles orgánicas;
- 10 tiene un NPOC total de no más de 60 ppm, no más de aproximadamente 2,5 ppm, no más de aproximadamente 8 ppm, no más de aproximadamente 10 ppm, no más de aproximadamente 20 ppm, no más de aproximadamente 25 ppm, o no más de aproximadamente 50 ppm;
- contiene no más de aproximadamente 0,05 ppm de mercurio;
- contiene no más de aproximadamente 2 ppm de aluminio;
- 15 contiene no más de aproximadamente 3 ppm de arsénico;
- contiene no más de 0,001% en peso de plomo;
- contiene no más de aproximadamente 0,002% en peso de compuestos nitrogenados (en forma de N);
- contiene no más de aproximadamente 0,003% en peso de selenio;
- tiene un recuento aeróbico total de la carga microbiana de no más de aproximadamente 100 UFC/g;
- 20 tiene un recuento total de levaduras y mohos de no más de aproximadamente 20 UFC/g; y
- contiene no más de aproximadamente 0,02 UE/mg, no más de aproximadamente 0,1 UE/mg, o no más de aproximadamente 0,25 UE/mg de endotoxinas bacterianas.

En ciertas realizaciones, en las que el tiosulfato de sodio se describe como "que no contiene más de" una cierta cantidad de un material en particular, el tiosulfato de sodio no contiene una cantidad detectable del material.

25 Preparación de tiosulfato de sodio

En una realización, se proporciona en la presente memoria un método para preparar el tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria, que comprende las etapas de: a) poner en contacto sulfito de sodio con azufre en agua para formar una mezcla de reacción; b) filtrar la mezcla de reacción para producir una solución; c) concentrar la solución; d) exponer la solución a carbón activado; e) filtrar la solución con carbón activado; f) cristalizar el tiosulfato de sodio de la solución; y g) secar el tiosulfato cristalizado.

Los disolventes adecuados para su uso en los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, agua, incluyendo agua, agua purificada, agua ultrapura, agua desionizada, y agua para inyectables. Además, se pueden utilizar metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, acetona, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, y una mezcla de los mismos. En otra realización más, el disolvente es una mezcla de agua con un disolvente miscible con agua, incluyendo metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, acetona, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, y una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es agua.

En ciertas realizaciones, la razón molar de azufre con respecto a sulfito de sodio en la etapa de contacto es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,6. En una realización, la razón de azufre con respecto a sulfito de sodio en la etapa de contacto es aproximadamente 1,5.

En ciertas realizaciones, la concentración de sulfito de sodio en la etapa de contacto es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 M, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 M, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 M, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8 M, o de

aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,6 M. En ciertas realizaciones, la concentración de sulfito de sodio en la etapa de contacto es de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,5 M.

5 En ciertas realizaciones, la etapa de contacto se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 40 a aproximadamente 150°C, desde aproximadamente 70 a aproximadamente 120°C, desde aproximadamente 90 a aproximadamente 110°C, desde aproximadamente 90 a aproximadamente 10°C, o de aproximadamente 95 a aproximadamente 100°C. En una realización, la temperatura en la etapa de contacto es de aproximadamente 90 a aproximadamente 100°C. En otra realización, la temperatura en la etapa de contacto es de aproximadamente 95 a aproximadamente 100°C. En otra realización más, la temperatura en la etapa de contacto es de aproximadamente 97°C.

10 En ciertas realizaciones, la etapa de contacto se lleva a cabo a un pH predeterminado de no menos de 13, no menos de 12, no menos de 11, no menos de 10, no menos de 9, no menos que 8, o no menos de 7. En ciertas realizaciones, el pH predeterminado es de aproximadamente 6 a aproximadamente 11, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10, de aproximadamente 7 a aproximadamente 9, de aproximadamente 7 a aproximadamente 8,5, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 8. En ciertas realizaciones, se añade una base a la mezcla de reacción en la etapa de contacto para ajustar al pH predeterminado. En ciertas realizaciones, la base es una base inorgánica. En ciertas realizaciones, la base es hidróxido de sodio.

20 En ciertas realizaciones, se lleva a cabo una etapa de filtración a una temperatura que varía de aproximadamente 5 a 100°C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50°C, desde aproximadamente 15 a aproximadamente 40°C, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C, o desde aproximadamente 20 a aproximadamente 35°C. En ciertas realizaciones, la etapa de filtración se lleva a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 21°C).

25 En ciertas realizaciones, se realiza una etapa de concentración por evaporación del disolvente, que comprende la concentración de la solución filtrada para producir una solución concentrada. En ciertas realizaciones, la solución filtrada se concentra hasta una gravedad específica que varía de aproximadamente 1,20 a aproximadamente 1,70, de 1,30 a 1,60, o de 1,40 a 1,50, o de 1,40 a 1,45. En ciertas realizaciones, la etapa de concentración se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 5 a 100°C, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 80°C, desde aproximadamente 30 a aproximadamente 70°C, desde aproximadamente 40 a aproximadamente 60°C, o desde aproximadamente 45 a aproximadamente 55. En ciertas realizaciones, la etapa de concentración se realiza a aproximadamente 50°C. En ciertas realizaciones, la etapa de concentración se lleva a cabo a vacío. En ciertas realizaciones, la etapa de concentración se lleva a cabo de aproximadamente 100 a aproximadamente 755 mm Hg (de aproximadamente 13,3 a aproximadamente 101 kPa), de 300 a aproximadamente 750 mm Hg (de 40,0 a aproximadamente 100 kPa), de 500 a aproximadamente 750 mm Hg (de 66,7 a aproximadamente 100 kPa), de 600 a aproximadamente 740 mm Hg (de 80,0 a aproximadamente 98,7 kPa), o de 700 a aproximadamente 730 mm Hg (de 93,3 a aproximadamente 97,3 kPa). En ciertas realizaciones, la etapa de concentración se lleva a cabo de 700 a aproximadamente 730 mm Hg (de 93,3 a aproximadamente 97,3 kPa).

35 En ciertas realizaciones, la solución concentrada se mezcla con carbón activado de aproximadamente 0,020 a 0,251% en peso/peso durante aproximadamente 30 a 47 minutos a aproximadamente 50°C. En ciertas realizaciones, la etapa de carbón activado se realiza con no menos de 0,025% de carbón activado en peso/peso durante no menos de 30 minutos a aproximadamente 50°C.

40 En ciertas realizaciones, la solución con carbón activado se vuelve a filtrar a una temperatura de aproximadamente 20 a 55°C, o de aproximadamente 40 a aproximadamente 55°C. En ciertas realizaciones, la etapa de refiltración se realiza a aproximadamente 50°C.

45 En cierta realización, el tiosulfato de sodio pentahidratado se cristaliza a partir de la solución concentrada, refiltrada utilizando métodos convencionales, incluyendo enfriamiento, refrigeración, evaporación del disolvente, adición de un anti-disolvente, o adición inversa de un anti-disolvente.

Para acelerar la cristalización, la etapa de cristalización puede comprender además la etapa de sembrar la solución filtrada. La etapa de cristalización puede comprender también una etapa de aislamiento, en la que el producto precipitado se puede aislar por un método convencional, tal como filtración y centrifugación, seguido de lavado con un disolvente y a continuación secado.

50 Otros métodos conocidos en la técnica también pueden ser aplicables para preparar el tiosulfato de sodio farmacéuticamente aceptable proporcionado en la presente memoria, incluyendo secado por pulverización, secado por rodillo, liofilización, y cristalización de la masa fundida.

Métodos de caracterización: Determinación del carbono orgánico no purgable total en el tiosulfato de sodio

55 Se proporcionan en la presente memoria métodos para determinar el carbono orgánico no purgable total en una muestra que contiene tiosulfato de sodio, que comprenden las etapas de: a) poner en contacto la muestra con una cantidad predeterminada de una solución acuosa que contiene ácido inorgánico, para formar una solución de la muestra acuosa ; b) eliminar los productos precipitados de la solución de la muestra acuosa; c) poner en contacto la

solución de muestra con una cantidad predeterminada de un oxidante; y d) convertir el carbono orgánico de la solución de muestra en dióxido de carbono en condiciones de oxidación en agua supercrítica (SCWO). En una realización, la cantidad final del ácido inorgánico es no menos de aproximadamente 2% del volumen final de la solución de muestra o la cantidad final del oxidante es no menos de aproximadamente 20% del volumen final de la solución de muestra.

En una realización, el ácido inorgánico es ácido fosfórico. En otra realización, el ácido inorgánico es ácido fosfórico 6N. En otra realización más, la cantidad final de ácido inorgánico es no menos de aproximadamente 2% y no más de aproximadamente 50% del volumen final de la solución de muestra. En otra realización más, la cantidad final de ácido inorgánico es de 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, o 50% del volumen final de la solución de muestra. En otra realización más, la cantidad final de ácido inorgánico es 6% del volumen final de la solución de muestra. En otra realización más, el ácido inorgánico es ácido fosfórico 6 N y la cantidad final de ácido inorgánico es aproximadamente 6% del volumen final de la solución de muestra.

Los productos precipitados en la solución de muestra acuosa, si los hubiera, se pueden eliminar fácilmente de la solución de la muestra por métodos conocidos para un experto en la técnica. En ciertas realizaciones, los productos precipitados se eliminan de la solución de la muestra por filtración. En ciertas realizaciones, los productos precipitados se eliminan de la solución de la muestra por centrifugación.

En una realización, el oxidante es persulfato de sodio. En otra realización, el oxidante es una solución de persulfato de sodio al 30%. En otra realización más, la cantidad final de oxidante es no menos de 20%, pero no más de 90% del volumen final de la solución de muestra. En otra realización más, la cantidad final del oxidante es de 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, o 90% del volumen final de la solución de muestra. En otra realización más, la cantidad final del oxidante es de 45% del volumen final de la solución de muestra. En otra realización más, el oxidante es una solución de persulfato de sodio al 30% y la cantidad final de oxidante es 45% del volumen final de la solución de muestra.

En ciertas realizaciones, el carbono orgánico en la muestra que contiene tiosulfato de sodio se oxida de acuerdo con cualquier procedimiento SCWO conocido en la técnica, tal como los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 2.944.396, 4.543.190, 5.387.398, 5.405.533, 5.501.799, 5.560.822, 5.804.066, 6.054.057, 6.056.883, 6.238.568, 6.519.926, 6.576.185, 6.709.602 y 6.773.581. En ciertas realizaciones, el procedimiento SCWO se lleva a cabo en un laboratorio InnovOx TOC Analyzer (GE Analytical Instruments, Inc., Boulder, CO.). Los procedimientos SCWO se aprovechan de las propiedades únicas del agua en condiciones cerca de y más allá del punto crítico termodinámico del agua (es decir, 375°C y 218 atm). El aumento de la presión en condiciones de oxidación en agua supercrítica aumenta drásticamente la eficiencia del proceso de oxidación mediante la conversión del carbono orgánico de la muestra que contiene tiosulfato de sodio en dióxido de carbono.

En ciertas realizaciones, la solución de muestra que contiene tiosulfato de sodio se prepara añadiendo 5,0 g de una muestra que contiene tiosulfato de sodio en agua para hacer 100 mL de solución. En ciertas realizaciones, el agua utilizada en el método tiene un carbono orgánico total de no más de 0,10 ppm.

En ciertas realizaciones, el método comprende adicionalmente la etapa de determinar la cantidad de dióxido de carbono formado después de la oxidación. En ciertas realizaciones, el dióxido de carbono se cuantifica utilizando un detector de infrarrojos. En ciertas realizaciones, el dióxido de carbono se cuantifica utilizando un detector de infrarrojos no dispersivo.

Composiciones farmacéuticas

Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden el tiosulfato de sodio de la invención proporcionado en la presente memoria como un ingrediente activo, solo o combinado con un vehículo, portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos.

El tiosulfato de sodio proporcionada en la presente memoria se puede administrar solo o combinado con uno o más de otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se pueden formular en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosificación de liberación modificada, incluyendo formas de dosificación de liberación retardada, ampliada, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada, y de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos y mecanismos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (*véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, más arriba; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone et al., eds, *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, N.Y., 2003; Vol. 126).

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración oral, que comprende el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración parenteral, que comprende el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

5 En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración tópica, incluyendo la administración pulmonar, que comprende el tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición farmacéutica comprende tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria y agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 100 gramos, de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 75 gramos, de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 50 gramos, de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 25 gramos o de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 12,5 gramos de sodio tiosulfato proporcionado en la presente memoria en aproximadamente 1 mL a aproximadamente 1.000 mL, de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 750 mL, de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 500 mL, de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 250 mL, de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 100 mL, de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 50 mL o de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 25 mL de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 gramos, aproximadamente 10 gramos, aproximadamente 12,5 gramos, aproximadamente 15 gramos, aproximadamente 20 gramos, aproximadamente 25 gramos, aproximadamente 30 gramos, aproximadamente 50 gramos, aproximadamente 75 gramos o aproximadamente 100 gramos o más de tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria en aproximadamente 25 mL, aproximadamente 50 mL, aproximadamente 100 mL, aproximadamente 250 mL, aproximadamente 500 mL, aproximadamente 750 mL o aproximadamente 1.000 mL o más de agua.

En una realización, la composición farmacéutica comprende tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria, uno o más agentes isotónicos y uno o más agentes de ajuste del pH. En otra realización, la composición farmacéutica comprende tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria, uno o más agentes isotónicos, uno o más agentes tamponadores y uno o más agentes de ajuste del pH. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria, cloruro de potasio, ácido bórico e hidróxido de sodio. En una realización específica, la composición farmacéutica comprende tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria, cloruro de potasio, ácido bórico, hidróxido de sodio y agua (p.ej. agua para inyectables).

En una realización, la composición farmacéutica comprende tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria y ácido salicílico. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 50%, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40%, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% o de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% de tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,25% o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1% de ácido salicílico en una loción. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35% o aproximadamente 40% o más de tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria y aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,25%, aproximadamente 1,5% o aproximadamente 2% de ácido salicílico en una loción.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en una forma de dosificación unitaria o una forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal, y empaquetado individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del ingrediente o los ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, asociados con los portadores o excipientes farmacéuticos necesarios. Los ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, una jeringa, y un comprimido o cápsula envasados individualmente. Una forma de dosificación unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente para ser administradas en una forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un vial, un bote de comprimidos o cápsulas, o un bote de pintas o galones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar a la vez, o varias veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, el peso y el estado del paciente que está siendo tratado, y se puede determinar empíricamente utilizando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de ensayos o de diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

60 A. Administración oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Según se utiliza en la presente memoria, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, grageas, pastillas, sellos, pélets, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, dispersables, elixires y jarabes. Además del ingrediente o los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración del colorante, agentes edulcorantes, y agentes aromatizantes.

Los aglutinantes o granuladores confieren cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (p.ej., STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo, y goma de guar; celulosas, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, sal de calcio de carboximetil celulosa, sal de sodio de carboximetil celulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden conferir propiedades a algunos comprimidos comprimidos que permiten la disgregación en la boca al masticar. Tales comprimidos comprimidos se pueden utilizar en forma de comprimidos masticables.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas entrecruzadas, tales como croscarmelosa; polímeros entrecruzados, tales como crospovidona; almidones entrecruzados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como sal de sodio de glicolato de almidón; poliacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, y almidón pregelatinizado; arcillas; alginatos; y sus mezclas. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W. R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. Boston, MA); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. Boston, MA), y talco libre de asbesto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD & C solubles en agua, certificados, aprobados, y colorantes FD & C insolubles en agua certificados, aprobados suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua en un óxido hidratado de un metal pesado, lo que da como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilensorbitán 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen sal de sodio de carboximetilcelulosa, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, sal de sodio de carbometilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil- y propil-parabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilensorbitán éter. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los

ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

5 Se debe entender que muchos portadores y excipientes pueden servir para varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de comprimidos comprimidos, productos triturados de comprimidos, grageas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos comprimidos múltiples, o comprimidos con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, o comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniaca, y ftalato acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos comprimidos rodeados por un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso al encubrir gustos u olores desagradables y al proteger los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos comprimidos que están cubiertos con una fina capa o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, sal de sodio de carboximetilcelulosa, polietilenglicol 4000 y ftalato acetato de celulosa. El recubrimiento de película confiere las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos comprimidos múltiples son comprimidos comprimidos elaborados mediante más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas, y comprimidos recubiertos con prensa o recubiertos en seco.

Las formas de dosificación de comprimidos se pueden preparar a partir del ingrediente activo en forma de polvo, cristalina, o granular, solos o combinados con uno o más portadores o excipientes descritos en la presente memoria, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y grageas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de cápsulas blandas o duras, que se pueden elaborar a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula rellena en seco (DFC), consiste en dos secciones, deslizándose uno sobre el otro, englobando de este modo completamente el ingrediente activo. La cápsula blanda elástica (SEC) es una cubierta blanda, globular, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos que se describen en la presente memoria, incluyendo metil- y propil-parabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas, y sólidas proporcionadas en la presente memoria se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen tales soluciones se pueden preparar como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden recubrir como conocen los expertos en la técnica con el fin de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas de dosificación líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido, que puede ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso, un agente emulsionante, y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquil inferior)acetal de un alquil inferior aldehído, p.ej., dietil acetal de acetaldehído; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, edulcoradas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, se puede diluir una solución en un polietilenglicol con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, p.ej., agua, para que se pueda medir convenientemente para la administración.

Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, las que contienen el ingrediente o los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria, y un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, dimetiléter de polietilenglicol 350, dimetil éter de polietilenglicol 550, dimetiléter de polietilenglicol 750, en donde 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas, o nanosistemas. Las formas de dosificación micelares se pueden preparar como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.350.458.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se puede proporcionar en forma de gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para ser reconstituidos en una forma de dosificación líquida. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

10 Los agentes colorantes y aromatizantes se pueden utilizar en todas las formas de dosificación anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular simultáneamente con otros ingredientes activos que no perjudiquen la acción terapéutica deseada, o con sustancias que suplementen la acción deseada.

B. Administración parenteral

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar parenteralmente mediante inyección, infusión o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, según se utiliza en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval, intravesical, y subcutánea.

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Tales formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, más arriba).

30 Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos (p.ej., incluyendo cloruro de potasio, manitol, cloruro de sodio, dextrano y glucosa), agentes tamponadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH (p.ej., incluyendo un ácido, tal como ácido bórico o una base, tal como hidróxido de sodio), y gases inertes.

40 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y de Ringer con lactato añadido. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (p.ej., polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido.

45 Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, *p*-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (p.ej., cloruro de bencetonio), metil- y propil-parabenos, y ácido sorbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tamponadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos descritos en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrocloruro de procaína. Los agentes de suspensión y de dispersión adecuados son aquellos descritos en la presente memoria, incluyendo sal de sodio de carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en la presente memoria, incluyendo monolaurato de polioxietilen sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán 80, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, y sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular para la administración de una dosificación única o múltiple. Las formulaciones de dosificación única se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como es sabido y practicado en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de soluciones estériles listas para su uso. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicas, para ser reconstituidos con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de suspensiones estériles listas para su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de productos insolubles secos estériles para ser reconstituidos con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de emulsiones estériles listas para su uso.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo las formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma de una suspensión, sólido, semi-sólido, o líquido tixotrópico, para la administración en forma de un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en los fluidos corporales, pero permite que el ingrediente activo de las composiciones farmacéuticas se difunda a través de la misma.

Las matrices internas adecuadas incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) entrecruzado, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado entrecruzado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de poli(tereftalato de etileno), caucho butilado, cauchos de epíclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía tópica a la piel, orificios, o mucosa. La administración tópica, según se utiliza en la presente memoria, incluye la administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria, y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración tópica para un efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos de uso externo, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendas, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas, y sus mezclas.

Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar tópicamente mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, o microaguja o inyección sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos para ungüentos adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarbonados, incluyendo manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila,

5 sulfato de hidroxistearina, y lanolina anhidra; vehículos extraíbles en agua, tales como ungüento hidrófilo; vehículos para pomada solubles en agua, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos de emulsión, ya sea emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, más arriba). Estos vehículos son emolientes, pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

10 La base para crema adecuada puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Los vehículos para crema pueden ser lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante, y una fase acuosa. La fase de aceite también se llama fase "interna", que generalmente se compone de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera el volumen de la fase oleosa, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema puede ser un tensioactivo, no iónico, aniónico, catiónico, o anfótero.

15 Los geles son sistemas de tipo suspensión semisólida. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme por todo el portador líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico entrecruzados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL[®]; polímeros hidrófilos, tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y xantana; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes
20 tales como alcohol o glicerina, o el agente de gelificación se puede dispersar por trituración, mezclado mecánico, y/o agitación.

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal, o perivaginal en forma de supositorios, pesarios, sondas, emplastos o cataplasma, pastas, polvos, apósitos, cremas, tiritas, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aerosoles, o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar utilizando procedimientos convencionales como describe *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, más arriba.

30 Los supositorios rectales, uretrales, y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en los orificios corporales, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se funden o ablandan a la temperatura corporal para liberar el ingrediente o los ingredientes activos dentro de los orificios. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de refuerzo, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; y antioxidantes como se describe en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao (aceite de Theobroma), glicerina-gelatina, Carbowax (polioxietileno glicol), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como poli(alcohol vinílico), metacrilato de hidroxietilo, poli(ácido acrílico); gelatina glicerinada. Se pueden utilizar combinaciones de los diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar por el método de compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es aproximadamente 2 a aproximadamente 3
35 g.

40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar oftálmicamente en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones formadoras de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares, e implantes.

45 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación en el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o solución para el suministro utilizando un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que utiliza la electrodinámica para producir una niebla fina, o un nebulizador, solo o combinado con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar en forma de un polvo seco para insuflación, solo o combinado con un portador inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadherente, incluyendo quitosano o ciclodextrina.
50

Las soluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador se pueden formular para que contengan etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo proporcionado en la presente memoria, un propelente como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden micronizar hasta un tamaño adecuado para la administración por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de tales tamaños se pueden preparar utilizando un procedimiento de trituración conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas,

homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas, ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato. Otros excipientes o portadores adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración inhalada/intranasal pueden comprender adicionalmente un sabor adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración tópica se pueden formular para ser liberadas inmediatamente o tener una liberación modificada, incluyendo la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación modificada

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como una forma de dosificación de liberación modificada. Según se utiliza en la presente memoria, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en el que la velocidad o el lugar de liberación del ingrediente o los ingredientes activos es diferente de la de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen las formas de dosificación de liberación retardada, ampliada, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y de liberación rápida, dirigida, programada, y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar utilizando una variedad de dispositivos y métodos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo dispositivos de liberación controlada de la matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del ingrediente o los ingredientes activos también se puede modificar mediante la variación de los tamaños de partícula y el polimorfismo del ingrediente o los ingredientes activo.

20 Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núm.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

1. Dispositivos de liberación controlada en matriz

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido por los expertos en la técnica (véase, Takada et al. en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

40 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo de matriz erosionable, que es un polímero soluble, erosionable, hinchable, que incluye polímeros sintéticos, y, polímeros de origen natural y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

45 Los materiales útiles en la formación de una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosano, dextrano, y pululano; agar, goma arábiga, goma karaya, goma de algarrobo, goma de tragacanto, carragenanos, goma gatti, goma guar, goma xantana, y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como etil celulosa (EC), metiletil celulosa (MEC), carboximetil celulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAT), y etilhidroxi etilcelulosa (EHEC); polivinil pirrolidona; poli(alcohol vinílico); poli(acetato de vinilo); ésteres de ácidos grasos de glicerol; poli(acrilamida); poli(ácido acrílico); copolímeros del ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli (metacrilato de 2-hidroxietilo); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato etilo; copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

55 En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente o los ingredientes activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administradas. Los materiales adecuados para su uso en forma de un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a, plásticos insolubles, tales

5 como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, cauchos butilado, cauchos de epíclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, poli(cloruro de vinilo), nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y polímeros hidrófilos, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y poli(acetato de vinilo) hidrolizado parcialmente entrecruzado, y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina, y triglicéridos.

10 En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada puede ser controlada, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o el ingrediente o los ingredientes activos, la razón del ingrediente o los ingredientes activos frente al polímero, y otros excipientes o portadores en las composiciones.

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la compresión directa, la granulación en seco o en húmedo seguida de compresión, la granulación en estado fundido seguida de compresión.

2. Dispositivos osmóticos de liberación controlada

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo osmótico de liberación controlada, incluyendo el sistema de una sola cámara, el sistema de dos cámaras, la tecnología de membrana asimétrica (AMT), y el sistema de núcleo de extrusión (ECS). En general, tales dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el ingrediente o los ingredientes activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la afluencia de agua al núcleo desde un ambiente acuoso de uso con el fin de causar la liberación del fármaco por extrusión a través del puerto o los puertos de suministro.

25 Además del ingrediente o los ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua desde el entorno de uso al núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos son los polímeros hidrófilos hinchables en agua, que se denominan también "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyendo polímeros hidrófilos de vinilo y acrílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli (metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP entrecruzada, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma xantana, y sal de sodio de glicolato de almidón.

30 La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar a un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y sus mezclas.

35 Se pueden emplear agentes osmóticos de diferentes tasas de disolución para influir en la rapidez con que el ingrediente o los ingredientes activos se suministran inicialmente a partir de la forma de dosificación. Por ejemplo, se pueden utilizar azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar un suministro más rápido durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. En este caso, el ingrediente o los ingredientes activos se liberan a una velocidad tal que reemplazan la cantidad del ingrediente activo metabolizada y excretada.

40 El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y portadores, como se describe en la presente memoria para mejorar el rendimiento de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o el procesamiento.

45 Los materiales útiles en la formación de la membrana semipermeable incluyen varias calidades de derivados acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres, y celulósicos que son permeables en agua e insolubles en agua a

pH fisiológicamente relevantes o que son susceptibles de volverse insolubles en agua mediante alteración química, por ejemplo, entrecruzamiento. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles en la formación del recubrimiento, incluyen, acetato de celulosa plastificado, no plastificado y reforzado (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), etil carbamato de CA, CAP, metilo carbamato de CA, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etilcarbonato de CA, cloroacetato de CA, etil oxalato de CA, metil sulfonato de CA, butilo sulfonato de CA, p-tolueno sulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobo, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli (ácidos acrílicos) y sus ésteres y poli(ácidos metacrílicos) y sus ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), polivinilésteres y éteres, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en donde los poros se llenan sustancialmente con un gas y no se humedecen por el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.798.119. Tal membrana permeable hidrófoba pero permeable al vapor de agua se compone típicamente de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de poli(ácido acrílico), poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(fluoruro) de vinilideno, polivinil ésteres y éteres, ceras naturales, y ceras sintéticas.

El puerto o los puertos de suministro sobre la membrana semipermeable pueden estar formados post-recubrimiento mediante perforación mecánica o por láser. El puerto o los puertos de suministro también se pueden formar in situ mediante erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una porción más fina de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el procedimiento de recubrimiento, como en el caso de los recubrimientos de membrana asimétricos del tipo descrito en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del ingrediente o los ingredientes activos liberada y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente a través del espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación osmótica controlada pueden comprender además excipientes o portadores convencionales adicionales como se describe en la presente memoria para promover el funcionamiento o el procesamiento de la formulación.

Las formas de dosificación osmótica de liberación controlada se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y mecanismos conocidos por los expertos en la técnica (véanse, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, más arriba; Santus y Baker, J. *Controlled Release* **1995**, 35, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708; Verma et al., *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma de dosificación de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o los ingredientes activos y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Véanse, la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.612.059 y el documento WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos y mecanismos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la compresión directa, granulación en seco, la granulación en húmedo, y un método de recubrimiento por inmersión.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan en una forma de dosificación de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o los ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa, y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada multiparticulados

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar como un dispositivo de liberación controlada multiparticulados, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos, o pélets, que tienen un diámetro varía de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm. Tales productos multiparticulados pueden ser elaborados por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la granulación en húmedo y en seco, la extrusión/esferonización, la compactación con rodillo, la congelación en estado fundido, y núcleos de siembra de recubrimiento por pulverización. Véanse, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o portadores como los descritos en la presente memoria se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y la formación de los productos multiparticulados.

Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo multiparticulado o pueden estar recubiertas por varios materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua y solubles en agua. Los productos multiparticulados se pueden procesar adicionalmente en forma de cápsulas o comprimidos.

5 4. Suministro dirigido

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también se pueden formular para que sean dirigidas a un determinado tejido, receptor, u otra zona del organismo del sujeto que se vaya a tratar, incluyendo un sistema de suministro basado en liposomas, eritrocitos resellados y anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las Patentes de los Estados Unidos Núm. 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 10 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

Métodos de uso

En una realización, se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento del envenenamiento por cianuro conocido o sospechado, que comprenden la 15 administración a un sujeto que tiene o está en riesgo de tener envenenamiento por cianuro, de una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En una realización, se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la ototoxicidad inducida por platino, tal como la asociada con 20 el uso de cisplatino u otra medicación que contenga platino, que comprenden la administración a un sujeto que tiene o está en riesgo de tener ototoxicidad inducida por platino, tal como la asociada con el uso de cisplatino u otra medicación que contenga platino, de una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de la nefrotoxicidad inducida por platino, tal como la asociada 25 con el uso de cisplatino u otra medicación que contenga platino, que comprenden la administración a un sujeto que tiene o está en riesgo de tener nefrotoxicidad inducida por platino, tal como la asociada con el uso de cisplatino u otra medicación que contenga platino, de una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser 30 humano.

En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una calcificación vascular, incluyendo pero sin limitarse a la 35 aterosclerosis, que comprenden la administración a un sujeto que tiene una calcificación vascular, incluyendo pero sin limitarse a la aterosclerosis, de una cantidad terapéuticamente eficaz del tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una afección asociada con la calcifilaxis, que comprenden la 40 administración a un sujeto que tiene una afección asociada con la calcifilaxis, de una cantidad terapéuticamente eficaz del tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el tiosulfato de sodio pentahidratado de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad dermatológica o una afección asociada con la piel, 45 incluyendo pitiriasis versicolor, infección bacteriana de la piel, infección micótica de la piel, infección viral de la piel, infección micótica de las uñas, infección bacteriana de las uñas, infección viral de las uñas, infección micótica de los lechos ungueales, infección bacteriana de los lechos ungueales, infección viral de los lechos ungueales, psoriasis, escleroderma, inflamación de la piel, inflamación de las uñas, e inflamación de los lechos ungueales, que comprenden la administración a un sujeto que tiene una enfermedad dermatológica o una afección asociada con la piel, de una cantidad terapéuticamente eficaz del tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria.

Dependiendo de la afección, trastorno o enfermedad, que se vayan a tratar y del estado del sujeto, el tiosulfato de 50 sodio proporcionado en la presente memoria se puede administrar por vía oral, parenteral (p.ej. inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracerebroventricular (ICV), intracisternal, inyección subcutánea o implante), rutas de administración por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (p.ej., transdérmica o local) y se puede formular, solo o en conjunto, en unidad de dosificación adecuada con excipientes, coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para cada vía de administración.

55 La dosis puede estar en forma de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más sub-dosis que se administran a intervalos apropiados por día. La dosis o sub-dosis se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 1.000 g, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 g, de

aproximadamente 500 mg a aproximadamente 50 g, de aproximadamente 1 g a aproximadamente 25 g, o de aproximadamente 5 g a aproximadamente 12,5 g de ingrediente o ingredientes activos por unidad de dosificación, y si el estado del paciente lo requiere, la dosis se puede administrar, a modo de alternativa, como una infusión continua.

- 5 En ciertas realizaciones, un nivel de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 g por peso corporal del paciente kg por día (g/kg por día), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, que se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg por día.

Terapia combinada

- 15 El tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria también se puede combinar o utilizar combinado con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y afecciones proporcionadas en la presente memoria.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "combinado" incluye el uso de más de una terapia (p.ej., uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso de la expresión "combinado" no restringe el orden en el que se administran las terapias (p.ej., agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (p.ej., un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en la presente memoria) se puede administrar antes de (p.ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente, o después de (p.ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (p.ej., un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. La terapia triple también se contempla en la presente memoria.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "sinérgico" incluye una combinación del tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria y otra terapia (p.ej., un agente profiláctico o terapéutico) que ha sido o está siendo utilizada actualmente para tratar, prevenir o gestionar una enfermedad o trastorno, que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (p.ej., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosis menores de una o más de las terapias y/o una administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto con un trastorno. La capacidad de utilizar dosis más bajas de una terapia (p.ej., un agente profiláctico o terapéutico) y/o de administrar dicha terapia con menos frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención o tratamiento de un trastorno). Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una mayor eficacia de los agentes en la prevención o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (p.ej., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias sola.

El tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria se puede administrar combinado o en alternancia con otro agente terapéutico. En la terapia combinada, las dosificaciones eficaces de dos o más agentes se administran juntas, mientras que en alternancia o en terapia secuencial escalonada, se administra una dosificación eficaz de cada agente seriadamente o secuencialmente. Las dosificaciones administradas dependerán de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Se debe observar que los valores de dosificación variarán también con la gravedad de la afección a aliviar. Se debe entender adicionalmente que, para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

50 Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden administrar combinados con otras clases de compuestos, incluyendo vasodilatadores, tales como nitrito de sodio; agentes queratolíticos, tales como ácido salicílico; inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tales como fosforamidón; antagonistas del receptor de tromboxano, tal como ifetroban; abridores del canal de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores del factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF); agentes anti-plaquetarios, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (p.ej. abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas P2Y (AC) (p.ej., clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; Inhibidores de Factor VIIa e inhibidores del Factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores duales de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también

conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tales como questran; niacina; agentes anti-ateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de los canales de calcio, tales como besilato de amlodipina; activadores del canal de potasio; agentes alfa-adrenérgicos; agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (p.ej., metformina), inhibidores de glucosidasa (p.ej., acarbosa), insulinas, meglitinidas (p.ej., repaglinida), sulfonilureas (p.ej., glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidinodionas (p.ej., troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona de crecimiento; inhibidores de aP2; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (p.ej., cilostazol) e inhibidores de PDE V (p.ej., sildenafil, tadalafil y vardenafil); inhibidores de proteína tirosina quinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato de mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes contra el cáncer y agentes citotóxicos (p.ej., agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas, y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomycin, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparraginas; inhibidores de farnesil proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (p.ej., cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes desorganizadores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes, estabilizadores de microtúbulos tales como paclitaxel, docetaxel, y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de vinca, epipodofilotoxinas, y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina, y leflunomida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) inhibidores, tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes misceláneos tales como, hidroxurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

El tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria también se puede proporcionar como un artículo de fabricación utilizando materiales de envasado bien conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, p.ej., las Patentes de los Estados Unidos Núm. 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases de tipo burbuja, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento pretendido.

También se describen en la presente memoria kits que, cuando son utilizados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un sujeto. En ciertas realizaciones, el kit proporcionado en la presente memoria incluye un recipiente y una forma de dosificación de tiosulfato de sodio proporcionada en la presente memoria.

Los kits pueden incluir un recipiente que comprende una forma de dosificación de tiosulfato de sodio proporcionado en la presente memoria, en un recipiente que comprende uno o más agentes terapéuticos distintos descritos en la presente memoria.

Los kits descritos en la presente memoria pueden incluir adicionalmente dispositivos que se utilizan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, inyector sin jeringas, bolsas de goteo, parches, e inhaladores. Los kits descritos en la presente memoria también pueden incluir preservativos para la administración de los ingredientes activos.

Kits descritos en la presente memoria pueden incluir adicionalmente vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe ser reconstituida para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo se puede disolver para formar una solución estéril libre de productos particulados que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen agua para inyectables USP, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer con lactato añadido; vehículos miscibles en agua, incluyendo alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, incluyendo aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

La descripción se entenderá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

60

EJEMPLOS

Según se utilizan en la presente memoria, los símbolos y convenciones utilizados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos, independientemente de si una abreviatura particular se define específicamente, son compatibles con los utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, Journal of the American Chemical Society o Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); mL (mililitros); μ L (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); mmol (milimoles); eq. (equivalente); h o hrs (hora); min (minutos).

Para todos los ejemplos siguientes, se pueden utilizar los métodos de trabajo y purificación convencionales conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en $^{\circ}$ C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Las metodologías ilustradas en los siguientes ejemplos están destinadas a ejemplificar la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la descripción.

Ejemplo 1

Preparación de tiosulfato de sodio pentahidratado de calidad farmacéutica

En atmósfera de nitrógeno, se cargaron 57 kilogramos de azufre y agua desionizada (799,1 kilogramos) en un sistema reactor de 1.892,70 litros (500 galones) inertizado con una sonda combinada de pH Orion Ross. La suspensión se agitó y se cargaron 161,4 kilogramos de sulfito de sodio en el reactor. El reactor se calentó entre 95 y 100 $^{\circ}$ C durante 4 horas. El pH de la suspensión dentro del reactor después de 4 horas fue de 7,3. El reactor se enfrió a 20 +/- 5 $^{\circ}$ C. El pH de la suspensión enfriada fue de 6,6. Se añadieron 300 gramos de solución de hidróxido sódico al 50% en peso al contenido del reactor para aumentar el pH de la suspensión dentro del reactor a 7,4. El contenido del reactor se filtró a través de un filtro Estrella. El producto filtrado resultante se separó por destilación a vacío a 50 a 100 $^{\circ}$ C a una gravedad específica de 1,40. Manteniendo la temperatura de la solución a 50 +/- 5 $^{\circ}$ C, se añadieron 300 gramos de carbón activado a la solución. La solución se agitó durante una hora y 3 minutos y posteriormente se filtró con un filtro de bolsa para eliminar el carbón activado. La solución filtrada se enfrió a 20 +/- 5 $^{\circ}$ C y se añadieron 15 gramos de cristales de tiosulfato de sodio pentahidratado a la solución. Después, la solución se enfrió a 5 +/- 5 $^{\circ}$ C y se agitó durante 15 horas y 2 minutos. El contenido dentro del reactor que consistía en sólidos y líquidos se filtró a través de un filtro Aurora en un ambiente inerte. Las aguas madre se utilizaron para enjuagar los sólidos de las paredes del reactor. Los sólidos se cargaron en bandejas de secado y se colocaron en una estufa de secado a vacío total con una purga de nitrógeno durante 8 horas a 35 $^{\circ}$ C. El secado continuó después de 8 horas hasta que la prueba en proceso confirmó que el contenido de agua (pérdida por desecación) del material estaba entre 34,0 y 36,8%. El sólido se secó tenía una masa final de 112,5 kilogramos (rendimiento 36%).

El análisis del tiosulfato de sodio pentahidratado proporcionado en la presente memoria a partir del procedimiento de purificación se resume en la Tabla 1.

TABLA 1

Análisis	Resultado del ensayo
Análisis USP	100%
Análisis HPLC	98,7
Sodio	Cumple ^a
Tiosulfato	Cumple ^a
Reducción de yodo TS a yoduro	Emitió color
Contenido de agua (pérdida por desecación)	36,4%
Calcio (Ca)-oxalato de amonio TS	Sin turbidez
Apariencia	Cristales incoloros
Olor	Inodoro
Apariencia de una solución al 10% a 25 $^{\circ}$ C	Transparente e incoloro
pH de la solución al 10% a 25 $^{\circ}$ C	6,6
Metales pesados	<10 ppm
Sulfuro (en forma de S)	< 0,001%
Carbonato	0,01%

Análisis	Resultado del ensayo
Materia insoluble	< 0,005%
Cloruro	0,004%
Plomo	<0,001%
Compuestos nitrogenados (en forma de N)	<0,002%
Sulfito	0,01%
Sulfato (en forma de SO ₄)	0,08%
Hierro por ICP-OES o equivalente	0,00019%
Calcio por ICP-OES o equivalente	No detectado
Potasio por ICP-OES o equivalente	No detectado
Impurezas volátiles orgánicas (etanol y metanol)	<300 ppm de etanol; No detectado - metanol
Carbono orgánico no purgable total o equivalente (NPOC)	<2,6 ppm
Mercurio por ICP-OES o equivalente	No detectado
Aluminio por ICP-OES o equivalente	0,58 ppm
Arsénico por ICP-OES o equivalente	No detectado
Selenio por ICP-OES o equivalente	0,000091 %
Recuento microbiano aeróbico total	<10 UFC/g
Recuento total levaduras y mohos	<10 UFC/g
Endotoxinas bacterianas	<0,0015 UE/mg

a. La identificación de sodio y tiosulfato se determinó utilizando los ensayos de identificación, Método 191, como se describe en USP XXXII (2009).

Ejemplo 2

Método para determinar el carbono orgánico no purgable total en el tiosulfato de sodio pentahidratado

- 5 El carbono orgánico no purgable total (NPOC) se determinó utilizando un Analizador de TOC del laboratorio InnovOx (GE Analytical Instruments, Inc., Boulder, CO.). El agua utilizada para el patrón, el reactivo, y la preparación de la muestra tenía carbono orgánico total (TOC) de no más de 0,10 ppm. El ácido fosfórico era de calidad de reactivo ACS. El persulfato de sodio se obtuvo de General Electric (GE Parte núm. APK68050-01, Fairfield, Connecticut). Se utilizó sacarosa USP como patrón de referencia. El nitrógeno comprimido no tiene más de 1 ppm de CO₂ y no más de 1 ppm de THC.
- 10 El ácido fosfórico (6 N) utilizado como solución de acidulación se preparó añadiendo aproximadamente 100 mL de agua a un matraz aforado de 250 mL, seguido de la adición lenta de 100 mL de ácido fosfórico y la adición de agua adicional para hacer un volumen final de 250 mL. La solución de ácido fosfórico (6%) se preparó añadiendo 120 mL de solución de ácido fosfórico 6 N a un matraz aforado de 2.000 mL, y añadiendo agua para llevar el volumen a 100 mL a temperatura ambiente.
- 15 La solución de persulfato de sodio (30%) que se utiliza como oxidante se preparó añadiendo 150 0,1 g de persulfato de sodio a un matraz aforado de 500 mL, y añadiendo agua adicional para hacer el volumen final de 500 mL, después de que el persulfato de sodio se disolviera. La solución se dejó reposar durante 3 días antes de su uso, y se utilizó en un plazo de 14 días desde la preparación.
- 20 El patrón para la provisión de partida de sacarosa (250 ppm de carbono basado en 0,50 mg de carbono/1,2 mg de sacarosa) se preparó disolviendo 9 mg de sacarosa en 15 mL de agua. El patrón de TOC (10 ppm) se preparó añadiendo 4 mL del patrón para la provisión de partida de sacarosa a un matraz aforado de 100 mL, seguido de la adición de agua para llevar el volumen a 100 mL a temperatura ambiente. El patrón de TOC (2 ppm) se preparó mediante la adición de 10 mL de patrón de TOC 10 ppm a un matraz aforado de 50 mL, seguido de la adición de agua para llevar el volumen a 50 mL a temperatura ambiente. El patrón de TOC (0,5 ppm) se preparó mediante la adición de 5 mL de patrón de TOC 10 ppm a un matraz aforado de 100 mL, seguido de la adición de agua para llevar el volumen a 100 mL a temperatura ambiente.
- 25

La solución de muestra de tiosulfato de sodio pentahidratado se preparó añadiendo 5,0 g de una muestra a un

matraz aforado de 100 mL, seguido de la adición de solución de ácido fosfórico al 6% para llevar el volumen a 100 mL a temperatura ambiente. La solución de muestra se centrifugó durante 15 min, y se dejó reposar durante la noche para permitir que el producto precipitado se sedimentara.

5 El aparato InnovOx se calibró con solución de ácido fosfórico al 6% (en blanco), y los patrones de TOC de 0,5 ppm, 2 ppm, y 10 ppm, utilizando los parámetros del aparato, como se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2.

Nombre de protocolo	Tiosulfato de sodio pentahidratado:Cal
Puntos numéricos	4
Intervalo	0 - 1.000 ppm
Ácido	0%
Oxidante	45,0%
Purga	4,0 min
Corrección de blanco	Apagado
Dilución automática	Apagado
Tipo Cal	Pt - Pt
Réplicas	7
Rechazos	2

10 Los requisitos de la curva de calibración fueron i) el coeficiente de correlación (r) de la media de las réplicas no debe ser inferior a 0,99; ii) la RSD para los patrones de 2 y 10 ppm de TOC debe ser de no más de 15%; iii) el límite de cuantificación (LOQ) debe ser de no más de 3 ppm, que se calcula como sigue:

$$LOQ = (10)(A)(B) / (C - D)$$

y iv) el límite de detección (LOD) debe ser de no más de 1 ppm, que se calcula como sigue:

$$LOD = (3)(A)(B) / (C - D)$$

dónde:

- 15 A era la concentración de carbono en el patrón de TOC de 0,5 ppm;
 B era la desviación estándar de la concentración de TOC determinada en la preparación del blanco;
 C era la concentración media de TOC determinada en el patrón de TOC de 0,5 ppm; y
 D es la concentración media de TOC determinada en la preparación del blanco.

Las muestras se analizaron utilizando los siguientes parámetros del aparato, como se muestra en la Tabla 3.

20

TABLA 3

Puntos numéricos	4
Intervalo	0 - 1.000 ppm
Ácido	0%
Oxidante	45,0%
Purga	4,0 min
Enjuagado	Dilución
Corrección del blanco	Apagado
Calibración	Tiosulfato de sodio pentahidratado:Cal
Réplicas	6
Rechazos	2

El patrón de TOC de 2 ppm se ejecutó antes y después de cada análisis de la muestra.

- 5 Los requisitos de idoneidad del sistema fueron i) la RSD para el patrón de TOC de 2 ppm debe ser de no más de 15%; ii) el porcentaje de respuesta teórica (%T) para las determinaciones del patrón de TOC de 2 ppm debe ser de no menos de 80% y de no más de 120%; que se calculó como sigue:

$$\%T = 100 \times A / B;$$

dónde:

A era el resultado determinado por el analizador (ppm); y

B era la concentración del patrón de TOC de 2 ppm (ppm);

- 10 iii) para cualquier muestra que tuviera una respuesta de la muestra en o por encima del LOQ a cinco veces el LOQ, la RSD debe ser de no más de 25%; o para cualquier muestra que tuviera una respuesta de la muestra más de cinco veces el LOQ, la RSD debe ser de no más de 15%.

El carbono orgánico no purgable total en cada muestra se calcula como sigue:

$$NPOC = A \times B / C;$$

- 15 dónde:

A era el resultado determinado por el analizador (ppm);

B era volumen de dilución de la muestra (ml); y

C era masa de la muestra (g).

- 20 En el cálculo del carbono orgánico no purgable total, si A es menor que el LOD, A en la fórmula se reemplazaba por el LOD para el cálculo para proporcionar un límite superior para el valor del carbono orgánico no purgable total. Si A es menor que el LOQ, pero mayor que el LOD, el valor del carbono orgánico no purgable total calculado proporciona un valor aproximado y el LOQ establece un límite superior para el carbono orgánico no purgable total.

Ejemplo 3

Método para determinar la impureza del sulfuro en la sustancia fármaco de tiosulfato de sodio pentahidratado

- 25 Este protocolo describe el procedimiento para la calificación de una prueba química en húmedo para la detección de sulfuro en muestras de sustancia fármaco de tiosulfato de sodio pentahidratado y de producto fármaco. La impureza del sulfuro, si está presente en las muestras, se detecta como el sulfuro de plomo (II), que forma un producto precipitado de color gris. El límite del método de detección se fija en 10 ppm o 10 µg/g de sulfuro, basándose en la concentración del producto fármaco de 250 mg/ml de tiosulfato de sodio pentahidratado en solución, y el uso de 1 mL de producto fármaco para el ensayo.
- 30

a. Protocolo

- 35 Se preparó reactivo de NaOH (0,01 N) disolviendo aproximadamente 4,0 g de hidróxido de sodio (calidad de reactivo ACS) en 1.000 mL de agua desionizada. La solución se diluyó adicionalmente 10 mL a 100 mL volumétricamente para producir solución de hidróxido de sodio 0,01 N. Alternativamente, también se puede utilizar hidróxido de sodio comercial 0,01 N.

El reactivo de nitrato de plomo (1 mg/ml) se preparó pesando con exactitud 40 ± 2 mg de nitrato de plomo (calidad de reactivo ACS) y disolviendo el nitrato de plomo en 25 mL de agua desionizada.

El patrón de sulfuro de sodio (50 mg/L de sulfuro) se preparó pesando con exactitud 37 ± 2 mg de sulfuro de sodio en un matraz aforado de 100 mL. El sulfuro se disolvió y se diluyó hasta el volumen con hidróxido de sodio 0,01 N.

- 40 Para una muestra, se preparó una solución 250 mg/ml en agua desionizada. Las muestras se sometieron a ensayo singularmente, en tubos de ensayo de 10 mL o en viales de vidrio de 4 mL con tapas forradas con teflón. En paralelo, los viales de ensayo se prepararon como se muestra en la Tabla 4.

TABLA 4

Etiqueta de la muestra	Agua desionizada	Muestra de Ensayo	Patrón de sulfuro	Reactivo de Pb (II)
Blanco	1,0 mL	Ninguna	0,0 µL	100
Patrón	1,0 mL	Ninguna	50 µL	100
Muestra	Ninguna	1,0 mL	0,0 µL	100
Enriquecimiento de la Muestra	Ninguna	1,0 mL	50 µL	100

5 Para el control de calidad, los cuatro ensayos deben cumplir los siguientes requisitos: i) el vial con el blanco debe ser visiblemente transparente e incoloro; ii) el vial con patrón debe tener un color gris oscuro o precipitar, claramente distinguible del blanco; iii) las soluciones de especificidad que contienen sulfato, sulfito, y cloruro deben tener un color gris más claro que el vial con patrón, y se prevé un producto precipitado de color blanco; y iv) los enriquecimientos con sulfuro de las soluciones de especificidad que contienen sulfato, sulfito, y cloruro deben tener un color gris más oscuro que las correspondientes soluciones no enriquecida.

b. Especificidad del método

10 Los requisitos para la especificidad fueron: i) el vial con el blanco debe ser visiblemente transparente e incoloro; ii) el vial con el patrón debe tener un color gris oscuro o precipitar, claramente distinguible del blanco; iii) las soluciones de especificidad que contienen sulfato, sulfito, y cloruro deben tener un color gris más claro que el vial con el patrón, y se prevé un producto precipitado de color blanco; y iv) los enriquecimientos con sulfuro de soluciones de especificidad que contienen sulfato, sulfito, y cloruro deben tener un color gris más oscuro que las correspondientes soluciones no enriquecidas. Se cumplieron todos los requisitos establecidos en el protocolo.

15 Se prepararon soluciones de ensayo para que contuvieran 1 mg/ml de forma individual, de sulfato de sodio, sulfito de sodio, y cloruro de sodio. Los viales duplicados de estas soluciones se sometieron a ensayo para evaluar la interferencia potencial. Además, estas soluciones de ensayo se sometieron a ensayo individualmente con enriquecimiento con sulfuro, con el fin de evaluar la interferencia para la detección de sulfuro. Los resultados se resumen en la Tabla 5. El patrón de sulfuro se preparó a una concentración de 50 mg/L de sulfuro, y el reactivo de nitrato de plomo se preparó a una concentración de 1 g/L (Pb (II)). Se acepta un color de la solución de ensayo gris o tostado.

TABLA 5. Resultados para el ensayo de especificidad del método

Solución de ensayo	Vol. de solución de ensayo (mL)	Vol. de patrón de sulfuro (µL)	Vol. de reactivo de plomo (II) (µL)	Observaciones
Blanco, Agua	1,0	0	100	Solución transparente incolora
	1,0	0	100	Solución transparente incolora
Sulfato de sodio	1,0	0	100	Solución transparente incolora
	1,0	0	100	Solución transparente incolora
Sulfito de sodio	1,0	0	100	Ligeramente turbia, producto precipitado de color blanco
	1,0	0	100	Ligeramente turbia, producto precipitado de color blanco
Cloruro de sodio	1,0	0	100	Solución transparente incolora
	1,0	0	100	Solución transparente incolora
Patrón (enriquecido con blanco)	1,0	50	100	Solución transparente de color tostado
Enriquecido con sulfato de sodio	1,0	50	100	Solución de color tostado claro, particulada más oscura
Enriquecido con sulfito de sodio	1,0	50	100	Solución de color tostado, ligeramente turbia, particulada oscura

Solución de ensayo	Vol. de solución de ensayo (mL)	Vol. de patrón de sulfuro (μL)	Vol. de reactivo de plomo (II) (μL)	Observaciones
Enriquecido con cloruro de sodio	1,0	50	100	Solución de color tostado claro

Se demostró que el método de ensayo era específico para el sulfuro en presencia de sulfato, sulfito, y cloruro.

c. Límite de detección

- 5 Como se muestra en las Tablas 6 y 7, se determinó la presencia de sulfuro en el blanco (agua) o en la muestra de producto fármaco (tiosulfato de sodio pentahidratado) a 4 ppm y por encima con la detección de color tostado. De acuerdo con el protocolo, se determinó que el límite de detección de sulfuro en el producto fármaco de tiosulfato de sodio pentahidratado era 4 ppm.

Se determinó que el límite de detección era 4 ppm, que estaba bastante por debajo del límite (10 ppm).

TABLA 6

Etiqueta de la muestra	Vol. de agua desionizada	Vol. de la Muestra	Vol. de patrón de sulfuro	Vol. de reactivo de plomo (II)	Observaciones
Muestra-blanco	1,0 mL	0	0 μL	100 μL	Solución transparente e incolora
Patrón 2 ppm	1,0 mL	0	10 μL	100 μL	Transparente, tal vez toque de color tostado
Patrón 4 ppm	1,0 mL	0	20 μL	100 μL	Solución transparente, de color tostado claro
Patrón 5 ppm	1,0 mL	0	30 μL	100 μL	Solución transparente, de color tostado
Patrón 8 ppm	1,0 mL	0	40 μL	100 μL	Solución transparente, de color tostado
Patrón 10 ppm	1,0 mL	0	50 μL	100 μL	Solución transparente, de color tostado
Muestra-blanco	0	1,0 mL	0 μL	100 μL	Solución transparente incolora
Patrón 2 ppm	0	1,0 mL	10 μL	100 μL	Solución transparente incolora
Patrón 4 ppm	0	1,0 mL	20 μL	100 μL	Solución transparente, de color tostado claro
Patrón 5 ppm	0	1,0 mL	30 μL	100 μL	Solución transparente, de color tostado
Patrón 8 ppm	0	1,0 mL	40 μL	100 μL	Solución transparente, de color tostado
Patrón 10 ppm	0	1,0 mL	50 μL	100 μL	Solución transparente, de color tostado

TABLA 7

Etiqueta de la muestra	Vol. de agua desionizada	Vol. de la Muestra	Vol. patrón de sulfuro	Vol. de reactivo de plomo (II)	Observaciones
Muestra-blanco	1,0 mL	0	0 µL	100 µL	Solución transparente incolora
Patrón 2 ppm	1,0 mL	0	10 µL	100 µL	Solución transparente, color muy claro
Patrón 4 ppm	1,0 mL	0	20 µL	100 µL	Solución transparente, color tostado claro
Patrón 5 ppm	1,0 mL	0	30 µL	100 µL	Solución transparente, color tostado claro
Patrón 8 ppm	1,0 mL	0	40 µL	100 µL	Solución transparente, color tostado
Patrón 10 ppm	1,0 mL	0	50 µL	100 µL	Solución transparente, color tostado
Muestra-blanco	0	1,0 mL	0 µL	100 µL	Solución transparente incolora
Patrón 2 ppm	0	1,0 mL	10 µL	100 µL	Solución transparente, color muy claro
Patrón 4 ppm	0	1,0 mL	20 µL	100 µL	Solución transparente, color tostado claro
Patrón 5 ppm	0	1,0 mL	30 µL	100 µL	Solución transparente, color tostado claro
Patrón 8 ppm	0	1,0 mL	40 µL	100 µL	Solución transparente, color tostado
Patrón 10 ppm	0	1,0 mL	50 µL	100 µL	Solución transparente, color tostado

Ejemplo 4

Método para la determinación de tiosulfato en el tiosulfato de sodio pentahidratado

- 5 Se determinó la concentración de tiosulfato de sodio pentahidratado en un producto de fármaco utilizando la cromatografía iónica con detección de conductividad electroquímica en una columna analítica AS12A IonPac Dionex (P/N 046034, Dionex Corporation, Sunnyvale, CA), se hizo eluir con carbonato de sodio 13,5 mM (calidad de reactivo ACS) y bicarbonato sódico 1,5 mM (calidad de reactivo ACS) en agua desionizada a 1,5 mL/min con un intervalo del detector de 50 mS durante 15 min. La columna de intercambio iónico se ejecutó a temperatura ambiente con corriente supresora a 100 mA.

10 Para la preparación de la fase móvil, se preparó una solución de carbonato de sodio (500 mM) de provisión de partida añadiendo 26,5 g de carbonato de sodio (calidad de reactivo ACS) a un matraz aforado de 500 mL, seguido de la adición de agua desionizada para llevar el volumen a 500 mL a temperatura ambiente; y se preparó una solución de bicarbonato de sodio (500 mM) de provisión de partida añadiendo 10,5 g de bicarbonato de sodio (calidad de reactivo ACS) a un matraz aforado de 500 mL, seguido de la adición de agua desionizada para llevar el volumen a 500 mL a temperatura ambiente. Se preparó una fase móvil añadiendo 54 mL de solución de carbonato de sodio de provisión de partida y 6 mL solución de bicarbonato de sodio de provisión de partida a un matraz aforado de 2 l, seguido de la adición de agua desionizada para llevar el volumen a 2 l a temperatura ambiente.

15 Se preparó una solución de tiosulfato de sodio (1 g/L) de provisión de partida añadiendo 0,10 g de tiosulfato de sodio pentahidratado a un matraz aforado de 100 mL, seguido de la adición de agua desionizada para llevar el volumen a 100 mL a temperatura ambiente. Se preparó un patrón de referencia de tiosulfato de sodio añadiendo 10,0 mL de la solución de tiosulfato de sodio de provisión de partida a un matraz aforado de 100 mL, seguido de la adición de agua desionizada para llevar el volumen a 100 mL a temperatura ambiente. Se preparó un patrón de linealidad diluyendo el patrón de tiosulfato de sodio de referencia (12,5 mL) a 25,0 mL con agua desionizada.

25 Se prepararon muestras que contenían tiosulfato por duplicado. En primer lugar, se preparó una solución de muestra

de provisión de partida mediante la adición de 2,0 mL de la muestra a un matraz aforado de 100 mL, seguido de la adición de agua desionizada para llevar el volumen a 100 mL a temperatura ambiente.

5 La idoneidad del sistema se determinó inyectando primero el patrón de referencia de tiosulfato de sodio, seguido de una inyección de agua desionizada, para asegurar que ningún arrastre pueda interferir en el análisis. A continuación, el patrón de referencia de tiosulfato de sodio se inyectó seis veces. Se calculó el porcentaje de desviación típica relativa (%RSD) del área del pico de tiosulfato. La primera inyección se utilizó para calcular el factor de asimetría y el número de mesetas teóricas acuerdo con el Método 621 USP XXXII (2009). El % RSD del área del pico para las primeras seis inyecciones del pico tiosulfato debe ser NMT 2,0%. El factor de asimetría para el pico de tiosulfato debe ser NMT 2,0. El número de mesetas teóricas (N) para el tiosulfato debe ser NLT 3000. El área de % RSD para las seis inyecciones más cada inyección de calibración continuada debe ser NMT 3,0%.

10 El patrón de referencia de tiosulfato de sodio se inyectó dos veces y se determinó la diferencia de área (%) entre las inyecciones duplicadas. La diferencia % entre las inyecciones duplicadas debe ser NMT 2,0% y el error del valor del análisis deben ser NMT 2,0%. La respuesta de la superficie promedio así determinada se utilizó para calcular la concentración de las seis inyecciones anteriores, y se determinó la diferencia en porcentaje de la concentración determinada de este modo a partir de la concentración real.

15 El diluyente de la solución de muestra se inyectó una vez para comprobar el arrastre y otros picos que surgen del diluyente. La respuesta del área del pico en el tiempo de retención de tiosulfato debe ser NMT 1% de la respuesta de área para el patrón de referencia de tiosulfato de sodio.

20 El patrón de linealidad se inyectó dos veces. Para el patrón de linealidad, el área de pico promedio debe estar entre 47,0 y 53,0% del área de pico promedio para las inyecciones de idoneidad del sistema. Para el patrón de linealidad, la diferencia % entre las inyecciones de duplicación debe ser NMT 2,0%.

Cada solución de muestra se inyectó por duplicado. Se calculó el % de diferencia entre el duplicado. También se calculó el % de diferencia entre las concentraciones del análisis de tiosulfato de sodio entre las preparaciones de duplicados.

25 El aparato se verificó cada seis inyecciones de muestra y después de la inyección de muestra final volviendo a analizar el patrón de referencia de tiosulfato de sodio por duplicado. Para cada muestra, la diferencia % entre las inyecciones de duplicación debe ser NMT 2,0%, y la diferencia % entre las concentraciones de análisis de tiosulfato en preparaciones de duplicados debe ser NMT 2%. La concentración de una muestra de tiosulfato de sodio pentahidratado se calculó basándose en su área del pico en comparación con la del patrón de tiosulfato de sodio.

30 Ejemplo 5

Determinación de niveles vestigiales de carbonato en el tiosulfato de sodio pentahidratado

35 Todos los objetos de cristal se enjuagaron a fondo con agua desionizada por lo menos tres veces. El material de vidrio utilizado para pesar se puede secar al horno, y se extremen las precauciones durante la manipulación con el fin de no contaminar el material de vidrio con la materia orgánica. El material de vidrio utilizado para la dilución solamente se pre-aclara al menos tres veces con agua reactiva ácida, que se preparó mediante la adición de aproximadamente 1 a 2 mL de ácido fosfórico concentrado a 4.000 mL de agua desionizada, seguido de un aclarado a fondo con agua desionizada justo antes del uso. Cuando se realizaron pesajes, se utilizó una espátula de plástico estéril en lugar de una espátula de metal para reducir la contaminación potencial.

40 Se preparó solución de provisión de partida de carbonato de sodio para preparar los patrones de carbonato disolviendo 0,177 g de carbonato de sodio (calidad de reactivo ACS) en 100,0 mL de agua desionizada. La concentración nominal de carbonato es de 1.000 mg/L, equivalente a 200 mg/L de carbono. Se preparó una serie de patrones de calibración de carbonato pipeteando 100, 200, 400, 800, y 1.000 μ L de solución de provisión de partida de carbonato de sodio en matraces aforados de 200 mL separados, seguido de la adición de agua desionizada para llevar el volumen a 200 mL a temperatura ambiente. Las concentraciones nominales son 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, y 5,0 mg/L de carbonato, respectivamente. Se tuvo cuidado para asegurarse de que todas las soluciones de carbonato fueron selladas herméticamente y almacenadas en un lugar fresco, lejos del calor excesivo.

45 Las muestras se prepararon pesando con precisión lo más próximo a 0,01 mg y se transfirió una cantidad de la muestra equivalente a menos de 1,0 mg/L de carbono (5,0 mg/L de carbonato) a un matraz aforado de 100 mL. Para una sustancia fármaco de tiosulfato de sodio pentahidratado con límite de carbonato en \leq 0,01%, 1,00 g de la muestra en 100 mL de agua producirían 1 mg/L de carbonato, equivalente a 0,2 mg/L de carbono, cuando se presentaran al 0,01%. Después, se añadieron 20 mL de agua desionizada al matraz aforado de 100 mL para disolver la muestra. La solución de muestra se tituló con yodo 0,1 N VS (aproximadamente 40 mL) (núm. de cat. 318981, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) hasta que se observó un color amarillo persistente. Se añadió agua desionizada para llevar el volumen a 100 mL a temperatura ambiente.

55 El carbono inorgánico total, se determinó utilizando un Analizador TOC-V de Shimadzu en el modo de IC. En el modo de IC, la muestra se acidificó en línea con ácido fosfórico para convertir el carbono inorgánico (carbonato y

bicarbonato) en dióxido de carbono, que después se encamina al detector de infrarrojos no dispersivo para la cuantificación. Solamente se utilizaron viales de TOC previamente limpiados en el analizador y cada vial se cargó completamente con cualquiera de los patrones o muestras y no se dejó ningún espacio de cabeza en el vial. Los viales se aseguran con tapas.

- 5 En configuraciones normalizadas, se hicieron tres mediciones para cada vial (patrón, muestra, o blanco). Tres mediciones constituían una única ronda. Se realizaron tres rondas de blanco (agua desionizada) para asegurar que el analizador se equilibraba y los resultados fueron consistentes.

- 10 Se llevó a cabo una ronda de cada uno de los patrones de calibración. Se determinaron los % de RSD y la respuesta de área media de las tres inyecciones de cada patrón. Se realizó la regresión lineal de las áreas medias frente a las concentraciones de patrón para determinar la pendiente, la intersección y el coeficiente de correlación para los patrones de calibración. El blanco se incluyó en el análisis de regresión lineal, pero no forzando hasta cero. Se realizó una ronda para cada muestra. Se determinó el % RSD de las tres inyecciones y se determinó el área de pico media, a partir de la cual se calculó la concentración de carbonato basándose en los patrones de calibración.

- 15 El analizador se calibró cada seis rondas de muestra y después de la inyección final de la muestra mediante la realización de una ronda de blanco, seguido de una ronda del patrón de calibración de 2,0 mg/L. Se calcularon el % RSD de ambos y la recuperación de carbonato a partir de la curva patrón de calibración.

- 20 Para el control de calidad, el área (respuesta) de % RSD de las tres inyecciones para cada patrón debe ser de no más de (NMT) 10%. La curva de calibración para el carbonato debe tener un coeficiente de correlación de no menos de (NLT) 0,995. El área de % RSD de las inyecciones de blanco inicial y de blanco de calibración continua debe ser de no más de (NMT) 15%. El área de % RSD para las inyecciones de patrón de calibración continua (2,0 mg/L) debe ser de no más de (NMT) 10%. El % de recuperación del patrón de calibración continua de 2,0 mg/L continua debe ser de 85% a 115%.

El porcentaje de desviación típica relativa (% RSD) es la desviación típica dividida por la media por 100.

Ejemplo 6

- 25 Formulación farmacéutica que comprende tiosulfato de sodio pentahidratado

Una solución para inyectable ilustrativa, que comprende tiosulfato de sodio pentahidratado de calidad farmacéutica se expone en la Tabla 8.

TABLA 8

Ingrediente	Función	Formulación unitaria (por mL)	Formulación unitaria (por vial de 50 mL)
Tiosulfato de sodio de calidad farmacéutica, USP	Ingrediente farmacéutico activo	250,0 mg	12,5 g
Cloruro de potasio, USP	Agente modificador de la tonicidad	4,40 mg	220 mg
Ácido bórico, NF	Tampón	2,80 mg	140 mg
Ácido bórico, NF	Ajuste del pH	cs hasta pH diana	cs hasta pH diana
Hidróxido de sodio, NF	Ajuste del pH	cs hasta pH diana	cs hasta pH diana
WFI, USP	Solvente	cs	cs

Abreviaturas: NF, Formulario Nacional; cs, cantidad suficiente; USP, Farmacopea de los Estados Unidos; WFI, agua para inyectables.

REIVINDICACIONES

1. Tiosulfato de sodio pentahidratado que contiene no más de 10 ppm de carbono orgánico no purgable, contiene no más de 0,01% en peso de carbonato, contiene no más de 0,05 ppm de mercurio, contiene no más de 2 ppm de aluminio; contiene no más de 0,003% en peso de selenio, contiene no menos de 99% en peso y no más de 100,5% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra medido mediante análisis colorimétrico o no menos de 98% en peso y no más de 102% en peso de tiosulfato de sodio sobre una base anhidra medido mediante cromatografía iónica, tiene un contenido de agua entre 32% y 37% en peso, tiene un contenido de metales pesados de no más de 10 ppm, contiene no más de 200 ppm de cloruro, contiene no más de 0,001% en peso de sulfuro, contiene no más de 0,002% en peso de hierro, contiene no más de 0,01% en peso de calcio, contiene no más de 0,005% en peso de potasio, contiene no más de 0,1% de sulfito, contiene no más de 0,5% de sulfato, contiene no más de 3 ppm de arsénico, contiene no más de 0,001% en peso de plomo, tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana de no más de 100 UFC/g, tiene un recuento de levaduras y mohos total de no más de 20 UFC/g, contiene no más de 0,02 UE/mg de endotoxinas bacterianas, contiene no más de 0,002% en peso de compuestos nitrogenados, contiene no más de 0,005% en peso de materia insoluble, tiene un ensayo de identificación positiva para sodio, tiene un ensayo de identificación positiva para tiosulfato, no causa turbidez cuando se expone a oxalato de amonio, contiene no más de 0,01% en peso de agente anti-aglomerante residual, y contiene no más de ICH Q3C límites de impurezas volátiles orgánicas, en donde una solución al 10% del tiosulfato de sodio pentahidratado a 25°C es incolora y tiene un pH entre 6,0 y 8,0, y en donde el tiosulfato de sodio pentahidratado son cristales inodoros o tiene la apariencia de cristales incoloros.
2. Una composición farmacéutica que comprende el tiosulfato de sodio pentahidratado de la reivindicación 1, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la composición se formula la administración oral, parenteral, por inhalación, nasal, intravesical, vaginal, rectal, sublingual, oftálmica, o tópica; o en donde la composición se formula como una forma de dosificación única.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es agua.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente uno agente isotónico y uno o más agentes de ajuste del pH.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el agente isotónico es cloruro de potasio y los agentes de ajuste del pH son ácido bórico e hidróxido de sodio.
7. El tiosulfato de sodio pentahidratado de la reivindicación 1, para su uso en un método para el tratamiento de la ototoxicidad inducida por platino, la nefrotoxicidad inducida por platino, el envenenamiento por cianuro, la infección fúngica de la piel, los lechos ungueales, y/o las uñas, la calcifilaxis, o la calcificación vascular asociada con la aterosclerosis.
8. Un método para la preparación de tiosulfato de sodio pentahidratado de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- poner en contacto sulfito de sodio con azufre en agua para producir una mezcla de reacción;
 - filtrar la mezcla de reacción para producir una solución;
 - concentrar la solución;
 - exponer la solución a carbón activado;
 - filtrar la solución con carbón activado;
 - cristalizar el tiosulfato de sodio de la solución;
 - secar el tiosulfato de sodio cristalizado.
9. El método de la reivindicación 8, en donde la etapa de contacto se lleva a cabo en una atmósfera inerte.
10. El método de la reivindicación 8, en donde el pH de la mezcla de reacción es de no menos de 7.
11. El método de la reivindicación 8, en donde la solución se concentra antes de la etapa de cristalización hasta una gravedad específica de 1,40 a 1,50.
12. El método de la reivindicación 8, en donde se añade un cristal de siembra de tiosulfato de sodio pentahidratada a la solución en la etapa de cristalización.
13. Un método para determinar el carbono orgánico no purgable total en una muestra que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado, que comprende las etapas de:

- a) poner en contacto la muestra con una cantidad pre-determinada de una solución acuosa que contiene un ácido inorgánico para formar una solución de muestra acuosa;
 - b) eliminar los productos precipitados de la solución de muestra acuosa;
 - c) poner en contacto la solución de muestra con una cantidad pre-determinada de un oxidante; y
 - 5 d) convertir el carbono orgánico de la solución de la solución de muestra en dióxido de carbono en condiciones de oxidación de agua supercrítica.
- 10 14. El método de la reivindicación 13, en donde el ácido inorgánico es ácido fosfórico, preferiblemente ácido fosfórico 6 N; o en donde la cantidad final del ácido inorgánico es 6% del volumen final de la solución de muestra; o en donde el oxidante es persulfato de sodio, preferiblemente solución de persulfato de sodio al 30%; o en donde la cantidad final del oxidante es 45% del volumen final de la solución de muestra.