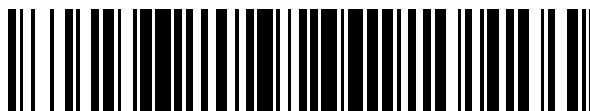


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 898**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/545 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2004** **PCT/JP2004/005984**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2004** **WO04096279**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2004** **E 04729510 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 1618894**

54 Título: **Composición para inyección**

30 Prioridad:

28.04.2003 JP 2003123329

29.01.2004 JP 2004020742

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2018

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

DOI, YASUO;
INOUE, YUICHIRO;
TAKECHI, NOBUYUKI y
SAKURAI, YUUSUKE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 686 898 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

Composición para inyección

Campo técnico

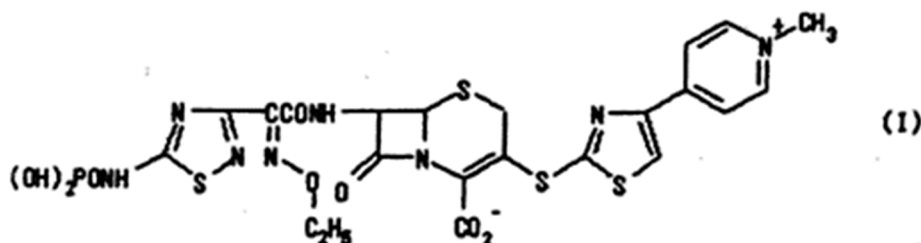
La presente invención se refiere a una composición inyectable.

- 5 Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición inyectable que comprende un compuesto farmacéutico ácido y una sustancia básica.

Antecedentes de la técnica

- 10 Los antibióticos cefem pueden basarse en una sal o aducto con una sustancia ácida, lo cual es ventajoso considerando la estabilidad y fabricación en algunos casos. Ejemplos de tales antibióticos cefem incluyen clorhidrato de cefotiam (CTM, por sus siglas en inglés), hemiclorhidrato de cefmenoxima (CMX, por sus siglas en inglés) y clorhidrato de ceftiozopran (CZOP, por sus siglas en inglés), que son útiles en aplicaciones clínicas.

Además, el compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



- 15 que es efectivo contra *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés), que recientemente presenta problemas clínicos, también se utiliza como una sal o aducto de esta con un ácido orgánico o un ácido inorgánico.

- 20 Un compuesto farmacéutico ácido tal como los antibióticos cefem ácidos tiene propiedades no deseadas porque causa un dolor que sienten los pacientes en el momento de la inyección. Como un posible enfoque a este problema, la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa sin examinar n.º 53-29936 describe una composición que contiene clorhidrato de cefotiam y carbonato de sodio en una relación equivalente de aproximadamente 1:1 en el Ejemplo 1. Esta referencia también describe una ventaja superior de velocidad de disolución mejorada de CTM, que se puede lograr mediante la adición de carbonato de sodio.

- 25 Generalmente, al disolver una formulación de inyección, si la formulación de inyección se utiliza en condiciones no deseadas generalmente no asumidas (rápido aumento de la temperatura), puede que la atmósfera interna de un vial aumente y que se filtre un líquido desde un sitio de punción de aguja durante la succión de un líquido de disolución hacia el interior de una jeringa. Incluso para la formulación combinada con carbonato de sodio, que se describe en la referencia anterior, si se utiliza en una formulación en vial en condiciones no deseadas generalmente no asumidas (rápido aumento de la temperatura), la atmósfera interna del vial aumenta de manera excesiva durante la disolución, lo que puede causar que se filtre líquido desde el sitio de punción de aguja durante la succión de un líquido de disolución hacia el interior de una jeringa, lo cual puede mejorarse. Por lo tanto, existe una necesidad de solucionar estos problemas en la disolución de productos.

Descripción de la invención

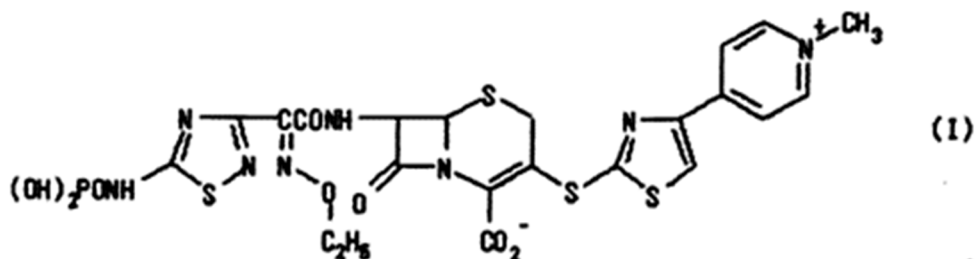
- 35 Considerando los problemas mencionados anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición inyectable en la que no se filtre líquido desde un sitio de punción de aguja durante la succión de un líquido de disolución hacia el interior de una jeringa, incluso si se encuentra en condiciones no deseadas generalmente no asumidas (rápido aumento de la temperatura).

- 40 Los presentes inventores han investigado en profundidad para llegar al objeto mencionado anteriormente, y han concluido que al combinar una composición inyectable que comprende un compuesto farmacéutico ácido y un compuesto básico diferente al carbonato, con el carbonato en una relación de cantidad específica, es posible obtener una composición inyectable que contiene un compuesto farmacéutico ácido que no aumenta de manera excesiva en la atmósfera interna de un vial, incluso cuando se utiliza en condiciones no deseadas generalmente no asumidas (rápido aumento de la temperatura), y han completado entonces la presente invención.

Descripción detallada de la invención

- 45 La presente invención se describirá en detalle a continuación. El compuesto farmacéutico ácido utilizado en la presente invención es un compuesto farmacéutico que es ácido cuando se disuelve en agua purificada para su

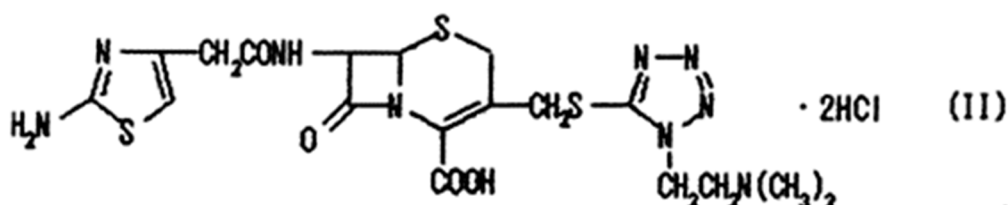
inyección. Dicho compuesto farmacéutico es preferiblemente el antibiótico cefem ácido, que es ácido cuando se disuelve en el agua purificada para su inyección, y similares. Ejemplos de los antibióticos cefem ácidos incluyen una sal o aducto de cefotiam, cefmenoxima, cefozopran, cefpiroma, cefepima, y un compuesto representado por la fórmula (I):



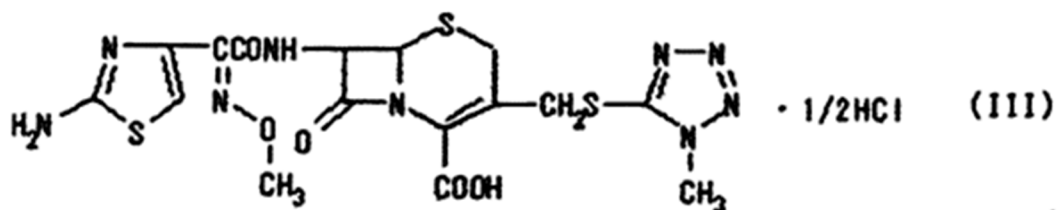
con un ácido orgánico o un ácido inorgánico, o ceftazidima propiamente, que es una sustancia ácida.

El ácido orgánico o ácido inorgánico no está particularmente limitado si es aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares. Ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. El ácido clorhídrico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y similares son preferidos.

Ejemplos preferidos de antibióticos cefem ácidos incluyen, específicamente, clorhidrato de cefotiam (CTM) representado por la fórmula (II):

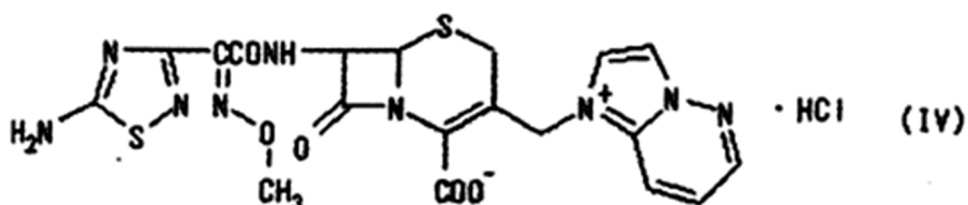


hemiclorhidrato de cefmenoxima (CMX) representado por la fórmula (III)

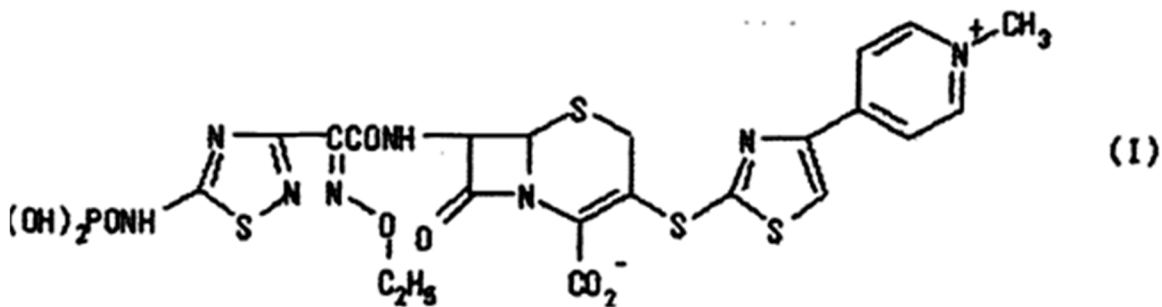


, clorhidrato de cefozoprán (CZOP) representado por la fórmula (IV):

(IV) :



sulfato de cefpirome (CPR), ceftazidima (CAZ), diclorhidrato de cefepima (CFPM), sulfato de cefpiroma y acetato de un compuesto representado por la fórmula (I):



(al que se hace referencia simplemente como "acetato de Compuesto (I)").

Estos antibióticos cefem ácidos pueden usarse solos o en combinación de dos o más compuestos.

5 Cefotiam, cefmenoxima, cefozoprano y el compuesto representado por la fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos o síntesis orgánica general. Por ejemplo, pueden prepararse por métodos descritos en las publicaciones a continuación.

Cefotiam se puede preparar, por ejemplo, utilizando un método descrito en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa sin examinar n.º 53-29913 y una síntesis orgánica general conocida.

10 Cefmenoxima se puede preparar, por ejemplo, utilizando un método descrito en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa sin examinar n.º 55-79393 y una síntesis orgánica general conocida.

Cefozoprano se puede preparar, por ejemplo, utilizando un método descrito en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa sin examinar n.º 1-250322 y una síntesis orgánica general conocida.

15 El compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar, por ejemplo, utilizando un método descrito en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa sin examinar n.º 11-255772 y cualquier síntesis orgánica general conocida.

Estos compuestos se pueden convertir a sales o aductos con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos por medio de cualquier método o métodos conocidos descritos en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Estos antibióticos o sales o aductos de estos con un ácido orgánico o un ácido inorgánico pueden ser también aductos solventes (solvato) o aductos no solventes (no solvatos), particularmente hidratos o no hidratos. Además, cuando estos compuestos existen como isómeros de configuración, diastereómeros, conformeros, y similares, es posible aislar isómeros individuales, si se desea, utilizando cualquier método de separación y purificación conocido. Cuando estos compuestos son racematos, se pueden separar en isómeros S y R por medio de un método de resolución óptica convencional. Cuando existen estereoisómeros de estos compuestos, se describen también estereoisómeros individuales y una mezcla de estos.

25 Además, estos compuestos pueden etiquetarse con un isótopo (por ejemplo, H^3 , C^{14} y S^{35}) y similares.

El carbonato utilizado en la presente invención es carbonato de sodio. Este carbonato puede utilizarse solo o en combinación de dos o más compuestos.

Los compuestos básicos diferentes al carbonato incluyen (1) bases orgánicas tales como aminoácidos básicos, y (2) bases inorgánicas diferentes a carbonatos. Ejemplos de aminoácidos básicos incluyen arginina, lisina, histidina, ornitina y similares. Entre estos, la arginina es preferida.

Tanto el isómero D como el isómero L pueden utilizarse, pero el isómero L es preferido. Ejemplos de las bases inorgánicas diferentes a los carbonatos incluyen fosfato trisódico, fosfato disódico, hidróxido sódico, meglumina y similares. Entre estos, el fosfato trisódico es preferido. Estos compuestos básicos pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más compuestos.

35 Además, la composición inyectable puede contener un amortiguador (por ejemplo, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y similares) un agente isotonzante (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio y similares), un estabilizador (por ejemplo, hidrogenosulfito de sodio y similares), un agente suavizante (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico, clorhidrato de mepivacaína, clorhidrato de xilocaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de carbocaína y similares), un conservante (por ejemplo, éster de ácido p-oxibenzoico tal como p-oxibenzoato de metilo y similares, timerosal, clorobutanol, alcohol bencílico y similares) y similares, de ser necesario.

Además, la composición inyectable puede contener vitaminas y similares.

Además, la composición inyectable de la presente invención puede contener un solvente acuoso, de ser necesario.

Ejemplos del solvente acuoso incluyen agua purificada para su inyección, solución salina fisiológica y solución de glucosa.

- 5 En la composición inyectable de la presente invención, al menos el compuesto farmacéutico ácido es sólido. El carbonato y el compuesto básico diferente al carbonato pueden ser sólidos, respectivamente, o pueden ser un líquido tal como una solución disuelta en el solvente acuoso mencionado anteriormente. Preferiblemente, todos estos tres componentes son sólidos. Tal como se utiliza en la presente memoria, el "sólido" comprende cristales y sustancias amorfas que tienen significados convencionales. La forma del
10 componente sólido no está limitada de manera particular, pero el polvo es preferible considerando la velocidad de disolución.

- La composición inyectable de la presente invención está caracterizada por que se genera una pequeña cantidad de dióxido de carbono cuando el carbonato y el compuesto farmacéutico ácido se mezclan en un solvente acuoso, pero las burbujas desaparecen rápidamente. En este sentido, el componente sólido se
15 disuelve de manera sorprendentemente rápida aunque las burbujas se generan en una pequeña cantidad. Además, las burbujas generadas desaparecen rápidamente y permiten así una rápida confirmación visual de la disolución del componente sólido.

- Tal como se utiliza en la presente memoria, "mezclar el carbonato y el compuesto farmacéutico ácido en un solvente acuoso" hace referencia, por ejemplo, a (1) mezclar un sólido que comprende el carbonato y el
20 compuesto farmacéutico ácido con un solvente ácido, y (2) mezclar un sólido del compuesto farmacéutico ácido con una solución acuosa que contiene el carbonato, y similares. En otras palabras, el solvente acuoso puede prepararse de manera separada o incorporarse a la composición de la presente invención. En este sentido, el compuesto básico diferente al carbonato puede o no mezclarse simultáneamente, pero preferiblemente se mezcla simultáneamente.

- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, "una cantidad pequeña (de dióxido de carbono generado)" significa que, por ejemplo, (1) cuando la composición de la presente invención es una formulación en vial, la cantidad de dióxido de carbono generado es pequeña en la medida en que no se filtra líquido al succionar una solución inyectable hacia el interior de una jeringa, aunque la atmósfera interna del vial no se reduzca previamente hasta un nivel cercano al vacío (específicamente, la atmósfera interna de 13,3 kPa o menos), o (2) cuando la
30 composición inyectable de la presente invención se conecta a un set de infusión general (por ejemplo, el set de infusión Terufusion (marca), Terumo Corporation) como una formulación en vial o una formulación en kit que comprende una bolsa, y se lleva a cabo la operación de infusión continua, la cantidad de dióxido de carbono generada es pequeña en la medida en que el descenso del nivel del líquido del tubo de la infusión de 10 mm o menos (más preferiblemente 7 mm o menos, o con particular preferencia 5 mm o menos, y con mayor preferencia
35 3 mm o menos) utilizando una solución de glucosa como un control comparativo.

- Más específicamente, "una composición inyectable, en donde se genera una pequeña cantidad de dióxido de carbono" en la presente memoria descriptiva es, por ejemplo, una composición inyectable en donde la atmósfera interna de un vial luego de la disolución es de aproximadamente 90 a aproximadamente 140 kPa cuando 1 g (potencia) de un compuesto sólido de la composición inyectable de la presente invención se disuelve en un vial
40 de 35 mL de aproximadamente 77 kPa de atmósfera interna a temperatura ambiente para preparar 5 mL de una solución inyectable.

La cantidad de dióxido de carbono generada puede controlarse al ajustar el equivalente de combinación (o la cantidad de combinación) del carbonato.

- El equivalente de combinación (o cantidad de combinación) del carbonato varía con el tipo de compuesto farmacéutico ácido y similares. El equivalente de combinación del carbonato generalmente es de
45 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,4 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3,0 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2,0 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,3 equivalentes, por 1 equivalente de la composición farmacéutica ácida. Más específicamente, por ejemplo cuando la composición farmacéutica ácida es clorhidrato de cefotiam, el equivalente de combinación del carbonato generalmente es de
50 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,7 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,6 equivalentes, por 1 equivalente de clorhidrato de cefotiam, y cuando el compuesto farmacéutico ácido es acetato de Compuesto (I), el equivalente de combinación del carbonato generalmente es de aproximadamente 0,3 a
55 aproximadamente 3,4 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,3 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes, por 1 equivalente del acetato de Compuesto (I). Por otro lado, la cantidad de combinación del carbonato generalmente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,22 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,20 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a

aproximadamente 0,13 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,06 a 0,09 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto farmacéutico ácido. Más específicamente, por ejemplo, cuando el compuesto farmacéutico ácido es clorhidrato de cefotiam, la cantidad de combinación del carbonato generalmente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,17 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,12 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,10 partes en peso, por 1 parte en peso de clorhidrato de cefotiam, y cuando el compuesto farmacéutico ácido es acetato de Compuesto (I), la cantidad de combinación del carbonato generalmente es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,22 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,15 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,13 partes en peso, por 1 parte en peso del acetato de Compuesto (I).

El pH de una formulación de inyección que contiene la composición disuelta de la presente invención es preferiblemente de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 9,5, más preferiblemente de 4,5 a aproximadamente 9, con particular preferencia de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8,5, y con mayor preferencia de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 considerando la inhibición del dolor asociado con la inyección.

El pH se puede controlar fácilmente al ajustar los equivalentes de combinación (o cantidades de combinación) del carbonato y el compuesto básico diferente al carbonato.

En otras palabras, la suma de equivalentes de combinación (o cantidades de combinación) del carbonato y de compuesto básico diferente al carbonato (al que se hace referencia en lo sucesivo en la presente memoria simplemente como "cantidad total de compuesto básico") en la composición inyectable de la presente invención varía con el tipo de compuesto farmacéutico ácido y similares, considerando el ajuste del pH.

Sin embargo, la cantidad total (equivalente de combinación) de compuesto básico generalmente es de 0,3 a aproximadamente 6,2 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 5,7 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 4,6 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,8 equivalentes, por 1 equivalente del compuesto farmacéutico ácido. Más específicamente, por ejemplo, cuando el compuesto farmacéutico ácido es clorhidrato de cefotiam, la cantidad total (equivalente de combinación) de compuesto básico generalmente es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3,0 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,6 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,4 equivalentes, por 1 equivalente de clorhidrato de cefotiam, y cuando el compuesto farmacéutico ácido es acetato de Compuesto (I), la cantidad total (equivalente de combinación) del compuesto básico generalmente es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 6,2 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5,0 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 2,6 a aproximadamente 4,6 equivalentes, por 1 equivalente del acetato del Compuesto (I).

Por otro lado, la cantidad total (cantidad de combinación) de compuesto básico generalmente es de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 0,82 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,14 a aproximadamente 0,77 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,69 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,36 a aproximadamente 0,64 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto farmacéutico ácido.

Más específicamente, por ejemplo, cuando el compuesto farmacéutico ácido es clorhidrato de cefotiam, la cantidad total (cantidad de combinación) de compuesto básico generalmente es de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 0,72 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,14 a aproximadamente 0,64 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,56 partes en peso, por 1 parte en peso de clorhidrato de cefotiam, y cuando el compuesto farmacéutico ácido es acetato de Compuesto (I), la cantidad total (cantidad de combinación) de compuesto básico generalmente es de aproximadamente 0,08 a aproximadamente 0,82 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,14 a aproximadamente 0,71 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,39 a aproximadamente 0,68 partes en peso, por 1 parte en peso del acetato de Compuesto (I).

El equivalente de combinación (o cantidad de combinación) del compuesto básico diferente al carbonato en la composición inyectable de la presente invención se determina con base en el carbonato combinado en la cantidad tal como se describe, el pH deseado y la cantidad total del compuesto básico. Específicamente, el equivalente de combinación (o cantidad de combinación) del compuesto básico diferente al carbonato varía con el tipo de compuesto farmacéutico ácido y similares. El equivalente de combinación del compuesto básico diferente al carbonato puede ser generalmente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,8 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 2,7 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,6 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,5 equivalentes, por 1 equivalente de la composición farmacéutica ácida. Más específicamente, por ejemplo, cuando el compuesto farmacéutico ácido es clorhidrato de cefotiam, el equivalente de combinación del compuesto básico diferente al carbonato generalmente es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,0 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,9

- equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8 equivalentes, por 1 equivalente de clorhidrato de cefotiam, y cuando el compuesto farmacéutico ácido es el acetato de Compuesto (I), el equivalente de combinación del compuesto básico diferente al carbonato generalmente es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2,8 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,7 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2,6 equivalentes, por 1 equivalente del acetato de Compuesto (I). Por otro lado, la cantidad de combinación del compuesto básico diferente al carbonato generalmente es de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,60 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,57 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,56 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,30 a aproximadamente 0,55 partes en peso, por 1 parte en peso del compuesto farmacéutico ácido. Más específicamente, por ejemplo, cuando el compuesto farmacéutico ácido es clorhidrato de cefotiam, la cantidad de combinación del compuesto básico diferente al carbonato generalmente es de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,55 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,52 partes en peso y más preferiblemente de aproximadamente 0,30 a aproximadamente 0,46 partes en peso, por 1 parte en peso de clorhidrato de cefotiam, y cuando el compuesto farmacéutico ácido es acetato de Compuesto (I), la cantidad de combinación del compuesto básico diferente al carbonato generalmente es de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,60 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,56 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 0,55 partes en peso, por 1 parte en peso del acetato de Compuesto (I).
- La composición de la presente invención puede adoptar diversas formas tal como una formulación en vial y una formulación en kit.
- Ejemplos de las formas incluyen:
- Forma 1: un sólido que contiene el compuesto farmacéutico ácido, el carbonato y un compuesto básico diferente al carbonato (por ejemplo, polvo, gránulos y similares);
- Forma 2: una formulación en vial en la que el sólido de la Forma 1 está encapsulado;
- Forma 3: una formulación en kit que comprende el sólido de la Forma 1 y un solvente acuoso; y
- Forma 4: una formulación en kit que comprende el sólido, que contiene el compuesto farmacéutico ácido y el compuesto básico diferente al carbonato y una solución del carbonato, y similares.
- Cuando la composición de la presente invención es una formulación en vial (preferiblemente, una formulación en vial de la Forma 2), el tamaño del vial se selecciona de manera adecuada según el uso del vial. Por ejemplo, cuando el solvente acuoso se vierte en un vial y el componente sólido de la composición inyectable se disuelve en el solvente para preparar una solución inyectable, y luego la solución inyectable se utiliza mediante la succión hacia el interior de una jeringa, el tamaño del vial es de aproximadamente 3 a aproximadamente 50 mL, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 45 mL, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mL. La atmósfera interna del vial es preferiblemente de aproximadamente 90 a aproximadamente 140 kPa cuando el solvente acuoso se vierte en un vial y el componente sólido de la composición inyectable se disuelve en el solvente para preparar una solución inyectable, considerando la prevención del filtrado durante la succión hacia el interior de la jeringa y la facilidad de succión hacia el interior de la jeringa.
- Por este motivo, la atmósfera interna del vial antes de la utilización a temperatura ambiente (25°C) es preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 kPa, más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 kPa, con mayor preferencia de aproximadamente 7 a aproximadamente 85 kPa. Además, la cantidad del compuesto farmacéutico ácido en este caso es, por ejemplo, preferiblemente de 0,2 a 5 g, más preferiblemente de 0,5 a 2 g para un vial de 35 mL, preferiblemente de 0,2 a 4 g, más preferiblemente de 0,25 a 1 g, para un vial de 17 mL, y preferiblemente de 0,2 a 4 g, más preferiblemente de 0,1 a 0,5 g, para un vial de 9 mL.
- Cuando se utiliza un vial para la infusión, debe prepararse una gran cantidad de solución inyectable por vez, y el tamaño del vial es, por ejemplo, de aproximadamente 51 a aproximadamente 300 mL, preferiblemente de aproximadamente 70 a aproximadamente 200 mL, más preferiblemente de aproximadamente 90 a aproximadamente 150 mL. Cuando una solución para infusión se prepara al verter un solvente acuoso en el vial y disolver el componente sólido de la composición inyectable en el solvente, la atmósfera interna del vial es preferiblemente de aproximadamente 90 a aproximadamente 110 kPa, considerando la prevención del filtrado durante la succión hacia el interior de la jeringa y la facilidad de succión al recipiente de infusión (por ejemplo, vial de 130 mL y similares).
- Por este motivo, la atmósfera interna del vial antes de la utilización a temperatura ambiente (25°C) es preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 39 kPa, más preferiblemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 20 kPa, y con particular preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 kPa. Además, la cantidad del compuesto farmacéutico ácido en este caso es, por ejemplo, preferiblemente de 2 a 8

mg, más preferiblemente de 3 a 6 g para un vial de 300 mL, preferiblemente de 1 a 6 g, más preferiblemente de 2 a 4 g para un vial de 200 mL, y de preferiblemente 0,2 a 5 g, más preferiblemente de 1 a 3 g para un vial de 100 mL.

- 5 Ejemplos adecuados de una formulación en kit de la Forma 3 incluyen una formulación en kit que comprende una bolsa que consiste en dos compartimentos íntegramente formados divididos por una pared divisoria, en la que un sólido que contiene el compuesto farmacéutico ácido, un carbonato y un compuesto básico diferente al carbonato se encapsulan en un compartimento, una solución salina fisiológica o solución de glucosa como un líquido de disolución se encapsula en el otro compartimento, y la pared divisoria está construida de manera tal que los dos compartimentos se comunican fácilmente entre sí en el momento del uso para mezclar y disolver
- 10 fácilmente el sólido y el líquido de disolución en el momento del uso; una formulación en kit que es una combinación de la formulación en vial de la Forma 2 y la mitad de un kit de un solvente acuoso; y similares.

La cantidad del solvente acuoso en la Forma 3 y la solución en la Forma 4 no está particularmente limitada, generalmente es de aproximadamente 50 a mL a aproximadamente 200 mL, y es preferiblemente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 mL por 1 g del compuesto farmacéutico ácido.

- 15 La composición de la presente invención se puede preparar utilizando un método convencional correspondiente a la forma.

- Por ejemplo, el sólido de la Forma 1 puede prepararse pulverizando cada compuesto mediante la utilización de cualquier molino convencional conocido (por ejemplo, molino eléctrico, molino de chorro y similares) para obtener un polvo, y mezclar el polvo con el compuesto farmacéutico ácido utilizando cualquier mezclador convencional conocido (por ejemplo, mezclador cruzado, mezclador oscilante y similares). En particular, el compuesto básico diferente al carbonato tiene una alta higroscopicidad, y por lo tanto la estabilidad de productos se puede degradar cuando absorbe humedad y tiene un alto contenido de agua. Por lo tanto, el polvo preferiblemente se obtiene al moler en un entorno de baja humedad que no es más que la humedad relativa del equilibrio del compuesto básico diferente al carbonato.

- 25 Respecto al tamaño de partícula del compuesto farmacéutico ácido en la composición inyectable de la presente invención, por ejemplo, el tamaño de partícula (tamaño medio, distribución del tamaño de partícula basado en el volumen) de los antibióticos cefem ácidos es preferiblemente de aproximadamente 200 μm o menos y más preferiblemente de aproximadamente 150 μm o menos, considerando la velocidad de disolución y la facilidad de manejo. Además, el tamaño de partícula (tamaño medio, distribución del tamaño de partícula basado en el volumen) del compuesto básico diferente al carbonato es preferiblemente de aproximadamente 250 μm o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 200 μm o menos. Además, el tamaño de partícula (tamaño medio, distribución del tamaño de partícula basado en el volumen) del carbonato es preferiblemente de aproximadamente 250 μm o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 200 μm o menos.

- 35 Una solución de la composición inyectable de la presente invención como se describió anteriormente, una composición inyectable obtenida mediante la liofilización de la solución, y una composición inyectable obtenida mediante la congelación de la solución están entre las formas de la composición inyectable de la presente invención, y están dentro del alcance de la presente invención.

La composición inyectable de la presente invención se puede formular en una solución inyectable por cualquier método convencional que corresponda a la forma de la composición, y puede administrarse a pacientes.

- 40 En la presente invención, la dosis de la sal o aducto de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en cefotiam, cefmenoxima, cefozoprano y un compuesto representado por la fórmula (I) con un ácido orgánico o un ácido inorgánico varía con el tipo de compuestos, síntomas y similares, pero, por ejemplo, es posible administrar de 0,1 a 4 g (potencia) una o dos a cuatro veces diarias.

- 45 Según la presente invención, es posible proporcionar una composición inyectable que contiene antibióticos cefem ácidos, que no tiene un aumento excesivo en la atmósfera interna de un vial y un descenso en el nivel de líquido en un tubo de infusión incluso cuando se utiliza en condiciones no deseadas generalmente no asumidas (rápido aumento de la temperatura), en donde cada componente se disuelve rápidamente, y además, la disolución de los componentes sólidos puede confirmarse rápidamente de manera visual.

Ejemplos

- 50 La presente invención se describirá en más detalle a continuación con referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplo Experimental, que no se pretende que limiten la presente invención.

El molido de la L-arginina utilizada en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se llevó a cabo en un ambiente con humedad no mayor que la HRE (Humedad Relativa de Equilibrio) de la L-arginina (30 % de la Humedad Relativa o menos). Un molino eléctrico (fabricado por Showa Chemical Industry Co., Ltd.) se utilizó para el molido grueso, y un

55 molino de chorro (fabricado por Nippon Pneumatic Mfg Co., Ltd.) se utilizó para el molido fino.

El tamaño de partícula (tamaño medio) del polvo de la L-arginina molida y similares se midió utilizando un instrumento de medición de distribución del tamaño de partícula del tipo de difracción láser (fabricado por HEROS & RODOS SYMPATEC Co.) según el método a continuación. En la presente memoria descriptiva, el tamaño de partícula (tamaño medio) se refiere a los valores obtenidos utilizando este método.

5 Un método para medir el tamaño de partícula (tamaño medio)

La distribución del tamaño de partícula se midió utilizando un método de medición de tipo húmedo (dispersión CUVETTE) en el que la L-arginina molida y similares se dispersaron en un medio de dispersión adecuado (por ejemplo, en el caso de L-arginina, solución de etanol saturada de L-arginina), respectivamente. De la distribución del tamaño de partícula obtenida basada en el volumen, se obtuvo el tamaño de partícula (tamaño medio).

10 Ejemplo 1

Se colocaron 1 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam de tamaño medio de aproximadamente 120 μm , 81 mg de carbonato de sodio de un tamaño medio de aproximadamente 100 μm y 508 mg de L-arginina de un tamaño medio de aproximadamente 170 μm en un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL, y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un productor del vial. A este vial se agregaron aproximadamente 5 mL de agua purificada para su inyección, y el vial se agitó levemente para disolver el contenido rápidamente.

Ejemplo 2

A 100 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam de tamaño medio de aproximadamente 120 μm se agregaron 8,1 g de carbonato de sodio de un tamaño medio de aproximadamente 20 μm , y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. En un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL se colocó una cantidad correspondiente a 1 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam del polvo mezclado, y 508 mg de L-arginina de un tamaño medio de aproximadamente 170 μm , y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un producto del vial. A este vial se agregaron aproximadamente 5 mL de agua purificada para su inyección, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido.

25 Ejemplo 3

A 1 kg (potencia) de clorhidrato de cefotiam de un tamaño medio de aproximadamente 120 μm se agregaron 81 g de carbonato de sodio de un tamaño medio de aproximadamente 20 μm , y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. En un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL se colocó una cantidad correspondiente a 1 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam del polvo mezclado, y 508 mg de L-arginina de un tamaño medio de aproximadamente 170 μm , y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un producto del vial. Este vial se conectó con medio kit de una solución salina fisiológica (100 mL), aproximadamente 10 mL de la solución salina fisiológica se transfirió al vial, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido. La cantidad total del contenido se transfirió a una botella de plástico del medio kit, y se extrajeron el vial y una aguja de doble punta. Un set de infusión se fijó a la botella de plástico, y la operación de infusión se llevó a cabo en condiciones de altura de infusión de aproximadamente 1 m y un tiempo de infusión de 2 horas. Como resultado, tuvo lugar un escaso descenso en el nivel de líquido del tubo de infusión.

Ejemplo 4

A 1 kg (potencia) de clorhidrato de cefotiam de un tamaño medio de aproximadamente 120 μm se agregaron 81 g de carbonato de sodio de un tamaño medio de aproximadamente 20 μm , y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. A este polvo mezclado se agregaron 508 g de L-arginina de un tamaño medio de aproximadamente 170 μm , y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. En un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL se colocó una cantidad correspondiente de 1 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam del polvo mezclado y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un producto de vial. Este vial se conectó con medio kit de una solución salina fisiológica (100 mL) que se había almacenado a 5°C, a aproximadamente 10 mL de la solución salina fisiológica se transfirió al vial, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido. La cantidad total del contenido se transfirió a una botella de plástico del medio kit, y se extrajeron el vial y la aguja de doble punta. Un set de infusión se fijó a la botella de plástico, y la operación de infusión se llevó a cabo en condiciones de altura de infusión de aproximadamente 1 m y un tiempo de infusión de 2 horas en un entorno de 40°C. Como resultado, el nivel de líquido del tubo de infusión fue de 3 mm, que tenía poca diferencia con el obtenido cuando la operación de infusión se llevó a cabo únicamente con una solución salina fisiológica.

Ejemplo 5

A 500 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam de un tamaño medio de aproximadamente 120 μm se agregaron 300 g de carbonato de sodio de un tamaño medio de aproximadamente 20 μm , y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. En un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL se colocó una

cantidad correspondiente a 1 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam del polvo mezclado, y 580 mg de L-arginina de un tamaño medio de aproximadamente 170 µm, y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un producto del vial. A este vial se agregaron aproximadamente 5 mL de agua purificada para su inyección, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido.

5 Ejemplo 6

A 1 kg (potencia) de clorhidrato de cefotiam de un tamaño medio de aproximadamente 120 µm se agregaron 113,9 g de carbonato de sodio de un tamaño medio de aproximadamente 20 µm, y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. A este polvo mezclado se agregaron 457,5 g de L-arginina de un tamaño medio de aproximadamente 35 µm, y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. Una cantidad correspondiente a 1 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam del polvo mezclado se colocó en uno de dos compartimentos en una bolsa blanda en donde los dos compartimentos están separados por una pared divisoria y pueden comunicarse entre sí mediante una fácil manipulación, y el otro compartimento se llenó previamente con una solución salina fisiológica para preparar un producto de bolsa. Al empujar el lado del líquido de disolución de esta bolsa para abrir la pared divisoria, y llevar a cabo una operación de bombeo dos o tres veces, los contenidos se disolvieron rápidamente. Un set de infusión se fijó a la bolsa, y la operación de infusión se llevó a cabo en condiciones de altura de infusión de aproximadamente 1 m y un tiempo de infusión de 1 hora. Como resultado, tuvo lugar un escaso descenso en el nivel de líquido del tubo de infusión.

Ejemplo 7

A 1 kg (potencia) de clorhidrato de cefotiam de un tamaño medio de aproximadamente 120 µm se agregaron 113,9 g de carbonato de sodio de un tamaño medio de aproximadamente 20 µm, y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. A este polvo mezclado se agregaron 457,5 g de L-arginina de un tamaño medio de aproximadamente 35 µm, y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando un mezclador. En un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL se colocó una cantidad correspondiente a 1 g (potencia) de clorhidrato de cefotiam del polvo mezclado, y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 85 kPa para preparar un productor del vial. A este vial se agregaron aproximadamente 20 mL de agua purificada para su inyección, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido.

Ejemplo 8

1 g (potencia) de acetato de Compuesto (I), 123,8 mg de carbonato de sodio, 458 mg de L-arginina y 18,4 mg de sulfito de sodio se colocaron en un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL, y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un productor del vial. A este vial se agregaron aproximadamente 10 mL de agua purificada para su inyección, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido.

Ejemplo 9

A 100 g (potencia) de acetato de Compuesto (I) se agregaron 12,38 g de carbonato de sodio, y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando una mezcladora. En un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL se colocó una cantidad correspondiente a 1 g (potencia) de acetato de Compuesto (I) del polvo mezclado, 458 mg de L-arginina y 18,4 mg de sulfito de sodio y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un productor del vial. A este vial se agregaron aproximadamente 10 mL de agua purificada para su inyección, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido.

40 Ejemplo 10

En un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL se colocó 1 g (potencia) de acetato de Compuesto (I), y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un producto vial.

Se disolvieron 123,8 mg de carbonato de sodio, 458 mg de L-arginina y 18,4 mg de sulfito de sodio en 10 mL de agua destilada y esta mezcla se colocó en una ampolla. La parte de espacio se sustituyó con gas nitrógeno y la ampolla se selló por fusión para preparar un líquido de disolución dedicado.

Al productor del vial se agregó el líquido de disolución dedicado, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido.

Ejemplo 11

A 100 g (potencia) de acetato de Compuesto (I) se agregaron 12,38 g de carbonato de sodio, y esta mezcla se mezcló cuidadosamente utilizando una mezcladora. En un vial de vidrio de una capacidad interna de 35 mL se colocó una cantidad correspondiente a 1 g (potencia) de acetato de Compuesto (I) del polvo mezclado y se insertó un tapón de caucho a presión reducida de aproximadamente 77 kPa para preparar un productor del vial.

Se disolvieron 458 mg de L-arginina y 18,4 mg de sulfito de sodio en 10 mL de agua destilada y la mezcla se colocó en una ampolla. La parte de espacio se sustituyó con gas nitrógeno y la ampolla se selló por fusión para

preparar un líquido de disolución dedicado.

Al producto del vial se agregó el líquido de disolución dedicado, y el vial se agitó levemente para disolver rápidamente el contenido.

Ejemplo Experimental 1

- 5 Un producto vial se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la atmósfera interna se ajustó a 77 kPa. La temperatura de este producto se ajustó a 25°C. Se agregaron aproximadamente 5 mL de agua purificada para inyección de la misma temperatura por medio de una jeringa. El vial se agitó levemente para disolver el contenido completamente. La atmósfera interna se midió, y como resultado se observó que era de 109 kPa. La solución se succionó con una jeringa y, como resultado, no existió filtrado de la solución, permitiendo así una fácil succión de la solución.
- 10

Aplicación industrial

- Según la presente invención, es posible proporcionar una composición inyectable que comprende un compuesto farmacéutico ácido que no tiene un aumento excesivo en la atmósfera interna de un vial y un descenso en el nivel de líquido en un tubo de infusión incluso cuando se utiliza en condiciones no deseadas generalmente no asumidas (rápido aumento de la temperatura), en donde cada componente se disuelve rápidamente, y además, la disolución de los componentes sólidos puede confirmarse rápidamente de manera visual.
- 15

5

