

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 704**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

C12N 1/20 (2006.01)

A61K 38/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/CN2014/000268**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14139329**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14764752 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2974716**

54 Título: **Polvo secado por atomización que incluye hidrocloreuro de vancomicina y método de fabricación industrial**

30 Prioridad:

15.03.2013 CN 201310085761

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

18.02.2021

73 Titular/es:

**SUN, XINQIANG (50.0%)
No.59 Huancheng Donglu
Xinchang County, Zhejiang 312500, CN y
ZHAO, JUNXING (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SUN, XINQIANG y
ZHAO, JUNXING**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 806 704 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

5 Polvo secado por atomización que incluye hidrocloreto de vancomicina y método de fabricación industrial

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir clorhidrato de vancomicina de alta pureza. En particular, se puede obtener una sustancia farmacológica de clorhidrato de vancomicina no estéril o estéril con un bajo nivel de impurezas a través de un proceso de fermentación de *Amycolatopsis orientalis* en medios apropiados que contienen carbono, nitrógeno y sales inorgánicas en condiciones de cultivo apropiadas para obtener caldo de vancomicina, seguido de una serie de etapas de purificación para obtener un ultraconcentrado de clorhidrato de vancomicina superior al 20% (p/p), así como la evaporación final a alta temperatura en poco tiempo para eliminar solventes. Esta sustancia farmacológica de clorhidrato de vancomicina estéril obtenida puede subdividirse directamente en polvo para su inyección en pacientes.

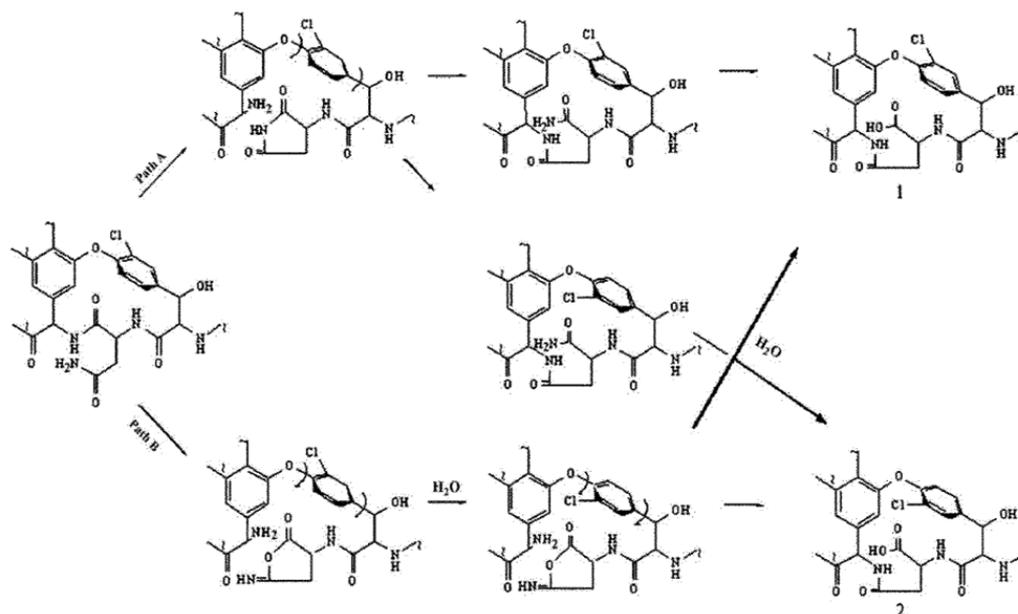
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

25 El clorhidrato de vancomicina es un antibiótico glucopéptido anfótero producido por fermentación del microorganismo *Nocardia orientalis* (o *Amycolatopsis orientalis*) en condiciones controladas, que tiene una fórmula molecular $C_{66}H_{75}C_{12}N_9O_{24}.HCl$ y un peso molecular de 1.486. El hidrocloreto de vancomicina actúa uniendo los péptidos C-terminales D-Ala-D-Ala, lo que inhibe la síntesis de las paredes celulares y también cambia la permeabilidad de las membranas celulares, así como la síntesis de ARN. El clorhidrato de vancomicina se usa particularmente para el tratamiento inicial de infecciones graves o severas causadas por estafilococos resistentes a los antibióticos β -lactámicos, así como en pacientes sensibles a la penicilina o que no responden a la penicilina o la cefalosporina. El clorhidrato de vancomicina está disponible comercialmente en forma oral (solución y cápsulas / polvos) y parenteral (solución intravenosa estéril en viales).

35 El clorhidrato de vancomicina, solo o en combinación con otros aminoglucósidos, es útil en el tratamiento de endocarditis estafilocócica, estreptocócica, enterocócica o diférica. Una indicación de la terapia con vancomicina oral incluye el tratamiento de la colitis pseudomembranosa causada por estafilococos cuando no responde a la vancomicina inyectable. La vancomicina inyectable puede ser aplicable a todas las demás indicaciones.

40 Una molécula de vancomicina se compone de dos estructuras básicas, que incluyen un grupo sacárido, α -o-vancosamina- β -o-glucosilo, y un esqueleto heptapéptido. La estructura de la vancomicina determina su inestabilidad y el caso con el que puede degradarse en condiciones ácidas, alcalinas y/o altas temperaturas. Normalmente, los productos de degradación no tienen actividad biológica, por lo que los efectos secundarios pueden reducirse cuando los niveles de impurezas se reducen significativamente. La desvancosaminil vancomicina y la aglucovancomicina son productos de degradación que resultan de la pérdida del resto disacárido y el azúcar vancosamina, respectivamente, en condiciones ácidas y de alta temperatura. La vancomicina puede degradarse en otro producto de degradación, la desamidovancomicina, por pérdida hidrolítica de amoníaco en condiciones de ácido débil.

50 La desamidovancomicina existe en dos formas isoméricas como se muestra en los formularios 1 y 2. El mecanismo de formación de la desamidovancomicina se ha descrito en publicaciones como, por ejemplo, "*Vancomycin degradation products as potential chiral selectors in enantiomeric separation of racemic compounds*," ["Productos de degradación de vancomicina como posibles selectores quirales en la separación enantiomérica de compuestos racémicos"], realizada por Alireza Ghassempour, en Journal of Chromatography A, 1191 (2008) 182-187. En esta publicación, los autores dedujeron que hay dos vías para que la vancomicina se convierta en succinimida y su conversión en desamidovancomicina, tal y como se describe en la ruta de reacción 1 de la desamidovancomicina.



Ruta de Reacción 1 de la Desamidovancomicina

- 5 Los procedimientos industriales para preparar clorhidrato de vancomicina se conocen desde hace algún tiempo. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de América N°. 3,067,099 describe un procedimiento para producir vancomicina a través del cultivo de una cepa de vancomicina productora de *Streptomyces Orientalis* bajo condiciones aeróbicas en un medio de cultivo que contiene fuentes asimilables de carbohidratos, nitrógeno orgánico y sales inorgánicas.
- 10 Los procesos de separación y purificación para separar el clorhidrato de vancomicina del caldo de fermentación también se han divulgado en la literatura y en los documentos de patente. La patente de los Estados Unidos de América N° 4,440,753 describe un ejemplo de un procedimiento de aislamiento y un proceso de purificación para formar precipitado con isopropanol, etanol o acetona. La patente de los Estados Unidos de América N°. 4,868,285 describe un ejemplo de un procedimiento de aislamiento y proceso de filtración para recolectar un compuesto de imidazol y vancomicina. Sin embargo, en muchos de estos procesos, el compuesto de nantokita o imidazol formado puede descomponerse y contaminar el producto final de vancomicina. Además, se puede formar una suspensión cuando se usa isopropanol, etanol o acetona para aislar la vancomicina, que es difícil de filtrar.
- 15
- 20 La patente de los Estados Unidos de América 5,853,720 describe un proceso para purificar clorhidrato de vancomicina que combina la cromatografía preparativa en una columna de gel de sílice que contiene una fase móvil alcalina de agua-metanol y la precipitación con etanol a partir de una solución etanólica de agua salada. El proceso produce clorhidrato de vancomicina sólido mediante liofilización, secado por atomización o precipitación de pH 3, concentrado de 100 g / L, que se obtiene a través de una serie de operaciones como la microfiltración de caldo de vancomicina, luego adsorción y elución, concentración y desalación de resina macro porosa, y decoloración con carbón activado. La solución de vancomicina se seca por atomización a una temperatura de entrada de 115-130 °C
- 25 y una temperatura de salida de 85 ± 5 °C.
- 30 Por lo general, el contenido de agua en el clorhidrato de vancomicina es aproximadamente del 4%, por lo tanto, se ha hecho práctica el secar adicionalmente el clorhidrato de vancomicina en un secador de vacío por rotación a una temperatura de 45-50 °C para obtener un producto sólido seco. Esta patente menciona que la pureza cromatográfica de la solución de clorhidrato de vancomicina es aproximadamente del 93%. Sin embargo, la patente no parece indicar la pureza cromatográfica y los niveles de impurezas del producto seco final. Los expertos en la materia y técnicos experimentados pueden apreciar que la pureza cromatográfica del producto de clorhidrato de vancomicina obtenido puede disminuir significativamente después del secado por atomización en condiciones de alta temperatura y el secado al vacío en condiciones de temperatura media, lo que resulta en un mayor nivel de impurezas y un color más oscuro del producto.
- 35
- 40 La patente de los Estados Unidos de América N°. 7,018,804 describe un procedimiento para preparar clorhidrato de vancomicina de alta pureza. En esta patente, el concentrado de clorhidrato de vancomicina con una pureza por HPLC de no menos del 95% basado en el procedimiento EP se obtiene a través de una serie de procesos de purificación en columna, que incluyen cromatografía de resina de intercambio iónico de tipo ácido fuerte, columna de resina de intercambio iónico de tipo base débil y aluminio cromatografía en columna de óxido y cromatografía de resina hidrófoba. El producto final de clorhidrato de vancomicina se obtiene mediante precipitación mediante la

adición de múltiples (por ejemplo, 5) volúmenes de acetona y el secado de la solución resultante en condiciones de vacío a una temperatura de 40 °C.

Se debe señalar que este procedimiento de secado probablemente elevaría el nivel de impurezas en el producto final. Además, utilizando el procedimiento descrito, los solventes residuales no se pueden eliminar por completo para cumplir con los requisitos correspondientes de, por ejemplo, la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH por sus siglas en inglés de "*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*").

M. Nieto y H. R. Perkins, en su publicación, "*Physicochemical Properties of Vancomycin and Iodovancomycin and their Complexes with Diacetyl-L-lysyl-D-alanyl-D-alanine*," ["Propiedades fisicoquímicas de la vancomicina y la yodovancomicina y sus complejos con diacetil-L-lisil-D-alanil-D-alanina"], *Biochem. J.* (1971) 123, 773-787, observó la agregación de vancomicina en una solución acuosa. La estructura de los glucopéptidos agregados permaneció sin caracterizar. La publicación describe que la agregación está influenciada por muchos factores, como el grado de ionización del fenol, el enlace de hidrógeno, etc.

Mediante la adición de excipientes apropiados tales como surfactantes o carbohidratos para reducir la formación de agregados, se puede aumentar la concentración limitante de clorhidrato de vancomicina en agua. Debido a la inestabilidad térmica del clorhidrato de vancomicina, la solución se prepara típicamente a una temperatura relativamente baja para evitar un aumento en el nivel de impurezas. Incluso si la solución se seca a baja temperatura y bajo condiciones de alto vacío, la pureza cromatográfica del clorhidrato de vancomicina disminuirá inevitablemente. La liofilización a baja temperatura hará que la pureza cromatográfica disminuya aproximadamente un 0,5% o más. Por ejemplo, el nivel de pureza de la solución disminuirá en más de 1,0% a través del secado al vacío a 40 °C dentro de 8 horas. La impureza aumentada principalmente es la desamidovancomicina.

0011] La patente de los Estados Unidos de América N°. 6,001,800 describe un procedimiento para preparar eritropoyetina secada por atomización, y el polvo de eritropoyetina seca producido de ese modo. La patente describe que mediante la adición de manitol, glicina y citrato de sodio como estabilizadores y dispersantes, se pueden obtener sustancias activas con rangos apropiados de tamaño de partícula. La patente de los Estados Unidos de América N°. 6,479,049 describe un procedimiento y composición para la formulación de citocinas en polvo seco, especialmente interferones. La patente menciona interferón, al que se añaden sacáridos, polipéptidos y aminoácidos como portador.

Un procedimiento común para aumentar la estabilidad de la medicina es agregar excipientes. Los excipientes comunes incluyen sacáridos, alcoholes polihídricos, aminoácidos, aminas orgánicas, sales, polímeros, tensioactivos. Los sacáridos y los alcoholes polihídricos son estabilizadores inespecíficos comunes. Evitaría el uso de azúcar reductora al elegir sacáridos como estabilizador. La sacarosa y la trehalosa son azúcares no reductores comunes. El manitol es estabilizadores y solubilizantes comunes. La trehalosa se compone de dos moléculas de glucosa en un enlace a, a, 1,1-glicosídico para constituir azúcares no reductores. La propiedad en sí es muy estable.

La trehalosa tiene una función de protección mágica en el cuerpo vivo. Esto se debe a que la trehalosa puede formar una película protectora especial en la superficie celular en condiciones difíciles de temperatura alta y legal, hiperosmosis, pérdida de agua seca, para proteger eficazmente la molécula de proteína, no la degeneración e inactivación, para mantener el proceso vital y la característica biológica de la entidad vital. Las especies que tienen tolerancia especial en la técnica tienen algo con una gran cantidad de trehalosa en el cuerpo. Pero los sacáridos como la sacarosa y la glucosa no tienen la propiedad de hacer que la trehalosa tenga un buen agente protector activo.

Además, el aminoácido o una combinación de aminoácido y estabilizador es para mejorar la estabilidad de los fármacos, especialmente, los fármacos protide tienen buenos efectos, por ejemplo, histidina, glicina, sal de sodio del ácido aspártico, ácido glutámico, clorhidrato de lisina y 5% de manitol en el tampón de fosfato de 10Mm (pH 7,0) puede restringir la formación de micelas de factor de crecimiento de queratinocitos humanos recombinantes.

Por otro lado, los diferentes procesos secos deben aumentar la estabilidad los fármacos, la medicina, la adición de excipientes asegura la estabilidad de los fármacos y aumenta la pureza de los productos en condiciones secas. Las sustancias activas se fijan en matriz amorfa. El estado amorfo tiene un entorno de baja movilidad molecular y baja reactividad y alta viscosidad. Por lo tanto, la adición de excipientes tiene el rendimiento de lograr que las sustancias activas se implanten en él y aumente la temperatura de transición vítrea. La elección de los excipientes se basa principalmente en la capacidad de aumentar la estabilidad. En cuanto al secado por atomización, se podría considerar la aceptabilidad del fármaco, las influencias de la formación de tamaño parcial y la dispersibilidad y movilidad del producto final.

La distribución comercial del clorhidrato de vancomicina comenzó a fines de la década de 1950 y su forma de cloruro se ha utilizado clínicamente desde entonces. El clorhidrato de vancomicina liofilizado es un polvo blanco o casi blanco. Es higroscópico, libremente soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Cuando se mezcla con agua, el clorhidrato de vancomicina tiene un pH entre 2,5 y 4,5.

Para mejorar la estabilidad del producto se añaden los excipientes apropiados. Se ha informado que los excipientes se han usado en la infusión intravenosa de clorhidrato de vancomicina para mejorar la estabilidad y la solubilidad de la vancomicina, como Meek en Japón, un producto genérico liofilizado que contiene 100 mg de D-manitol y PEG 400 por 0,5 g de inyección de clorhidrato de vancomicina. Asimismo, también se informó que Meek era menos nefrotóxico que una preparación convencional sin la adición de excipientes, como lo señalaron Naoko Hodoshima, Drug Metab. Pharmacokin 19 (1): 68-75 (2004).

La publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos de América N°. US2013/0009330 describe un procedimiento preparativo de una formulación de vancomicina en polvo estable y fácilmente soluble para inyección a través de un proceso de secado por atomización después de disolver una mezcla de 10 a 20% en peso de vancomicina HCl, aproximadamente 2 a 4% en peso de PEG y 2 a 4% en peso de manitol. Sin embargo, la impureza B especificada en la farmacopea europea no se puede controlar significativamente mediante el uso de esta formulación. Además, la concentración de la solución de clorhidrato de vancomicina está limitada al 10 a 20%, y no es fácil para el llenado adicional de polvo secado por atomización debido a la baja densidad.

En el uso de antibióticos, es muy importante reducir los posibles efectos secundarios del antibiótico. Hasta ahora no hay otros procedimientos de secado que puedan alcanzarlo. Pero el procedimiento de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir clorhidrato de vancomicina de alta pureza y alta potencia para conseguir la administración oral de clorhidrato de vancomicina o su administración inyectable.

Actualmente, los procedimientos de secado utilizados para secar el clorhidrato de vancomicina incluyen liofilización, secado al vacío y secado por atomización.

La liofilización tiende a ser el principal proceso de secado para la producción de preparaciones y sustancias activas. Durante la liofilización de las sustancias activas, es difícil garantizar la aplicación de tecnología aséptica en cada etapa del proceso de producción, incluso, por ejemplo, durante los procesos de carga, descarga y recolección de polvo, lo que dificulta la obtención de sustancias activas estériles. Por lo tanto, con frecuencia es necesario disolver repetidamente sustancias activas no estériles y liofilizar las sustancias para obtener polvo estéril para inyección en viales. Este proceso de producción ineficiente resulta en grandes inversiones en equipos especializados, bajos rendimientos de producción, baja eficiencia y altos costos de operación, que pueden no ser aplicables para la producción de grandes fortalezas como las anteriores, por ejemplo, un vial de 1,0 g debido a la alta proporción de viales que tienden a romperse durante el proceso, así como el ciclo de liofilización indeseablemente largo. El ciclo de producción prolongado tiende a afectar la calidad del producto debido a un mayor nivel de impurezas.

Si se utiliza el secado al vacío, como sustancia sensible al calor, la vancomicina debe secarse a baja temperatura y bajo altas condiciones de vacío. Sin embargo, debido a que la vancomicina tiende a combinarse con agua y un poco de solvente polar, es difícil eliminar completamente el agua o el solvente polar. Un problema importante en el secado al vacío es que el nivel de solvente residual no puede cumplir con los requisitos de ICH. Además, el tiempo de secado prolongado dará como resultado un mayor nivel de impurezas.

Se ha debatido el uso del secado por atomización en la producción industrial de clorhidrato de vancomicina en condiciones de alta temperatura. En el secado por atomización, una solución fluida de clorhidrato de vancomicina se transforma en un producto en forma seca atomizando la solución en, por ejemplo, un dispositivo de secado por calor. El producto secado por atomización resultante está típicamente en forma de polvo. Sin embargo, el secado por atomización puede provocar la degradación del clorhidrato de vancomicina. Durante la preparación de la solución de cloruro de vancomicina, los niveles de concentración de cloruro de vancomicina pueden exceder el 20%, aumentando así la viscosidad de la solución y formando un agregado (por ejemplo, gelatina semisólida) o precipitado que puede bloquear el equipo, por ejemplo, los filtros de producción. Se ha dado a conocer de la implementación de niveles de concentración de hidrocloreto de vancomicina al 15%, como, por ejemplo, en el documento US2013009330. Se debe considerar la estabilidad de la solución ya que el concentrado puede almacenarse durante más de veinticuatro horas porque puede requerirse un tiempo de preparación adicional para cada operación.

Existe el problema no resuelto en la producción industrial sobre cómo garantizar la estabilidad de la solución de clorhidrato de vancomicina sin aumentar la impureza y formar precipitados en, por ejemplo, cuarenta y ocho horas. Dado que la temperatura durante el secado por atomización puede exceder los 80 °C, garantizar la estabilidad del clorhidrato de vancomicina puede ser una barrera para la producción. Otro problema con el secado por atomización es que el polvo de vancomicina secado por atomización se usará para llenar directamente, por ejemplo, viales. En consecuencia, el proceso debe permitir el tiempo de reconstitución al menos tan rápido como las formulaciones liofilizadas. La vancomicina secada por atomización tiende a tener tamaños de partícula más pequeños y el tiempo de reconstitución tiende a ser más largo que el del producto liofilizado de estructura suelta. Para reducir la posibilidad de efectos secundarios, una alta pureza cromatográfica de los antibióticos es muy importante en ciertas aplicaciones, lo que no se puede lograr mediante procesos de purificación hasta ahora.

La presente invención proporciona un procedimiento novedoso para producir clorhidrato de vancomicina de alta pureza y alta potencia que resuelve los problemas mencionados anteriormente.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un polvo secado por atomización que comprende clorhidrato de vancomicina, el polvo secado por atomización comprende 100 partes en peso de clorhidrato de vancomicina, 15 a 35 partes en peso de trehalosa y 0,005 a 0,05 partes en peso de monooleat de polioxietilensorbitano (Tween 80)
- 10 Preferiblemente, una solución para producir polvo secado por atomización que contiene clorhidrato de vancomicina tiene una pureza cromatográfica de no menos de 95% de solución de clorhidrato de vancomicina.
- Preferiblemente, una relación en peso de la trehalosa al hidrocloreuro de vancomicina es del 20 a 25%.
- 15 De acuerdo con la presente invención, el solubilizante es monooleat de polioxietilensorbitán (tween 80), y preferiblemente la relación en peso del solubilizante al clorhidrato de vancomicina es del 0,01%.
- Preferiblemente, el polvo secado por atomización es un polvo estéril administrable por vía oral o polvo estéril inyectable.
- 20 Otro propósito de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir polvo seco de clorhidrato de vancomicina de alta pureza, baja impureza, alta potencia y alta productividad. En resumen, se puede obtener una sustancia farmacológica de clorhidrato de vancomicina no estéril o estéril con un bajo nivel de impurezas a través de un proceso de fermentación de *Amycolatopsis Orientalis* en medios apropiados que contienen carbono, nitrógeno y sales inorgánicas en condiciones de cultivo apropiadas para obtener caldo de vancomicina, seguido de una serie de las etapas de purificación para obtener más del 20 a 30% (p/p) de ultraconcentrado de hidrocloreuro de vancomicina, así como la evaporación final a alta temperatura en poco tiempo para eliminar los solventes. Esta sustancia farmacológica de clorhidrato de vancomicina estéril obtenida puede subdividirse directamente en polvo para inyección en pacientes.
- 25
- 30 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6.
- Preferiblemente, el concentrado de clorhidrato de vancomicina tiene un pH de 2,0 a 4,5.
- 35 En primer lugar, de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente China N°. CN01132048.6, se puede introducir *Amycolatopsis Orientalis*, SIP143491, en el fermentador. El cultivo puede comenzar desde la preparación del inóculo, luego la siembra de la primera etapa y la expansión de la siembra de la segunda etapa hasta la fermentación a una temperatura de aproximadamente 24 a 34 °C y una presión de aproximadamente 0,01 a 0,08 Mpa durante 4 a 6 días para obtener un caldo de vancomicina. La disolución de oxígeno y el pH se pueden controlar durante la fermentación.
- 40
- Como se describe en la patente 200710198599.4, el pH del caldo de vancomicina se puede ajustar a aproximadamente 9,0 a 10,0 con, por ejemplo, una solución de hidróxido de sodio y filtrado con una membrana cerámica de 0,02 a 0,5 µm, y pasar a través del filtro para obtener un filtrado transparente. La lavadora / eluyente puede incluir, por ejemplo, una resina macroporosa. El filtrado transparente del filtro se pasa a través de la resina macroporosa y la vancomicina se puede eluir con una solución ácida que contenga disolvente después del lavado con agua. El eluyente incluye, por ejemplo, una solución de ácido clorhídrico que contiene etanol. Se puede agregar una cantidad apropiada de carbón activado al eluato recolectado para decolorar antes de enviar el eluato al filtro para obtener una solución de vancomicina con una concentración de aproximadamente 100 mg / ml.
- 45
- 50 Después de la concentración en el filtro, el concentrado se puede precipitar y aproximadamente del 6% a aproximadamente el 10% (p/v) de NH₄HCO₃ se puede agregar a la solución de vancomicina en el mezclador / tanque. El pH de la solución de vancomicina se puede ajustar a aproximadamente 7,5 a 8,5 con una base, de como por ejemplo, amoníaco. La solución se puede agitar durante aproximadamente 45 a 60 minutos mientras la vancomicina se precipita desde la solución. La temperatura de precipitación se debe controlar a aproximadamente 10 a 20 °C. La solución se puede mantener quieta durante aproximadamente 16 ± 2 horas y luego separarse para obtener una base sólida de vancomicina de la solución. La solución de vancomicina se puede proporcionar al separador para separar la base de vancomicina de la solución. La base de vancomicina se puede lavar con etanol para reemplazar la solución residual y obtener la vancomicina en bruto. La pureza cromatográfica de la base de vancomicina resultante no es inferior al 80% (HPLC).
- 55
- 60
- Tal y como se describe en la patente 200710187300.5, el crudo de vancomicina se puede disolver con agua purificada en un disolvente para obtener una solución de vancomicina. La solución de vancomicina disuelta se puede pasar a través de un filtro para obtener un filtrado transparente. El filtro puede incluir, por ejemplo, una membrana cerámica de 0,01 a 0,5 µm. El producto filtrado desde filtro se puede suministrar y pasar a través de una columna de resina de intercambio iónico para obtener un eluato calificado con aproximadamente 95% de vancomicina B. La resina de intercambio iónico en la columna puede incluir, por ejemplo, un gel de sefadex de intercambio iónico
- 65

catiónico (Sephadex), un gel de sepharose (Sepharose) o similar. El filtrado de vancomicina se carga en la columna en condiciones ácidas, mientras que se eluye en condiciones básicas añadiendo, por ejemplo, una sal metálica básica, una sal de amonio o similares.

5 Normalmente, se usan sales NH_4^+ y Na^+ como NaCl , NH_4HCO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, y similares. Las fracciones de eluato con más del 93% de vancomicina B se recogen para combinar para obtener el eluato calificado mezclado con aproximadamente el 95% de vancomicina B (de acuerdo con el procedimiento de HPLC en la monografía USP). Luego, el eluato calificado se envía al filtro donde se puede someter a ultrafiltración y nanofiltración para obtener un concentrado de hidrocloreto de vancomicina del 12 a 18% (o superior) (una solución de vancomicina con una pureza cromatográfica de no menos del 95%). El concentrado filtrado se puede colocar en almacenamiento (por ejemplo, un recipiente, un tanque o similar) y almacenarse de 2 a 8 °C.

10 Preferiblemente, el proporcionar la solución de clorhidrato de vancomicina con una pureza cromatográfica de al menos 95% comprende: disolver un ingrediente farmacéutico activo de clorhidrato de vancomicina en agua purificada o agua inyectable.

15 Preferiblemente, se obtiene una solución de fermentación mediante *Amycolatopsis Orientalis* en medios apropiados que contienen carbono, nitrógeno y sales inorgánicas en condiciones de cultivo apropiadas durante 4 a 8 días, y luego para obtener el concentrado de clorhidrato de vancomicina mediante filtración, adsorción de resina, decoloración, concentración, cristalización, disolución, separación cromatográfica, ajuste de pH, filtración, y concentración

20 De acuerdo con la presente invención, el estabilizador de sacárido es trehalosa, y preferiblemente una relación en peso de la trehalosa al clorhidrato de vancomicina es de 20 a 25%.

25 De acuerdo con la presente invención, el solubilizante es monooleat de polioxietilensorbitán (Tween 80), y preferiblemente la relación en peso del solubilizante al clorhidrato de vancomicina es del 0,01%.

30 Preferiblemente, una membrana del dispositivo de concentración de membrana es una membrana de ósmosis inversa o una membrana de nanofiltración de 200 a 800 Da; y la temperatura durante la concentración no supera los 20 °C.

35 Preferiblemente, al iniciar un secador por atomización y un dispositivo de calentamiento durante el polvo secado por atomización de la etapa (5), la temperatura de entrada se controla a 160 ~ 240 °C y la temperatura de salida se controla a 80 ~ 120 °C, abriendo un interruptor de alimentación para mantener el sistema en un estado de presión positiva, un portador de calentamiento contiene más del 95% de nitrógeno.

40 Preferiblemente, el polvo de clorhidrato de vancomicina secado por atomización tiene un contenido de agua inferior al 3%.

45 Preferiblemente, el polvo de clorhidrato de vancomicina secado por atomización es estéril, llenando el polvo de clorhidrato de vancomicina secado por atomización en una forma de dosificación mediante un dispositivo de llenado estéril; sellando la dosificación mientras se aspira y se inyecta gas nitrógeno en el vial para proporcionar una forma de dosificación sellada, la forma de dosificación sellada comprende una fuerza de dosificación de 0,5 g; 0,75 g; 1,0 g; 2 g; 5 g; 10 g, ó 20 g.

50 Los datos farmacológicos del polvo seco que contiene clorhidrato de vancomicina de la presente invención muestran que la infección por estafilococos dorados en ratones efectuado sobre el polvo de atomización que contiene clorhidrato de vancomicina de la presente invención es $\text{ED}_{50} = 0,300 \text{ } 0,800 \text{ mg / kg IV}$.

55 En comparación con la técnica anterior, la presente invención tiene las siguientes ventajas: durante la preparación, la presente invención mejora la estabilidad del producto en los procesos de secado por atomización mediante la adición óptima de excipientes; hace que la concentración de vancomicina aumente de 20 a 30%, aumentando simultáneamente la eficiencia de secado. Por otro lado, la presente invención se puede implementar para proporcionar sustancias farmacéuticas de clorhidrato de vancomicina estériles de alta concentración con una densidad aparente favorable, que permiten el llenado fácil de los viales.

60 Además, la presente invención mejora la solubilidad y calidad del producto mediante la adición de una proporción adecuada de excipientes a una solución de vancomicina en el punto óptimo del proceso, controla y mantiene niveles bajos de impurezas; mejorando la solubilidad y calidad del producto. La presente invención realiza la producción comercial de clorhidrato de vancomicina de alta calidad y alta potencia desde la fermentación hasta la preparación y llenado de sustancias farmacológicas estériles, y así a un polvo estéril para su inyección después del llenado. El proceso de producción acorta el tiempo de producción, tiene menos etapas de producción, reduce los costos y mejora el rendimiento, lo que permite la implementación en la producción a escala industrial.

65

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un diagrama de vancomicina B versus tiempo que ilustra un estudio de estabilidad de polvo secado por atomización con diferentes excipientes.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION ACTUAL Y REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA MISMA

10 A continuación, la presente invención se describirá específicamente con referencia a ejemplos. Los ejemplos se presentan solo para ilustrar la solución técnica de la presente invención y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención.

EJEMPLOS**Ejemplo 1****Estudio de estabilidad de concentrados de vancomicina con diferentes excipientes**

25 Para 900 ml de concentrado de vancomicina al 25% (lote No: 310121109; vancomicina B: 96,50%; 225 g de vancomicina en total), subdividido en no duplicado, 100 ml cada uno. A ocho de ellos, se les añadieron 5 g de trehalosa, 5 g de manitol, 5 g de glucosa, 5 g de fructosa, 5 g de glicina, 5 g de glutamina, 5 g de sorbosa y 5 g de lactosa, respectivamente, pasándose estas ocho soluciones, así como la que no tiene excipientes a través de un filtro de 0,22 µm, respectivamente, y se almacenó el filtrado obtenido a 2 a 8 °C en refrigerador. Claridad observada del filtrado cada 24 horas y los resultados se muestran en la tabla 1.

30

TABLA 1

Claridad del concentrado de vancomicina a 2 a 8 °C con diferentes cantidades de trehalosa				
Cantidad de excipiente (g)	Apariencia de la solución después de 24 horas.	Apariencia de la solución después de 48 horas	Apariencia de la solución después de 72 horas	Apariencia de la solución después de 96 horas
0	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas	Coloidal, sin fluidez
5 g trehalosa	Claro	Claro	Claro	Claro
5 g manitol	Claro	Claro	Claro	Precipitado filamentosos
5 g glucosa	Claro	Claro	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas
5 g fructosa	Claro	Claro	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas
5 g glicina	Claro	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas
5 g de glutamina	Claro	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas	Coloidal, sin fluidez
5 g sorbosa	Claro	Claro	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas
5 g lactosa	Claro	Claro	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas

35

Con base en los datos de la Tabla 1, se puede ver que los excipientes apropiados pueden mejorar la estabilidad del

concentrado de vancomicina a 2-8 ° C, de los cuales la trehalosa es la mejor.

Ejemplo 2

5

Efecto de diferentes concentraciones de trehalosa en la estabilidad del concentrado de vancomicina

10 Para 800 ml de concentrado de vancomicina al 25% (lote No: 310121109; vancomicina B: 96,50%; 200 g de vancomicina en total), subdividido en octuplicado, 100 ml (aproximadamente 25 g de vancomicina) cada uno.

15 2.1. Se obtiene una de las ocho partes, se agrega 0 g de trehalosa, se disuelve completamente y se filtra a través de 0,22 µm para obtener el filtrado A, se almacenan todos los filtrados obtenidos de 2 a 8 ° C en un refrigerador, y se observa la claridad de los filtrados cada 24 horas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

20 2.2. Se obtiene una de las ocho partes, agregar 1.25 g de trehalosa (5% del peso de vancomicina), disuelva completamente y filtre a través de 0,22 µm para obtener el filtrado B, se almacenan todos los filtrados obtenidos de 2 a 8 ° C en un refrigerador, y se observa la claridad de los filtrados cada 24 horas. Los resultados se presentan en la tabla 2.

25 2.3. Se obtiene una de las ocho partes, se agrega 2,5 g de trehalosa (10% del peso de vancomicina), se disuelve completamente y filtra a través de 0,22 µm para obtener el filtrado C, se almacenan todos los filtrados obtenidos a 2 a 8 ° C en un refrigerador, y se observa la claridad de los filtrados cada 24 horas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

30 2.4. Se obtiene una de las ocho partes, se agrega 3,75 g de trehalosa (15% del peso de vancomicina), se disuelven completamente y se filtra a través de 0,22 µm para obtener el filtrado D, se almacenan todos los filtrados obtenidos de 2 a 8 ° C en un refrigerador, y se observa la claridad de los filtrados cada 24 horas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

35 2.5. Se obtiene una de las ocho partes, se agrega 5 g de trehalosa (20% del peso de vancomicina), se disuelven completamente y filtran a través de 0,22 µm para obtener el filtrado E, se almacenan todos los filtrados obtenidos a 2 a 8 ° C en un refrigerador, y se observó la claridad de los filtrados cada 24 horas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

40 2.6. Se obtiene una de las ocho partes, se agrega 6,25 g de trehalosa (25% del peso de vancomicina), se disuelven completamente y filtran a través de 0,22 µm para obtener el filtrado F, se almacenan todos los filtrados obtenidos de 2 a 8 ° C en un refrigerador, y se observa la claridad de los filtrados cada 24 horas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

45 2.7. Se obtiene una de las ocho partes, se agrega 7,5 g de trehalosa (30% del peso de vancomicina), se disuelven completamente y filtran a través de 0,22 µm para obtener el filtrado G, se almacenan todos los filtrados obtenidos de 2 a 8 ° C en un refrigerador, y se observa la claridad de los filtrados cada 24 horas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

50 2.8. Se obtiene una de las ocho partes, se agrega 8,75 g de trehalosa (35% del peso de vancomicina), se disuelven completamente y filtran a través de 0,22 µm para obtener el filtrado H, se almacenan todos los filtrados obtenidos a 2 a 8 ° C en un refrigerador, y se observa la claridad de los filtrados cada 24 horas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

TABLA 2

Claridad del concentrado de vancomicina a 2 a 8 ° C con diferente cantidad de trehalosa						
Cantidad de trehalosa	Apariencia de la solución después de 24 horas.	Apariencia de la solución después de 48 horas	Apariencia de la solución después de 72 horas	Apariencia de la solución después de 96 horas	Apariencia de la solución después de 120 horas	Apariencia de la solución después de 144 horas
0	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas	Precipitado de partículas blancas	Coloidal, sin fluidez	Coloidal, sin fluidez	Coloidal, sin fluidez

Claridad del concentrado de vancomicina a 2 a 8 °C con diferente cantidad de trehalosa						
Cantidad de trehalosa	Apariencia de la solución después de 24 horas.	Apariencia de la solución después de 48 horas	Apariencia de la solución después de 72 horas	Apariencia de la solución después de 96 horas	Apariencia de la solución después de 120 horas	Apariencia de la solución después de 144 horas
5%	Claro	Claro	Claro	Claro	Precipitado filamentososo	Precipitado filamentososo
10%	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Precipitado filamentososo
15%	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro
20%	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro
25%	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro
30%	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro
35%	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro

Con base en los datos de la tabla 2, se puede ver que el concentrado de vancomicina todavía es transparente después del almacenamiento de 2 a 8 °C durante 144 horas cuando la cantidad de trehalosa añadida es del 15% al 35% en peso de vancomicina.

Ejemplo 3

Parámetros del proceso estudio sobre secado por atomización de concentrado de vancomicina

Secador por atomización: Buchi B-290.

Materiales: concentrado de vancomicina, lote No: 310121109; vancomicina B: 96,50%; Concentración: 20%.

Proceso de experimento:

3.1. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida es de 170 °C, ajustando la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida de 90 a 100 °C, recogiendo polvo de vancomicina seca, lote N° 112001 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

3.2. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida es de 170 °C, ajuste de la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida de 100 a 110 °C, recogida de polvo de vancomicina seca, lote N° 112002 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

3.3. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida 170 °C, ajustando la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida a 110-120 °C, recogiendo polvo de vancomicina seca, lote N° 112003 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

3.4. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida es de 190 °C, ajustando la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida de 90 a 100 °C, recogiendo polvo de vancomicina seca, lote N° 112004 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

3.5. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida es de 190 °C, ajustando la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida de 100 a 110 °C, recogiendo polvo de vancomicina seca, lote N° 112101 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

3.6. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida es de 190 °C, ajustando la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida de 110 a 120 °C, recogiendo polvo de vancomicina seca, lote N° 112102 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

3.7. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida es de 210 °C, ajustando la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida de 90 a 100 °C, recogiendo polvo de vancomicina seca, lote N° 112103 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

3.8. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida es de 210 °C, ajuste de la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida de 100 a 110 °C, recogida de polvo de vancomicina seca, lote N° 112104 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

3.9. Secado por atomización de 200 ml, la temperatura del aire de entrada elegida es de 210 °C, ajuste de la velocidad de la bomba de alimentación a la temperatura de salida de 110 a 120 °C, recogida de polvo de vancomicina seca, lote N° 112105 de polvo secado por atomización y prueba de humedad del polvo seco de vancomicina, pH de solución de vancomicina al 5%, HPLC y OD de solución de vancomicina al 10%.

Los registros y resultados experimentales se describen en la Tabla 3-1, Tabla 3-2, Tabla 4-1, Tabla 4-2 de la siguiente manera:

TABLA 3-1

Registros de secado por atomización				
Ensayo N°.	112001	112002	112003	112004
Duración	10:45 a 11:10	14:10 a 14:50	15:25 a 16:10	16:30 a 16:55
Temperatura de entrada (°C)	170	170	170	190
Temperatura de salida (°C.)	90 a 100	100 a 110	110 a 120	90 a 100
Volumen de aire (%)	100	100	100	100
Velocidad de la bomba (%)	30	25	20	40
Caudal de nitrógeno (mm)	40	50	50	50
Presión del sistema (mbar)	15	15	15	15

TABLA 3-2

Registros de secado por atomización					
Ensayo N°.	312101	112102	112103	112104	112105
Duración	8:35 a 9:05	10:02 a 10:35	11:05 a 11:40	15:00 a 15:30	16:10 a 16:55
Temperatura de entrada (° C)	190	190	190	210	210
Temperatura de salida (° C.)	100 a 110	110 a 120	90 a 100	100 a 110	110 a 120
Volumen de aire (%)	100	100	100	100	100
Velocidad de la bomba (%)	30	25	50	40	30
Caudal de nitrógeno (mm)	40	50	50	40	50
Presión del sistema (mbar)	15	15	15	15	15

TABLA 4-1

Resultados del ensayo de polvo secado por pulverización					
Ensayo N°.	Ensayo original	112001	112002	112003	112004
Agua (%)	N / A	6,2	5,9	6,7	5,9
pH, 5% Conc.	2,93	3,08	3,08	3,10	3,07
UNA ₄₅₀ , 10% Conc.	0,054	0,068	0,064	0,074	0,069
Ensayo de vancomicina B (%)	96,5	95,44	95,22	95,49	95,47
Impureza B ₁	0,79	0,89	0,90	0,89	0,88
Impureza B ₂	/	0,14	0,18	0,14	0,14

5

TABLA 4-2

Resultados del ensayo de polvo secado por pulverización					
Ensayo N°.	112101	112102	112103	112104	112105
Agua (%)	5,8	6,2	5,7	6,1	5,5
pH, 5% Conc.	3,05	3,08	3,01	3,02	3,05
A ₄₅₀ , 10% Conc.	0,067	0,067	0,062	0,062	0,075
Ensayo de vancomicina B (%)	95,34	95,24	95,13	95,14	95,02
Impureza B ₁	0,94	0,94	0,98	0,95	0,96
Impureza B ₂	0,19	0,18	0,19	0,16	0,25

10

Refiriéndose a los datos de las tablas 4-1 y 4-2, se puede ver que: (1) sin adición de excipiente, la vancomicina B en el polvo seco final disminuyó, al mismo tiempo, la impureza B1 y la impureza B2 aumentaron; (2) los polvos secos obtenidos a una temperatura del aire de entrada de 170 °C, 190 °C y 210 °C tienen una calidad equivalente, y lo mismo para la temperatura del aire de salida de 90 a 100 °C, de 100 a 110 °C y de 110 a 120 °C; y (3) todo el polvo secado por atomización tiene un mayor contenido de agua.

15

Ejemplo 4

20 Comparación de secado por atomización de concentrado de vancomicina de diferentes concentraciones con trehalosa al 25%

25 Para 1600 ml de concentrado de vancomicina (lote N°: 310121110, vancomicina B: 96,28%) con una concentración de vancomicina del 15% (que contiene 240 g de vancomicina en total), se agregaron 60 g de trehalosa (25% en peso de vancomicina), se mezclan bien y se concentra a través de una membrana de nanofiltración D200 a 800 ml (concentración de vancomicina al 30%), se pasa a través de un filtro de 0,22 µm, luego se subdivide el filtrado obtenido por cuadruplicado, 200 ml cada uno.

30

4.1. Se obtiene una de estas cuatro partes, para obtener la solución A (30% de vancomicina).

4.2. Se obtiene una de estas cuatro partes, se agrega 40 ml de agua purificada, y se mezcla bien para obtener la solución B (25% de vancomicina).

35

4.3. Se obtiene una de estas cuatro partes, se agrega 100 ml de agua purificada, y se mezcla bien para

obtener la solución C (20% de vancomicina).

4.4. Se obtiene una de estas cuatro partes, se agrega 200 ml de agua purificada, y se mezcla bien para obtener la solución D (vancomicina al 15%).

5

El secado por atomización de la solución A, B, C y D se realizó usando un gas de secado que tenía una temperatura de entrada de 190 °C y una temperatura de salida de 100 a 110 °C. Se recolecta el polvo secado por atomización y se comprueba la humedad del polvo seco, HPLC como así como OD a 450 nm de solución de vancomicina al 10% y pH de solución de vancomicina al 5%. Los datos de secado por atomización se muestran en la tabla 5. Los polvos resultantes se probaron como se muestra en la tabla 6.

10

TABLA 5

Resultados del ensayo de polvos secados por atomización de concentrado de vancomicina a diferentes concentraciones				
Ensayo N°.	30% Conc.	25% Conc.	20% Conc.	15% Conc.
Duración	9:35 a 10:02	10:30 a 11:10	14:05 a 14:53	13:37 a 16:45
Temperatura de entrada (°C)	190	190	190	190
Temperatura de salida (°C.)	100 a 110	100 a 110	100 a 110	100 a 110
Volumen de aire (%)	100	100	100	100
Velocidad de la bomba (%)	35	30	25	20
Caudal de nitrógeno (mm)	50	50	50	50
Presión del sistema (mbar)	15	15	15	15

15

TABLA 6

Resultados del ensayo de polvo secado por atomización de diferentes concentraciones de vancomicina					
Ensayo N°.	Prueba original	30% Conc.	25% Conc.	20% Conc.	15% Conc.
Humedad,%	N / A	3,8	3,7	4,1	4,3
pH, 5% Conc.	2,81	2,89	2,81	2,81	2,82
A ₄₅₀ , 10% Conc.	0,054	0,057	0,057	0,052	0,052
Vancomicina B (%)	96,28	96,24	96,22	96,18	96,15
Impureza B ₁ (%)	0,96	0,94	0,95	0,95	0,96
Impureza B ₂ (%)	0,05	0,06	0,08	0,06	0,07
Impureza B ₁ y B ₂ (%)	1,01	1,00	1,03	1,01	1,03

20

Los resultados de la tabla 6 no muestran diferencias significativas de calidad para los polvos de vancomicina secados por atomización a diferentes concentraciones de vancomicina. Sin embargo, una mayor concentración de vancomicina puede reducir el tiempo de secado, reducir los costos de energía y aumentar la eficiencia.

25

Ejemplo 5**Estudio de secado por atomización de concentrado de vancomicina al 25% con diferentes cantidades de trehalosa**

Para 3000 ml de concentrado de vancomicina (lote N°. 310121113, vancomicina B: 96.28%) con una concentración de vancomicina del 10% (que contiene 300 g de vancomicina en total), se subdividió el filtrado obtenido en sextuplicado, 500 ml cada uno (50 g de vancomicina cada).

5.1. Se obtiene una de estas seis partes, se agrega 2,5 g (5% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se concentra a través de la membrana de nanofiltración D200 a 200 ml (vancomicina al 25%), luego se pasa a través de un filtro de 0,22 µm, se recolectan los filtrados y se marca como filtrado A.

5.2. Se obtiene una de estas seis partes, se agrega 5 g (10% en peso de vancomicina), se mezcle bien y concentra a través de la membrana de nanofiltración D200 a 200 ml (vancomicina al 25%), luego se pase a través de un filtro de 0,22 µm, se recolectan los filtrados y se marcan como filtrado B.

5.3. Se obtiene una de estas seis partes, agregue 7,5 g (15% en peso de vancomicina), mezcle bien y concentre a través de la membrana de nanofiltración D200 a 200 ml (vancomicina al 25%), luego pase a través de un filtro de 0.22 µm, recolecte los filtrados y marque como filtrado C.

5.4. Se obtiene una de estas seis partes, se agrega 10 g (20% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se concentra a través de la membrana de nanofiltración D200 a 200 ml (vancomicina al 25%), luego pase a través de un filtro de 0,22 µm, se recolectan los filtrados y se marcan como filtrado D.

5.5. Se obtiene una de estas seis partes, se agrega 12,5 g (25% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se concentra a través de la membrana de nanofiltración D200 a 200 ml (25% de vancomicina), luego se pase a través de un filtro de 0,22 µm, se recolectan los filtrados y se marcan como filtrado E.

5.6. Se obtiene una de estas seis partes, se agrega 15 g (30% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se concentre a través de la membrana de nanofiltración D200 a 200 ml (vancomicina al 25%), luego se pase a través de un filtro de 0,22 µm, se recolectan los filtrados y se marcan como filtrado F.

El secado por atomización del filtrado A, B, C, D, E y F se realizó usando un gas de secado por atomización que tenía una temperatura de entrada de 190 °C y una temperatura de salida de 100 a 110 °C. Se recolecta el polvo de secado por atomización y comprueba la humedad del polvo seco, HPLC y OD a 450 nm de solución de vancomicina al 10% y pH de solución de vancomicina al 5%. Los datos de secado por atomización se muestran en la tabla 7. Los polvos resultantes se probaron tal y como se muestra en la tabla 8.

TABLA 7

Datos de secado por atomización de concentrado de vancomicina con diferentes cantidades de trehalosa						
Ensayo N°.	Trehalosa 5% (P/P)	Trehalosa 10% (P/P)	Trehalosa 15% (P/P)	Trehalosa 20% (P/P)	Trehalosa 25% (P/P)	Trehalosa 30% (P/P)
Duración inicio-parada	8:33 a 9:12	9:30 a 10:04	10:36 a 11:17	13:32 a 14:05	14:35 a 14:59	15:30 a 16:01
Temperatura de entrada, °C.	190	190	190	190	190	190
Temperatura de salida, °C.	100 a 110	100 a 110	100 a 110	100 a 110	100 a 110	100 a 110
Volumen de aire (%)	100	100	100	100	100	100
Velocidad de la bomba (%)	20	25	25	30	30	35
Caudal de nitrógeno (mm)	50	50	50	50	50	50

Datos de secado por atomización de concentrado de vancomicina con diferentes cantidades de trehalosa						
Ensayo N°.	Trehalosa 5% (P/P)	Trehalosa 10% (P/P)	Trehalosa 15% (P/P)	Trehalosa 20% (P/P)	Trehalosa 25% (P/P)	Trehalosa 30% (P/P)
Presión del sistema (mbar)	15	15	15	15	15	15

TABLA 8

Resultados del ensayo de polvo secado por atomización de concentrados de vancomicina con diferentes cantidades de trehalosa							
Ensayo N°.	Concentrados	Trehalosa 5% (P/P)	Trehalosa 10% (P/P)	Trehalosa 15% (P/P)	Trehalosa 20% (P/P)	Trehalosa 25% (P/P)	Trehalosa 30% (P/P)
Humedad, %	N / A	4,2	3,7	3,4	3,5	3,8	3,6
pH, 5% Conc.	2,81	2,89	2,81	2,89	2,84	2,85	2,81
A ₄₅₀ , 10% Conc.	0,054	0,052	0,057	0,057	0,052	0,052	0,055
Vancomicina B (%)	96,28	96,09	96,14	96,13	96,24	96,12	96,22
Impureza B ₁ (%)	0,96	0,93	0,94	0,94	0,94	0,94	0,95
Impureza B ₂ (%)	/	0,11	0,08	0,06	0,06	0,05	0,03
Impureza B ₁ & B ₂ (%)	0,96	1,04	1,02	1,00	1,00	0,96	0,98

5

A partir de los datos proporcionados en la tabla 8, se puede ver que el polvo secado por atomización tiene una calidad similar cuando la cantidad de trehalosa es del 5% al 30%.

10

Ejemplo 6**Estudio de secado por atomización de concentrado de vancomicina con diferentes cantidades de Tween 80**

15

Para 2500 ml de concentrado de vancomicina (lote N°: 310130102, vancomicina B: 96.08%) con una concentración de vancomicina del 10% (que contiene 250 g de vancomicina), se agregan 62,5 g de trehalosa (25% en peso de vancomicina), concentrándose a través de D200 membrana de nanofiltración a 1000 ml con una concentración de solución subdividida al 25% en quintuplicado, 200 ml cada uno (50 g de vancomicina cada uno).

20

6.1. Se obtiene una de estas cinco partes, pasando por un filtro de 0.22 µm para obtener el filtrado A.

25

6.2. Se obtiene una de estas cinco partes, agregando 0,1 mL (0,005% en peso de vancomicina) de solución Tween 80 al 2.5%, y mezclando bien y pasando a través del filtro de 0.22 µm para obtener el filtrado B.

6.3. Se obtiene una de estas cinco partes, agregando 0,2 mL (0,01% en peso de vancomicina) de solución Tween 80 al 2,5%, y mezclando bien y pasando a través del filtro de 0,22 µm para obtener el filtrado C.

30

6.4. Se obtiene una de estas cinco partes, agregando 0,4 ml (0,02% en peso de vancomicina) de solución

ES 2 806 704 T3

Tween 80 al 2,5%, y mezclando bien y pasando a través del filtro de 0,22 µm para obtener el filtrado D.

6.5. Se obtiene una de estas cinco partes, agregando 1 ml (0,05% en peso de vancomicina) de solución Tween 80 al 2,5%, y mezclando bien y pasando a través del filtro de 0,22 µm para obtener el filtrado E.

5 [0060] El secado por atomización del filtrado A, B, C, D y E se realizó usando un gas de secado por atomización que tenía una temperatura de entrada de 190 °C y una temperatura de salida de 100 a 110 °C. Los resultados de los experimentos se muestran a continuación en las tablas 9 y 10.

10 Se recolecta el polvo secado por atomización y prueba la humedad del polvo seco, HPLC y OD a 450 nm de solución de vancomicina al 10% y pH de solución de vancomicina al 5%. Los datos de secado por atomización se muestran en la tabla 9. Los polvos resultantes se comprobaron tal y como se muestra en la tabla 10.

15

TABLA 9

Datos de secado por atomización de concentrado de vancomicina con diferentes cantidades de Tween-80					
Ensayo N°.	Tween 80	Tween 80	Tween 80	Tween 80	Tween 80
	0,00%	0,05%	0,02%	0,01%	0,005%
Duración inicio-parada	9:03 a 9:32	9:55 a 10:34	10:57 a 11:23	13:45 a 14:15	14:55 a 13:29
Temperatura de entrada, °C.	190	190	190	190	190
Temperatura de salida, °C.	100-110	100 a 110	100 a 110	100 a 110	100 a 110
Volumen de aire (%)	100	100	100	100	100
Velocidad de la bomba (%)	20	25	25	30	30
Caudal de nitrógeno (mm)	50	50	50	50	50
Presión del sistema (mbar)	15	15	15	15	15

20

TABLA 10

Resultados del ensayo de polvo de vancomicina secado por atomización con diferentes cantidades de Tween-80						
Ensayo N°.	Concentrado	Tween 80				
		0,00%	0,05%	0,02%	0,01%	0,005%
Humedad, %	N/A	4,2	2,1	2,3	2,5	2,8
pH, 5% Conc.	2,85	2,89	2,84	2,87	2,85	2,85
A ₄₅₀ , 10% Conc.	0,052	0,057	0,057	0,056	0,055	0,053
Vancomicina B (%)	96,08	96,01	96,02	96,03	96,04	96,02
Impureza B ₁ (%)	0,69	0,70	0,70	0,69	0,68	0,70
Impureza B ₂ (%)	/	0,05	0,03	0,06	/	/
Impureza B ₁ & B ₂ (%)	0,69	0,75	0,73	0,75	0,68	0,70
Tiempo de reconstitución (segundos, 5% de conc.) *	N/A	28S	15S	16S	14S	17S

Resultados del ensayo de polvo de vancomicina secado por atomización con diferentes cantidades de Tween-80						
Ensayo N°.	Concentrado	Tween 80				
		0,00%	0,05%	0.02%	0,01%	0,005%
* Tiempo de reconstitución del 5% conc. significa el tiempo requerido de disolución total de la muestra de clorhidrato de vancomicina que contiene 0,5 g de muestra en 10 ml de WFI en viales de 15 ml.						

A partir de los datos de la Tabla 10, se puede concluir que: (1) el contenido de agua del polvo secado por atomización disminuye significativamente al agregar Tween-80; y (2) el tiempo de reconstitución del polvo secado por atomización se acorta cuando se agrega Tween-80.

Ejemplo 7

Comparación de secado por atomización de la concentración de vancomicina con trehalosa y Tween 80 o manitol y PEG

Se subdividen 2000 ml de concentrado (lote No: 310130105, vancomicina B: 96,40%) con una concentración de vancomicina al 15% (que contiene 300 g de vancomicina en total) por duplicado, 150 g de vancomicina cada uno.

7.1. Se obtiene uno de ellos, se agrega 37,5 g de trehalosa (25% en peso de vancomicina), se disuelve y concentra a través de la membrana de nanofiltración D200 a 600 ml, luego se agrega 0,6 ml de solución de Tween-80 al 2,5% (0,01% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se pasa a través de un filtro de 0,22 µm para obtener el filtrado A.

7.2. Se obtiene el otro, se agregan 30 g de manitol (20% de vancomicina en peso) y 30 g de PEG-400 (20% de vancomicina en peso), se mezcla bien, concentrándose a través de la membrana de nanofiltración D200 a 600 ml, luego se pasa a través de un filtro de 0,22 µm, se recoge el filtrado y se marca como filtrado B.

Filtrado A subdividido por triplicado, en 200 ml cada uno. Se seca por atomización conducida respectivamente con uno a temperatura de entrada de 190 °C y una temperatura de salida de 100 a 110 °C y los lotes de polvo seco obtenidos son 0204, 0205 y 0206, respectivamente. Se realizaron las mismas operaciones para la filtración B y los lotes obtenidos son 0201, 0202 y 0203, respectivamente. Se recolecta el polvo secado por atomización y se comprueba la humedad del polvo seco, HPLC y OD a 450 nm de solución de vancomicina al 10% y pH de solución de vancomicina al 5%. Los datos de secado por atomización se muestran en la tabla 11. Los polvos resultantes se comprobaron tal y como se muestra en la tabla 12.

TABLA 11

Datos de secado por atomización de concentrado de vancomicina con diferentes formulaciones						
	Formulaciones			Formulaciones		
	Trehalosa, 25% (P/P)			Manitol, 20% (P/P)		
	Tween 80, 0.01%			PEG400, 20%		
	Vancomicina B, 74.99%			Vancomicina B, 60%		
Ensayo N°.	0204	0205	0206	0201	0202	0203
Duración inicio-parada	13:34-14:12	14:30-15:04	15:40-16:17	8:34-9:08	9:49-10:20	10:40-11:09
Temperatura de entrada, °C.	190	190	190	190	190	190
Temperatura de salida, °C.	100-110	100-110	100-110	100-110	100-110	100-110
Volumen de aire (%)	100	100	100	100	100	100
Velocidad de la bomba (%)	30	30	30	30	30	30

Datos de secado por atomización de concentrado de vancomicina con diferentes formulaciones						
	Formulaciones			Formulaciones		
	Trehalosa, 25% (P/P)			Manitol, 20% (P/P)		
	Tween 80, 0.01%			PEG400, 20%		
	Vancomicina B, 74.99%			Vancomicina B, 60%		
Ensayo N°.	0204	0205	0206	0201	0202	0203
Caudal de nitrógeno (mm)	50	50	50	50	50	50
Presión del sistema (mbar)	15	15	15	15	15	15

TABLA 12

Resultados del ensayo de polvo de vancomicina secado por atomización con diferentes formulaciones							
		Formulaciones			Formulaciones		
		Trehalosa, 25% (P/P)			Manitol, 20% (P/P)		
		Tween 80, 0,01%			PEG400, 20%		
		Vancomicina B, 74.99%			Vancomicina B, 60%		
Ensayo N°.	Concertar	0204	0205	0204	0205	0204	0205
Humedad,%	N / A	2,2	2,4	2,4	2,5	2,8	2,6
pH, 5% Conc.	3.05	3,11	3,14	3,10	3,15	3,13	3,11
A ₄₅₀ , 10% Conc.	0.056	0,052	0,054	0,055	0,062	0,054	0,053
Vancomicina B (%)	96.40	96,16	96,31	96,26	95,86	95,93	95,87
Impureza B ₁ (%)	0.55	0,54	0,52	0,55	0,70	0,71	0,72
Impureza B ₂ (%)	/	0,07	/	/	0,07	0,07	0,07
Impureza B ₁ & B ₂ (%)	0.55	0,61	0,52	0,55	0,77	0,78	0,79
Tiempo de reconstitución (segundos, 5% de conc.) *	N / A	15	17	16	23	25	22
* Tiempo de reconstitución del 5% conc. significa el tiempo requerido de disolución total de la muestra de clorhidrato de vancomicina que contiene 0,5 g de muestra en 10 ml de WFI en viales de 15 ml.							

5 A partir de los datos de la tabla 12, se puede concluir que: (1) el polvo de vancomicina secada por atomización con la formulación de trehalosa y Tween 80 tiene una vancomicina B más alta y un nivel más bajo de impureza B; y (2) el polvo de vancomicina secado por atomización con la formulación de trehalosa y tween 80 tiene un tiempo de reconstitución más corto a una concentración del 5%.

10

Ejemplo 8

Estudio de estabilidad de polvo de vancomicina secada por atomización con y sin excipientes

15

Se subdividen 1500 ml (que contiene 150 g de vancomicina en total) de concentrado (lote N°: 310130208, vancomicina B: 96.40%) con una concentración de vancomicina al 10% por triplicado, 50 g de vancomicina y 500 ml cada uno.

20

8.1. Se obtiene uno de ellos, se agrega 12,5 g de trehalosa (25% en peso de vancomicina), se disuelve y

ES 2 806 704 T3

concentra a través de la membrana de nanofiltración D200 a 200 ml, luego se agrega 0,5 ml de solución de Tween-80 al 1,0% (0,01% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se pasa a través de un filtro de 0,22 µm para obtener el filtrado A con una concentración de vancomicina del 25%.

5 8.2. Se obtiene uno de ellos, concentrando el otro a través de la membrana de nanofiltración D200 a 200 ml, luego se pase a través del filtro de 0,22 µm para obtener el filtrado B con una concentración de vancomicina del 25%.

10 8.3. Se obtiene el último, agregando 10 g de manitol (20% en peso de vancomicina) y 10 g de PEG-400 (20% en peso de vancomicina), disolviéndolo y concentrándolo a través de la membrana de nanofiltración D200, luego se pasa a través de filtro de 0,22 µm para obtener el filtrado C con una concentración de vancomicina del 25%.

15 Se obtiene por atomización conducida del filtrado A, B, C respectivamente con una temperatura de entrada de 190 °C y una temperatura de salida de 100 a 110 °C. Los resultados de los experimentos se muestran a continuación en las tablas 13 y 14, respectivamente. Se recolectan el polvo secado por atomización y se comprueba el tiempo de disolución de la solución de vancomicina al 5%, la humedad del polvo seco, la HPLC y el OD a 450 nm de solución de vancomicina al 10% y pH de la solución de vancomicina al 5%. Los datos de secado por atomización se muestran en la tabla 13. Los polvos resultantes se comprobaron tal y como se muestra en la tabla 14.

20 Se almacena el polvo secado por atomización en una cámara a 60 °C y se comprueba el nivel de impurezas por HPLC periódicamente. Los resultados se muestran en la tabla 15.

25 **TABLA 13**

Datos de secado por atomización de concentrado de vancomicina con y sin excipientes			
Ensayo N°.	Trehalosa, Tween 80 Vancomicina	Vancomicina excipientes	sin Manitol PEG-400 Vancomicina
Duración inicio-parada	8:55 a 9:10	9:40 a 10:18	10:40 a 11:18
Temperatura de entrada, °C	190	190	190
Temperatura de salida, °C	100 a 110	100 a 110	100 a 110
Volumen de aire (%)	100	100	100
Velocidad de la bomba (%)	30	25	30
Caudal de nitrógeno (mm)	50	50	50
Presión del sistema (mbar)	15	15	15

30 **TABLA 14**

Resultados del producto del polvo de vancomicina secado por atomización con y sin excipientes			
Ensayo N°.	Trehalosa, Tween 80 Vancomicina	Vancomicina excipientes	sin Manitol PEG-400 Vancomicina
Humedad,%	2,8	4,7	2,7
pH, 5% Conc.	2,95	2,91	2,91
A ₄₅₀ , 10% Conc.	0,052	0,057	0,053
Vancomicina B (%)	96,16	95,58	95,80
Impureza B ₁ (%)	0,54	0,57	0,70
Impureza B ₂ (%)	0,07	0,13	0,07

Resultados del producto del polvo de vancomicina secado por atomización con y sin excipientes			
Ensayo N°.	Trehalosa, Tween 80 Vancomicina	Vancomicina sin excipientes	Manitol PEG-400 Vancomicina
Impureza B ₁ y B ₂ (%)	0,61	0,70	0,77
Tiempo de reconstitución (segundos, 5% de cono) *	15S	24S	14S

* Tiempo de reconstitución del 5% conc. significa el tiempo requerido de disolución total de la muestra de clorhidrato de vancomicina que contiene 0,5 g de muestra en 10 ml de WFI en viales de 15 ml.

TABLA 15

Estudio de estabilidad del polvo de vancomicina secado por atomización con y sin excipientes.				
Ensayo N°.	Día 1, 60 °C.	Día 2, 60 °C.	Día 3, 60 °C.	Día 5, 60 °C.
Trehalosa y Tween 80				
Vancomicina B (%)	95,76	95,35	94,95	94,48
Impureza B ₁ (%)	0,82	0,85	1,08	1,25
Impureza B ₂ (%)	0,08	0,17	0,25	0,29
Impureza B ₁ y B ₂ (%)	0,90	1,02	1,33	1,54
Sin excipiente				
Vancomicina B (%)	93,64	92,82	93,36	90,82
Impureza B ₁ (%)	0,93	1,18	1,30	1,76
Impureza B ₂ (%)	0,46	0,64	0,71	1,00
Impureza B ₁ B ₁ y B ₂ (%)	1,39	1,82	2,01	2,76
Manitol y PEG				
Vancomicina B (%)	95,08	94,48	93,94	93,31
Impureza B ₁ (%)	0,88	1,33	1,37	1,73
Impureza B ₂ (%)	0,11	0,16	0,17	0,20
Impureza B ₁ y B ₂ (%)	0,99	1,49	1,54	1,93

5

En el diagrama, la curva 1 indica polvo secado por atomización con trehalosa y Tween 80, la curva 2 indica polvo secado por atomización sin excipiente, y la curva 3 indica polvo secado por atomización con manito y PEG-400.

10 A partir de los datos de la tabla 15 y la figura 1, se puede ver que la formulación con trehalosa y Tween tiene la mejor estabilidad del producto, seguida de la formulación de manitol y PEG. La vancomicina sin excipientes tiene la peor estabilidad.

15 **Ejemplo 9**

Estudio de secado por atomización de concentrado de vancomicina a diferentes concentraciones

20 Para 1800 ml (que contiene 180 g de vancomicina en total) de concentrado de vancomicina (lote N°: 310130210, vancomicina B: 96.05%) con una concentración de vancomicina al 10%, se agregaron 45 g de trehalosa (25% en

peso de vancomicina), se disuelve y concentra través de una membrana de nanofiltración D200 a 600 ml, luego se agregaron 1,8 ml de solución de Tween-80 al 1,0% (0,01% en peso de vancomicina), se mezcló bien y se pasó a través de un filtro de 0,22 µm. Se subdividió el filtrado obtenido por triplicado, en 200 ml cada uno (que contienen 60 g de vancomicina cada uno).

5 9.1. Se obtiene uno de ellos, se agrega 40 ml de agua purificada, se mezcla bien para obtener la solución A (25% de vancomicina).

10 9.2. Se obtiene uno de ellos, se agrega 40 ml de agua purificada, se mezcla bien para obtener la solución B (20% de vancomicina).

9.3. Se obtiene uno de ellos, se agregue 40 ml de agua purificada, se mezcla bien para obtener la solución C (30% de vancomicina).

15 [0071] El secado por atomización de la solución A, B y C se realizó con una temperatura de entrada de 190 °C y una temperatura de salida de 100 a 110 °C.

20 Se recolecta el polvo secado por atomización y se comprueba el tiempo de disolución de la solución de vancomicina al 5%, humedad del polvo seco, HPLC y OD a 450 nm de solución de vancomicina al 10% y pH de solución de vancomicina al 5%. Los datos de secado por atomización se muestran en la tabla 16. Los polvos resultantes se comprobaron como se muestra en la tabla 17.

TABLA 16

25

Datos de secado por atomización de concentrado de vancomicina a diferentes concentraciones			
Ensayo N°.	30% Conc.	25% Conc.	20% Conc.
Duración inicio-parada	14:15 a 14:46	15:10 a 15:55	16:35 a 17:35
Temperatura de entrada, °C.	190	190	190
Temperatura de salida, °C.	100 a 110	100 a 110	100 a 110
Volumen de aire (%)	100	100	100
Velocidad de la bomba (%)	30	30	25
Caudal de nitrógeno (mm)	50	50	50
Presión del sistema (mbar)	15	15	15

TABLA 17

Resultados del ensayo de polvo de vancomicina secado por atomización				
Ensayo N°.	Concentrado	30% Conc.	25% Conc.	20% Conc.
Humedad, %	N / A	2,8	2,7	3,1
pH, 5% Conc.	3,05	3,14	3,11	3,16
A ₄₅₀ , 10% Conc.	0,046	0,052	0,047	0,051
Vancomicina B (%)	96,05	96,01	95,91	95,92
Impureza B ₁ (%)	0,67	0,63	0,64	0,64
Impureza B ₂ (%)	/	/	/	/

Resultados del ensayo de polvo de vancomicina secado por atomización				
Ensayo N°.	Concentrado	30% Conc.	25% Conc.	20% Conc.
Impureza B ₁ y B ₂ (%)	0,67	0,63	0,64	0,64
Tiempo de reconstitución (segundos, 5% de cono) *	N / A	17	14	15
* Tiempo de reconstitución del 5% Conc. significa el tiempo requerido de disolución total de la muestra de clorhidrato de vancomicina que contiene 0,5 g de muestra en 10 ml de WFI en viales de 15 ml.				

A partir de los datos de la tabla 17, se puede ver que el polvo secado por atomización obtenido por soluciones de vancomicina con diferentes concentraciones de 20%, 25% y 30% tiene una calidad similar.

5

Ejemplo 10

Secado por atomización de concentrado de vancomicina con diferentes formulaciones

10

Para 3500 ml (que contiene 350 g de vancomicina en total) de concentrado de vancomicina (lote N°: 310130208, vancomicina B: 96.40%) con una concentración de vancomicina al 10%, se agregaron 87,5 g de trehalosa (25% en peso de vancomicina), se disolvió y se concentró a través de una membrana de nanofiltración D200 a 1400 ml, se subdividió el filtrado obtenido en septuplicados, de 200 ml cada uno (que contienen 50 g de vancomicina cada uno).

15

10.1. Se obtiene uno de ellos, se agrega 0,5 ml de solución de Tween-80 al 0,5% (0,01% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se pasa por un filtro de 0,22 μm , se recolecta el filtrado y se marca como filtrado A. Cada uno tiene una concentración de vancomicina de 25 %.

20

10.2. Se obtiene uno de ellos, se pasa por un filtro de 0,22 μm , se recoge el filtrado y se marca como filtrado B. Cada uno tiene una concentración de vancomicina del 25%.

25

10.3. Se obtiene uno de ellos, se agrega 2,5 ml de poloxamer 188 al 1,0% (el poloxamer 188 es 0,05% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se pase por un filtro de 0,22 μm , se recolecta el filtrado y se marca como filtrado C. Cada uno tiene una concentración de vancomicina de 25%.

30

10.4. Se obtiene uno de ellos, se agrega 2,5 ml de polietilenglicol al 1,0% (el polietilenglicol es 0,05% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se pase por un filtro de 0,22 μm , se recolecta el filtrado y se marca como filtrado D. Cada uno tiene una concentración de vancomicina de 25%.

35

10.5. Se obtiene uno de ellos, se agrega 2,5 ml de aceite de ricino al 1,0% hidrogenado (el aceite de ricino hidrogenado es 0,05% en peso de vancomicina), se mezcla bien y se pasa por un filtro de 0,22 μm , se recolecta el filtrado y se marca como filtrado E. Cada uno tiene una vancomicina concentración del 25%.

40

10.6. Se obtiene uno de ellos, se agrega 2,5 ml de poliglicol-12-hidroxiestearato al 1,0% (el poliglicol-12-hidroxiestearato es 0,05% en peso de vancomicina), se mezcle bien y se pasa por un filtro de 0,22 μm , se recolecta el filtrado y se marca como filtrado F. Cada uno tiene una concentración de vancomicina del 25%.

45

El secado por atomización de la solución A, B, C, D, E, F y G se realizó con una temperatura de entrada de 190 °C y una temperatura de salida de 100 a 110 °C. Se recolectando el poder de secado por atomización y se comprueba el tiempo de disolución del 5% de solución de vancomicina, la humedad del polvo seco, HPLC y OD a 450 nm de solución de vancomicina al 10% y pH de solución de vancomicina al 5%. Los polvos resultantes se comprobaron tal y como se muestra en la tabla 18.

50

TABLA 18

Resultados del ensayo de polvo de vancomicina seca por atomización			
Ensayo N°.	Humedad,%	Tiempo de reconstitución (segundos, 5% de conc.) *	pH, 5% Conc.
Tween-80	2,1	14	2,92
Blanco	3,9	29	2,91
Poloxamer 188	2,8	21	2,93
Polietilenglicol	3,0	19	2,92
Aceite de ricino hidrogenado	3,1	19	2,91
Hidroxiestearato de poliglicol 12	3,2	22	2,93
Aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado	2,6	18	2,95

A partir de los datos de la tabla 18, se puede concluir que el polvo secado por atomización con excipientes, preferiblemente Tween-80, tiene una velocidad de disolución más rápida.

5

Ejemplo 11

Secado por atomización después de disolver la vancomicina en polvo

10

Se añaden 12,5 g de trehalosa a 160 ml de agua purificada, se disuelve bien y se añaden 50 g de polvo de vancomicina liofilizada (lote N°: 310121106 de polvo de vancomicina liofilizada, vancomicina B: 95,01%) y se añaden 0,5 ml de 1,0% solución tween-80 (0,01% en peso de vancomicina) después de que se haya disuelto bien, y luego se agrega agua purificada a la solución a 200 ml después de que se haya disuelto bien, se mezcla bien y se pase por un filtro de 0,22 µm, se recolecta el filtrado.

15

El secado por atomización de las soluciones se realizó con una temperatura de entrada de 190 °C y una temperatura de salida de 100 a 110 °C. Se recolecta el polvo secado por atomización y se comprueba el tiempo de disolución de la solución de vancomicina al 5%, humedad del polvo seco, HPLC y OD a 450 nm de solución de vancomicina al 10% y pH de solución de vancomicina al 5%. Los polvos resultantes se comprobaron tal y como se muestra en la tabla 19.

20

25 **Tabla 19 Resultados del ensayo de polvo de vancomicina liofilizada y polvo de vancomicina secado por atomización**

Ensayo N°.	polvo de vancomicina liofilizada	polvo de vancomicina seco por atomización
Humedad (%)	1,9	2,3
pH, 5% Conc.	3,22	3,34
A ₄₅₀ , 10% Conc.	0,039	0,042
Vancomicina B (%)	95,01	95,00
Impureza B ₁ (%)	0,79	0,85
Impureza B ₂ (%)	0,16	0,18
Impureza B ₁ y B ₂ (%)	0,95	1,03

Ensayo N°.	polvo de vancomicina liofilizada	polvo de vancomicina seco por atomización
Tiempo de reconstitución (segundos, 5% de conc.) *	14S	17S
* Tiempo de reconstitución del 5% Conc. significa el tiempo requerido de disolución total de la muestra de clorhidrato de vancomicina que contiene 0,5 g de muestra en 10 ml de WFI en viales de 15 ml.		

5 A partir de los datos de la tabla 19, se puede ver que el polvo secado por atomización se obtiene mediante el polvo de vancomicina liofilizado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, el polvo de vancomicina secada por atomización se obtiene por concentración según el procedimiento del ejemplo 8.

10 Los datos experimentales de la tabla 19 muestran que dos tipos de polvos secados por atomización con el polvo de vancomicina liofilizado y la concentración tienen la misma fórmula y tienen los mismos efectos después de disolver el clorhidrato de vancomicina y agregar estabilizador y solubilizante.

Ejemplo 12

15 **Experimento farmacológico del polvo de atomización que contiene clorhidrato de vancomicina.**

20 De acuerdo con el experimento farmacológico convencional de clorhidrato de vancomicina en el campo, el solicitante realizó el experimento farmacológico para atomizar el polvo que contiene clorhidrato de vancomicina de la presente invención. Los datos farmacológicos muestran que la infección por estafilococos dorados en ratones efectuado sobre el polvo de atomización que contiene clorhidrato de vancomicina de la presente invención es ED50 = 0,300 0,800 mg / kg IV.

25 [0081] La presente invención se ilustra mediante los ejemplos anteriores, sin embargo, se entiende que, la presente invención no se limita a la instancia especial y al esquema de implementación descritos en el presente documento.

Aquí, el propósito que incluye estas instancias especiales y esquemas de implementación tiene como objetivo ayudar a los expertos en la materia a lograr esta invención.

30 La presente invención está limitada simplemente por el contenido y el alcance de las reivindicaciones de la presente invención, su intención de abarcar todas las soluciones alternativas incluidas y soluciones equivalentes dentro del alcance de la presente invención limitada por las reivindicaciones que se adjuntan.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Polvo secado por atomización que comprende clorhidrato de vancomicina, el polvo secado por atomización comprende 100 partes en peso de clorhidrato de vancomicina, de 15 a 35 partes en peso de trehalosa y de 0,005 a 0,05 partes en peso de monooleat de polioxietilensorbitano (Tween 80).
- 10 2. El polvo secado por atomización de la reivindicación 1, en el que una solución para producir polvo secado por atomización que comprende clorhidrato de vancomicina tiene una pureza cromatográfica de no menos del 95% de solución de clorhidrato de vancomicina.
3. El polvo secado por atomización de la reivindicación 1, en el que una relación en peso de trehalosa al clorhidrato de vancomicina es del 20 al 25%.
- 15 4. El polvo secado por atomización de la reivindicación 1, en el que la relación en peso de monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80) con respecto al clorhidrato de vancomicina es del 0,01%.
- 20 5. El polvo secado por atomización de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polvo secado por atomización es un polvo estéril administrable por vía oral o polvo estéril inyectable.
- 25 6. Procedimiento para preparar polvo secado por atomización que comprende clorhidrato de vancomicina, el procedimiento comprende:
- 30 (1) preparar una solución de clorhidrato de vancomicina con una pureza cromatográfica de al menos 95% de acuerdo con el procedimiento convencional;
- (2) añadir de 15 a 35 partes en peso de trehalosa y de 0,005 a 0,05 partes en peso de monooleat de polioxietilensorbitano (Tween 80) a 100 partes en peso de la solución de clorhidrato de vancomicina de la etapa (1), para formar una solución de la mezcla del clorhidrato de vancomicina;
- 35 (3) concentrar la solución de la mezcla del clorhidrato de vancomicina de la etapa (2) usando un dispositivo de concentración de membrana del 20 al 30% en peso de la concentración de clorhidrato de vancomicina, para formar un concentrado de clorhidrato de vancomicina;
- (4) filtrar el concentrado de clorhidrato de vancomicina de la etapa (3) para formar un filtrado de clorhidrato de vancomicina; y
- 40 (5) secar por atomización el filtrado de clorhidrato de vancomicina de la etapa (4) para formar un polvo de clorhidrato de vancomicina secado por atomización con un nivel B de impureza EP de no más del 1,5%.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el concentrado de clorhidrato de vancomicina tiene un pH de 2,0 a 3,0.
- 45 8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el proporcionar la solución de clorhidrato de vancomicina con una pureza cromatográfica de al menos 95% comprende: disolver un ingrediente farmacéutico activo de clorhidrato de vancomicina en agua purificada o agua inyectable.
- 50 9. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que se obtiene una solución de fermentación mediante *Amycolatopsis Orientalis* en medios apropiados que contienen carbono, nitrógeno y sales inorgánicas en condiciones de cultivo apropiadas durante 4 a 8 días, y luego para obtener el concentrado de clorhidrato de vancomicina mediante filtración, adsorción de resina, decoloración, concentración, cristalización, disolución, separación cromatográfica, ajuste de pH, filtración, y concentración.
- 55 10. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la relación en peso de trehalosa al clorhidrato de vancomicina es de 20 a 25%.
11. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que además, la relación en peso del monooleat de polioxietilensorbitán (Tween 80) al clorhidrato de vancomicina es 0,01%.
- 60 12. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que una membrana del dispositivo de concentración de membrana es una membrana de ósmosis inversa o una membrana de nanofiltración de 200 a 800 Da; y además en el que la temperatura durante la concentración no es superior a 20 °C.
- 65 13. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que al iniciar un secador por atomización y un dispositivo de calentamiento durante el secado del polvo por atomización de la etapa (5), la temperatura de entrada se controla de 160 a 240 °C y la temperatura de salida se controla de 80 a 120 °C, abriendo un interruptor de alimentación para mantener el sistema en un estado de presión positiva, un portador de calentamiento contiene más del 95% de

nitrógeno.

14. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el polvo de clorhidrato de vancomicina secado por atomización tiene un contenido de agua inferior al 3%.

5 15. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el polvo de clorhidrato de vancomicina secado por atomización es estéril; y además en el que el procedimiento comprende:

- 10
- llenar el polvo de clorhidrato de vancomicina secado por atomización en una forma de dosificación mediante un dispositivo de llenado estéril;
 - sellar la dosificación mientras se aspira y se inyecta gas nitrógeno en el vial para proporcionar una forma de dosificación sellada,

15 en donde la forma de dosificación sellada comprende una fuerza de dosificación de 0,5 g; 0,75 g; 1,0 g; 2 g; 5 g; 10 g, ó 20 g.

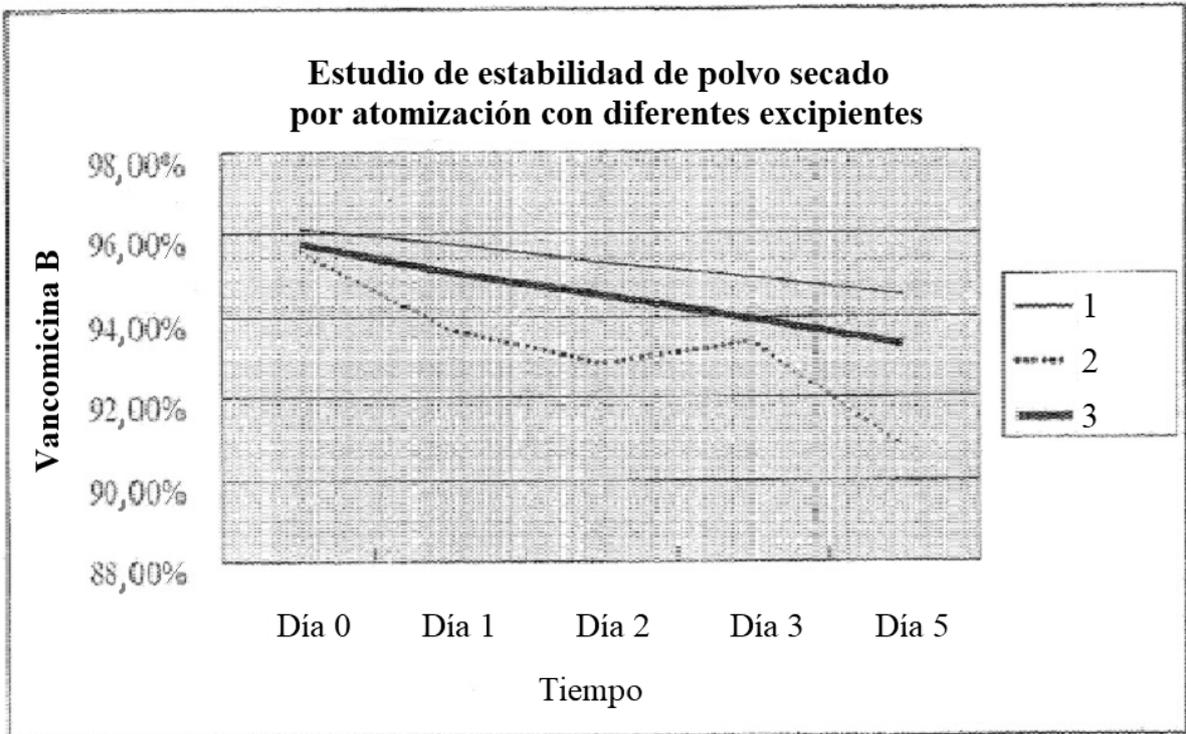


Figura 1