

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 102**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61J 1/00 (2013.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61J 1/10 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2020** **PCT/JP2020/034391**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2021** **WO21049599**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2020** **E 20781115 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025** **EP 4027974**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene p-boronofenilalanina**

30 Prioridad:

12.09.2019 JP 2019165835

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2025

73 Titular/es:

STELLA PHARMA CORPORATION (100.00%)
ORIX Koraibashi Bldg. 8F 3-2-7 Koraibashi Chuo-
ku
Osaka-shi, Osaka 541-0043, JP

72 Inventor/es:

IGUCHI, YOSHIYA;
KATAKUSE, YOSHIMITSU y
NAKASHIMA, HIDEKI

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 3 015 102 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 farmacéutica que contiene p-boronofenilalanina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica.

10 **Antecedentes de la técnica**

La terapia por captura de neutrones de boro (BNCT) se conoce como un método de tratamiento del cáncer en el que se usan isótopos radiactivos. La terapia por captura de neutrones de boro es un método de tratamiento que incluye la incorporación de un compuesto de boro que contiene un isótopo de boro-10 (^{10}B ; a continuación en el presente documento, también denominado 10B) en células cancerosas y la aplicación de un haz de neutrones de baja energía (por ejemplo, neutrones térmicos) al mismo para destruir localmente las células cancerosas a través de una reacción nuclear que se produce dentro de las células cancerosas. En este método de tratamiento, se usan compuestos de boro, por ejemplo, p-boronofenilalanina (a continuación en el presente documento, también denominada BPA), que son compuestos de boro que contienen 10B que pueden acumularse selectivamente en las células del tejido canceroso.

Como método para administrar BPA a un organismo vivo, se usa un método de inyectar una composición líquida que contiene BPA. Dado que la BPA tiene baja solubilidad, se ha estudiado un método de formulación para homogeneizar una composición líquida que contiene BPA. Por ejemplo, el documento de patente 1 divulga una composición líquida que contiene BPA y sorbitol y en la que la razón del contenido de sorbitol con respecto al contenido de BPA está dentro de un intervalo de 0,9 o más y 2 o menos como razón molar como una composición líquida que contiene BPA que tiene excelente solubilidad y estabilidad.

Lista de referencias

30 **Documentos de patente**

[PTL 1]

Publicación de patente JP-A-2009-51766

35 [PTL 2]

El documento JP2013173804A se refiere a una composición farmacéutica líquida que contiene p-boronofenilalanina, sorbitol, y un sulfito, en la que el contenido de sorbitol está en una razón molar de 0,9 a 2 con respecto al contenido de p-boronofenilalanina.

40 [PTL 3]

El documento JP2008100925A se refiere a una composición farmacéutica que comprende p-boronofenilalanina y meglumina.

Sumario de la invención

50 **Problema técnico**

Puede prepararse una composición líquida que contiene BPA como una inyección o similar inmediatamente antes de la administración. Sin embargo, para una administración eficiente a un paciente, es concebible que una composición líquida que contiene BPA se distribuya y almacene en una forma en la que la composición líquida que contiene BPA preparada de antemano se aloje en un material de envasado, es decir, una bolsa de infusión o similar. En este momento, se requiere que la composición líquida que contiene BPA preparada de antemano mantenga estables los componentes tales como la BPA en la composición líquida hasta que se administre la composición líquida a un paciente.

Además, cuando se produce una bolsa de infusión, se realiza un tratamiento térmico para su esterilización. En este momento, la BPA en una composición líquida cambia fácilmente debido al calor, lo cual resulta problemático.

En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica en la que los componentes tales como la BPA se mantengan estables incluso durante el calentamiento debido a la esterilización o similares o el almacenamiento a largo plazo.

65 **Solución al problema**

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios y, como resultado, han descubierto que puede obtenerse una composición farmacéutica de BPA en la que se inhibe el deterioro de los componentes en una composición líquida que contiene BPA frente al calentamiento durante la esterilización y que tiene una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo a través de un método de producción predeterminado, conduciendo así al logro de la presente invención. Además, los presentes inventores han descubierto que es posible obtener una formulación que tiene una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo controlando la cantidad de oxígeno disuelto en la composición líquida que contiene BPA, conduciendo así a la completitud de la presente invención.

Es decir, la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones. Las siguientes realizaciones pueden usarse para entender adicionalmente la presente invención.

(1) Una composición farmacéutica que incluye una composición líquida que contiene p-boronofenilalanina, estando la composición líquida alojada en un material de envasado y satisfaciendo la siguiente condición I o condición II:

condición I: la composición líquida no comprende sustancialmente ningún antioxidante, es decir, comprende menos del 0,001 % p/v de componentes de antioxidante, y tiene una concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida de 3,5 ppm o menos;

condición II: la composición líquida comprende un antioxidante, y tiene una concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida de 3,0 ppm o menos.

(2) La composición farmacéutica según la realización (1), en la que la composición líquida comprende además el 0,75 % en masa o menos de tirosina.

(3) La composición farmacéutica según la realización (1) o (2), en la que el contenido de tirosina en la composición líquida después de almacenar la composición farmacéutica a 40 °C/HR del 75 % durante 2 semanas es del 0,40 % en masa o menos en la condición I o del 1,20 % en masa o menos en la condición II.

(4) La composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones (1) a (3), en la que el antioxidante comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en piro sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, α -tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, yoduro de sodio, nitrito de sodio, sulfito de sodio, y tiosulfato de sodio.

(5) La composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones (1) a (4), en la que el material de envasado es un material de envasado en forma de bolsa.

(6) La composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones (1) a (5), en la que un material del material de envasado comprende una resina termoplástica.

(7) La composición farmacéutica según la realización (6), en la que la resina termoplástica comprende al menos una seleccionada del grupo que consiste en resinas de polietileno, resinas de polipropileno, resinas de poli(cloruro de vinilo), resinas de poli(cloruro de vinilideno), resinas de poliestireno, resinas de poli(acetato de vinilo), resinas de poliuretano, resinas de politetrafluoroetileno (PTFE), resinas de acrilonitrilo-butadieno-estireno, y resinas acrílicas.

(8) La composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones (1) a (7), en la que el material de envasado es una bolsa de infusión.

(9) En una realización de referencia, que no forma parte de la invención, un método de producción de una composición farmacéutica que comprende una composición líquida que contiene p-boronofenilalanina y se aloja en un material de envasado, incluyendo el método:

una etapa I de alojar la composición líquida que contiene p-boronofenilalanina en el material de envasado; y

una etapa II de esterilizar por calor la composición líquida alojada en el material de envasado bajo una atmósfera de gas inerte.

(10) El método de producción según la realización (9), en el que la composición líquida comprende un antioxidante.

(11) El método de producción según la realización (10), en el que el antioxidante comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en piro sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, α -tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, yoduro de sodio, nitrito de sodio, sulfito de sodio, y tiosulfato de sodio.

(12) El método de producción según una cualquiera de las realizaciones (9) a (11), en el que el material de envasado es un material de envasado en forma de bolsa.

5 (13) El método de producción según una cualquiera de las realizaciones (9) a (12), en el que un material del material de envasado comprende una resina termoplástica.

10 (14) El método de producción según la realización (13), en el que la resina termoplástica comprende al menos una seleccionada del grupo que consiste en resinas de polietileno, resinas de polipropileno, resinas de poli(cloruro de vinilo), resinas de poli(cloruro de vinilideno), resinas de poliestireno, resinas de poli(acetato de vinilo), resinas de poliuretano, resinas de politetrafluoroetileno, resinas de acrilonitrilo-butadieno-estireno, y resinas acrílicas.

15 (15) El método de producción según una cualquiera de las realizaciones (9) a (14), en el que el material de envasado es una bolsa de infusión.

(16) El método de producción según una cualquiera de las realizaciones (9) a (15), en el que la etapa I se realiza bajo una atmósfera de gas inerte.

20 Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, es posible almacenar de manera estable una composición farmacéutica, en la que una composición líquida que contiene BPA se aloja en un material de envasado, durante un largo periodo de tiempo. Además, según la presente invención, es posible proporcionar una composición farmacéutica mientras se suprime la desnaturalización de la composición líquida que contiene BPA y puede almacenarse de manera estable durante un largo periodo de tiempo.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1]

30 La figura 1 muestra fotografías de composiciones farmacéuticas de los ejemplos 1 y 2 y del ejemplo comparativo 1.

[Figura 2]

35 La figura 2 muestra fotografías de composiciones farmacéuticas de los ejemplos 3 y 4 y del ejemplo comparativo 2.

[Figura 3]

40 La figura 3 muestra fotografías de composiciones farmacéuticas de los ejemplos 5 y 6 y del ejemplo comparativo 3.

[Figura 4]

La figura 4 muestra fotografías de composiciones farmacéuticas de los ejemplos 7 y 8 y del ejemplo comparativo 4.

45 Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, se describirá con detalle una realización de la presente invención.

50 Una composición farmacéutica de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una composición líquida que contiene p-boronofenilalanina y en la que la composición líquida se aloja en un material de envasado según la reivindicación 1. En este caso, también puede decirse que la composición farmacéutica de la presente invención es, en otras palabras, un kit o una formulación farmacéutica que comprende una composición líquida que contiene p-boronofenilalanina y un material de envasado que aloja la composición líquida. El kit o la formulación farmacéutica en la presente memoria descriptiva se refiere a un conjunto que comprende al menos una
55 composición líquida que va a administrarse a un sujeto y un material de envasado que aloja la composición líquida.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención satisface la siguiente condición I o condición II:

60 condición I: la composición líquida no comprende sustancialmente ningún antioxidante, y la concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida es de 3,5 ppm o menos;

condición II: la composición líquida comprende un antioxidante, y la concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida es de 3,0 ppm o menos.

65 Además, la presente divulgación se refiere a un método de producción de una composición farmacéutica que comprende una composición líquida que contiene p-boronofenilalanina y que se aloja en un material de envasado. El

método de producción de la presente divulgación incluye: una etapa I de alojar la composición líquida que contiene p-boronofenilalanina en un material de envasado; y una etapa II de esterilizar por calor la composición líquida alojada en el material de envasado bajo una atmósfera de gas inerte.

Los presentes inventores han descubierto que el almacenamiento de una composición líquida que contiene BPA durante un largo periodo de tiempo provoca la coloración del líquido y un cambio en la composición líquida. Además, los presentes inventores han descubierto que, en un caso en el que hay oxígeno disuelto presente en una composición líquida que contiene BPA, se produce un cambio en la composición líquida durante el almacenamiento de la composición líquida, y no se mantiene la estabilidad de la BPA. Específicamente, ha quedado claro que la BPA en una composición líquida se convierte en tirosina o similar a medida que aumenta la cantidad de oxígeno disuelto.

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios sobre tales hallazgos y, como resultado, han descubierto que controlar la concentración de oxígeno disuelto en una composición líquida que contiene BPA de manera que esté en un nivel predeterminado puede inhibir los cambios en la composición líquida, impedir la coloración del líquido cuando se almacena el líquido durante un largo periodo de tiempo, y puede inhibir los cambios en la BPA.

Además, han descubierto que la supresión de la concentración de oxígeno disuelto de manera que esté en un nivel bajo se logra a través de la esterilización por calor bajo una atmósfera de gas inerte de un kit en el que se aloja una composición líquida que contiene BPA.

La BPA es un análogo de aminoácidos tales como la fenilalanina o la tirosina, y se incorpora en las células cancerosas a través de un transportador de aminoácidos tal como LAT1. Un transportador de aminoácidos tiene la función inherente de incorporar aminoácidos de tipo natural en las células cancerosas. Por tanto, en la competencia entre la BPA, que es un aminoácido de tipo no natural, y los aminoácidos de tipo natural para su incorporación en las células cancerosas, un aminoácido de tipo natural se incorpora más fácilmente en las células cancerosas. Es decir, es posible incorporar BPA de manera eficiente en las células cancerosas reduciendo el contenido de tirosina en una composición farmacéutica.

Además, la coloración de la composición farmacéutica de la presente invención está provocada por un cambio en los componentes de la composición, y es deseable suprimir un cambio en los componentes de la composición farmacéutica para mantener la potencia.

En la composición farmacéutica de la presente invención, es posible mantener la potencia suprimiendo la generación de tirosina a partir de BPA y la coloración incluso si la composición farmacéutica se almacena durante un largo periodo de tiempo. De manera similar, en el método de producción de la presente invención, puede suprimirse la descomposición de BPA debido al calentamiento en una etapa de esterilización por calor y puede reducirse la concentración de oxígeno disuelto y, por tanto, puede mantenerse la potencia de una composición farmacéutica obtenida.

(Composición farmacéutica)

La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para la terapia por captura de neutrones de boro (BNCT). La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en formas de dosificación tales como gotas nasales, preparaciones para la cavidad oral, preparaciones vaginales, supositorios, e inyecciones. Es decir, la composición farmacéutica de la presente invención puede estar en cualquier forma de administración oral de un agente líquido o similar o administración parenteral de inyecciones para inyección arterial, inyección intravenosa, inyección intramuscular, y similares, supositorios, o formulaciones percutáneas. Una forma de administración a una vena central usando un catéter o similar también se incluye en la inyección intravenosa. Además, la administración directa al tejido, por ejemplo, la administración al tejido canceroso, también se incluye en la administración parenteral.

Los ejemplos de administración parenteral incluyen administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intratisular, administración intranasal, administración intradérmica, administración intracerebral, administración intrarrectal, administración intravaginal, y administración intraperitoneal. Entre estas, se usan preferiblemente las inyecciones, y se realiza más preferiblemente la instilación.

Las enfermedades objetivo para la BNCT no están particularmente limitadas, pero ejemplos de las mismas incluyen cáncer sólido y cáncer (tumor epitelial) que surge de células epiteliales. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen cáncer de piel incluyendo melanoma o similares, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de útero, cáncer de ovario, cánceres de cabeza y cuello (tales como cáncer de laringe, cáncer de faringe, y cáncer de lengua). Además, las enfermedades objetivo pueden ser sarcomas que se originan en células no epiteliales, y los ejemplos de los sarcomas incluyen osteosarcomas, osteosarcomas resistentes, rabdomiosarcomas, leiomiomas, fibrosarcomas, liposarcomas, y hemiosarcomas. Además, otros ejemplos de las enfermedades objetivo incluyen tumores cerebrales tales como gliomas, linfomas malignos primarios del sistema

nervioso central, meningiomas, adenoma hipofisario, schwannoma, y craneofaringiomas. Los cánceres iniciales, los cánceres aislados, los cánceres que se han diseminado a órganos individuales, los cánceres metastásicos y los cánceres resistentes pueden ser objetivos de la BNCT.

5 (Composición líquida que contiene BPA)

La composición líquida que contiene BPA de la presente invención no está particularmente limitada siempre que sea una composición líquida que contiene al menos BPA. La composición líquida de la presente invención contiene BPA y un disolvente. La composición líquida puede ser una suspensión de BPA, una disolución de BPA, o una disolución coloidal de BPA, pero preferiblemente es una disolución de BPA. Es preferible que la composición líquida se disuelva de manera homogénea en la composición.

La BPA de la presente invención es p-boronofenilalanina, y puede ser una forma L, una forma D, o un racemato que contiene tanto una forma L como una forma D. La BPA contiene preferiblemente la forma L. La BPA de la presente invención contiene preferiblemente el isótopo boro-10 (^{10}B). Específicamente, la BPA de la presente invención contiene preferiblemente un compuesto en el que el boro en un resto de ácido borónico de la BPA es ^{10}B . En este caso, la proporción de un compuesto en el que el boro en un resto de ácido borónico de la BPA es ^{10}B en la BPA usada en la presente invención basándose en la cantidad total de BPA puede ser generalmente del 50 % en masa o más, preferiblemente del 75 % en masa o más, más preferiblemente del 80 % en masa o más, todavía más preferiblemente del 85 % en masa o más, todavía más preferiblemente del 90 % en masa o más, todavía más preferiblemente del 95 % en masa o más, y de manera particularmente preferible del 99 % en masa o más. El límite superior de la proporción descrita anteriormente es generalmente del 100 % en masa. Pueden usarse productos disponibles comercialmente para la BPA, y la BPA puede sintetizarse a través de métodos bien conocidos (por ejemplo, H. R. Synder, A. J. Reedy, W. M. J. Lennarz, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 835; C. Malan, C. Morin, SYNLETT, 1996, 167; patente estadounidense n.º 5157149, publicación de patente JP-A-2000-212185, y patente japonesa n.º 2979139).

Los ejemplos del disolvente contenido en la composición líquida de la presente invención incluyen agua y alcoholes. Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más de los mismos. Entre estos, es preferible el agua. Como agua usada como disolvente, pueden usarse disolventes acuosos tales como agua para inyección, solución salina fisiológica, y solución de Ringer. Además, como disolvente pueden incluirse aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz, y disolventes oleosos tales como propilenglicol.

El contenido de BPA en la composición líquida de la presente invención puede determinarse apropiadamente dependiendo de los tipos de componentes que van a formularse, pero generalmente es del 2,0 % p/v o más y del 8,0 % p/v o menos. En el caso en el que el contenido de BPA sea del 2,0 % p/v o más, la composición líquida tiende a poder administrarse a un paciente sin carga durante un tratamiento. En el caso en el que el contenido de BPA sea del 8,0 % p/v o menos, la composición líquida tiende a poder mantenerse estable en un estado de disolución y la razón de presión osmótica tiende a poder controlarse de manera que esté dentro de un intervalo adecuado como una inyección.

La composición líquida de la presente invención contiene preferiblemente sorbitol desde el punto de vista de disolver de manera homogénea la BPA en la composición líquida y mejorar así la estabilidad de la composición líquida. El sorbitol sirve como agente solubilizante de la BPA. Como sorbitol se usa preferiblemente D-sorbitol, cuyo uso en productos farmacéuticos está actualmente aprobado y cuya seguridad se ha confirmado, pero la presente invención no se limita al mismo. Además de la forma D, para el sorbitol puede usarse la forma L o una mezcla de la forma L y la forma D.

Además del sorbitol, como agente solubilizante también pueden usarse, por ejemplo, fructosa (además de la forma D, también puede usarse la forma L o una mezcla de la forma L y la forma D), xilitol (además de la forma D, también puede usarse la forma L o una mezcla de la forma L y la forma D), polietilenglicol, propilenglicol, manitol (además de la forma D, también puede usarse la forma L o una mezcla de la forma L y la forma D), benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, o citrato de sodio.

El contenido de agente solubilizante usado en la composición líquida de la presente invención puede ajustarse apropiadamente dependiendo de la cantidad de otros aditivos formulados, pero, en cuanto a razón molar basada en la cantidad de BPA, está preferiblemente dentro de un intervalo de 0,9 o más y 2 o menos, y más preferiblemente dentro de un intervalo de 1,1 o más y 1,5 o menos. Al establecer el contenido de agente solubilizante en 0,9 o más en cuanto a razón molar basada en la cantidad de BPA, el intervalo de tolerancia del pH con respecto a la solubilidad tiende a poder ampliarse y la precipitación de BPA en el organismo tiende a poder suprimirse. Al establecer el contenido de agente solubilizante en 2 o menos en cuanto a razón molar basada en la cantidad de BPA, la razón de presión osmótica tiende a reducirse y el agente solubilizante tiende a funcionar de manera suficiente.

El pH de la composición líquida de la presente invención es preferiblemente un pH casi neutro desde el punto de

vista de la seguridad durante la administración a un organismo vivo. Específicamente, el pH está preferiblemente dentro de un intervalo de 6,5 o más y 8,0 o menos, y más preferiblemente dentro de un intervalo de 7,4 o más y 7,8 o menos. El pH puede controlarse con un agente tampón, un agente de ajuste de pH (tal como ácido clorhídrico o hidrogenocarbonato de sodio), y similares, usados adecuadamente en el campo de la formulación.

La razón de presión osmótica de la composición líquida de la presente invención no está particularmente limitada, pero, en comparación con la solución salina fisiológica, está preferiblemente dentro de un intervalo de 1 o más y 2 o menos, y más preferiblemente dentro de un intervalo de 1,1 o más y 1,5 o menos. Al establecer la razón de presión osmótica dentro de un intervalo de 1 o más y 2 o menos, tiende a poder lograrse una reducción del dolor o un acortamiento del tiempo de administración cuando la composición farmacéutica se administra a un organismo vivo como una inyección.

Diversos iones metálicos que pueden estar contenidos apropiadamente en un organismo vivo pueden estar contenidos en la composición líquida de la presente invención con el fin de lograr estabilidad *in vivo* e *in vitro*. Los ejemplos adecuados de iones metálicos incluyen iones de sodio. La concentración de iones metálicos no está particularmente limitada, pero generalmente está dentro de un intervalo de 130 meq/l o más y 160 meq/l o menos. En el caso en el que la concentración de iones metálicos esté dentro de un intervalo de 130 meq/l o más y 160 meq/l o menos, la concentración de iones metálicos tiende a estar cerca de un intervalo de concentración de iones de Na en un líquido corporal y tiende a poder mantenerse el equilibrio electrolítico entre un líquido intracelular y un líquido extracelular.

La composición farmacéutica de la presente invención satisface la condición I o la condición II tal como se describió anteriormente.

(Condición I)

La condición I es una condición en la que la composición líquida no comprende sustancialmente ningún antioxidante, y la concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida es de 3,5 ppm o menos.

En este caso, la expresión "la composición líquida no comprende sustancialmente ningún antioxidante" significa un estado en el que no se ha añadido ningún antioxidante a la composición líquida pero puede estar contenida una cantidad traza de un antioxidante en la composición líquida. La concentración de componentes del antioxidante en la composición líquida es menor del 0,001 % p/v y preferiblemente del 0 % p/v.

La concentración de oxígeno disuelto en la condición I es de 3,5 ppm o menos. Al establecer la concentración de oxígeno disuelto en la condición I en 3,5 ppm o menos, puede suprimirse la coloración durante el almacenamiento a largo plazo de la composición farmacéutica de la presente invención y puede suprimirse la generación de tirosina debido a la descomposición de la BPA. La concentración de oxígeno disuelto en la condición I es preferiblemente de 3,0 ppm o menos y más preferiblemente de 2,8 ppm o menos.

El límite inferior de la concentración de oxígeno disuelto en la condición I es idealmente de 0 ppm, pero puede ser mayor de 0 ppm, puede ser de 1,0 ppm o más, y puede ser de 1,5 ppm o más, dado que la coloración y la generación de tirosina pueden suprimirse de manera suficiente incluso en tales concentraciones.

(Condición II)

La condición II es una condición en la que la composición líquida comprende un antioxidante, y la concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida es de 3,0 ppm o menos.

En este caso, la concentración de componentes del antioxidante en la composición líquida es preferiblemente del 0,001 % p/v o más y del 0,600 % p/v o menos, y más preferiblemente del 0,005 % p/v o más y del 0,100 % p/v o menos de la composición líquida.

La concentración de oxígeno disuelto en la condición II es de 3,0 ppm o menos. Al establecer la concentración de oxígeno disuelto en la condición II en 3,0 ppm o menos, puede suprimirse la coloración durante el almacenamiento a largo plazo de la composición farmacéutica de la presente invención y puede suprimirse la generación de tirosina debido a la descomposición de la BPA. La concentración de oxígeno disuelto en la condición II es preferiblemente de 2,8 ppm o menos y más preferiblemente de 2,5 ppm o menos.

El límite inferior de la concentración de oxígeno disuelto en la condición II es idealmente de 0 ppm, pero puede ser mayor de 0 ppm, puede ser de 0,5 ppm o más, y puede ser de 1,0 ppm o más, dado que la coloración y la generación de tirosina pueden suprimirse de manera suficiente incluso en tales concentraciones.

La concentración de oxígeno disuelto en la composición farmacéutica de la presente invención puede controlarse de manera que esté dentro de los valores predeterminados descritos anteriormente a través de, por ejemplo, un método en el que se realiza, bajo una atmósfera de gas inerte, una etapa de alojar una composición líquida en la que se

llena un material de envasado con la composición líquida y se sella durante la producción de la composición farmacéutica, específicamente un método en el que se realiza, bajo una atmósfera de gas inerte, una etapa de esterilización por calor del kit obtenido a través de la etapa de alojamiento. Específicamente, la concentración de oxígeno disuelto puede controlarse a través del siguiente método de producción de una composición farmacéutica.

La concentración de oxígeno disuelto en la composición farmacéutica de la presente invención puede medirse a través de un método descrito en los ejemplos.

Tal como se describió anteriormente, a veces se genera tirosina debido a la descomposición de la BPA en el momento en que se esteriliza por calor la composición farmacéutica de la presente invención y, por tanto, existe la preocupación de que puede deteriorarse la eficacia del fármaco. La composición líquida de la composición farmacéutica de la presente invención tanto en la condición I como en la condición II puede contener el 0,75 % en masa o menos de tirosina, el 0,60 % en masa o menos de tirosina o el 0,50 % en masa o menos de tirosina.

Además, el contenido de tirosina en la composición líquida de la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente del 0,25 % en masa o menos en la composición líquida en la condición I. El contenido de tirosina en la composición líquida de la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente del 0,56 % en masa o menos en la composición líquida en la condición II. Al establecer el contenido de tirosina tanto en la condición I como en la condición II para que esté dentro de los intervalos descritos anteriormente, tiende a suprimirse la coloración durante el almacenamiento a largo plazo de la composición farmacéutica de la presente invención y tiende a poder suprimirse la generación de tirosina debido a la descomposición de la BPA.

El contenido de tirosina en la composición líquida después de almacenar la composición farmacéutica de la presente invención durante dos semanas a 40 °C/HR del 75 %, que corresponde a condiciones de almacenamiento a largo plazo, es preferiblemente del 0,40 % en masa o menos en la condición I o preferiblemente del 1,20 % en masa o menos en la condición II. Además, el contenido de tirosina en la composición líquida después de almacenar la composición farmacéutica, en la que la composición líquida descrita anteriormente contiene además el 0,75 % en masa o menos de tirosina, el 0,60 % en masa o menos de tirosina o el 0,50 % en masa o menos de tirosina, durante dos semanas a 40 °C/HR del 75 % está preferiblemente dentro de los intervalos descritos anteriormente.

El contenido de tirosina en la composición farmacéutica después de almacenar la composición farmacéutica durante dos semanas a 40 °C/HR del 75 % puede considerarse como uno de los indicadores de estabilidad a largo plazo, y el almacenamiento estable de la composición farmacéutica tiende a mostrarse al estar el contenido de la misma dentro de los intervalos descritos anteriormente.

El contenido de tirosina en la composición líquida de la composición farmacéutica de la presente invención antes de almacenar la composición farmacéutica a 40 °C/HR del 75 % (en un punto de tiempo de inicio del almacenamiento) es preferiblemente del 0,25 % en masa o menos con respecto a la composición líquida en la condición I, y el contenido de la misma después de almacenar la composición farmacéutica durante 2 semanas a 40 °C/HR del 75 % es preferiblemente del 0,40 % en masa o menos con respecto a la composición líquida en la condición I.

El contenido de tirosina en la composición líquida de la composición farmacéutica de la presente invención antes de almacenar la composición farmacéutica a 40 °C/HR del 75 % (en un punto de tiempo de inicio del almacenamiento) es preferiblemente del 0,56 % en masa o menos con respecto a la composición líquida en la condición II, y el contenido de la misma después de almacenar la composición farmacéutica durante dos semanas a 40 °C/HR del 75 % es preferiblemente del 1,20 % en masa o menos con respecto a la composición líquida en la condición II.

El contenido de tirosina en la composición farmacéutica de la presente invención puede controlarse de manera que esté dentro de los valores predeterminados descritos anteriormente a través de, por ejemplo, un método en el que se realiza, bajo una atmósfera de gas inerte, una etapa de alojar una composición líquida en la que se llena un material de envasado con la composición líquida y se sella durante la producción de la composición farmacéutica, y un método en el que se realiza, bajo una atmósfera de gas inerte, una etapa de esterilización por calor del kit obtenido a través de la etapa de alojamiento.

El contenido de tirosina en la composición farmacéutica de la presente invención puede medirse a través de un método descrito en los ejemplos.

En la composición líquida de la presente invención pueden incluirse agentes tampón tales como una disolución tampón fosfato, una disolución tampón ácido tris-clorhídrico, una disolución tampón acetato, una disolución tampón carbonato y una disolución tampón citrato, según sea necesario. Estos agentes tampón tienden a contribuir a la estabilización de una formulación o a la reducción de la irritación.

En la composición líquida de la presente invención pueden incluirse otros componentes generalmente usados en el campo técnico de las formulaciones, según sea necesario. Otros componentes incluyen aditivos generalmente usados en un líquido, particularmente en una composición acuosa, y los ejemplos de los aditivos incluyen conservantes tales como cloruro de benzalconio, sorbato de potasio y clorhidrato de clorhexidina; estabilizadores

tales como edetato de sodio; espesantes tales como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; agentes isotónicos tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, sacarosa y glucosa; tensioactivos tales como polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado; y agentes de ajuste de pH tales como ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

5 Además, los ejemplos de otros componentes incluyen antioxidantes, agentes de suspensión, agentes calmantes, conservantes, agentes colorantes, edulcorantes, adsorbentes y agentes gelificantes que generalmente se usan en formulaciones líquidas.

10 Los ejemplos del antioxidante incluyen piro sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, α -tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, yoduro de sodio, nitrito de sodio, sulfito de sodio, y tiosulfato de sodio. Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más de ellos.

15 Entre estos, son preferibles el piro sulfito de sodio, el hidrogenosulfito de sodio, y el sulfito de sodio.

(Material de envasado)

20 En la composición farmacéutica de la presente invención, la composición líquida que contiene BPA se aloja en un material de envasado. En este caso, el hecho de que la composición líquida que contiene BPA se aloja en un material de envasado significa que el material de envasado contiene la composición líquida que contiene BPA y está sellado. El material de envasado de la presente invención está fabricado preferiblemente de una resina termoplástica. Al incorporar una resina termoplástica en el material del material de envasado, la concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida puede reducirse fácilmente a través de esterilización por calor bajo una atmósfera de gas inerte durante la producción de la composición farmacéutica que se describirá a continuación. Se cree que esto se debe a que las moléculas de gas inerte penetran en el material de envasado bajo una atmósfera de gas inerte y las moléculas de oxígeno en la composición líquida del material de envasado se reemplazan por las moléculas de gas inerte.

30 El material de envasado puede ser un cuerpo de una sola capa compuesto por una sola capa, o puede ser un cuerpo en capas compuesto por dos o más capas.

El material de envasado puede ser una bolsa, una bolsa blanda, un recipiente, un envase, un paquete, o una bolsita.

35 La resina termoplástica usada como material del material de envasado no está particularmente limitada, pero los ejemplos de la misma incluyen resina de polietileno (que también se denomina PE e incluye polietileno de alta densidad, polietileno de densidad media y polietileno de baja densidad), resina de polipropileno (también denominado PP), resina de poli(cloruro de vinilo) (también denominado PVC), resina de poli(cloruro de vinilideno), resina de poliestireno (también denominado PS), resina de poli(acetato de vinilo) (también denominado PVAc),
40 resina de poliuretano (PUR), resinas de politetrafluoroetileno (PTFE), resina de acrilonitrilo-butadieno-estireno, y resinas acrílicas. Puede incluirse una sola resina termoplástica, o pueden mezclarse entre sí dos o más tipos de las mismas.

45 Entre las resinas termoplásticas descritas anteriormente, son preferibles la resina de polietileno, la resina de polipropileno, y la resina de poli(cloruro de vinilo).

El grosor de película del material de envasado no está particularmente limitado, pero generalmente está dentro de un intervalo de 0,001 mm o más y 1 mm o menos, preferiblemente 0,010 mm o más y 1 mm o menos, y más preferiblemente 0,100 mm o más y 1 mm o menos. Al establecer el grosor de película entre 0,001 mm o más y 1 mm o menos, puede protegerse de manera segura la composición líquida que es un contenido del material de envasado.

50 La permeabilidad al oxígeno del material de envasado no está particularmente limitada, pero generalmente está dentro de un intervalo de más de $0 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ y $10.000 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ o menos, preferiblemente más de $0 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ y $1.000 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ o menos, y más preferiblemente $100 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ o más y $1.000 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ o menos. Al establecer la permeabilidad al oxígeno en más de $0 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$, el oxígeno disuelto en la composición líquida puede eliminarse del sistema (fuera del material de envasado) en la etapa de esterilización por calor durante la producción de la composición farmacéutica y, por tanto, la concentración de oxígeno disuelto tiende a reducirse. Además, al establecer la permeabilidad al oxígeno en $10.000 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$ o menos, tiende a poder impedirse que el oxígeno penetre en el material de envasado desde el exterior durante el almacenamiento de la composición farmacéutica.

La forma del material de envasado puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las formas de administración de las formulaciones, y puede ser, por ejemplo, una forma de bolsa, una forma de caja, y una forma de botella. Entre estas, como forma del material de envasado se prefiere la forma de bolsa. Además, el material de envasado puede ser específicamente un material de envasado para una bolsa de infusión o una jeringa precargada.
65 Entre estos, el material de envasado es preferiblemente para una bolsa de infusión.

(Método de producción de una composición farmacéutica) (realización de referencia)

- 5 El método de producción de la presente divulgación es un método de producción de una composición farmacéutica según la presente invención, que contiene una composición líquida que contiene BPA y se aloja en un material de envasado tal como se describió anteriormente, y comprende una etapa I de alojar la composición líquida que contiene BPA en el material de envasado y una etapa II de esterilizar por calor la composición líquida alojada en el material de envasado bajo una atmósfera de gas inerte.
- 10 La composición líquida que contiene BPA en la etapa I descrita anteriormente puede prepararse a través de autopreparación o mediante la obtención de un producto disponible comercialmente. En el caso de preparar la composición líquida que contiene BPA, puede prepararse añadiendo BPA a un disolvente y añadiéndole aditivos tales como un antioxidante o un agente solubilizante tal como sorbitol según sea necesario.
- 15 Por ejemplo, en un caso en el que una composición líquida que contiene BPA tiene un pH predeterminado, por ejemplo, un pH de 6,5 o más y 8,0 o menos, los ejemplos de un método de producción de la composición líquida que contiene BPA incluyen un método de añadir un agente de ajuste de pH tal como hidróxido de sodio, agua, BPA y/o sales farmacéuticamente aceptables de BPA a un disolvente, seguido de añadir aditivos tales como un antioxidante o un agente solubilizante tal como sorbitol según sea necesario y ajustar el pH con ácido clorhídrico o similar según sea necesario.
- 20 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de BPA incluyen una sal con un ácido orgánico, una sal con un ácido inorgánico, una sal con una base orgánica, y una sal con una base inorgánica.
- 25 Los ejemplos de la sal con un ácido orgánico incluyen acetato, trifluoroacetato, fumarato, maleato, lactato, tartrato, citrato, y metanosulfonato.
- Los ejemplos de la sal con un ácido inorgánico incluyen clorhidrato, sulfato, nitrato, bromhidrato, y fosfato.
- 30 Los ejemplos de la sal con una base orgánica incluyen una sal con trietanolamina.
- Los ejemplos de sal con una base inorgánica incluyen sal de amonio, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, y sal de magnesio.
- 35 En la etapa I descrita anteriormente, se aloja la composición líquida que contiene BPA en un material de envasado llenando el material de envasado con la composición líquida y sellando posteriormente el material de envasado. En este momento, el material de envasado puede estar completamente lleno con la composición líquida, o puede haber una porción vacía parcialmente presente en el sistema junto con la composición líquida.
- 40 La etapa I descrita anteriormente se realiza preferiblemente bajo una atmósfera de gas inerte con el fin de reducir adicionalmente la cantidad de oxígeno disuelto de la composición líquida en la composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos del método para realizar la etapa I bajo una atmósfera de gas inerte incluyen un método en el que se burbujea una composición líquida con gas inerte durante la preparación de la composición líquida y/o hasta que la composición líquida se sella en un material de envasado.
- 45 En la etapa II descrita anteriormente, se esteriliza por calor la composición líquida que se ha alojado en el material de envasado y obtenido en la etapa I. En la etapa II, la esterilización por calor se realiza bajo una atmósfera de gas inerte. La esterilización por calor bajo una atmósfera de gas inerte puede realizarse de manera que, por ejemplo, la composición líquida que se ha alojado en el material de envasado y obtenido en la etapa I se dispone en un dispositivo de autoclave o similar y el sistema en el que va a realizarse la esterilización por calor se llena con gas inerte, tal como se describirá a continuación. En el método de llenado del sistema, para el cual va a realizarse la esterilización por calor, con gas inerte para realizar la esterilización por calor, la composición líquida alojada en el material de envasado se separa del sistema externo mediante el material de envasado. Sin embargo, se considera que, por ejemplo, el gas inerte penetra en el material de envasado al llenar el dispositivo de autoclave con gas inerte y realizar esterilización por calor para reemplazar el oxígeno en el material de envasado por moléculas de gas inerte, y la cantidad de oxígeno disuelto se reduce debido a que el oxígeno disuelto en el material de envasado se libera fuera del material de envasado.
- 50 La temperatura durante la esterilización por calor puede ajustarse apropiadamente, pero, desde el punto de vista de realizar una esterilización suficiente, está preferiblemente dentro de un intervalo de 95 °C o más y 140 °C o menos, preferiblemente dentro de un intervalo de 100 °C o más y 130 °C o menos, y preferiblemente dentro de un intervalo de 105 °C o más y 125 °C o menos.
- 55 La presión durante la esterilización por calor puede ajustarse apropiadamente, pero, desde el punto de vista de realizar una esterilización suficiente, de manera general está preferiblemente dentro de un intervalo de más de 1 atm y 2 atm o menos.
- 60
- 65

El tiempo para la esterilización por calor puede ajustarse apropiadamente, pero, desde el punto de vista de realizar una esterilización suficiente, es preferiblemente de 1 minuto o más y 60 minutos o menos, más preferiblemente de 5 minutos o más y 60 minutos o menos, y todavía más preferiblemente de 5 minutos o más y 30 minutos o menos.

Los ejemplos del gas inerte en el método de producción de la presente invención incluyen helio, nitrógeno, y argón.

La esterilización por calor bajo una atmósfera de gas inerte en la etapa II puede realizarse mediante un autoclave. Para la esterilización por calor en la etapa II puede usarse adecuadamente un método de poner un objeto en contacto con vapor a alta presión. Los ejemplos específicos del método de poner un objeto en contacto con vapor a alta presión incluyen un método de calentamiento indirecto (un método de introducción de agua caliente en un sistema, en el que va a realizarse la esterilización por calor, para pulverizar o rociar el agua caliente sobre el objeto y generar simultáneamente vapor a alta presión) y un método de inyección de vapor (un método de introducción de vapor a alta presión en un sistema en el que va a realizarse la esterilización por calor).

En la esterilización por calor en la que se pone un objeto en contacto con vapor a alta presión, puede usarse un dispositivo de autoclave disponible comercialmente. Por ejemplo, como dispositivo de autoclave puede usarse un esterilizador fabricado por HISAKA WORKS, LTD. Como esterilizador puede usarse un dispositivo de la serie RCS o de la serie GPS fabricado por HISAKA WORKS, LTD., y el tamaño del dispositivo (RCS-de 40 a 260/de 10 a 120 o GPS-de 40 a 260/de 10 a 120) puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de la escala de la esterilización por calor o del número de objetos (una composición líquida alojada en un material de envasado) que van a usarse para la esterilización por calor. Además, puede seleccionarse apropiadamente un dispositivo tipo pulverizador de agua caliente (tipo SP) o un dispositivo tipo rociador de agua caliente (tipo SW).

Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirá adicionalmente la presente invención con referencia a ejemplos, pero no se limita a los siguientes ejemplos.

(Aditivos)

Se usaron los siguientes dos tipos de antioxidantes.

Pirosulfito de sodio (fabricado por FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)

Hidrogenosulfito de sodio (fabricado por FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)

(Material de envasado)

Se usaron los siguientes cuatro tipos de materiales de envasado. Estos materiales de envasado tienen forma de bolsa, y los tamaños son tal como se muestran en la siguiente tabla 1.

[Tabla 1]

Número de referencia	Material	Grosor de película	Permeabilidad al oxígeno	Fabricante	Tamaño
A	PP	0,26 mm	815,0 cm ³ /(m ² ·24 h·atm)	Bespack Co., Ltd.	18 cm de longitud x 9 cm de anchura
B	PE	0,26 mm	854,0 cm ³ /(m ² ·24 h·atm)	Bespack Co., Ltd.	18 cm de longitud x 9 cm de anchura
C	PE	0,36 mm	603,0 cm ³ /(m ² ·24 h·atm)	Bespack Co., Ltd.	20 cm de longitud x 12 cm de anchura
D	PE resistente al calor	0,26 mm	791,0 cm ³ /(m ² ·24 h·atm)	Bespack Co., Ltd.	18 cm de longitud x 9 cm de anchura

(Ejemplos 1 a 22, ejemplos comparativos 1 a 11)

(Etapa de preparación de la composición líquida)

Se añadieron y disolvieron 780,0 g de L-BPA y 819,0 g de D-sorbitol en 22 l de agua en los que se disolvieron de antemano 162,2 g de hidróxido de sodio. Se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a temperatura ambiente, se ajustó el

ES 3 015 102 T3

pH de la mezcla a 7,6, y se ajustó el volumen de la mezcla a 25 l mediante la adición de agua para preparar una composición líquida.

5 Además, al preparar la composición líquida, se añadieron 5,0 g de piro sulfito de sodio o 5,0 g de hidrogenosulfito de sodio como antioxidante.

(Etapa de llenado)

10 Se llenó cada uno de los materiales de envasado de la tabla 1 descrita anteriormente con 95 ml de la disolución de fármaco preparada tal como se describió anteriormente mientras se realizaba o no burbujeo con nitrógeno, y se selló para obtener bolsas que contenían la composición líquida.

(Etapa de esterilización)

15 Se realizó la esterilización de las bolsas descritas anteriormente. La etapa de esterilización se realizó a través de un método de calentamiento indirecto con un esterilizador de tipo pulverizador de agua caliente (RCS-120/20RSPXG) fabricado por HISAKA WORKS, LTD. La esterilización se realizó durante 20 minutos a 112 °C o 117 °C.

(Evaluación de estabilidad)

20 La evaluación de estabilidad se realizó usando principalmente el siguiente modelo o condiciones como condiciones convencionales para una prueba de estabilidad severa para un producto farmacéutico basándose en las pautas ICH. Específicamente, como prueba de almacenamiento, las bolsas se almacenaron durante 2 semanas en un dispositivo LH21-13M (fabricado por Nagano Science Co., Ltd.) a 40 °C/HR del 75 %.

25 (Concentración de oxígeno disuelto)

Las concentraciones de oxígeno disuelto en las composiciones líquidas se midieron antes y después de la etapa de esterilización.

30 Específicamente, se recogieron 30 ml de cada una de las composiciones líquidas en los kits, y se midieron las concentraciones (ppm) de oxígeno disuelto con un dispositivo OM-71 (fabricado por HORIBA, Ltd.).

(Cantidad de tirosina)

35 Se midieron la cantidad de tirosina en los kits después de la etapa de esterilización y la cantidad de tirosina en los kits almacenados a 40 °C/HR del 75 % después de la etapa de esterilización. Específicamente, se midió la cantidad de tirosina en una muestra obtenida al recoger 1 ml de cada una de las composiciones líquidas en los kits y diluir la composición líquida recogida hasta 100 ml con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (serie Nexera X2, fabricado por Shimadzu Corporation).

40 Las condiciones de medición por HPLC fueron las siguientes.

Columna usada: Mightysil RP-18GP (5 µm, 4,6 × 150 mm) fabricada por Kanto Chemical Co., Inc.

45 Fase móvil: disolución de prueba de dihidrogenofosfato de sodio 0,05 mol/l (pH de 2,5) / metanol (95:5)

Disolución diluida: disolución de prueba de dihidrogenofosfato de sodio 0,05 mol/l (pH de 2,0)

50 Temperatura de la columna: temperatura constante alrededor de 40 °C

Velocidad de flujo: aproximadamente 0,8 ml/minuto

Cantidad de inyección: 10 µl

55 Longitud de onda de detección: 223 nm

(Coloración)

60 Se observaron visualmente las bolsas de infusión para verificar la presencia o ausencia de coloración.

Se cambiaron las condiciones tales como los tipos de materiales de envasado, la presencia o ausencia y los tipos de aditivos, y la atmósfera para obtener las composiciones farmacéuticas de los ejemplos y los ejemplos comparativos. Las condiciones de los ejemplos y los ejemplos comparativos, las características de las composiciones farmacéuticas obtenidas a través de los ejemplos y los ejemplos comparativos, y los resultados de evaluación se muestran en las tablas 2 y 3.

65

[Tabla 2]

	Material de envasado	Aditivo	Temperatura de esterilización	Atmósfera		Concentración (ppm) de oxígeno disuelto		Cantidad (% de masa) de tirosina		Cambio en la cantidad (% en masa) de tirosina		Presencia y ausencia de coloración
				Etapa de llenado de disolución de fármaco	Etapa de esterilización	Antes de la esterilización	Después de la esterilización	En el punto de tiempo inicial	Después de dos semanas			
Ejemplo 1	B	Pirosulfito de sodio	112 °C	N2	N2	1,8	1,2	0,28	0,66	0,38	Ausente	Ausente
Ejemplo 2				Aire	N2	4,5	1,8	0,35	0,80	0,45	Ausente	
Ejemplo comparativo 1				Aire	Aire	4,5	3,7	0,66	1,50	0,85	Presente	
Ejemplo 3	A			N2	N2	1,8	0,9	0,24	0,81	0,57	Ausente	Ausente
Ejemplo 4				Aire	N2	4,4	1,3	0,37	0,89	0,52	Ausente	
Ejemplo comparativo 2				Aire	Aire	4,4	3,9	0,64	1,50	0,95	Presente	
Ejemplo 5	D			N2	N2	1,7	1,6	0,24	0,63	0,39	Ausente	Ausente
Ejemplo 6				Aire	N2	4,1	2,5	0,38	0,77	0,39	Ausente	
Ejemplo comparativo 3				Aire	Aire	4,1	3,8	0,65	1,48	0,93	Presente	
Ejemplo 7	C			N2	N2	1,6	1,3	0,26	0,76	0,50	Ausente	Ausente
Ejemplo 8				Aire	N2	4,4	2,6	0,51	1,04	0,53	Ausente	
Ejemplo comparativo 4				Aire	Aire	4,4	3,6	0,62	1,63	0,91	Presente	
Ejemplo 9	B	Hidrogenosulfato de sodio		N2	N2	1,4	1,9	0,26	0,63	0,37	Ausente	Ausente
Ejemplo 10				Aire	N2	4,1	2,2	0,44	0,80	0,36	Ausente	
Ejemplo comparativo 5				Aire	Aire	4,1	3,1	0,60	1,29	0,69	Presente	
Ejemplo 11	A			N2	N2	1,5	2,3	0,25	0,75	0,50	Ausente	Ausente
Ejemplo 12				Aire	N2	4,1	1,9	0,39	0,68	0,49	Ausente	
Ejemplo comparativo 6				Aire	Aire	4,1	3,5	0,68	1,29	0,71	Presente	
Ejemplo 13	D			N2	N2	1,2	1,8	0,26	0,66	0,42	Ausente	Ausente
Ejemplo 14				Aire	N2	4,1	2,5	0,45	0,84	0,39	Ausente	
Ejemplo comparativo 7				Aire	Aire	4,1	3,1	0,61	1,29	0,68	Presente	
Ejemplo 15	C			N2	N2	0,9	1,6	0,26	0,73	0,47	Ausente	Ausente
Ejemplo 16				Aire	N2	4,3	3,0	0,66	1,02	0,46	Ausente	
Ejemplo comparativo 8				Aire	Aire	4,3	3,7	0,66	1,32	0,67	Presente	

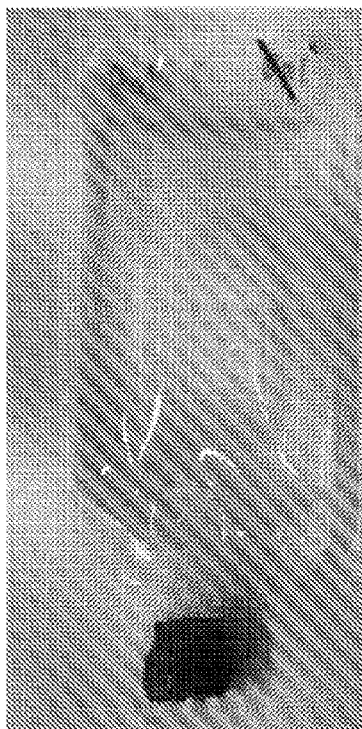
[Tabla 3]

	Material de envasado	Aditivo	Temperatura de esterilización	Atmósfera		Concentración (ppm) de oxígeno disuelto		Cantidad de masa) de tirosina	Después de dos semanas	Cambio en la cantidad en masa) de tirosina	Presencia y ausencia de coloración
				Etapas de llenado de disolución de fármaco	Etapas de esterilización	Antes de la esterilización	Después de la esterilización	En punto de tiempo inicial			
Ejemplo 17	B	Ninguno	117 °C	N2	N2	1,8	2,2	0,17	0,29	0,12	Ausente
Ejemplo 18				Aire	N2	4,0	2,9	0,22	0,38	0,18	Ausente
Ejemplo comparativo 9				Aire	Aire	4,0	3,9	0,27	0,45	0,18	Presente
Ejemplo 19	A			N2	N2	2,0	2,2	0,17	0,29	0,12	Ausente
Ejemplo 20				Aire	N2	3,8	3,1	0,22	0,38	0,18	Ausente
Ejemplo comparativo 10				Aire	Aire	3,8	3,8	0,27	0,45	0,18	Presente
Ejemplo 21	D			N2	N2	2,0	2,6	0,19	0,29	0,10	Ausente
Ejemplo 22				Aire	N2	4,2	3,3	0,22	0,36	0,14	Ausente
Ejemplo comparativo 11				Aire	Aire	4,2	3,6	0,27	0,45	0,18	Presente

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una composición líquida que contiene p-boronofenilalanina, en la que la composición líquida se aloja en un material de envasado, y satisface la siguiente condición I o condición II:
5
condición I: la composición líquida comprende menos del 0,001 % p/v de componentes de antioxidante y la concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida es de 3,5 ppm o menos;
10
condición II: la composición líquida comprende un antioxidante y la concentración de oxígeno disuelto en la composición líquida es de 3,0 ppm o menos.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición líquida comprende además el 0,75 % en masa o menos de tirosina.
15
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el contenido de tirosina en la composición líquida después de almacenar la composición farmacéutica a 40 °C/HR del 75 % durante 2 semanas es del 0,40 % en masa o menos en el caso de la condición I o del 1,20 % en masa o menos en el caso de la condición II.
20
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el antioxidante comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en piro-sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, α -tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, yoduro de sodio, nitrito de sodio, sulfito de sodio, y tiosulfato de sodio.
25
5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el material de envasado es un material de envasado en forma de bolsa.
- 30 6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que un material del material de envasado comprende una resina termoplástica, en la que la resina termoplástica comprende preferiblemente una o más seleccionadas del grupo que consiste en resinas de polietileno, resinas de polipropileno, resinas de poli(cloruro de vinilo), resinas de poli(cloruro de vinilideno), resinas de poliestireno, resinas de poli(acetato de vinilo), resinas de poliuretano, resinas de politetrafluoroetileno, resinas de acrilonitrilo-butadieno-estireno, y resinas acrílicas.
35
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el material de envasado es una bolsa de infusión.
40

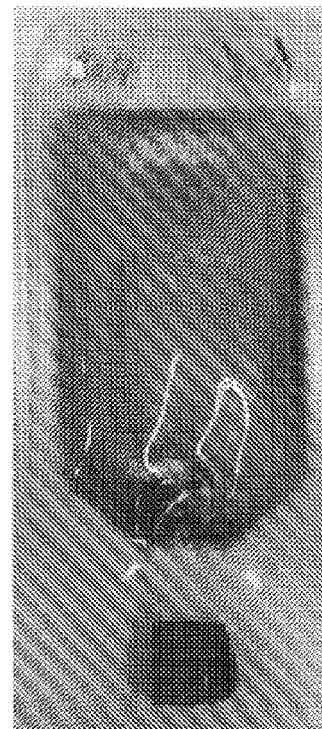
[Fig. 1]



Ejemplo 1

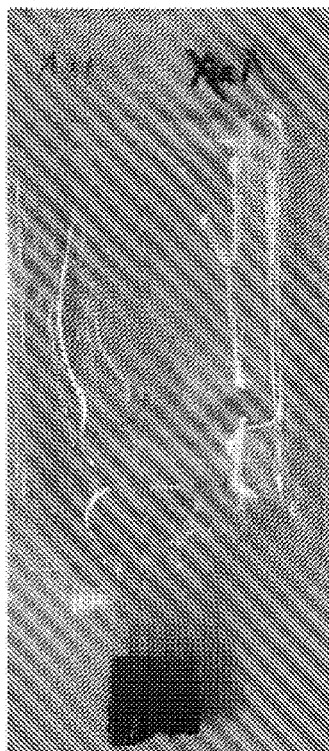


Ejemplo 2



Ejemplo
comparativo 1

[Fig. 2]



Ejemplo 3



Ejemplo 4



Ejemplo
comparativo 2

[Fig. 3]



Ejemplo 5



Ejemplo 6

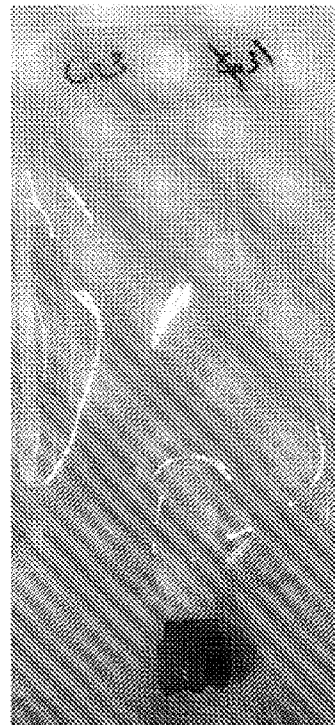


Ejemplo
comparativo 3

[Fig. 4]



Ejemplo 7



Ejemplo 8



Ejemplo
comparativo 4