



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 992 016**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2019 PCT/GB2019/051362**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2019 WO19220134**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2019 E 19730876 (0)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3644967**

⑮ Título: **Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida**

⑯ Prioridad:

17.05.2018 GB 201808013

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.12.2024

⑮ Titular/es:

**NOVA LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Martin House, Gloucester Crescent
Wigston, Leicestershire, LE18 4YL, GB**

⑯ Inventor/es:

**BHAVSAR, KRUNAL;
EDGE, MIKE;
HODKINSON, CLAIRE;
KELLY, GRANT;
MULLA, HUSSAIN y
WHITE, PETER**

⑯ Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 992 016 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

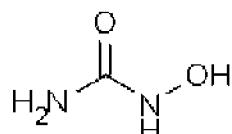
Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona una solución acuosa estable de hidroxicarbamida (también conocida como hidroxiurea) que es útil para el tratamiento de la drepanocitemia, particularmente en niños y en pacientes que padecen disfagia.

Antecedentes de la invención

Hidroxicarbamida:



10 es un compuesto que está aprobado en la UE para el tratamiento del síndrome drepanocítico sintomático y en los EE. UU. para la anemia drepanocítica sintomática en adultos y niños mayores de 2 años. Actualmente, no existe un agente modificador de la enfermedad aprobado apropiado para niños menores de 2 años. Existen datos clínicos significativos que demuestran que la hidroxicarbamida es eficaz en el tratamiento de todos los aspectos de la drepanocitemia (SCD, *sickle cell disease*), reduciendo las complicaciones agudas y aumentando al mismo tiempo la calidad de vida. Un 15 creciente conjunto de datos también documenta la mejora de la función orgánica y la supervivencia prolongada.

Los datos clínicos recientes, que evaluaron la hidroxicarbamida como una solución oral para el tratamiento de niños menores de 2 años, indican que el tratamiento con hidroxicarbamida debe extenderse a niños asintomáticos con SCD, incluidos bebés a partir de los 9 meses.

20 La hidroxicarbamida está disponible actualmente como varios productos de marca, incluyendo Hydrea®, Droxia®, Siklos®, así como productos genéricos aprobados por la FDA. Todos los productos de hidroxicarbamida disponibles actualmente sólo están disponibles como formulación en cápsulas o comprimidos oral con dosis de 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg y 1000 mg. No existe ninguna solución estable de hidroxicarbamida aprobada actualmente.

25 La falta de disponibilidad de una solución estable de hidroxicarbamida es problemática para una gran parte de la población con SCD. En particular, puede resultar difícil individualizar las dosis utilizando cápsulas o comprimidos sólidos. Este es un problema particular en la SCD, donde la dosis máxima tolerada (MTD, *maximum tolerated dose*) puede ser muy variable, variando de 15 a 35 mg/kg/día. Este amplio intervalo en la MTD se debe al menos parcialmente a la variabilidad sustancial entre pacientes en la farmacocinética y farmacodinámica de la hidroxicarbamida e impide la capacidad de utilizar una dosis eficaz estándar para todos los pacientes con SCD. En pacientes adultos, la exposición a la hidroxicarbamida varía aproximadamente cinco veces para un régimen de dosificación dado, mientras 30 que en pacientes pediátricos las diferencias en la exposición pueden variar de dos a tres veces con la misma dosis de mg/kg. Como resultado, las dosis de hidroxicarbamida deben individualizarse para obtener los mejores resultados clínicos. La mejor forma de administrar una dosis individualizada precisa de cualquier fármaco es mediante el uso de una solución líquida oral.

35 Además, los pacientes con disfagia tienen dificultades para tomar las formas sólidas actuales de hidroxicarbamida. Existe un problema similar con los pacientes pediátricos menores de 6 años, que pueden rechazar o tener dificultades para tomar hidroxicarbamida en forma sólida debido a la dificultad para tragar y/o a la falta de palatabilidad.

40 A la luz de lo anterior, existe la necesidad de una solución oral estable de hidroxicarbamida. Cualquier solución oral de este tipo debe tener una vida útil de al menos 12 meses dentro de un intervalo de temperaturas definido (en general de 2 °C a 8 °C y/o ≤ 25 °C). Con el fin de que una formulación de hidroxicarbamida sea considerada aceptablemente estable por los reguladores farmacéuticos, cualquier degradante formado durante el almacenamiento no debe exceder el 0,15 % p/v a menos que su composición molecular haya sido identificada positivamente y se haya demostrado su seguridad mediante estudios clínicos o de toxicidad. De manera adicional, cualquier solución de este tipo debe ser preferiblemente palatable para que pueda utilizarse en pacientes pediátricos.

45 Estudios previos han indicado que la estabilidad química de la hidroxicarbamida es un desafío, ya que se trata de un compuesto muy soluble que, según se ha informado, es inestable en un entorno acuoso (El-Yazigi *et al.*, Pharmaceutical Research, Vol. 9, N.º 1, 1992). Las vías de degradación no están claramente definidas en la bibliografía existente, pero la hidrólisis se ha considerado la vía más probable (Alvarez y Slade, Pharmaceutical Research, Vol. 9, N.º 11, 1992; McLoughlin *et al.*, J. Pharm. Pharmacol. 1998, 50: 127-132). Se ha sugerido que podrían formularse soluciones de hidroxicarbamida relativamente estables (Heeney *et al.*, J. Pediatr. Hematol. Oncol.; Vol 26, Número 3, marzo de 2004; Kabiche *et al.*, Int J Pharm Comp; Vol 21, Número 2, 2017). Sin embargo, se había propuesto que

dichas formulaciones tuvieran una vida útil ≤ 4 meses, los datos del ensayo presentados eran muy variables y no se había intentado caracterizar las impurezas ni su seguridad. Según todos estos criterios, las formulaciones publicadas anteriormente no serían consideradas estables por los reguladores farmacéuticos y, por lo tanto, no serían viables como productos farmacéuticos comerciales.

5 El documento US3.119.866 se refiere a "hidroxiurea estabilizada" y describe un procedimiento de producción de una composición estable seca que es una mezcla de hidroxicarbamida y una sustancia que tampona una solución acuosa en el intervalo de pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. Las sustancias tampón adecuadas que se describen incluyen citrato de potasio, citrato de hidrógeno disódico y mezclas de compuestos tales como ácido cítrico y fosfato disódico y fosfato de ácido potásico y fosfato disódico. La composición seca se prepara disolviendo el tampón y la hidroxicarbamida en agua y a continuación evaporando el agua. La hidroxicarbamida no se mantiene en una solución acuosa durante mucho tiempo durante el procedimiento descrito.

10 15 Es importante destacar que la composición descrita en el documento US3.119.866 sólo es estable como una composición seca, después de la evaporación de toda el agua. Se descubrió que la solución acuosa que se prepara como una etapa intermedia para obtener la composición seca sólo es estable a temperatura ambiente (25°) durante aproximadamente 36 horas. Transcurrido este tiempo, la solución acuosa presenta niveles inaceptables de productos de degradación. Como resultado, se ha considerado previamente que el uso de tampones de pH tales como citrato de potasio y ácido cítrico/citrato de sodio para estabilizar soluciones de hidroxicarbamida no es eficaz.

20 25 A temperaturas entre 2 °C y 8 °C, el solicitante descubrió que el principal producto de degradación de las soluciones de hidroxicarbamida es carbamoiloxiurea. La Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) estipula que el límite máximo permitido para cualquier degradante en una formulación no debe exceder el 0,15 % p/v, a dosis terapéuticas de hidroxicarbamida en el tratamiento de la drepanocitemia. Sin embargo, el presente solicitante ha realizado estudios de toxicología en ratas que muestran que la carbamoiloxiurea no representa un riesgo superior al de la hidroxicarbamida (hidroxiurea). Como resultado, la Agencia Europea de Medicamentos ha aceptado ahora que un contenido de carbamoiloxiurea de hasta 0,5 % p/v es aceptables.

30 35 A la luz de lo anterior, en el contexto de la presente invención, las formulaciones estables pueden tener hasta 0,5 % p/v de carbamoiloxiurea después del almacenamiento durante el período pertinente dentro del intervalo de temperaturas necesario. Una formulación no se considerará estable si el contenido de carbamoiloxiurea excede el 0,5 % p/v en el lapso de un mes cuando se almacena en el intervalo de temperaturas necesario. Es decir, con el fin de ser estable, el contenido de carbamoiloxiurea no puede exceder el 0,5 % p/v en el lapso de mes y los niveles de otros productos de degradación inaceptables no deben exceder los límites aceptables en el mismo período de tiempo. En general, las soluciones deberán almacenarse de 2 °C a 8 °C y 25 °C durante períodos de hasta 1 mes.

40 45 A intervalos de temperaturas distintos de 2 °C a 8 °C, el perfil de degradación de las soluciones de hidroxicarbamida difiere del que se produce a la temperatura ambiente estándar. En particular, en condiciones de temperatura ambiente estándar se producen otros productos de degradación. Como se requiere en general cierto almacenamiento a temperatura ambiente, con el fin de que una solución se considere estable, debe poder almacenarse a temperatura ambiente durante al menos un mes, incluso si en general se pretende almacenar a otros intervalos de temperaturas, por ejemplo, de 2 °C a 8 °C.

50 55 El documento WO 00/51620 A1 describe soluciones acuosas de hidroxicarbamida que tienen un pH de entre 5,0 y 7,0 utilizando ácido clorhídrico e hidróxido de sodio como ajustadores de pH (véanse los ejemplos 12 a 19). Las soluciones acuosas de hidroxicarbamida del documento WO 00/51620 A1 están destinadas a la inyección en el ojo y tienen sus pH ajustados sobre esa base. En particular, las soluciones con un pH en el intervalo de 4,0 a 7,0 se consideran no tóxicas y bien toleradas cuando se inyectan por vía intravítreo, subconjuntiva o intraestromal. En el documento WO 00/51620 A1 no se analiza la estabilidad de las soluciones descritas en el mismo. Debido a los problemas bien conocidos con respecto a la estabilidad de las soluciones de hidroxicarbamida que se analizan anteriormente, debe asumirse que las soluciones del documento WO 00/51620 A1 están destinadas a prepararse inmediatamente antes de su uso.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso en el tratamiento de la drepanocitemia que comprende:

hidroxicarbamida; y

un ajustador de pH que es uno de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio o una mezcla de una o más de estas sustancias;

donde:

55 la solución se controla para que tenga un pH de 6,5 a 6,7.

El ajustador de pH de la presente invención es uno de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio o una mezcla de una o más de estas sustancias. El ajustador de pH se utiliza para controlar el pH de la solución acuosa para que esté dentro del intervalo deseado de 6,5 a 6,7. La cantidad de ajustador de pH en una solución de la presente invención será una cantidad que controle adecuadamente el pH de la solución dependiendo del contenido de hidroxicarbamida de la solución y del ajustador de pH específico utilizado. Se prevé que el experto en la técnica será capaz de determinar una cantidad adecuada de ajustador de pH para cualquier realización particular de la presente invención. Como se describe a continuación, las realizaciones de la invención donde el ajustador de pH es hidróxido de sodio se han analizado y han resultado estables. Como los otros ajustadores de pH enumerados funcionan sustancialmente de la misma manera, se prevé que los otros ajustadores de pH también son adecuados. Se ha descubierto que el uso del ajustador de pH resulta particularmente ventajoso en comparación con los tampones de pH utilizados en la técnica anterior porque, como se establece a continuación, actúa manteniendo la estabilidad de la solución acuosa a 25 °C durante períodos de hasta un mes.

Se ha comprobado que la solución de la presente solicitud es estable durante períodos prolongados, proporcionando una excelente estabilidad durante un período de al menos 12 meses cuando se almacena a entre 2° y 8 °C. La solución de la presente invención tiene una excelente estabilidad durante un período de al menos un mes cuando se almacena a 25 °C/60 % de HR. La solución permanece estable con la adición de saborizantes, lo que permite soluciones más agradables al paladar que son particularmente adecuadas para el uso por pacientes pediátricos. La solución es estable independientemente de la presencia o ausencia de saborizantes adecuados. La solución se puede utilizar con pacientes pediátricos con presencia o ausencia de saborizantes.

En algunas realizaciones de la invención no es necesario que la solución comprenda un conservante. Es posible que no se requiera un conservante porque la hidroxicarbamida tiene una actividad antimicrobiana significativa y, por lo tanto, puede actuar como un conservante por sí misma. El mecanismo de la acción conservante de la hidroxicarbamida se describe en "Hydroxyurea Induces Hydroxyl Radical-Mediated Cell Death in Escherichia coli". Bryan Davies *et al.* Molecular Cell, 11 de diciembre de 2009. Se prevé que en realizaciones de la presente invención con un contenido relativamente alto de hidroxicarbamida, por ejemplo, 5 % p/v o más, puede no ser necesario un conservante.

En algunas realizaciones de la invención, la solución puede comprender además un conservante. En dichas realizaciones, el conservante puede comprender bases de hidroxibenzoato de metilo, etilo, butilo o propilo o sales o cualquier otro compuesto equivalente evidente para el experto en la materia. En una realización particularmente preferida de la invención, el conservante puede ser una base de hidroxibenzoato de metilo. Puede utilizarse cualquier cantidad adecuada de conservante. Lo más preferiblemente, la cantidad de conservante es de 0,01 % p/v a 0,1 % p/v.

Con el fin de mejorar la sensación en la boca y la palatabilidad de la solución de la presente invención, la solución puede comprender además un agente modificador de la viscosidad. Se puede utilizar cualquier modificador de la viscosidad adecuado evidente para el experto en la materia que no afecte negativamente a las propiedades de la solución. Se ha investigado la goma xantana (véase más adelante) y se ha descubierto que es un agente modificador de la viscosidad adecuado. Se ha descubierto que las soluciones con 0,4 % p/v de goma xantana y 10 % p/v de hidroxicarbamida son adecuadas.

Las soluciones con una relación de 1:25 de goma xantana a hidroxicarbamida se consideran adecuadas. Sin embargo, también pueden ser adecuadas otras relaciones de goma xantana:hidroxicarbamida, por ejemplo, se considera probable que sean aceptables relaciones de 1:10 a 1:50.

Con el fin de mejorar la palatabilidad de la solución de la presente invención, la solución puede comprender además un edulcorante. Se puede utilizar cualquier edulcorante adecuado. Los edulcorantes adecuados incluyen sucralosa, aspartamo, acesulfamo K y equivalentes. Se descubrió que una concentración de 0,25 % p/v de sucralosa es adecuada. Otras concentraciones de sucralosa también pueden ser adecuadas, por ejemplo, se considera probable que sean adecuadas concentraciones de 0,1 % p/v a 0,5 % p/v..

Con el fin de mejorar la palatabilidad de la solución de la presente invención, la solución puede comprender además un agente saborizante. Los agentes saborizantes adecuados incluyen agentes saborizantes estándar con sabor a fresa, uva o manzana proporcionados por Firmenich. En particular, el sabor a fresa 501099A, el sabor a manzana 501137 TP0551 y el sabor a uva 501417C son agentes saborizantes adecuados.

La solución de la presente invención puede contener cualquier cantidad adecuada de hidroxicarbamida. En las realizaciones, la cantidad de hidroxicarbamida puede ser de 5 % p/v a 15 % p/v, de 9 % p/v a 11 % p/v o 10 % p/v.

Con el fin de maximizar la estabilidad, el pH de la solución de la presente invención se controla para que sea de 6,5 a 6,7. El pH diana de la solución puede ser 6,6. En general, el control de la solución para que tenga un pH diana de 6,6 dará como resultado que la solución tenga un pH de 6,5 a 6,7.

Otras características de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción que expone el desarrollo de la invención a partir del problema técnico de obtener una solución acuosa estable de hidroxicarbamida.

La solución de la presente invención está destinada al uso en el tratamiento de la drepanocitemia, particularmente en pacientes pediátricos y pacientes con disfagia. La solución de la presente invención también permite administrar dosis individualizadas con mayor precisión que con formas farmacéuticas sólidas anteriores de hidroxicarbamida.

5 La solución de la presente invención se puede utilizar en un procedimiento para el tratamiento de la drepanocitemia caracterizado por que la solución se puede almacenar a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante al menos doce meses antes de la administración. Es más, la solución estable de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento de la SCD, incluso después de almacenarse a temperatura ambiente durante períodos de hasta 1 mes, para permitir variaciones inesperadas en la temperatura de almacenamiento. Es decir, la solución de la presente invención es estable a temperatura ambiente durante períodos de hasta 1 mes. La solución de la presente invención es estable a temperaturas entre 2 °C y 8 °C durante períodos de hasta 18 meses. En particular, los niveles de carbamoiloxiurea en la solución de la presente invención permanecen por debajo del 0,5 % p/v cuando la solución se almacena en estas condiciones.

10

Desarrollo de la invención

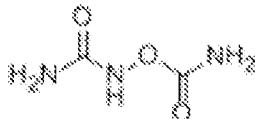
La solución de la presente invención se formuló de la siguiente manera.

15 Formulación inicial

Como se estableció anteriormente en la sección de antecedentes, se consideró que la hidrólisis era la vía de degradación más probable de la hidroxicarbamida. Por lo tanto, al desarrollar la presente invención, el pH se consideró un parámetro crítico de la solución. La estabilidad inicial de la formulación se investigó a cuatro pH diferentes: 3,3, 5,2, 7,0 y 8,0. De manera adicional, se estudió la estabilidad de una formulación de hidroxicarbamida compuesto extemporáneamente no aprobada, que mostró que el pH se desviaba significativamente del pH inicial. Como consecuencia, se investigaron varios sistemas tampón.

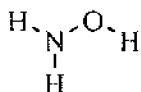
Se identificaron dos picos de degradación principales durante los estudios de estabilidad del desarrollo de la formulación:

Carbamoloxiurea (RMM 119)



25

Hidroxilamina (RMM 33)



La hidroxilamina es una sustancia afín incluida en la monografía de BP para cápsulas de hidroxicarbamida y tiene un límite no superior al 1,0 % p/v.

30 La carbamoiloxiurea se identificó usando LC-MS.

Los estudios de estabilidad se realizaron en condiciones de ICH de 5 °C, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR.

El estudio de pH demostró que las muestras a pH 7,0 y 8,0 tenían niveles más bajos de degradación en comparación con un pH 3,0 y pH 5,0. De manera adicional, la degradación se redujo significativamente para las muestras almacenadas a 5 °C en todos los intervalos de pH analizados. En condiciones aceleradas de 40 °C/75 % de HR, se observó una degradación y pérdida significativas en el ensayo. Por consiguiente, todas las pruebas posteriores se realizaron a 5 °C y 25 °C/60 % de HR. Los estudios de estabilidad a largo plazo han demostrado que los degradantes producidos a 25 °C/60 % de HR difieren de los observados a 5 °C y las relaciones relativas de los degradantes principales también son diferentes.

40 Se investigó un tampón de ácido cítrico/fosfato de sodio y un tampón de fosfato de sodio/fosfato de sodio. Estos dos sistemas tampón se estudiaron a dos concentraciones en el intervalo de pH de 6,0 a 8,0. De manera adicional, el pH diana para las formulaciones conceptuales fue de 7,2. Estos excipientes se eligieron según el Perfil del Producto Diana (TPP) y la experiencia previa con un producto de hidroxicarbamida compuesto extemporáneamente no aprobado, pero también para garantizar el rendimiento del producto, la conformidad y el cumplimiento por parte del paciente.

Las muestras se almacenaron a 5 °C y 25 °C/60 % de HR y después de dos semanas, los datos demostraron que la adición del tampón de fosfato de sodio/fosfato de sodio era perjudicial para la estabilidad de la hidroxicarbamida. Por lo tanto, el uso de este sistema tampón se abandonó en esta etapa.

5 Los lotes que contenían concentraciones más altas de tampón de ácido cítrico/fosfato de sodio mantuvieron el pH del producto de manera más efectiva. De manera adicional, después de 4 semanas de almacenamiento a 5 °C, estas muestras mostraron niveles más bajos de degradación.

10 Los lotes preparados con goma xantana, sucralosa y sabor a cereza negra (código Firmenich 501534 TP0504) con un pH de 7,2 demostraron tendencias similares con una excepción; se observó un cambio de color. Después de 4 semanas de almacenamiento, la apariencia de los lotes cambió de blanco a blanquecino a marrón rosado. Se consideró que esto se debía a la adición de goma xantana, sucralosa o el sabor a cereza negra.

Segundas formulaciones

Basándose en los resultados de los estudios de pH y del sistema tampón establecidos anteriormente, se fabricaron dos lotes de solución con un pH diana de 7,2. Un lote se fabricó utilizando un tampón de ácido cítrico/citrato de sodio a alta concentración. El segundo lote fue una formulación no tamponada con un ajuste de pH mediante ácido cítrico.

15 Las formulaciones se resumen de la siguiente manera:

| Materia prima | Concentración (% p/v) | |
|--------------------------------|-----------------------|-------------|
| pH diana | 7,20 | 7,20 |
| Hidroxicarbamida | 10 | 10 |
| Metil hidroxibenzoato de sodio | 0,1145 | 0,1145 |
| Etil hidroxibenzoato de sodio | 0,0566 | 0,0566 |
| Sorbato de potasio | 0,1 | 0,1 |
| Ácido cítrico | ~0,045* | cs* |
| Dihidrato de citrato trisódico | cs* | - |
| Sabor a cereza negra | 0,4 | 0,4 |
| Sucralosa | 0,1 | 0,1 |
| Goma xantana | 0,3 | 0,3 |
| Agua purificada estéril | hasta 100 % | hasta 100 % |

* según sea necesario para lograr el pH diana

Tabla 1

20 Despues del almacenamiento durante 13 semanas a 5 °C, el contenido de hidroxilamina para ambos lotes fue <0,1 % p/v. Se previó que los niveles de hidroxilamina serían inferiores a 1,0 % p/v (límite de la monografía de BP) después de 52 semanas a 5 °C.

25 El contenido de carbamoiloxiurea para el lote que contenía tampón fue del 0,17 % p/v después de 13 semanas de almacenamiento a 5 °C, mientras que el contenido para el lote con pH ajustado fue del 0,22 % p/v. Sin embargo, el almacenamiento del lote que contenía tampón a 25 °C/60 % de HR mostró un alto nivel de degradantes desconocidos e inaceptables, así como urea y, por lo tanto, se consideró que la adición del sistema tampón de ácido cítrico no ofrecía ninguna mejora general de la estabilidad.

30 Durante la ejecución del estudio anterior, se observó un cambio de color después de 48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente. Ambas formulaciones cambiaron de una solución translúcida blanquecina a un color marrón rosado. El almacenamiento posterior a temperatura ambiente dio como resultado un cambio adicional a un color amarillo pálido.

Se llevó a cabo un estudio de compatibilidad de excipientes para investigar el cambio de color. Los resultados mostraron que el cambio se debió a una interacción inesperada del sabor a cereza negra y las sales de sodio de los conservantes que solamente se produjo en presencia de hidroxicarbamida.

Terceras formulaciones

Se realizaron estudios adicionales para optimizar la formulación a fin de reducir los niveles de carbamoiloxiurea formados durante el almacenamiento. Se investigaron los siguientes parámetros:

- pH (que varía de 4 a 8)
- 5 • uso de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), un agente quelante;
- sistema conservante; sales de sodio de hidroxibenzoato de metilo e hidroxibenzoato de etilo frente a las bases de hidroxibenzoato de metilo e hidroxibenzoato de etilo;
- influencia de la desgasificación de la formulación (para eliminar el oxígeno disuelto) y el envasado en nitrógeno.

10 Las formulaciones investigadas con un pH 6,0 mostraron cantidades ligeramente más bajas de carbamoiloxiurea que se formaron durante el almacenamiento.

Los datos generados a partir de estos estudios mostraron que el uso de EDTA, la desgasificación de la formulación o el envasado en nitrógeno no tuvieron un impacto significativo en la reducción de la cantidad de carbamoiloxiurea formada.

15 El uso de bases de hidroxibenzoato de metilo e hidroxibenzoato de etilo como conservantes dio como resultado una reducción muy ligera en los niveles de carbamoiloxiurea formados en comparación con las sales de sodio. Paralelamente a este trabajo, se realizó un estudio de eficacia conservante para investigar la efectividad del sistema conservante. El estudio demostró que el principio activo hidroxicarbamida tiene un alto nivel de actividad antimicrobiana y fue capaz de inhibir el crecimiento de seis organismos analizados. Basándose en estos datos, se modificó el sistema conservante para que sólo contuviera una base de hidroxibenzoato de metilo.

20 Durante la ejecución de estos estudios de optimización de la formulación, se detectó una sustancia relacionada con la hidroxicarbamida desconocida que excedió el 0,2 % p/v durante el almacenamiento a 5 °C durante 1 semana. Se descubrió que el degradante desconocido se debía a una interacción inesperada del sabor a cereza negra con la hidroxicarbamida. Como consecuencia, se investigaron sabores alternativos, fresa (código Firmenich 501099A), uva (código Firmenich 501417C) y manzana (501137 TP0551). Se prefirió el sabor a fresa, con un perfil de sabor mejorado en comparación con los sabores a uva y manzana. Sin embargo, no hubo interacciones adversas entre los sabores de uva y manzana y la hidroxicarbamida y, por lo tanto, estos sabores se consideran adecuados con la presente invención.

25 El hidróxido de sodio se seleccionó como el ajustador de pH de la formulación, ya que es adecuado para el uso con la base de hidroxibenzoato de metilo.

PH diana

30 Se investigaron tres niveles de goma xantana al 0,40 % p/v, 0,50 % p/v y 0,60 % p/v. Las formulaciones se investigaron con y sin el uso de hidróxido de sodio para el ajuste del pH a fin de evaluar el impacto del hidróxido de sodio en la estabilidad. Los datos de estabilidad de 4 semanas no demostraron ninguna diferencia en el perfil de degradación con respecto a la adición de hidróxido de sodio o al cambio en los niveles de goma xantana a 5 °C. Se descubrió que el uso de hidróxido de sodio mejora la estabilidad a 25 °C. La formulación que contenía 0,40 % p/v de goma xantana se seleccionó para una optimización adicional. Se preparó un lote con la formulación detallada de la siguiente manera:

| Materias primas | % p/v |
|--------------------------------------|------------|
| PH diana | 6,2 |
| Hidroxicarbamida (% p/v) | 10 |
| Hidroxibenzoato de metilo (% p/v) | 0,05 |
| Sucralosa (% p/v) | 0,1 |
| Sabor a fresa (% v/v) | 0,05 |
| Goma xantana (% p/v) | 0,3 |
| Hidróxido de sodio 0,1 M (% v/v) | 3,625 |
| Agua estéril para irrigación (% p/v) | hasta 100 |

Tabla 2

Este almacenamiento de este lote se investigó a continuación en condiciones de almacenamiento de 5 °C y 25 °C/60 % de HR durante períodos de hasta 8 semanas con los siguientes resultados:

| Punto de tiempo | Condición de almacenamiento | Contenido de HU mg/ml | % de sustancias relacionadas | | | | |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------------|-------|-------|------|-------|
| | | | RRT | RRT | RRT | RRT | RRT |
| | | | 0,44 | 0,49 | 0,69 | 0,87 | 1,18 |
| | | | | | | | |
| Inicial | | 101,5 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | ND | <0,05 |
| | | | | | | | |
| 1 semana | 5 °C | 100,9 | <0,05 | ND | <0,05 | ND | <0,05 |
| | | | | | | | |
| 2 semanas | 5 °C | 102,0 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | ND | <0,05 |
| | | | | | | | |
| 16 días | 25 °C/60 % de HR | 100,9 | 0,13 | <0,05 | <0,05 | ND | 0,18 |
| | | | | | | | |
| 4 semanas | 5 °C | 100,6 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | ND | 0,05 |
| | 25 °C/60 % de HR | 99,5 | 0,12 | 0,05 | <0,05 | ND | 0,21 |
| | | | | | | | |
| 8 semanas | 5 °C | 100,4 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | ND | 0,07 |
| | 25 °C/60 % de HR | 99,5 | 0,08 | 0,05 | <0,05 | ND | 0,27 |

Tabla 3

10 A un pH diana de 6,2 en las muestras almacenadas a 25 °C/60 % de HR, se descubrió un pico a TRR 0,44 de un degradante desconocido. Se consideró probable que este pico también apareciera en las muestras almacenadas a 5 °C durante períodos de tiempo más largos.

Con el fin de evitar este pico, se produjo un segundo lote que tenía un pH diana de 6,6 con la siguiente formulación:

| Materias primas | % p/v |
|--------------------------------------|-----------|
| PH diana | 6,6 |
| Hidroxicarbamida (% p/v) | 10 |
| Hidroxibenzoato de metilo (% p/v) | 0,05 |
| Sucralosa (% p/v) | 0,2 |
| Sabor a fresa (% v/v) | 0,1 |
| Goma xantana (% p/v) | 0,4 |
| Hidróxido de sodio 1 M (% v/v) | 0,67 |
| Agua estéril para irrigación (% p/v) | hasta 100 |

Tabla 4

5 Este almacenamiento de este lote se investigó a continuación en condiciones de almacenamiento de 5 °C y 25 °C/60 % de HR durante períodos de hasta 8 semanas con los siguientes resultados:

| Punto de tiempo | Condición de almacenamiento | Ensayo de contenido de HU mg/ml | % área de sustancias relacionadas | | |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------|-------|
| | | | RRT 0,49 | RRT 1,18 | Otros |
| | | | | | |
| Inicial | | 98,7 | ND | ND | ND |
| | | | | | |
| 2 semanas | 5 °C | 99,0 | ND | <0,05 | <0,05 |
| | 25 °C/60 % de HR | 97,9 | 0,05 | 0,23 | <0,05 |
| | | | | | |
| 4 semanas | 5 °C | 99,1 | <0,05 | 0,05 | <0,05 |
| | 25 °C/60 % de HR | 97,7 | 0,05 | 0,26 | <0,05 |
| | | | | | |
| 8 semanas | 5 °C | 99,0 | <0,05 | 0,11 | <0,05 |
| | 25 °C/60 % de HR | 97,5 | <0,05 | 0,41 | 0,11 |

Tabla 5

El almacenamiento de este lote no produjo el mismo pico de degradante desconocido cuando se almacenó a 5 °C o 25 °C/60 % de HR durante períodos de hasta 8 semanas. Como resultado, se prefirió un pH diana de 6,6. Un pH diana de 6,6 en general mantiene el pH real de la solución entre aproximadamente 6,5 y 6,7.

5 Cabe señalar que el lote con un pH diana de 6,6 produjo niveles más altos de carbamoiloxiurea (RRT 1,18) cuando se almacenó a 25 °C/60 % de HR, en comparación con el lote con un pH diana de 6,2. Sin embargo, los niveles de carbamoiloxiurea se mantuvieron dentro del límite aceptable de 0,5 % p/v dentro de los períodos de tiempo pertinentes.

Los niveles de sucralosa y sabor a fresa se aumentaron al 0,20 % p/v y al 0,10 % v/v, respectivamente, para mejorar la palatabilidad.

Formulación final

10 Se fabricaron dos lotes a escala de laboratorio (1,2 l) de la formulación que se detalla a continuación con la adición de excipientes e IFA siguiendo diferentes secuencias. Esta formulación es la misma que la del lote anterior a pequeña escala descrito inmediatamente antes.

| Materia prima | % p/v |
|------------------------------|-------------|
| PH diana | 6,6 |
| Hidroxicarbamida | 10% |
| Hidroxibenzoato de metilo | 0,05 % |
| Sucralosa | 0,25 % |
| Sabor a fresa | 0,1 %* |
| Solución de NaOH 1 M | ~0,7 %* |
| Goma xantana | 0,4 % |
| Agua estéril para irrigación | hasta 100 % |

* cantidad en % v/v

15

Tabla 6

20 Se determinó que estas formulaciones eran estables, palatables y adecuadas para uso clínico, con un impacto mínimo en la estabilidad del producto por el orden de adición. En particular, las muestras de los lotes se almacenaron durante hasta 2 meses a 25 °C/60 % de HR y hasta 18 meses a 5 °C y el contenido de carbamoiloxiurea y degradante se analizó a intervalos. Los resultados de estas pruebas se muestran en las tablas a continuación:

| Punto de tiempo | Condición de almacenamiento | Ensayo: Contenido de hidroxicarbamida (mg/ml) | | | |
|-----------------|-----------------------------|---|--------|--------|--------|
| | | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Lote 4 |
| Inicial | | 99,8 | 101,3 | 101,3 | 100,9 |
| 0,5 meses | 5 °C | 100,9 | 101,2 | 100,5 | 100,7 |
| | 25 °C/60 % de HR | 99,9 | 100,3 | 99,8 | 99,8 |
| 1 mes | 5 °C | 99,9 | 100,0 | 100,1 | 100,6 |
| | 25 °C/60 % de HR | 98,8 | 99,3 | 99,0 | 99,6 |
| 2 meses | 5 °C | 100,3 | 101,2 | 100,5 | 99,9 |
| | 25 °C/60 % de HR | 98,9 | 99,9 | 99,3 | 99,1 |
| 3 meses | 5 °C | 100,2 | 101,3 | 101,2 | 100,2 |
| 6 meses | 5 °C | 99,9 | 101,0 | 100,5 | 100,4 |
| 9 meses | 5 °C | 100,1 | 100,8 | 100,7 | 99,8 |
| 12 meses | 5 °C | 100,5 | 100,7 | 100,3 | 99,8 |
| 15 meses | 5 °C | 99,9 | 100,0 | 99,6 | 98,7 |
| 18 meses | 5 °C | 99,3 | 100,0 | 99,7 | TBC |

Tabla 7

| Punto temporal | Condición de almacenamiento | Contenido de carbamoiloxiurea (% relativo al contenido de HC nominal) | | | |
|----------------|-----------------------------|--|--------|--------|--------|
| | | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Lote 4 |
| Inicial | | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| 0,5 meses | 5 °C | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,06 |
| | 25 °C/60 % de HR | 0,21 | 0,21 | 0,21 | 0,25 |
| 1 mes | 5 °C | 0,08 | 0,05 | <0,05 | 0,06 |
| | 25 °C/60 % de HR | 0,27 | 0,24 | 0,25 | 0,27 |
| 2 meses | 5 °C | 0,09 | 0,11 | 0,11 | 0,09 |

| | | | | | |
|----------|------------------|------|------|------|------|
| | 25 °C/60 % de HR | 0,29 | 0,28 | 0,28 | 0,29 |
| 3 meses | 5 °C | 0,13 | 0,10 | 0,10 | 0,14 |
| 6 meses | 5 °C | 0,16 | 0,20 | 0,18 | 0,21 |
| 9 meses | 5 °C | 0,24 | 0,22 | 0,21 | 0,22 |
| 12 meses | 5 °C | 0,27 | 0,22 | 0,22 | 0,24 |
| 15 meses | 5 °C | 0,26 | 0,27 | 0,28 | 0,26 |
| 18 meses | 5 °C | 0,27 | TBC | TBC | TBC |

Tabla 8

| Punto temporal | Condición de almacenamiento | Degradante desconocido (% relativo al contenido de HC nominal) | | | |
|----------------|-----------------------------|---|--------|--------|--------|
| | | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Lote 4 |
| Inicial | | ND | ND | ND | ND |
| 0,5 meses | 5 °C | ND | ND | ND | ND |
| | 25 °C/60 % de HR | <0,05 | ND | ND | <0,05 |
| 1 mes | 5 °C | ND | ND | ND | ND |
| | 25 °C/60 % de HR | 0,06 | <0,05 | 0,07 | 0,08 |
| 2 meses | 5 °C | ND | ND | ND | ND |
| | 25 °C/60 % de HR | 0,17 | 0,13 | 0,13 | 0,22 |
| 3 meses | 5 °C | ND | ND | ND | ND |
| 6 meses | 5 °C | ND | ND | ND | ND |
| 9 meses | 5 °C | ND | ND | ND | ND |
| 12 meses | 5 °C | ND | ND | ND | ND |
| 15 meses | 5 °C | ND | ND | ND | ND |
| 18 meses | 5 °C | ND | ND | ND | ND |

5

ND = No detectado

TBC = Por confirmar

La hidroxilamina es < 0,1 % p/v para todas las condiciones de almacenamiento y lotes

Tabla 9

Se descubrió que los lotes eran estables a 5 °C durante al menos 12 meses y estables a 25 °C/60 % de HR durante al menos dos meses.

5 Aunque el hidróxido de sodio se seleccionó inicialmente como ajustador de pH debido a su idoneidad para el uso con una base de hidroxibenzoato de metilo, las cantidades relativamente pequeñas de base de hidroxibenzoato de metilo en la solución y la excelente estabilidad de la solución tanto a 5 °C como a 25 °C indican que el uso de hidróxido de sodio como ajustador de pH proporcionaría estabilidad a la solución incluso en ausencia de una base de hidroxibenzoato de metilo. Debido al efecto conservante muy leve de la base de hidroxibenzoato de metilo (véase anteriormente), se prevé que la base de hidroxibenzoato de metilo podría eliminarse de la formulación final sin efectos 10 adversos.

REIVINDICACIONES

1. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso en el tratamiento de la drepanocitemia, comprendiendo la solución:

hidroxicarbamida; y

5 un ajustador de pH que es uno de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio o una mezcla de una o más de estas sustancias; donde:

la solución se controla para que tenga un pH de 6,5 a 6,7.

2. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según la reivindicación 1, que comprende además:

10 un conservante que son bases de hidroxibenzoato de metilo, etilo, propilo o butilo, o cualquier sal de estas bases.

3. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además:

un agente modificador de la viscosidad.

15 4. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según la reivindicación 3, donde el agente modificador de la viscosidad es goma xantana.

5. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según cualquier reivindicación anterior, que comprende, además:

un edulcorante.

20 6. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según la reivindicación 5, donde el edulcorante es sucralosa, aspartamo o acesulfamo K.

7. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según cualquier reivindicación anterior, que comprende, además:

un agente saborizante.

25 8. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según cualquier reivindicación anterior, donde el contenido de hidroxicarbamida es de 5 % p/v a 15 % p/v.

9. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según la reivindicación 8, donde el contenido de hidroxicarbamida es de 9 % p/v a 11 % p/v.

10. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según la reivindicación 9, donde el contenido de hidroxicarbamida es del 10 % p/v.

30 11. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según cualquier reivindicación anterior, donde el pH diana de la solución es 6,6.

12. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según la reivindicación 11, donde el conservante es una base de hidroxibenzoato de metilo.

35 13. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la cantidad de conservante es de 0,01 % p/v a 0,1 % p/v.

14. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la reivindicación 13, donde el ajustador de pH es uno de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

40 15. Una solución acuosa estable de hidroxicarbamida para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o las reivindicaciones 13 a 14, que consiste en:

hidroxicarbamida;

un ajustador de pH que es hidróxido de sodio;

un conservante que son las bases de hidroxibenzoato de metilo y/o de hidroxibenzoato de etilo;

un agente modificador de la viscosidad;
un edulcorante; y
un agente saborizante.