

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 024 364**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)  
**A61K 41/00** (2010.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2020 PCT/JP2020/034085**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2021 WO21049519**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2020 E 20864172 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2025 EP 4029506**

---

(54) Título: **Método para prevenir la precipitación de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina**

(30) Prioridad:

**12.09.2019 JP 2019165969**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.06.2025**

(73) Titular/es:

**STELLA PHARMA CORPORATION (100.00%)  
2-7, Kouraibashi 3-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0043, JP**

(72) Inventor/es:

**IGUCHI,YOSHIYA;  
KATAKUSE,YOSHIMITSU y  
NAKASHIMA,HIDEKI**

(74) Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 3 024 364 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**

Método para prevenir la precipitación de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina

Antecedentes de la invención

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un método para prevenir la precipitación de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método para prevenir la precipitación de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina bajo almacenamiento.

Antecedentes

- 10 Recientemente, se ha llamado la atención sobre la terapia de captura de neutrones de boro (BNCT) como método de tratamiento del cáncer que utiliza un radioisótopo. La terapia de captura de neutrones de boro es un método de tratamiento en el que un compuesto de boro que contiene el isótopo boro-10 ( $^{10}\text{B}$ ) se administra a las células cancerosas y las células cancerosas son irradiadas con un neutrón de baja energía (por ejemplo, neutrones epitermales) y, de este modo, las células cancerosas son destruidas localmente por una reacción nuclear que surge en las células. En este método de tratamiento, dado que es importante hacer que un compuesto de boro que
- 15 contiene boro 10 sea acumulado selectivamente por las células del tejido canceroso a fin de potenciar el efecto terapéutico, es necesario desarrollar compuestos de boro que sean absorbidos de manera selectiva y segura por las células cancerosas.

- 20 Se han sintetizado compuestos que contienen boro en los que se introducen átomos de boro o grupos atómicos de boro en una estructura básica como un agente utilizado en BNCT. Ejemplos de un agente utilizado en la práctica clínica real incluyen p-boronofenilalanina (BPA) y mercaptoundecahidrododecaborato (BSH).

La p-boronofenilalanina tiene una solubilidad muy baja a pH fisiológico.

- 25 Con el fin de mejorar la solubilidad de la p-boronofenilalanina en agua, se ha intentado un método para producir un complejo de fructosa de BPA (por ejemplo, Documento de patente 1) y un método para agregar un monosacárido o un poliol a p-boronofenilalanina en una solución alcalina (tal como en una solución acuosa de hidróxido de sodio) y eliminar una sal inorgánica con una resina de intercambio iónico para su uso (por ejemplo, Documento de patente 2).

Además, se ha propuesto otra técnica para mejorar la solubilidad de la p-boronofenilalanina (Documento de patente 3). El documento de patente 4 divulga una composición líquida que contiene p-boronofenilalanina y sorbitol.

Documento de técnica anterior

Documentos de patente

- 30 Documento de patente 1: US 5.492.900

Documento de patente 2: US 6.169.076

Documento de patente 3: JP-B-5345771

Documento de patente 4: JP2009051766A

Resumen de la invención

- 35 La concentración de boro en la sangre en el momento de administración necesaria para ejercer un efecto como la terapia de captura de neutrones de boro es limitada. Por lo tanto, se desea preparar una formulación que tenga una excelente estabilidad manteniendo constante la concentración de BPA para así exhibir el máximo efecto terapéutico.

- 40 Sin embargo, resultó que cuando la formulación se almacena como una inyección durante un período hasta su administración manteniendo constante la concentración de BPA, a veces surge un problema de estabilidad y se produce precipitación.

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar un método para prevenir la precipitación de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina bajo el almacenamiento en un amplio rango de temperaturas, incluyendo especialmente también el almacenamiento a baja temperatura.

- 45 Los presentes inventores han estudiado intensamente para resolver los problemas anteriores y, como resultado, han encontrado que la p-boronofenilalanina en una solución de inyección se puede estabilizar mediante el método de las reivindicaciones en un amplio rango de temperatura, incorporando un alcohol de azúcar y un antioxidante, y cambiando un tipo de agente de ajuste de pH de acuerdo con un cambio en el valor de pH, y de esta forma se ha completado la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona el siguiente método.

5 [1] Un método para prevenir la precipitación de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la terapia de captura de neutrones de boro que comprende preparar la solución de inyección que comprende p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sorbitol y un agente de ajuste del pH seleccionado entre ácido cítrico o ácido láctico, y cuyo pH se controla para que supere 7.5 y 8.0 o menos.

[2] El método para prevenir la precipitación de acuerdo con [1], en el que una concentración del alcohol de azúcar es de 2.6 a 6.5 % de p/v.

10 [3] El método para prevenir la precipitación de acuerdo con [1] o [2], en el que una relación de contenido del alcohol de azúcar está en un rango de 0.9 a 3.0. en relación molar, con respecto a un contenido de p-boronofenilalanina.

[4] El método para prevenir la precipitación de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3], en el que una cantidad del agente de ajuste de pH seleccionado entre ácido cítrico o ácido láctico se establece en 0 a 8.3 % de p/v de la solución de inyección.

15 [5] El método para prevenir la precipitación de acuerdo con una cualquiera de [1] a [4], en el que la solución de inyección es para una inyección intravenosa.

[Solución de inyección para la terapia de captura de neutrones de boro]

(p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma)

20 La p-boronofenilalanina utilizada en la presente invención no está particularmente limitada, pero tiene una relación de boro 10 de átomos de boro en un compuesto de preferiblemente 75 % o más, más preferiblemente 80 % o más, incluso más preferiblemente 90 % o más, y particularmente preferiblemente 95 % o más.

25 En el boro natural (boro), el boro 10 y el boro 11 son isótopos, y el boro 10 está presente en una relación del 20 % y el boro 11 en una relación del 80 %. Por lo tanto, antes de la producción de la solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina de la presente invención, se concentra el boro que tiene un número másico de 10 (boro 10). Para este fin, se separan el boro 10 y el boro 11 en un compuesto de boro natural y se produce boro 10 altamente concentrado. Como el boro utilizado en la presente invención, el boro 10 se puede concentrar para aumentar la concentración de boro 10. o se puede utilizar un producto disponible comercialmente. Como el producto disponible comercialmente, por ejemplo, se puede utilizar ácido bórico concentrado  $^{10}\text{B}$  (fabricado por Stella Chemifa Corporation) como material de partida.

30 Aquí, como método para medir el boro 10. se puede realizar utilizando Agilent 7500 (fabricado por Agilent), mediante un método ICP-MS cuadrupolo (ICP-QMS) utilizando una parte del espectrómetro de masas cuadrupolo. El ICP-QMS utilizado para la medición se ajusta de acuerdo con JIS K0133.

35 Actualmente, la forma L se utiliza como p-boronofenilalanina, y la L-p-boronofenilalanina también se puede utilizar preferiblemente en la presente invención, pero la presente invención no se limita a eso. Es decir, en la presente invención se puede utilizar p-boronofenilalanina racémica que contiene la forma D o tanto la forma D como la forma L de p-boronofenilalanina.

Aquí, la p-boronofenilalanina se sintetiza, por ejemplo, mediante un método conocido (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: US 5,157,149: JP-A-2000-212185: y JP-B-2979139), y se pueden utilizar.

40 Aquí, la sal no está particularmente limitada, siempre que sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos de la sal de p-boronofenilalanina incluyen sales con un ácido orgánico, sales con un ácido inorgánico, sales con una base orgánica y sales con una base inorgánica.

Ejemplos de las sales con un ácido orgánico incluyen acetatos, trifluoroacetatos, fumaratos, maleatos, lactatos, tartratos, citratos y metanosulfonatos. Ejemplos de las sales con un ácido inorgánico incluyen clorhidratos, sulfatos, nitratos, hidrobromuros y fosfatos.

45 Ejemplos de las sales con una base orgánica incluyen sales con trietanolamina. Ejemplos de las sales con una base inorgánica incluyen sales de amonio, sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio y sales de magnesio.

50 En la solución de inyección utilizada en la presente invención, un contenido de p-boronofenilalanina o una sal de la misma con base en una cantidad total de la solución de inyección se establece de forma apropiada dependiendo de un equilibrio con otros componentes. El contenido total de p-boronofenilalanina y/o una sal de la misma basado en la cantidad total de la solución de inyección no está particularmente limitado, pero preferiblemente es de 2.0 a 5.5 % de p/v, más preferiblemente de 2.5 a 5.0 % de p/v y además preferiblemente de 2.5 a 4.0 % de p/v.

Cuando el contenido de p-boronofenilalanina en la solución de inyección de la presente invención está dentro de los rangos anteriores, la cantidad de la solución de inyección cae dentro de una cantidad líquida apropiada durante la aplicación clínica, la estabilidad de la solución es buena y el efecto durante la administración es excelente.

(Alcohol de azúcar)

- 5 Un alcohol de azúcar utilizado en la presente invención es sorbitol.

Como sorbitol se puede utilizar preferentemente, pero no se limita a ello, el D-sorbitol, cuyo uso en medicamentos está actualmente aprobado y cuya seguridad ha sido confirmada. Es decir, en la presente invención también se puede utilizar la forma L o una mezcla de forma L y forma D.

- 10 Como manitol se puede utilizar adicionalmente, pero sin limitarse a ello, el D-mannitol, cuyo uso en medicamentos está actualmente autorizado y cuya seguridad ha sido confirmada. Es decir, también se puede utilizar forma L o una mezcla de forma L y forma D.

El contenido total del alcohol de azúcar utilizado en la solución de inyección de la presente invención depende de las cantidades de otros aditivos, pero preferiblemente es de 2.0 a 7.0 % de p/v, más preferiblemente de 2.6 a 6.5 % de p/v y aún más preferiblemente de 2.6 a 4.2 % de p/v, basado en la cantidad total de la solución de inyección.

- 15 Una cantidad de alcohol de azúcar está preferiblemente en un rango de 0.9 a 3.0, más preferiblemente de 0.9 a 2.0, y además preferiblemente de 1.1 a 1.5, en relación molar, con respecto a una cantidad de p-boronofenilalanina. Cuando la cantidad de alcohol de azúcar está dentro de estos rangos, se puede suprimir la precipitación de p-boronofenilalanina y se puede ajustar adecuadamente la relación de presión osmótica.

(Antioxidante)

- 20 Se puede utilizar opcionalmente un antioxidante en la solución de inyección utilizada en la presente invención. El antioxidante no está particularmente limitado siempre que se utilice como componente de una inyección en el campo farmacéutico. El antioxidante no está limitado, pero preferiblemente es uno o más seleccionados de un grupo que consiste en ácido sulfuroso, bisulfito, ácido pirosulfuroso, ácido nitroso, ácido ascórbico, L-cisteína, ácido tioglicólico y sales de los mismos.

- 25 Aquí, los ejemplos de sales de ácido sulfuroso, bisulfito, ácido pirosulfuroso, ácido nitroso, ácido ascórbico, L-cisteína o ácido tioglicólico incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; y sales inorgánicas tales como sales de aluminio y sales de amonio. Además, también se puede utilizar, por ejemplo, una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina o N,N'-dibenciletilendiamina. Son particularmente preferidas las sales de sodio, las sales de potasio o las sales de amonio.

Se prefiere particularmente como antioxidante utilizado en la presente invención uno o más seleccionados de un grupo que consiste en sulfito de sodio, sulfito de sodio seco, sulfito de potasio, sulfito de calcio, bisulfito de sodio, bisulfito de potasio, bisulfito de amonio, pirosulfito de sodio y pirosulfito de potasio.

- 35 El contenido total del antioxidante utilizado en la solución de inyección de la presente invención depende de las cantidades mezcladas de otros aditivos, pero preferiblemente es de 0.005 a 2.0 % de p/v, más preferiblemente de 0.005 a 1.5 % de p/v, además preferiblemente de 0.005 a 1.2 % de p/v, incluso más preferiblemente de 0.01 a 0.6 % de p/v y, lo más preferiblemente de 0.01 a 0.03 % de p/v, basado en la cantidad total de la solución de inyección.

(Agua)

- 40 La solución de inyección utilizada en la presente invención contiene además agua. El agua utilizada en la presente invención no está particularmente limitada siempre que se utilice como componente de una inyección en el campo farmacéutico.

Un contenido de agua utilizado en la solución de inyección de la presente invención depende de las cantidades mezcladas de otros aditivos, pero preferiblemente es 80 % de p/v o más y más preferiblemente 85 % de p/v o más, y preferiblemente 95 % de p/v o menos y además preferiblemente 94 % de p/v o menos, sobre la base de la cantidad total de la solución de inyección.

(Relación de presión osmótica)

- 45 Una relación de presión osmótica de la solución de inyección de la presente invención no está particularmente limitada, pero preferiblemente está dentro de un rango de 1.0 a 1.8 en comparación con la solución salina fisiológica. Más preferiblemente, la relación de presión osmótica está en un rango de 1.1 a 1.5. Dentro de estos rangos, es posible reducir el dolor, evitar una aparición de flebitis y acortar el tiempo de administración en caso de una gran cantidad de inyección intravenosa.

La solución de inyección utilizada en la presente invención puede contener apropiadamente diversos iones metálicos que pueden estar contenidos in vivo, con el fin de asegurar la estabilidad in vivo e in vitro. Preferiblemente, está contenido ion sodio, y su concentración no está particularmente limitada, pero es particularmente preferible de 130 mEq/L a 160 mEq/L. Este rango numérico, que está cerca del rango de concentración de iones Na de un fluido corporal, es preferible para que el equilibrio electrolítico entre un fluido intracelular y un fluido extracelular no se altere significativamente.

(Agente de ajuste de pH)

La solución de inyección utilizada en la presente invención se puede añadir adecuadamente con un agente de ajuste de pH que es ácido cítrico o ácido láctico.

Un contenido del agente de ajuste de pH utilizado en la solución de inyección utilizada en la presente invención depende de las cantidades mezcladas de otros aditivos, pero, por ejemplo, como un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, el contenido es preferiblemente de 0.001 a 0.5 % de p/v, más preferiblemente de 0.001 a 0.10 % de p/v y aún más preferiblemente de 0.001 a 0.03 % de p/v, basado en la cantidad total de la solución de inyección.

El contenido del agente de ajuste de pH utilizado en la solución de inyección utilizada en la presente invención depende de las cantidades de mezcla de otros aditivos, pero, por ejemplo, como un ácido orgánico tal como ácido cítrico, el contenido es preferiblemente de 0 a 8.3 % de p/v, más preferiblemente de 0 a 1.7 % de p/v, además preferiblemente de 0 a 0.56 % de p/v, incluso más preferiblemente de 0 a 0.18 % de p/v, y lo más preferiblemente de 0 a 0.08 % de p/v, basado en la cantidad total de la solución de inyección.

El contenido del agente de ajuste de pH utilizado en la solución de inyección utilizada en la presente invención depende de las cantidades de mezcla de otros aditivos, pero, especialmente cuando el pH está en un rango de alrededor de 6.5 a 7.4 (no reivindicado) o 7.5, como un ácido orgánico tal como ácido cítrico, el contenido es preferiblemente de 0 a 8.3 % de p/v, más preferiblemente de 0.01 a 1.7 % de p/v, aún más preferiblemente de 0.02 a 0.56 % de p/v, incluso más preferiblemente de 0.03 a 0.18 % de p/v, y lo más preferiblemente de 0.05 a 0.08 % de p/v, basado en la cantidad total de la solución de inyección.

Como componente alcalino inorgánico tal como hidróxido de sodio, el contenido es preferiblemente de 0 a 2.20 % de p/v, más preferiblemente de 0.01 a 1.50 % de p/v, además preferiblemente de 0.01 a 0.86 % de p/v, e incluso más preferiblemente de 0.01 a 0.65 % de p/v.

(pH)

El pH de la solución de inyección utilizada en la presente invención es superior a 7.5 a 8.0. y particularmente desde el punto de vista de prevenir la precipitación durante el almacenamiento en una región desde temperatura ambiente a bajas temperaturas, preferiblemente en un rango de pH superior a 7.5 y 7.8 o menos. Se puede utilizar un agente de ajuste de pH adecuado, un tampón y similares utilizados en la técnica para ajustar el pH según sea necesario. Se reivindican el ácido cítrico y el ácido láctico como agentes de ajuste del pH.

[Otros componentes]

La solución de inyección utilizada en la presente invención puede agregarse con un tampón tal como una solución tampón de fosfato, una solución tampón de ácido tris-clorhídrico, una solución tampón de acetato, una solución tampón de carbonato o una solución tampón de citrato según sea necesario. Estos tampones pueden ser útiles para estabilizar una preparación y reducir la irritación. Las reivindicaciones exigen la presencia de ácido cítrico o ácido láctico como agentes de ajuste del pH.

Además, la solución de inyección de la presente invención puede contener otros componentes usualmente utilizados en el campo técnico de la presente invención según sea necesario, a menos que sean contrarios al objeto de la presente invención. Ejemplos de dicho componente incluyen aditivos usualmente usados en un líquido, particularmente una composición acuosa, por ejemplo, conservantes tales como cloruro de benzalconio, sorbato de potasio y clorhidrato de clorhexidina, estabilizadores tales como ácido edético Na, agentes espesantes tales como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa, agentes isotonizantes tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, sacarosa y glucosa, tensioactivos tales como polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado aceite de ricino hidrogenado, agentes isotónicos tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio y glicerina, y agentes de ajuste del pH tales como hidróxido de sodio.

Cuando la solución de inyección de la presente invención se utiliza como medicamento, puede ser en forma de inyección para inyección intravenosa utilizando una solución. En particular, puede ser una solución de infusión por goteo intravenoso.

La solución de inyección se produce disolviendo, suspendiendo o emulsionando una cierta cantidad de un ingrediente activo en un disolvente acuoso (por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica,

solución de Ringer, etc.), o un disolvente a base de aceite (por ejemplo, aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón o aceite de maíz, propilenglicol, etc.) o similar, junto con un dispersante (por ejemplo, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenoado 60, polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc.), un conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc.), un agente isotonizante (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, glucosa, etc.) o similar. Pueden utilizarse, según se deseé, aditivos tales como un agente solubilizante (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio, etc.), un estabilizador (por ejemplo, albúmina sérica humana, etc.) y un agente calmante (por ejemplo, alcohol bencílico, etc.). Además, se pueden añadir un antioxidante, un colorante o similar y otros aditivos según sea necesario.

10 Además, también se puede utilizar un "transportador farmacéuticamente aceptable". Ejemplos de tales sustancias incluyen disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonizantes, tensioactivos, agentes calmantes y similares en preparaciones líquidas. Además, se pueden utilizar aditivos de preparación tales como conservantes (antisépticos) y colorantes de acuerdo con un método convencional.

Ejemplos preferibles del "disolvente" incluyen alcoholes, propilenglicol, macrogol y similares.

15 Ejemplos del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Ejemplos preferibles del "agente de suspensión" incluyen polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y similares.

20 Ejemplos preferibles del "agente isotonizante" incluyen glucosa, cloruro de sodio, glicerina y similares.

Ejemplos del "tensioactivo" incluyen lauril sulfato de sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo y similares.

Ejemplos preferibles del "agente calmante" incluyen alcohol bencílico y similares.

25 Ejemplos preferibles del "conservante" incluyen ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

[Método para producir una solución de inyección] (no reivindicado)

Un método para producir la solución de inyección incluye mezclar un agente de ajuste de pH tal como hidróxido de sodio, agua y p-boronofenilalanina, y luego agregar un alcohol de azúcar. Aquí, en la preparación, el orden de colocación de los ingredientes puede ser importante para una producción eficiente. De manera particularmente preferible, primero se prepara una solución mixta de agua y un agente de ajuste de pH de un componente alcalino tal como hidróxido de sodio, y luego se agrega p-boronofenilalanina y se agita. Después de esto, se agrega y se disuelve un alcohol de azúcar, se agrega un agente de ajuste de pH para un componente ácido y se ajusta el volumen con agua para preparar una solución de inyección. Siguiendo tal protocolo, cada componente se puede disolver eficazmente en poco tiempo y se puede preparar de forma eficiente una excelente solución de inyección.

35 Los tipos y cantidades de agua, p-boronofenilalanina, alcohol de azúcar y agente de ajuste del pH son de acuerdo con las cantidades descritas en la solución de inyección para la terapia de captura de neutrones de boro.

[Método para prevenir la precipitación de la solución de inyección]

Uno de los métodos para prevenir la precipitación de la solución de inyección de la presente invención es un método para prevenir la precipitación de una solución de inyección para terapia de captura de neutrones de boro, en el que la solución de inyección contiene p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el alcohol de azúcar y un agente de ajuste de pH, y el método incluye controlar el pH de la solución de inyección para que supere 7.5 y 8.0 o menos. Aquí, los tipos y cantidades de agua, pboronofenilalanina, alcohol de azúcar y agente de ajuste de pH son de acuerdo con las cantidades descritas en la solución de inyección para BNCT.

45 Otro aspecto de la presente invención es un método para prevenir la precipitación de una solución de inyección para terapia de captura de neutrones de boro, en el cual la solución de inyección contiene p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el alcohol de azúcar y un agente de ajuste de pH, el agente de ajuste de pH contiene ácido cítrico o ácido láctico, y el método incluye controlar el pH de la solución de inyección a 7.5 a 8.0.

50 Los tipos y cantidades de agua, p-boronofenilalanina, alcohol de azúcar y agente de ajuste de pH en este momento son de acuerdo con las cantidades descritas en la solución de inyección para la terapia de captura de neutrones de boro.

Aquí, el término "prevenir la precipitación" se refiere a prevenir la precipitación cuando se almacena a distintas temperaturas. Es decir, en particular, incluye evitar la precipitación cuando se almacena a temperatura ambiente hasta temperatura baja adecuada para el almacenamiento, por ejemplo, 30 °C o menos, y preferiblemente 25 °C o

menos. Por ejemplo, sin limitación, es posible prevenir la precipitación cuando se almacena a alrededor de 5 °C. Aquí, el término "prevenir la precipitación" incluye, por ejemplo, la supresión completa de la turbidez visual, la reducción del grado de turbidez, la prolongación del tiempo hasta la aparición de la turbidez visual, y similares. Además, el término "bajo almacenamiento" como se utiliza en este documento significa almacenar al menos 6 horas o más, preferiblemente 24 horas o más, y más preferiblemente 2 días o más. En algunos casos, puede ser un almacenamiento a largo plazo, tal como una semana o un mes.

5 [Terapia de captura de neutrones] (no reivindicada)

(Administración)

10 Como uso de la solución de inyección divulgada, es preferible su utilización como infusión intravenosa por goteo, y es particularmente preferible utilizar una infusión intravenosa por goteo para una terapia de captura de neutrones de boro. La terapia de captura de neutrones es un método de tratamiento mediante un haz de partículas potentes (rayo alfa, partícula  $^{7}\text{Li}$ ) generado por una reacción nuclear entre el boro 10 absorbido por las células tumorales y los neutrones, y la solución de inyección se puede utilizar en este método con particular ventaja.

15 Antes de la irradiación, la solución de inyección puede administrarse previamente a un sujeto o un animal, ajustarse de forma que recolecte el boro 10 en el tumor y luego irradiarse con rayos de neutrones epitermales. Alternativamente, antes de la irradiación, la solución de inyección también puede administrarse previamente a un sujeto o un animal, ajustarse de modo que recolecte boro 10 en el tumor y luego irradiarse con rayos de neutrones epítérmicos mientras se continúa adicionalmente la administración. La dosis de la solución de inyección no está particularmente limitada, pero se puede controlar para lograr una concentración de boro intracelular preferible. Esta

20 dosis se establece de acuerdo con un tipo o progresión del tumor que se va a aplicar, la edad o el peso del sujeto y similares, pero cuando la solución de inyección se utiliza para administración intravenosa, se administra mediante infusión intravenosa por goteo a una tasa de 200 a 500 ml por hora durante 1.5 a 4.0 horas, y preferiblemente durante 2.0 a 3.6 horas. Es particularmente preferible que el momento de inicio de la administración sea continuo desde antes del inicio de la irradiación de neutrones hasta durante la irradiación.

25 Por ejemplo, sin limitación, también es eficaz que, para pacientes con tumores cerebrales o pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la solución de inyección se ajuste de modo que una concentración de BPA sea preferiblemente de 150 a 250 mg/kg/hora, y más preferiblemente de 200 mg/kg/hora, y se administre preferiblemente durante 1.5 a 3 horas, y más preferiblemente 2 horas, luego se administre de manera desacelerada de modo que la concentración de BPA sea preferiblemente de 80 a 120 mg/kg/hora, y más preferiblemente de 100 mg/kg/hora, e irradie con rayos de neutrones epitermales mientras se realiza la administración desacelerada durante un máximo de 0.5 a 1.5 horas, y preferiblemente durante un máximo de 1 hora.

30 Por ello, la solución de inyección utilizada se prefiere especialmente para la terapia de captura de neutrones. No hay límite en la enfermedad objetivo, pero es preferible el cáncer sólido, y puede ser particularmente preferible el cáncer que se origina en células epiteliales (tumor epitelial). Típicamente, la enfermedad objetivo puede ser cáncer de piel, incluido melanoma o similares, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de útero, cáncer de ovario o cáncer de cabeza y cuello (cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer de lengua, etc.). Alternativamente, incluso se puede apuntar a un sarcoma que se origina a partir de células no epiteliales. Típicamente, un sarcoma objetivo puede ser un osteosarcoma, un condrosarcoma, un rhabdomiosarcoma, un leiomirosarcoma, un fibrosarcoma, un liposarcoma y un angiosarcoma. Además de estos, los tumores cerebrales tales como el glioma, el linfoma maligno primario del sistema nervioso central, el meningioma, el adenoma pituitario, el schwannoma y el craneofaringioma pueden ser enfermedades objetivo para el tratamiento. Es posible dirigir el tratamiento no solo al cáncer inicial y único, sino también al cáncer que se ha propagado a órganos individuales, el cáncer metastásico y el cáncer intratable.

45 La presente invención proporciona la siguiente de cada realización de un método para evitar la precipitación de una solución de inyección.

[1] Un método para prevenir la precipitación de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la terapia de captura de neutrones de boro que comprende, preparar la solución de inyección que comprende p-borofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sorbitol, y un agente de ajuste de pH seleccionado entre ácido cítrico y ácido láctico, y cuyo pH se controla para que supere 7.5 y 8.0 o menos.

[2] El método para prevenir la precipitación de acuerdo con una cualquiera de [1] en el que la concentración de sorbitol es de 2.6 a 6.5 % de p/v.

[3] El método para prevenir la precipitación de acuerdo con una cualquiera de [1] a [2] en el que una relación de contenido de sorbitol está en un rango de 0.9 a 3.0, en relación molar, con respecto a un contenido de p-boronofenilalanina.

[4] El método para prevenir la precipitación de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3], en el que la solución de inyección es para una inyección intravenosa.

### Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a Ejemplos, pero éstos no limitan el alcance de la presente invención.

#### (Ejemplo de producción)

Antes de la producción de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina (BPA; aquí se utilizó la forma L) de la presente invención, ácido bórico concentrado  $^{10}\text{B}$ , en el que se utilizó el contenido de  $^{10}\text{B}$  es 96 % (fabricado por Stella Chemifa Corporation) obtenido mediante concentración de boro con un número mísico de 10 (boro 10).

Utilizando el boro 10 altamente concentrado así obtenido, se produjo p-boronofenilalanina (BPA) mediante un método convencional.

#### [Ejemplos de referencia, ejemplos]

(Preparación de solución acuosa de sorbitol BPA; no de acuerdo con las reivindicaciones)

Se preparó una solución acuosa que contenía entre 2.5 % de p/v y 5.0 % de p/v de BPA y D-sorbitol, bisulfito de sodio o piro sulfito de sodio de la siguiente manera. Es decir, primero se suspendieron de 5 g a 10 g de BPA en una solución preparada disolviendo de 1.05 a 2.08 g de hidróxido de sodio en 175 ml de agua. Se añadieron de 5.25 a 13.0 g de D-sorbitol a la misma y se agitó la mezcla para disolver el D-sorbitol. Se añadieron 0.02 g de bisulfito de sodio o piro sulfito de sodio a la mezcla y se disolvió, y se añadió 1.22 ml (a pH 7.6) o una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 1 mol/l para ajustar el pH, y se añadió agua para completar una cantidad total de 200 ml. Luego, la solución resultante se filtró con un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$ .

(Preparación de solución acuosa de manitol BPA; no de acuerdo con las reivindicaciones)

Las soluciones acuosas se prepararon de la misma manera que la solución acuosa de sorbitol BPA, utilizando manitol en lugar de sorbitol.

(Preparación de solución acuosa de alcohol de azúcar BPA)

Las soluciones acuosas se prepararon de la misma manera que la solución acuosa de sorbitol BPA, permitiendo que coexistiera manitol además del sorbitol.

#### <Prueba de estabilidad 1>

La evaluación de la estabilidad se llevó a cabo principalmente utilizando los siguientes modelos y condiciones como condiciones estándar para la prueba de estabilidad severa de medicamentos con base en las pautas de la ICH.

En primer lugar, como prueba de estabilidad 1, se realizó una prueba de almacenamiento a 40 °C. En esta prueba de almacenamiento, las soluciones acuosas se colocaron en el dispositivo de almacenamiento: LH21-13M (fabricado por NAGANO SCIENCE co., LTD.), a 40 °C ± 2 °C, 75 ± 5 % de RH, en un lugar oscuro, durante 2 semanas y 4 semanas, se tomó una muestra de cada solución y se midieron la concentración de BPA, concentración de Tyr, concentración de Phe y concentración de Ac-BPA (cromatógrafo líquido de alto rendimiento serie Nexera X2, fabricado por Shimadzu Corporation) y se compararon con las del inicio de la prueba.

Aquí, las condiciones de medición por HPLC son como sigue.

Columna utilizada: Mightysil RP-18GP (5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm) fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.

Fase móvil: 0.05 mol/L de solución de reactivo de dihidrógeno fosfato de sodio (pH 2.5)/metanol (95:5)

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

Caudal: aproximadamente 0.8 ml/min

Volumen de inyección: 10  $\mu\text{l}$

Longitud de onda de detección: 223 nm

En las Tablas 1 y 2 se muestran ejemplos representativos de los resultados de la evaluación de estabilidad 1. Las cantidades residuales de BPA en las tablas indican las cantidades residuales de BPA después de 4 semanas desde el almacenamiento cuando la cantidad de BPA utilizada para la producción en la prueba de estabilidad 1 fue del 100%. Aunque no se muestra en las tablas, se evaluó una cantidad de tirosina inicial como un índice que muestra un estado de descomposición inicial de BPA debido a la coexistencia de componentes diferentes del BPA en la composición.

[Tabla 1]

	Concentración de BPA	Aditivo 1	Aditivo 2	Relación de presión osmótica medida	pH medido	Cantidad residual de BPA después de 4 semanas
Ejemplo de referencia 1	2.5%	Sorbitol 2.625%	Piro sulfito de sodio 0.01%	1.0	7.4	99% o más
Ejemplo 1				1.0	7.6	
Ejemplo 2				1.0	7.8	
Ejemplo de referencia 2	3.5%	Sorbitol 3.675%	Sorbitol	1.5	7.4	99% o más
Ejemplo 3				1.4	7.6	
Ejemplo 4				1.4	7.8	
Ejemplo de referencia 3	4.0%	Sorbitol 4,2%	Bisulfito de sodio 0.01%	1.7	7.4	99% o más
Ejemplo 5				1.6	7.6	
Ejemplo 6				1.6	7.8	
Ejemplo de referencia 4	3.0%	Sorbitol 3,15%	Bisulfito de sodio 0.01%	1.2	7.4	99% o más
Ejemplo 7				1.2	7.6	
Ejemplo 8				1.2	7.8	
Ejemplo de referencia 5	3.0%	Sorbitol 4.7%	Sorbitol	1.6	7.4	99% o más
Ejemplo 9				1.5	7.6	
Ejemplo 10				1.5	7.8	
Ejemplo de referencia 6	3.0%	Sorbitol 5.75%	Sorbitol	1.8	7.4	99% o más
Ejemplo 11				1.7	7.6	
Ejemplo 12				1.8	7.8	

(% de BPA y aditivos medios % de p/v)

Como se muestra en la Tabla 1, las composiciones de todos los Ejemplos mostraron una buena estabilidad. Además, cuando la concentración de BPA se estableció entre 2.5 a 4.0 % de p/v y se utilizó bisulfito de sodio como antioxidante, las composiciones mostraron de manera similar una buena estabilidad. Adicionalmente, en los casos en que la concentración de BPA se estableció en 2.5 % de p/v y la concentración de sorbitol se incrementó a 5.35 % de p/v o 6.5 % de p/v, incluso cuando el tipo y la concentración del antioxidante se verificaron en las mismas condiciones, se obtuvieron de manera similar composiciones que mostraban una buena estabilidad.

[Tabla 2]

Ejemplos	Concentración de BPA	Aditivo 1	Aditivo 2	Relación de presión osmótica medida	pH medido	Cantidad residual de BPA después de 4 semanas
Ejemplo de referencia 13	2.5%	Manitol 2.625%	Bisulfito de sodio 0.01%	1.0	7.8	99% o más
Ejemplo de referencia 7	2.5%	Manitol 5.35%	Bisulfito de sodio 0.01%	1.6	7.4	
Ejemplo de referencia 14	2.5%	Manitol 5.35%	Bisulfito de sodio 0.01%	1.6	7.6	
Ejemplo de referencia 15	2.5%	Manitol 5.35%	Bisulfito de sodio 0.01%	1.6	7.8	

(% de BPA y aditivos medios % de p/v)

5 También en la prueba de almacenamiento de las composiciones de la Tabla 2 se encontró que el BPA se retenía en las soluciones acuosas de los Ejemplos en un 99 % o más incluso después de 4 semanas o más. En la observación de la propiedad de retención, no se observaron cambios en los componentes ni siquiera en el cambio de color y apariencia.

Al determinar exhaustivamente los resultados de la solubilidad y la prueba de almacenamiento, se encontró que las soluciones de inyección que contienen sorbitol o manitol de los Ejemplos tienen una excelente estabilidad a un pH de 7.4 a 7.8 y un almacenamiento a 40 °C, y también una excelente homogeneidad de la solución.

#### 10 [Ejemplos, Ejemplos comparativos]

(Preparación de solución acuosa de sorbitol BPA)

15 Se preparó una solución acuosa que contenía 3 % de p/v de BPA, D-sorbitol y bisulfito de sodio de la siguiente manera. Es decir, primero se añadieron 0.62 g de hidróxido de sodio a 87 ml de agua y se agitó la mezcla. Se suspendieron en la misma 3 g de L-BPA. Se añadieron a la misma 3.15 g de D-sorbitol y se agitó la mezcla para disolver el D-sorbitol. Se añadieron a la misma 0.02 g de bisulfito de sodio y se añadió una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 1 mol/l (no reivindicado) o ácido cítrico 1 mol/l a temperatura ambiente para ajustar el pH y se añadió agua para completar una cantidad total de 100 ml.

<Prueba de estabilidad 2>

20 La solución acuosa de sorbitol BPA así preparada se sometió a la prueba de estabilidad 2. En esta prueba, la solución acuosa de sorbitol y BPA se sometió a una prueba de almacenamiento a 5 °C. En esta prueba de almacenamiento, la muestra se dejó reposar a 5 °C ± 3 °C/ambiente/lugar oscuro, y se midió la presencia o ausencia de turbidez y el tiempo transcurrido hasta su aparición. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tábla 3]

	HCl	Ácido cítrico	pH	Tiempo de agitación después del ajuste del pH	Condición
Ejemplo comparativo 1	3.5 ml (mmol)	0 ml (mmol)	6.8	40 min	Transparencia confirmada después de la agitación
Ejemplo comparativo 2	2.5 ml (mmol)	0 ml (mmol)	7.0	180 min	La claridad se confirmó después de agitar - la turbidez se confirmó después del almacenamiento a 5° durante 7 días.
Ejemplo comparativo 3	3.5 ml (mmol)	0 ml (mmol)	6.5	10 min	Tiempo de agitación después del ajuste del pH
Ejemplo 16	0 ml (mmol)	0.8 ml (mmol)	7.1		Transparencia confirmada después del almacenamiento a 5°C durante 7 días.
Ejemplo 17	0 ml (mmol)	0.8 ml (mmol)	7.2		Transparencia confirmada después del almacenamiento a 5°C durante 7 días.
Ejemplo 18	0 ml (mmol)	0.8 ml (mmol)	7.4		Transparencia confirmada después del almacenamiento a 5°C durante 7 días.

Ejemplo comparativo 1: HCl 0.12 % de p/v

Ejemplo comparativo 2: HCl 0.09 % de p/v

Ejemplo comparativo 3: HCl 0.13 % de p/v

Ejemplos 16, 17 y 18: Ácido cítrico 0.15 % de p/v

Como resultado, se encontró que en la región de pH bajo, el ajuste solo con ácido clorhídrico puede causar turbidez durante el almacenamiento a baja temperatura. Por otra parte, la turbidez durante el almacenamiento a baja temperatura podría eliminarse añadiendo ácido cítrico.

- 5 A continuación, se preparó una solución acuosa que contenía 3 % de p/v de BPA, D-sorbitol y bisulfito de sodio de la siguiente manera. Es decir, primero se añadieron 0.32 g de hidróxido de sodio a 43 ml de agua y se agitó la mezcla. Se suspendieron en la misma 1,50 g de L-BPA. Se añadieron a la misma 1.575 g de D-sorbitol y se agitó la mezcla hasta disolver el D-sorbitol. Se añadieron a la misma 0.01 g de bisulfito de sodio y se añadió una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 1 mol/l (no reivindicado) o ácido cítrico 1 mol/l a temperatura ambiente para ajustar el pH y se añadió agua para completar una cantidad total de 50 ml.

10

[Tabla 4]

	Ejemplo de prueba 1	Ejemplo de prueba 2	Ejemplo de prueba 3
pH	6.8	7.2	7.6
Ácido clorhídrico	19 horas	66 horas	Sin turbidez hasta 90 horas

- 15 Como resultado, al utilizar ácido clorhídrico, podría producirse turbidez al almacenarse a 5 °C. Aquí, se encontró que al añadir ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico a un pH de 6.8, la generación de turbidez se retrasó, aunque se observó turbidez debido al almacenamiento. Como se describió anteriormente, se encontró que es posible suprimir la turbidez, tal como prevenir o retrasar por completo el momento de aparición de la turbidez, agregando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para prevenir la precipitación de una solución de inyección que contiene p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la terapia de captura de neutrones de boro que comprende,  
5 preparar la solución de inyección que comprende p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sorbitol y un agente de ajuste del pH seleccionado entre ácido cítrico o ácido láctico, y cuyo pH se controla para que supere 7.5 y 8.0 o menos.
2. El método para prevenir la precipitación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una concentración del sorbitol es de 2.6 a 6.5 % de p/v.
- 10 3. El método para prevenir la precipitación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que una relación de contenido de sorbitol está en un rango de 0.9 a 3.0, en relación molar, con respecto al contenido de p-boronofenilalanina.
4. El método para prevenir la precipitación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que una cantidad del agente de ajuste del pH seleccionado entre ácido cítrico o ácido láctico se establece entre 0 a 8.3 % de p/v de la solución de inyección.
- 15 5. El método para prevenir la precipitación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la solución de inyección es para una inyección intravenosa.