

CONCEDIDA
26 MAYO 1976
Nº 431.758

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

KOHJIN CO., LTD.

entidad japonesa, domiciliada en 1-1,
Shimbashi 1-Chome, Minato-Ku, Tokyo, Japón,
relativa a:

"METODO PARA PRODUCIR UNA PREPARACION DE
SAL DE CICLOCITIDINA SECADA POR CONGELA-
CION"

=====

Inventores: Yasuo Araki, Kenji Hikawa, Emiko Ono,
Yoshikatsu Koide, Yoshitaka Ikezuki y
Tokuro Nakamura.

BAD ORIGINAL

Int. Cl. C07D/A61K

EMPLEO DESCRITIVO

AMENDACIONES DE LA INVENCION

1. CAMPO DE LA INVENCION

5. La presente invención se refiere a un método para la producción de una preparación farmacéutica o medicinal, basada por congelación, de una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable de 2,2'-anhidro-1-beta-D-arabinofuranosilcitosina (denominada a continuación, por brevedad, "sal de ciclo-

10. la invención se refiere a un método para la producción de una preparación farmacéutica de la sal de ciclocitidina basada por congelación, que tiene mejor solubilidad. - - - - -

2. DESCRIPCION DE LA TECNICA PERTINENTE

15. Debido a que se ha hallado recientemente que una sal de ciclocitidina tiene actividad con respecto a la leucemia del ratón (véase, por ejemplo, A. Hoshi et al, Cann (Cancer), 62, 149(1971)) y a que una sal de ciclocitidina tiene baja toxicidad respecto a los animales en comparación con la 1-beta-D-arabinofuranosilcitosina que se ha utilizado también

20. para el mismo fin (véase, por ejemplo, H. Hirayama et al, Pharmacometrics, 6, 1259 (1972)), se espera que una sal de

cicloocitidina sea útil como agente terapéutico en el tratamiento de la leucemia. Además, se ha señalado que una sal de cicloocitidina presenta una excelente actividad antileucémica en el hombre (véase, por ejemplo, Y. Sakai et al Jap. J. Clin. Oncol. 1972, 6(2) y 57 - 65). - - - - -

5.

Sin embargo, una sal de cicloocitidina tiene la desventaja de que es en general insuficientemente estable como disolución acuosa y, en particular, cuando una sal de cicloocitidina se halla en una disolución acuosa alcohólica, el enlace 2-2' de la sal de cicloocitidina se divide fácilmente para formar 1-beta-D-ribofuranosiloctosina. Por ello, en la producción de una preparación farmacéutica de una sal de cicloocitidina, que es inevitable como disolución acuosa, se emplea usualmente una forma de polvo, incluyendo una forma seca por congelación (o "liofilización"). En particular, cuando se requieren preparaciones estériles, tales como inyecciones, es ventajosa la producción industrial de la preparación como producto seco por congelación. - - - - -

10.

15.

Se ha confirmado ahora que, si una sal de cicloocitidina se seca por congelación de la manera ordinaria para producir una preparación farmacéutica a utilizar en preparaciones tales como inyecciones y se examinan las propiedades del producto, cuando tal producto seco por congelación se disuelve en agua permanecen partículas indisolubles que tienen una baja velocidad de disolución y por ello la disolución resulta ligeramente turbida. - - - - -

20.

25.

Como resultado de las continuas investigaciones para eliminar la desventaja anterior en el producto secado por congelación se ha hallado que cuando se disuelve en agua, por ejemplo al nivel de 10% en peso, una preparación seca que tiene un contenido de agua inferior a unos 2 a 3% en peso, la disolución preparada resulta turbida, como se ha descrito anteriormente. Por otra parte, se ha hallado también que cuando una preparación seca que tiene un contenido de agua superior a unos 3% en peso se disuelve en agua, la disolución preparada no es turbida. Sin embargo, una preparación seca que tenga tan alto contenido de agua no es deseable desde el punto de vista de la estabilidad. Por otra parte, se ha confirmado también que cuando el secado por congelación se realiza a una temperatura relativamente baja por reducción del suministro de calor, por ejemplo cuando el secado se realiza a una temperatura de las placas de soporte de unos 6°C, la disolución del producto obtenido no es turbida aunque el contenido de agua del producto final sea inferior a unos 1% en peso. Sin embargo, se requiere un período de tiempo muy largo para secar por congelación a tan baja temperatura y por ello este proceso no es práctico. - - - - -

Como resultado de las distintas investigaciones para superar las dificultades mencionadas anteriormente, se ha descubierto que puede obtenerse una preparación de una sal de ciclooctidina secada por congelación y que tenga mejor solubilidad utilizando el método de la presente invención. - - -

EL USO DE LA INVENCION

5. Un objetivo de esta invención es, por ello, proporcionar una preparación de una sal de cicloclitidina secada por congelación que tenga mayor solubilidad y que sea adecuada para la administración parenteral. - - - - -

10. Otro objetivo de esta invención es proporcionar un método para la producción de una preparación farmacéutica de una sal de cicloclitidina secada por congelación que sea adecuada para la administración parenteral, en particular para la inyección subcutánea, la inyección intramuscular y la inyección intravenosa. - - - - -

15. Según ello, la invención proporciona un método para producir una preparación de sal de cicloclitidina secada por congelación que comprende preparar una disolución acuosa que contiene una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, de cicloclitidina y por lo menos un miembro elegido del grupo formado por (1) un azúcar, (2) polivinilpirrolidón, (3) carboximetilcelulosa sódica y (4) un agente tensioactivo no iónico, siendo la cantidad de dichos componentes (1), (2) y (3) de unos 0,1% en peso a unos 6% en peso respecto al peso de la sal de cicloclitidina y siendo la cantidad de componente (4) de unos 0,01% en peso a unos 0,05% en peso respecto al peso de dicha sal de cicloclitidina, y secar por congelación dicha disolución acuosa. - - - - -

20.

DESCRIPCIÓN DEL ESTADO DE LA INVENCION

La expresión "una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, de ciclocitidina" utilizada en la presente se refiere a una de las sales de ciclocitidina de adición de ácido inorgánico u orgánico, tal como el hidrocloruro (o cloruro), sulfato, formato, acetato, citrato, oxalato y similares, concebido como no tóxicos para los seres vivos y que son aceptables para las preparaciones farmacéuticas. Una sal particularmente preferida es el hidrocloruro (o cloruro) de ciclocitidina. - - - - -

5.
10.

La expresión "solubilidad mejorada", tal como se utiliza aquí, significa que substancialmente no queda materia sólida indisoluble en la disolución cuando se disuelve 1 gramo de una preparación farmacéutica de sal de ciclocitidina seca por congelación en 10 ml de agua. La expresión "medio acuoso", tal como se utiliza aquí, incluye agua y otros medios utilizados para la administración parenteral tales como, por ejemplo, una disolución fisiológica salina, una disolución acuosa de glucosa y una disolución de Ringer. El agua se utilizará a continuación a título de ejemplo. - - - - -

15.
20.

La preparación farmacéutica, seca por congelación, de sal de ciclocitidina y según esta invención se produce por disolución uniforme en agua de una mezcla de sal de ciclocitidina de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un miembro elegido del grupo formado por (1) un su-

25.

5. cárido, (2) polivinilpirrolidona, (3) carboximetilcelulosa sódica, cada uno en una cantidad de unos 0,1% en peso a unos 6% en peso, basado en el peso de la sal de ciclooctidina, y (4) un agente tensioactivo no iónico en una cantidad de unos 0,01% en peso a unos 0,05% en peso, basado en el peso de la sal de ciclooctidina y vertiendo después una cantidad apropiada de la disolución de la sal de ciclooctidina en un recipiente para la inyección, tal como una ampolla, un frasco, etc., secando por congelación la disolución de sal de ciclooctidina. - - - - -
- 10.

Los sacáridos adecuados que pueden utilizarse en esta invención incluyen monosacáridos, disacáridos, polisacáridos solubles en agua tales como pentosas y hexosas, así como los alcoholes de azúcar de estos sacáridos. Son ejemplos de sacáridos preferidos los monosacáridos tales como levulosa, sorbitol, xilitol, eritrol, dextrosa, etc.; disacáridos tales como lactosa, etc.; y un dextrano que tenga un peso molecular medio de unos 20.000 a unos 250.000. El sacárido más preferido que puede utilizarse en esta invención es el sorbitol. - -

15.

Los ejemplos específicos de agentes tensioactivos no iónicos que pueden utilizarse en esta invención son (1) derivados polioxi-etileno éster de ácido graso sorbitán tales como derivados (20) de polioxi-etileno monoéster sorbitán, por ejemplo Polycorbate 80 (U.S.P.) y Tween 80 (marca, producida por I.C.I. of America, Company Limited) y derivados (20) de polioxi-etileno monoéster sorbitán, por ejemplo NEKROL EL-10 (marca, producida por NIPPO CHEMICALS Co., Japón),

20.

25.

(2) derivados de aceite de castor endurecidos con polioxietileno, tales como NIKKOL HCC-40, 50 y 60 (marca, producción por NIPPON CHEMICAL Co., Japón, siendo el número de moles de óxido de etileno reaccionados con 1 mol de aceite de castor de 40, 50 y 60, respectivamente) y (3) copolímeros en bloque de óxido de propileno y óxido de etileno, por ejemplo Pluronic 144, 162, 164 y 168 (marca, producción por Wyandotte, U.S.A.). Estos agentes tensioactivos se hallan comercialmente en el mercado y son bien conocidos en la técnica. - - - - -

10. Como se ha descrito anteriormente, el sacárido, la polivinilpirrolidona, la carboximetilcelulosa sódica y el agente tensioactivo no iónico pueden utilizarse individualmente o como mezcla de dos o más de los componentes. Un ejemplo que se halla en el mercado de una polivinilpirrolidona adecuada

15. es Plason (marca, producción por General Dyestuff) y un ejemplo adecuado de carboximetilcelulosa que puede utilizarse es el tipo UM XVIII. Los ejemplos típicos de las mezclas de los componentes son combinaciones tales como polivinilpirrolidona y dextrosa y sorbitol y un agente tensioactivo no

20. iónico. La proporción de estos aditivos es de unos 0,1 a unos 6% en peso basado en el peso de la sal de cicloctidina, con independencia de si se utilizan individualmente o en combinación, aunque la cantidad preferida del componente o componentes utilizados dependerá en cierto grado del género de los

25. aditivos empleados. Por ejemplo, la cantidad preferible es de 2 a 5% en peso en el caso del sacárido, 0,1 a 5% y preferentemente 0,3 a 5% en peso en el caso de la polivinilpirrolidona, 0,1 a 2% en peso en el caso de la carboximetilcelulosa

5. sódica y 0,01% a 0,05% en peso en el caso del agente tensioactivo no iónico. Además, cuando se utiliza una combinación de, por ejemplo, polivinilpirrolidona y dextrana, preferentemente la cantidad de polivinilpirrolidona es de 0,3 a 4% en peso y la cantidad de dextrana es de 1 a 4% en peso. - - - - -

10. Según el método de la presente invención, se disuelve primero en agua una muestra de sal de ciclooctidina y por lo menos uno de los aditivos anteriormente mencionados. La cantidad de agua utilizada es normalmente de unas 8 veces a unas 20 veces la cantidad de la sal de ciclooctidina y, preferentemente, es de unas 10 ml por gramo de la sal de ciclooctidina. Desde luego, puede emplearse según la invención una cantidad de agua de fuera de esta gama pero el uso de una cantidad de agua mayor de unas 20 veces la cantidad de la sal de ciclooctidina es indeseable económicamente en la subsiguiente etapa de secado por congelación y el uso de una cantidad de agua menor de unas 8 veces la cantidad de la sal de ciclooctidina dificulta a veces la disolución deseable de la sal de ciclooctidina y del aditivo, debido a la solubilidad de los componentes empleados. Los componentes pueden disolverse preferentemente en agua a temperatura ambiente (unas 20 - 30°C) y es innecesaria la refrigeración. Sin embargo, dado que la sal de ciclooctidina tiende a descomponerse a temperaturas más altas de unas 60°C, la disolución de los componentes debe conducirse a temperaturas inferiores de unas 60°C y no son adecuadas temperaturas por debajo del punto de congelación del agua. La sal de ciclooctidina y el aditivo pueden disol-

15.

20.

25.

veros en agua en cualquier orden, esto es la sal de cicloocti-
tidina y el aditivo pueden disolverse en agua por separado o
simultáneamente. - - - - -

5. El agua utilizada según esta invención es usualmente
agua destilada adecuada para la inyección. La disolución pro-
parada se filtra usualmente utilizando un filtro bacterial,
por ejemplo un filtro Millipore (0,22 micras), Millipore
Corp., Mehby Road, U.S.A. o un filtro Seitz, Seitz Werke
10. GmbH, Alemania Occidental. Entonces se llena un frasco o una
ampolla esterilizados ordinarios con el filtrado así obteni-
do. Es preferible que cada frasco o ampolla se llene con una
sola dosis de la sal de ciclooctidina y por lo tanto la can-
tidad de la sal de ciclooctidina por frasco oscilará entre
unos 100 mg y unos 500 mg. - - - - -

15. La disolución de los componentes en el frasco o ampolla
se seca entonces utilizando secado convencional por con-
gelación. Esto es, las ampollas o frascos que contienen la
disolución de los componentes se colocan directamente encima
o dentro de cubetas en una placa de una cámara de secador
20. por congelación. Después de cerrar la cámara, las ampollas o
frascos se enfrían bajo presión normal. La temperatura de re-
frigeración depende en cierto grado de la temperatura ambien-
te y de la temperatura del refrigerador, pero usualmente el
sistema se enfría hasta órdenes de temperatura de unos -1000
25. o unos 75°C. Después de congelar, mediante la utilización de
un sistema apropiado de medida, que la temperatura del conte-

- nido de la ampolla o del frasco ha alcanzado la mencionada temperatura y que la conductividad eléctrica es aparentemente cero, es decir que la resistencia eléctrica del producto congelado es infinito, lo que demuestra que el material está completamente congelado, la cámara se evacúa gradualmente para iniciar el secado. Una evacuación adecuada puede ser de unos 0,01 torr o inferior, obtenida en general en algunos minutos aunque esto dependerá del aparato, del volumen de las cámaras, etc. Dado que la temperatura del contenido se reduce por el calor latente de sublimación, el sistema se calienta de modo que la temperatura de la placa se mantenga a unos 20°C a 30°C. En la práctica la placa de una cámara de secado por congelación se mantiene a unos 30°C en la etapa inicial de secado : fin de acelerar la velocidad de secado.
5. A medida que avanza el secado, una porción superior del contenido del frasco o ampolla que se ha secado se hace porosa y tiene lugar progresivamente la sublimación de la porción congelada próxima al fondo del frasco o ampolla. Bajo tales circunstancias, debido a la presencia de la capa seca de sal de cicloclitidina, que obstruye en cierto grado el paso de las moléculas de agua sublimada, aumenta la resistencia de sublimación por lo que disminuye la velocidad de sublimación. La disminución de la velocidad de sublimación, a su vez, aumenta la temperatura del producto a secar debido al aumento de calor latente. En esta etapa, si la temperatura de las placas se mantiene aún a la misma temperatura que la utilizada en la etapa inicial del secado, es decir unos 30°C, puede tener lu-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- gar la descongelación en la porción próxima al fondo del frasco o ampolla.
5. Fin de evitar tal descongelación, es ventajoso controlar el suministro de calor a la placa cuando avanza el secado una vez el suministro de calor externo a la placa sobrepasa la pérdida de calor debida a la sublimación. La gama del control de temperatura es regulada mediante la curva de secado del registrador y cuando la temperatura del contenido de las ampollas o frascos coincide con la temperatura de la placa el secado está acabado. Después de acabado el secado, la presión de la cámara de secado por congelación se ajusta a presión normal por introducción de aire estéril, las ampollas o frascos se sacan de la cámara, las ampollas se sellan por soldadura y los frascos se cierran por medio de tapones esterilizados de caucho con la ayuda de compresión mecánica. El contenido de agua del producto de las ampollas o frascos así obtenidos es inferior a unos 3% en peso y permanentemente de 0,5 a 3% en peso. - - - - -
- 10.
- 15.

Como lo comprenderán las personas entendidas en la técnica, es deseable realizar todas las etapas en condiciones estériles para la producción de las preparaciones farmacéuticas secadas por congelación según esta invención, además es necesario que la sal de cicloclitina y los activos relacionados no contengan pirógenos. - - - - -

La preparación farmacéutica secada por congelación así obtenida se emplea usualmente, inmediatamente antes de la administración, con un vehículo estéril adecuada para

25.

la preparación instantánea de una disolución de la sal de ciclocitidina. - - - - -

5. Aunque el tamaño de partícula de la preparación formada por disolución de la sal de ciclocitidina secada por congelación es producido con relativamente grande y similar al tamaño de partícula obtenida en general en los métodos convencionales de secado por congelación, cuando la preparación secada por congelación según esta invención se disuelve en un medio acuoso a una concentración mucho más alta que la que se emplea usualmente para las inyecciones, la preparación se disuelve muy rápidamente para proporcionar una inyección sin ninguna turbidez y con una excelente estabilidad. - - - - -

15. Por ejemplo, la velocidad de disolución y la transparencia de un producto de sal de ciclocitidina convencional secado por congelación es de 45,8 segundos y 80,3%, respectivamente, mientras que la velocidad de disolución y la transparencia del producto de sal de ciclocitidina secado por congelación y preparado según esta invención que contiene 1% en peso de sorbitol, basado en el peso de la sal de ciclocitidina, son de 7,4 segundos y 94,7%, respectivamente, cuando el producto se disuelve en agua a una concentración de 10 g de la sal de ciclocitidina por 100 ml de la disolución. Esto demuestra claramente la superioridad del producto preparado según esta invención. - - - - -

25. Se produjeron varias preparaciones de sal de ciclocitidina secadas por congelación con y sin los aditivos bajo la condición de formación de materias insolubles, esto es

- bajo una temperatura de placa de unos 20 a 30°C, y se midieron la transparencia y la velocidad de disolución de las preparaciones así obtenidas. Los resultados obtenidos se ilustran en la siguiente tabla 1. La transparencia se indica por la transmisión porcentual de una disolución acuosa que contiene 10 g de la preparación seca por congelación por 100 ml de la disolución, a una longitud de onda de 450 microm (se tomó como valor 100 la transmisión porcentual de agua destilada). Además, la velocidad de disolución se indica por medio del tiempo en segundos requerido para disolver, de forma substancialmente completa, la preparación cuando se añade agua a la preparación seca en una cantidad de unas 10 veces en peso respecto al peso de la preparación seca y la mezcla se agita suavemente. Los resultados obtenidos, indicados en la Tabla 1, demuestran claramente los efectos de los aditivos empleados según esta invención. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

La invención se ilustra con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares lo son en peso. - - - - -

Ejemplo 1

- En agua destilada para el uso en inyecciones se disolvieron 50 g de hidrocloreto de cicloclidina y 1 g de carbimol para preparar 500 ml de una disolución acuosa de estos componentes y, después de filtrar la disolución así preparada utilizando un filtro de membrana (filtro Millipore que
- 20.
- 25.

tieno aberturas de 0,22 micras, como los utilizados luego) bajo condiciones estériles y de 21 en 2 frascos de 20 ml con 5 ml cada uno de la disolución bajo condiciones estériles, los frascos se colocaron en una cubeta y se dispusieron en una placa de soporte de un sistema de secado por congelación. Se introdujo en los distintos frascos, respectivamente, el equipo para la medida de la resistencia eléctrica y el equipo para la medida de la temperatura. La temperatura del sistema se redujo entonces gradualmente a unos -40°C y, cuando la temperatura del material congelado resultante alcanzó -40°C y la resistencia eléctrica del material congelado aumentó hasta el infinito, el sistema se evacuó gradualmente y simultáneamente la temperatura de la placa se mantuvo a unos 30°C por suministro de calor a la placa. Entonces se redujo gradualmente la temperatura de la placa a unos 10°C a medida que avanzaba el secado de la preparación y, después de que la temperatura de la preparación secada por congelación alcanzó la misma temperatura que la de la placa, la preparación se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora para acabar el secado por congelación. La preparación secada por congelación, así obtenida, presentó una mayor velocidad de disolución y una menor turbidez cuando se disolvió en agua, como se indica en la Tabla 1. -----

ANEXO 2

25. En agua destilada para utilizar en inyecciones se disolvieron 50 g de hidrócloruro de ciclocitífina y 1 g de dextrosa para preparar 500 ml de una disolución acuosa de estos

- componentes y, después de filtrar la disolución utilizando un filtro de membrana bajo condiciones estériles y de llenar frascos con 5 ml cada uno de la disolución acuosa bajo condiciones estériles, la disolución se sometió a secado por congelación a una temperatura de placa de 30°C según el proceso descrito en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 1. - - - - -
- 5.

EJEMPLO 3

- En agua destilada para utilizar en inyecciones se disolvieron 50 g de hidrócloruro de ciclocitidina y 1 g de polivinilpirrolidona para preparar 500 ml de una disolución acuosa de estos componentes y, después de filtrar la disolución utilizando un filtro de membrana bajo condiciones estériles y de llenar frascos con 5 ml cada uno de la disolución acuosa bajo condiciones estériles, la disolución se sometió a secado por congelación a una temperatura de placa de 30°C según el proceso descrito en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 1. - - - - -
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4

- En agua destilada para utilizar en inyecciones se disolvieron 50 g de hidrócloruro de ciclocitidina y 1,5 g de sorbitol para producir 500 ml de una disolución acuosa de estos componentes y, después de filtrar la disolución utilizando un filtro de membrana bajo condiciones estériles y de llenar frascos con 5 ml cada uno de la disolución acuosa bajo condiciones estériles, la disolución se sometió a secado
- 20.
- 25.

por congelación a una temperatura de placa de 30°C según el proceso descrito en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 1. - - - - -

EJEMPLO 5

5. En agua destilada para utilizar en inyecciones se disolvieron 50 g de hidrocloruro de cicloclitidina y 2 g de sorbitol para preparar 500 ml de una disolución acuosa de estos componentes y, después de filtrar la disolución utilizando un filtro de membrana bajo condiciones estériles y de llenar frascos con 5 ml cada uno de la disolución acuosa bajo condiciones estériles, la disolución se sometió a secado por congelación a una temperatura de placa de 30°C según el proceso descrito en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 1. - - - - -

15. EJEMPLO 6

20. En agua destilada para utilizar en inyecciones se disolvieron 50 g de hidrocloruro de cicloclitidina y 0,02 g de HCC-50 para preparar 500 ml de una disolución acuosa de estos componentes y, después de filtrar la disolución utilizando un filtro de membrana y de llenar frascos con 5 ml cada uno de la disolución acuosa bajo condiciones estériles, la disolución se sometió a secado por congelación a una temperatura de placa de 30°C según el proceso descrito en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 1. -

25. EJEMPLO 7

En agua destilada para utilizar en inyecciones se di-

5. solvieron 50 g de hidrocloreto de cicloclitidina y 2 g de polivinilpirrolidona para preparar 500 ml de una disolución acuosa de estos componentes y, después de filtrar la disolución utilizando un filtro de membrana bajo condiciones estériles y de llenar frascos con 5 ml cada uno de la disolución acuosa bajo condiciones estériles, la disolución se sometió a secado por congelación a una temperatura de punto de 30°C según el proceso descrito en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 1. - - - - -

10. EJEMPLO 8

15. En agua destilada para utilizar en inyecciones se disolvieron 50 g de hidrocloreto de cicloclitidina y 2 g de dextrosa para preparar 500 ml de una disolución acuosa de estos componentes y, después de filtrar la disolución utilizando un filtro de membrana bajo condiciones estériles y de llenar frascos con 5 ml cada uno de la disolución bajo condiciones estériles, la disolución se sometió a secado por congelación a una temperatura de punto de 30°C según el proceso descrito en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 1. - - - - -

20. EJEMPLO 9

25. En agua destilada para utilizar en inyecciones se disolvieron 50 g de hidrocloreto de cicloclitidina y 2 g de xilitol para preparar 500 ml de una disolución acuosa de estos componentes y, después de filtrar la disolución utilizando un filtro de membrana bajo condiciones estériles y de llenar

frascos con 5 ml cada uno de la disolución acuosa bajo condiciones estériles, la disolución se sometió a secado por congelación a una temperatura de placa de 30°C según el proceso descrito en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 1. - - - - -

EJEMPLO 10

Se produjeron varias preparaciones secadas por congelación de una manera similar a la descrita en el ejemplo 1 pero utilizando diferentes aditivos y cantidades diferentes de los aditivos, según se indican en la siguiente tabla 1. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 1 junto con el resultado obtenido sin aditivos (control). - - - - -

Tabla 1

<u>Aditivo</u>	<u>Cantidad añadida</u> (%)	<u>Transparencia</u> (%)	<u>Velocidad de disolución</u> (seg.)	<u>Ejemplo</u> <u>no.</u>
Sorbitol	1	89,6	9,5	10
	2	94,7	7,4	1
	3	98,3	14,0	4
	4	97,9	17,9	5
	5	85,2	20,2	10
	6	82,3	24,6	10
Manitol	1	90,1	17,8	10
	4	92,0	20,1	10
Polivinil- pirrolidona (PVP)	0,4	93,8	16,4	10
	1	94,4	-	10

<u>Aditivo</u>	<u>Cantidad añadida</u>	<u>Transparencia</u>	<u>Velocidad de disolución</u>	<u>Ejemplo</u>
	(%)	(%)	(seg.)	Fig.
	2	95,3	-	3
	4	91,0	11,5	7
Sorbitol	1	94,3	7,9	10
	4	96,0	11,0	9
Leucosa	1	92,0	26,6	10
	4	95,0	30,1	10
Dextrosa	1	94,1	32,0	10
	2	94,9	35,0	2
	4	96,3	40,0	8
Levulosa	1	90,3	19,4	10
	4	91,0	21,4	10
	5	87,5	24,3	10
	6	83,3	26,6	10
Dextrano 250	1	84,8	11,5	10
	4	85,1	14,8	10
	5	81,3	17,1	10
Dextrano 20	1	91,3	9,8	10
	4	79,0	20,2	10
HCO-50	0,04	96,5	7,4	6
	0,004	86,4	14,9	10
GPC-Ha	1	91,6	15,3	10
Sorbitol HCO-50	1 0,04	-	7,9	10
IVI Dextrosa	1 1	94,1	29,4	10
Ringano	0	80,3	45,8	Control

Nota: 1. Cantidad añadida: porcentaje en peso respecto a la sal de cicloclidina.

- 2. HCC-50: Derivado de aceite de eucalypto endurecido con polioxietileno.
- 3. Dextrano 250: Dextrano que tiene un peso molecular de unos 250.000.
- 5. Dextrano 20: Dextrano que tiene un peso molecular de unos 20.000.

EJEMPLO 11

De la misma manera que la descrita en los ejemplos 1 a 9, se usó por congelación sulfato de ciclocitidina para dar un resultado comparable al obtenido con hidrocloreuro de ciclocitidina. - - - - -

EJEMPLO 12

De la misma manera que la descrita en los ejemplos 1 a 9, se usó por congelación formato de ciclocitidina para dar un resultado comparable al obtenido con hidrocloreuro de ciclocitidina. - - - - -

EJEMPLO 13

De la misma manera que la descrita en los ejemplos 1 a 9, se usó por congelación acetato de ciclocitidina para dar un resultado comparable al obtenido con hidrocloreuro de ciclocitidina. - - - - -

EJEMPLO 14

De la misma manera que la descrita en los ejemplos

1 a 9, se secó por congelación citrato de ciclocitidina para dar un resultado comparable al obtenido con cloruro de ciclo citidina. - - - - -

EJEMPLO 15

5. De la misma manera que la descrita en los Ejemplos 1 a 9, se secó por congelación oxalato de ciclocitidina para dar un resultado comparable al obtenido con hidrocioruro de ciclocitidina. - - - - -

10. Si bien la invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

N O T A

15. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Método para producir una preparación de sal de ciclocitidina secada por congelación, caracterizado porque
20. comprende preparar una disolución acuosa que contiene una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, de cicloci tidina y por lo menos un miembro elegido del grupo formado por (1) un sacárido, (2) polivinilpirrolidona, (3) carboxime tilcelulosa sódica y (4) un agente tensioactivo no iónico,
25. siendo la cantidad de dichos componentes (1), (2) y (3) de unos 0,1% en peso a unos 6% en peso respecto al peso de dicha

sal de ciclocitidina y siendo la cantidad de dicho componente (4) de unos 0,01% en peso a unos 0,05% en peso respecto al peso de dicha sal de ciclocitidina, y secar por congelación dicha disolución acuosa. - - - - -

5. 2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho azúcar es levulosa, sorbitol, silitol, manitol, dextrosa, lactosa o dextrano. - - - - -

10. 3.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente tensioactivo no iónico es un derivado de éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, un derivado de aceite de castor endurecido con polioxietileno o un copolímero de bloque de polímero de óxido de propileno y óxido de etileno.

15. 4.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho secado por congelación se realiza a una temperatura de placa que oscila entre unos 20°C y unos 30°C. - - - - -

5.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha disolución acuosa comprende unas 50 partes en peso de la sal de ciclocitidina y unas 1-2,5 partes en peso de sorbitol en agua destilada esterilizada. - - - - -

20. 6.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha disolución acuosa comprende unas 50 partes en peso de la sal de ciclocitidina y unas 0,15 - 2,5 partes en peso de polivinilpirrolidona en agua destilada esterilizada. - - - - -

25. 7.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha disolución acuosa comprende unas 50 partes en peso de la sal de ciclocitidina y unas 0,05 - 1 partes en peso de carboximetilcelulosa sódica en agua destilada esterilizada.

5. 8.- Método según la reivindicación 1, caracterizado por-
que dicha disolución acuosa comprende unas 50 partes en peso
de la sal de ciclocitidina y unas 0,015 a 0,025 partes de un
derivado de aceite de castor endurecido con polioxi-etileno
en agua destilada esterilizada. - - - - -

10. 9.- Método según la reivindicación 1, caracterizado por-
que dicha disolución acuosa comprende unas 50 g de la sal de
ciclocitidina, unas 0,15 a 2 partes en peso de polivinil-
pirrolidona y unas 0,5 - 2 partes en peso de dextrosa en agua
destilada esterilizada. - - - - -

15. 10.- Método según la reivindicación 1, caracterizado por-
que dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable
de ciclocitidina es el hidrocloreuro, sulfato, formato, aceto-
to, citrato u oxalato de ciclocitidina. - - - - -

15. 11.- Método según la reivindicación 1, caracterizado por-
que dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente ace-
ptable de ciclocitidina es el hidrocloreuro de ciclocitidina. -

20. 12.- "MÉTODO PARA PREPARAR UN FARMACUO EN LA SAL DE
CICLOCITIDINA Y SU USO COMO ANESTÉSICO". - - - - -

20. Todo ello conforme es descrito y reivindicado en lo pre-
sente memoria que consta de veinticuatro hojas, foliosas y
mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 31 OCT. 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL

