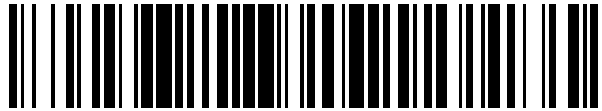


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 126**

51 Int. Cl.:

A61K 31/24 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2008** **E 08863830 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012** **EP 2234614**

54 Título: **Composición farmacéutica para la administración parenteral de un antagonista del receptor beta-adrenérgico de acción ultrarrápida**

30 Prioridad:

21.12.2007 AT 21072007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2013

73 Titular/es:

**AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG (100.0%)
WILHELMINENSTRASSE 91/II F/B 4
1160 WIEN, AT**

72 Inventor/es:

WIDMANN, RUDOLF STEFAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 126 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para la administración parenteral de un antagonista del receptor beta-adrenérgico de acción ultrarrápida.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración parenteral de un antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, en forma de solución de acuerdo con las reivindicaciones, y al uso de una ciclodextrina y/o un derivado funcional de ciclodextrina para elevar la estabilidad de un antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida en una solución acuosa, de acuerdo con las reivindicaciones adecuada para la administración parenteral y estable durante el almacenamiento.

10 Los antagonistas del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, tales como clorhidrato de esmolol, clorhidrato de landiolol (dos β_1 -bloqueantes cardioselectivos) y clorhidrato flestolol, debido a su semivida de eliminación muy corta, se emplean en forma de formulaciones parenterales, especialmente en la anestesia, así como en servicios médicos de urgencias y de cuidados intensivos.

15 Para los fines de la presente invención, por "acción ultrarrápida" se entiende una sustancia activa, cuya semivida de eliminación es menor que la del β_1 -bloqueante metoprolol (semivida $t_{1/2} = 90$ minutos). Más particularmente, la semivida de eliminación de los antagonistas del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, empleados de acuerdo con la invención, es preferiblemente menor de 20 minutos.

20 Un problema, por un lado, es la baja estabilidad de estas sustancias activas en soluciones acuosas, ya que se escinden hidrolíticamente en ácidos libres y alcohol (en el caso de esmolol en ácido puro y metanol) [por ejemplo: Baske DM, Dykstra SD, Wagenknecht DM, Karnatz NN, "Stability of esmolol hydrochloride in intravenous solutions". Am J Hosp Pharm. 1 de noviembre 1994; 51(21):2693-6; Tamotsu Yasuda, Hiroyuki Kamiya, Yoko Tanaka, Go Watanabe, "Ultrashort-acting cardioselective beta-blockade attenuates postischemic cardiac dysfunction in the isolated rat heart", Eur J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 19:647-652].

25 Por otra parte, la concentración de sustancia activa empleada para la administración, por ejemplo, de esmolol, es tan alta que estas soluciones son frecuentemente hipertónicas. Además, para estabilizar estas soluciones en muchos casos se añade alcohol en concentraciones de aproximadamente 25%. Debido a estos problemas técnicos de formulación, el uso de esmolol en medicina intensiva está asociado con riesgos adicionales.

30 Sin embargo, el landiolol que está disponible comercialmente, por ejemplo, actualmente solo está disponible en formulaciones sólidas que se tienen que disolver antes de utilizar en medicina intensiva, lo que puede conducir a una pérdida de tiempo innecesaria. Las composiciones liofilizadas que contienen landiolol se conocen a través del documento CN 1827109A.

35 Los intentos de resolver estos problemas mencionados para esmolol incluyen la adición de dextrosa [Wiest DB, Garner SS, Childress LM., "Stability of esmolol hydrochloride in 5% dextrose injection". Am J Health Syst Pharm. 1 de abril de 1995; 52(7):716-8], ajustar el valor del pH a <6 [Rosenberg LS, Hostetler CK, Wagenknecht DM, Aunet DA, "An accurate prediction of the pH change due to degradation: correction for a "produced" secondary buffering system". Pharm. Res. Agosto 1988; 5(8):514-7], así como la adición de propilenglicol en concentraciones elevadas [<http://www.rxlist.com/cgi/generic3/esmolol.htm>].

El documento WO 85/04580 describe soluciones de esmolol con una proporción en peso de 0,1% a 30%, que también contienen un tampón y etanol en una proporción de 5 a 60%.

40 En la reivindicación 1 del documento EP 0403578 B1 se reivindica una composición inyectable acuosa para el tratamiento de trastornos cardiacos, que comprende una cantidad eficaz de esmolol (clorhidrato) en una proporción de 1 mg a 250 mg de esmolol/ml de solución y de 0,01 a 0,04 M de tampón y tiene un valor de pH en el intervalo de 4,5 a 5,5.

El documento de solicitud internacional WO 02/076446 describe una solución de esmolol que contiene de 0,1 a 500 mg/ml de clorhidrato de esmolol, de 0,01 a 2 M de tampón y de 1 a 500 mg/ml de un agente de ajuste osmótico.

45 El documento de solicitud de patente europea EP 1417962 A describe composiciones farmacéuticas que constan de 30 ml a 70 ml de dilución, con una proporción de 1500 mg a 3500 mg de esmolol o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

No se conocen tentativas para resolver los problemas mencionados para landiolol.

50 El objeto de la presente invención es poner a disposición una composición para la administración parenteral de antagonistas del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, en particular para la inyección o la infusión, que tiene por un lado una estabilidad elevada durante el almacenamiento y, en segundo lugar, una osmolaridad que es adecuada para la administración. La composición también tiene que tener propiedades lo más vasoprotectoras posibles, lo que es especialmente importante a concentraciones elevadas de sustancia activa (por ejemplo, en el caso de esmolol).

- 5 Sorprendentemente, se ha encontrado que el uso de una ciclodextrina y/o un derivado funcional de ciclodextrina, seleccionado entre el grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)- β -ciclodextrina y (sulfobutiléter)-7 β -ciclodextrina, para mejorar la estabilidad de un antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, seleccionado entre el grupo que consiste en esmolol, landiolol, flestolol, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una solución acuosa, adecuada para la administración parenteral y estable durante el almacenamiento, cumple el objeto de la invención de forma excelente.
- En este aspecto de la presente invención, la solución también puede contener otros excipientes, en particular, tampones, conservantes, disolventes orgánicos miscibles con agua, sales, alcoholes de azúcar y/o azúcares.
- 10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración parenteral de un antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, en forma de una solución estable durante el almacenamiento, que consiste esencialmente en
- a) un antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida seleccionado entre el grupo que consiste en esmolol, landiolol, flestolol, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 - b) agua y
 - 15 c) una ciclodextrina y/o un derivado funcional de ciclodextrina, seleccionados entre el grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)- β -ciclodextrina y (sulfobutiléter)-7 β -ciclodextrina.
- Los documentos DE 42 07 922 A1 y US 2004/0053894 describen, en general, el uso de ciclodextrina en composiciones farmacéuticas. El uso de ciclodextrina en composiciones farmacéuticas también se describe en los documentos WO 2003/033025 A2, US 2003/0216349 A1 e Ikeda et al., J Pharm Sci. 2004, 93(7), 1659-1671.
- 20 Se ha encontrado que mediante la adición de ciclodextrina y/o un derivado funcional de ciclodextrina, se puede aumentar significativamente la estabilidad de los antagonistas del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida en una solución puramente acuosa.
- Sorprendentemente, las soluciones de antagonistas del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, que consisten solamente en los antagonistas del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, ciclodextrina y agua, son suficientemente estables durante el almacenamiento, incluso sin la presencia de excipientes adicionales (tales como tampones o agentes que ajustan la osmolaridad, conocidos, p. ej., a partir de la técnica anterior), y son adecuadas para la administración en términos de propiedades osmolares. Esto se aplica en particular en el intervalo de pH de 3 a 7,5, más preferiblemente de 5 a 7.
- 25 Para los fines de la presente invención, por "estable durante el almacenamiento", se entiende una solución acuosa que, en contraste con una solución preparada mediante la disolución de un producto liofilizado, se puede almacenar durante un largo período, sin que se produzca una degradación significativa de la sustancia activa contenida. Por "estable durante el almacenamiento" se entienden en particular soluciones acuosas, en las que después de un mes se ha degradado menos del 5% de la sustancia activa.
- 30 Tal y como se ha mencionado anteriormente, el valor del pH de la solución es preferiblemente de 3 a 7,5, particularmente preferido de 5 a 7.
- La concentración de la ciclodextrina o del derivado de ciclodextrina en la solución es preferiblemente de 0,1% a 20% (p/v), preferiblemente de 0,25% a 7% (p/v), especialmente preferido de 0,5% a 4%.
- La ciclodextrina o el derivado funcional de ciclodextrina, se selecciona a partir del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, derivados funcionales de las mismas y mezclas de las mismas.
- 40 Por "derivados funcionales de ciclodextrina" se entiende (2-hidroxiopropil)- β -ciclodextrina y (sulfobutiléter)-7 β -ciclodextrina.
- El antagonista del receptor beta-adrenérgico de acción ultrarrápida, utilizado en la composición de acuerdo con la invención, es una sustancia activa seleccionada entre el grupo que consiste en esmolol, landiolol y flestolol.
- 45 La concentración del antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, o de la sal del mismo en la solución, puede ser de 0,1% a 30%, en función de los antagonistas de receptores β -adrenérgicos utilizados.
- Las concentraciones preferidas en el caso de esmolol o de sales de esmolol, son 1 a 20%. Las concentraciones preferidas en el caso de landiolol o sales de landiolol, son 1 a 20%. Las concentraciones preferidas en el caso de flestolol o sales de flestolol son 0,1 a 10%.
- 50 La solución tiene preferiblemente una osmolaridad de 270 mOsmol/l hasta 310 mOsmol/l, más preferiblemente de 280 mOsmol/l hasta 300 mOsmol/l. Esto se corresponde a una solución isotónica.

En el caso de esmolol, la composición de acuerdo con la invención se encuentra preferiblemente en forma de una unidad de venta, seleccionada a partir del grupo que consiste en

- 1 ml de solución que contiene 10-20 mg de esmolol o una sal del mismo,
 - 2 ml de solución que contiene 10-100 mg de esmolol o una sal del mismo,
 - 5 - 5 ml de solución que contiene 50-500 mg de esmolol o una sal del mismo,
 - 10 ml de solución que contiene 50-5000 mg, en particular 2500 mg de esmolol o una sal del mismo,
 - 50 ml de solución que contiene 50-5000 mg de esmolol o una sal del mismo,
 - 100 ml de solución que contiene 50-5000 mg de esmolol o una sal del mismo,
 - 250 ml de solución que contiene 50-5000 mg de esmolol, o una sal del mismo.
- 10 En el caso de productos convencionales, una solución de 10 ml que contiene 100 mg de esmolol como un producto "listo para usar", se puede utilizar directamente para inyección. Composiciones convencionales con proporciones más elevadas de esmolol (especialmente 10 ml/2500 mg de esmolol) se tienen que diluir antes de la administración. En comparación, debido a sus propiedades vasoprotectoras, las soluciones de acuerdo con la invención también se pueden emplear con concentraciones más elevadas de esmolol, como productos "listos para usar".
- 15 En el caso de landiolol o fleistolol, la composición de acuerdo con la invención está preferiblemente en forma de una unidad de venta, seleccionada entre el grupo que consiste en
- 1 ml de solución que contiene 5-20 mg de landiolol o fleistolol o una sal de los mismos,
 - 2 ml de solución que contiene 5-100 mg de landiolol o fleistolol o una sal de los mismos,
 - 5 ml de solución que contiene 10-500 mg de landiolol o fleistolol o una sal de los mismos,
 - 20 - 10 ml de solución que contiene 10-5000 mg de landiolol o fleistolol o una sal de los mismos,
 - 25 ml de solución que contiene 25-2500 mg de landiolol o fleistolol o una sal de los mismos,
 - 50 ml de solución que contiene los 50-5000 mg de landiolol o fleistolol o una sal de los mismos,
 - 100 ml de solución que contiene 50-5000 mg de landiolol o fleistolol o una sal de los mismos,
 - 250 ml de solución que contiene 50-5000 mg de landiolol o fleistolol o una sal de los mismos.
- 25 En los productos convencionales que contienen landiolol, 50 mg de landiolol están contenidos como sustancia sólida. Estos productos se tienen que diluir antes de la inyección.
- Sin embargo, en las composiciones de landiolol de acuerdo con la invención, el landiolol ya está presente en solución en forma estable. En general, gracias a las propiedades vasoprotectoras de las composiciones de acuerdo con la invención, se pueden utilizar concentraciones comparativamente mayores de los antagonistas del receptor beta-adrenérgico de acción ultrarrápida respectivos, que en las formulaciones previas.
- 30 La preparación de la composición de acuerdo con la invención puede efectuarse de una manera convencional mediante la mezcla y la disolución posterior de los respectivos ingredientes.
- La composición de acuerdo con la invención se puede utilizar en particular para la preparación de un medicamento para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular, aleteo auricular y en el caso de taquicardia sinusal, de taquicardia atrioventricular y AV nodal, de arritmias taquicárdicas supraventriculares y ventriculares, de taquicardia y/o hipertensión, antes, durante y después de operaciones quirúrgicas, así como en otros casos de urgencias, y para la prevención y la terapia de isquemias perioperatorias, para la terapia de una angina de pecho inestable y de infarto agudo de miocardio.
- 35 La invención se explica con más detalle a continuación, con ayuda de ejemplos de realizaciones y las figuras.
- 40 Para ello, la Figura 1 muestra la degradación acelerada de una solución de referencia de 5% de esmolol y composiciones de acuerdo con la invención a 75°C.
- La Figura 2 muestra la influencia de la liofilización sobre la degradación acelerada de complejos de esmolol y ciclodextrina en agua a 75°C.
- 45 Por otra parte, en la Figura 3 se muestra la influencia de la concentración de α -ciclodextrina sobre la estabilidad de esmolol a 75°C.

En la Figura 4 se muestra la influencia de hidroxipropil-β-ciclodextrina sobre la estabilidad de esmolol a 75°C.

La Figura 5 muestra la influencia de concentraciones crecientes de α-ciclodextrina sobre la estabilidad de landiolol en solución acuosa a 70°C.

5 La Figura 6 muestra la influencia de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina en concentraciones crecientes sobre la estabilidad de landiolol en solución acuosa a 70°C.

La Figura 7 muestra la influencia de γ-ciclodextrina en concentraciones crecientes sobre la estabilidad de landiolol en solución acuosa a 70°C.

La Figura 8 muestra la influencia del valor del pH sobre la estabilidad de landiolol en solución acuosa a 70°C.

10 La Figura 9 muestra la influencia de las ciclodextrinas (2% p/v), en las que se almacenó landiolol por medio de suspensiones concentradas, sobre la estabilidad de soluciones acuosas de landiolol de 0,25% (p/v) a 70°C.

Ejemplo 1:

Preparación de complejos de (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina-esmolol

A una solución de 5% de esmolol se añadió una cantidad equimolar de (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina, y se agitó durante 6 horas.

15 **Ejemplo 2:**

Preparación de complejos de α- y γ-ciclodextrina-esmolol

A una solución de 5% de esmolol se añadió respectivamente una cantidad equimolar de α-ciclodextrina (Cavamax W6 Pharma, fabricante Wacker Chemie AG) (Ejemplo 2a) o γ-ciclodextrina (Cavamax W8 Pharma, fabricante Wacker Chemie AG) (Ejemplo 2b), y se agitó durante 18 horas.

20 **Ejemplo 3:**

Preparación de complejos de ciclodextrina-esmolol

Ejemplo 3a:

Esmolol y α-ciclodextrina se disuelven hasta una concentración final de 5% (p/v) (esmolol) o 14% (p/v) (α-ciclodextrina) en agua para fines de inyección, y se agitan durante 24 horas a temperatura ambiente.

25 **Ejemplo 3b**

Esmolol y opcionalmente α-ciclodextrina adicional se disuelven hasta una concentración final de 5% (p/v) (esmolol) o 14%, 7%, 4%, 2%, 1% y 0% (p/v) (α-ciclodextrina) en agua para fines de inyección, y se agitan durante 24 horas a temperatura ambiente.

Ejemplo 3c:

30 Esmolol y opcionalmente hidroxipropil-β-ciclodextrina adicional se disuelven hasta una concentración final de 5% (p/v) (esmolol) o 7% y 0% (p/v) (hidroxipropil-β-ciclodextrina) en agua para fines de inyección y se agitan durante 24 horas a temperatura ambiente.

Ejemplo 4 - Ejemplo comparativo:

Preparación de una solución de esmolol al 5% del estado de la técnica para inyección

35 Se preparó una solución parenteral de esmolol de acuerdo con la formulación enumerada en la Tabla 1.

Tabla 1 Composición de la solución parenteral de esmolol

Sustancias	Cantidad
Esmolol HCl	500 mg
Acetato sódico	34 mg
Ácido acético glacial	3,674 mg
Propilenglicol	518 mg
Etanol	402 mg
HCl o NaOH para pH 3,5 - 5,5	cs
Agua	hasta 10 ml

Ejemplo 5:

Estudios de la estabilidad de soluciones parenterales de esmolol

5 Con las soluciones descritas en los Ejemplos 1 a 3, se realizaron ensayos acelerados de estabilidad a una temperatura de 75°C. Después de 0, 24, 45 y 70 horas, se tomaron muestras, que se diluyeron con agua destilada (20 µl de muestra + 180 µl de agua). La degradación acelerada se determinó por HPLC del modo siguiente:

Para el análisis cualitativo y cuantitativo, se empleó un aparato de HPLC de Hitachi Elite LaChrom con un detector de red de diodos y una columna C18 de Waters Nova-Pak de 4 µm 3,9 x150 mm. La fase móvil consistía en (A) H₃PO₄ (10 g/l) en agua, se ajustó hasta pH 2,35 con trietilamina (TEA) y (B) acetonitrilo. El gradiente utilizado se enumera en la Tabla 2.

10

Tabla 2 Método de HPLC

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	82	18
7	82	18
8	60	40
13	60	40
14	70	30
20	70	30
21	82	18
30	82	18

15

El causal era de 1 ml/minuto, el volumen de inyección 20 µl. La detección del clorhidrato de esmolol se realizó a 274 nm. El tiempo de retención del clorhidrato de esmolol tenía un promedio de 3,9 minutos, el del principal producto de la degradación ("impureza A" en la Tabla 3, a continuación) 1,7 minutos. Para determinar la degradación se calculó la proporción del producto principal de la degradación con el clorhidrato de esmolol restante y se expresó como un porcentaje ("esmolol degradado (%)").

Los resultados de estos estudios mostraron una estabilidad significativamente más elevada de las soluciones que contenían ciclodextrina:

20

En la Figura 1 se muestra la degradación acelerada a 75°C de la solución de referencia de 5% de esmolol y complejos de esmolol-ciclodextrina en agua [(◇) 5% de solución comparativa de esmolol con 0% de ciclodextrina – Ejemplo 3b; (X) 5% de esmolol + γ-ciclodextrina – Ejemplo 2b); (■) 5% de esmolol + (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina – Ejemplo 1); (▲) 5% de esmolol + α-ciclodextrina – Ejemplo 2a]. Los valores son medias ± DE de 3 experimentos.

25

En la Figura 2 se muestra la influencia de la liofilización sobre la degradación acelerada de complejos de esmolol-ciclodextrina en agua a 75°C [(◇) 5% de solución comparativa de esmolol con 0% de ciclodextrina – Ejemplo 3b; (X) 5% de esmolol en solución al 14% de α-ciclodextrina sin liofilización – Ejemplo 3a; (■) 5% de esmolol + α-ciclodextrina – Ejemplo 2a seguido de liofilización y reconstitución en agua]. Los valores son medias ± DE de 3 experimentos.

30

En la Figura 3, se muestra la influencia de la concentración de α-ciclodextrina sobre la estabilidad de una solución acuosa al 5% de esmolol a 75°C [(Δ) 5% de solución comparativa de esmolol con 0% de α-ciclodextrina – Ejemplo 3b; (+) 5% de esmolol + 1% de α-ciclodextrina – de acuerdo con el Ejemplo 3b; (o) 5% de esmolol + 2% de α-ciclodextrina – de acuerdo con el Ejemplo 3b; (■) 5% de esmolol + 4% de α-ciclodextrina – de acuerdo con el Ejemplo 3b; (▲) 5% de esmolol + 7% de α-ciclodextrina – de acuerdo con el Ejemplo 3b; (●) 5% de esmolol + 14% de α-ciclodextrina – de acuerdo con el Ejemplo 3b]. Los valores son medias de 3 experimentos ± DE.

35

En la Figura 4 se muestra la influencia de hidroxipropil-β-ciclodextrina sobre la estabilidad de una solución acuosa al 5% de esmolol a 75°C [(■) solución comparativa de 5% de esmolol con 0% de hidroxipropil-β-ciclodextrina – Ejemplo 3c; (o) 5% de esmolol + 7% de hidroxipropil-β-ciclodextrina – de acuerdo con el Ejemplo 3c]. Los valores son la medias ± DE de 3 experimentos.

Ejemplo 6:

Estabilidad durante el almacenamiento de complejos de esmolol-ciclodextrina

40

La Tabla 3 muestra la estabilidad durante el almacenamiento de complejos de esmolol-ciclodextrina (Ejemplo 3a) en comparación con una formulación del estado de la técnica (Ejemplo 4), basándose en el aumento de los productos de degradación (= contaminantes).

Tabla 3 Ensayos de la estabilidad

Ensayos de estabilidad 25°C/ 60% r.h.	Tiempo de almacenamiento			
	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses
Ensayos de estabilidad durante el almacenamiento	Formulación de esmolol sin ciclodextrina (Ejemplo 4)		Formulación de esmolol con ciclodextrina (Ejemplo 3a)	
Contaminantes				
Contaminante A	0	2,56 ± 0,53	0	1,94 ± 0,06
Contaminante B	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Contaminante C	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Contaminante D	n.d.	0,18 ± 0,01	n.d.	n.d.
Contaminantes desconocidos	0	0,37 ± 0,04	0	0,38 ± 0,02
Total	0	3,11	0	2,24

Ejemplo 7:

Determinación de la osmolaridad

5 La osmolaridad o la reducción del punto de congelación frente al agua se determinaron utilizando un osmómetro Semi-Micro de Knauer. Con el fin de poder determinar la osmolaridad con este osmómetro, las muestras se enfriaron en el osmómetro hasta congelación.

10 La solución de esmolol al 5% con α -ciclodextrina de acuerdo con el Ejemplo 3a, una tiene una osmolaridad de 290 mOsmol/l. Esta se corresponde a una solución isotónica, ya que el intervalo de isotonicidad se extiende de 281-297 mOsmol/l. Las soluciones >310 mOsmol/l se describen como hipertónicas, las soluciones <270 mOsmol/l se clasifican como hipotónicas.

Ejemplo 8:

Preparación y ensayos de la estabilidad de complejos de ciclodextrina-landiolol

15 El landiolol se disolvió en agua purificada con una concentración de 0,25% (m/v). A continuación, se añadió α -ciclodextrina (de Cyclolab, Budapest), 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (de CTD Inc, Florida) y γ -ciclodextrina (de ISP, Alemania) con concentraciones finales de 0%, 0,5%, 1%, 2% y 7% (p/v). Las soluciones se calentaron a 70°C y se determinó la estabilidad de landiolol de acuerdo con el método de HPLC descrito en el Ejemplo 5. La detección de landiolol tuvo lugar a 220 nm. El tiempo de retención del clorhidrato de landiolol tenía un promedio de 10,5 minutos, el del principal producto de degradación 1,4 minutos. Para determinar la degradación, se calculó la proporción del producto principal de la degradación con el clorhidrato de landiolol restante y se expresó como un porcentaje ("landiolol degradado (%)"). Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 5-7. Los valores respectivos mostrados son la media de 3 experimentos \pm DE. La Figura 5 muestra la influencia de 0% (■), 0,5% (X), 1% (O), 2% (Δ), 4% (\blacktriangle) y 7% (\square) de α -ciclodextrina sobre la estabilidad de landiolol a 70°C.

20 La Figura 6 muestra la influencia de 0% (■), 0,5% (X), 1% (O), 2% (Δ), 4% (\blacktriangle) y 7% (\square) de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina sobre la estabilidad de landiolol a 70°C.

25 La Figura 7 muestra la influencia de 0% (\blacklozenge), 0,5% (\square), 1% (X), 2% (Δ), 4% (■) y 7% (O) de γ -ciclodextrina sobre la estabilidad de landiolol a 70°C.

Ejemplo 9:

Evaluación de la influencia del valor del pH sobre la estabilidad de landiolol.

30 Landiolol se disolvió en agua purificada en una concentración de 0,25% (p/v). A continuación el valor del pH se ajustó a 3, 4, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 y 8. Las soluciones se calentaron a 70°C y se determinó la estabilidad de landiolol de acuerdo con el método de HPLC descrito en los Ejemplos 5 y 8. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 8. Estos muestran la descomposición de landiolol a pH 3,0 (\blacklozenge), pH 4,0 (X), pH 5,0 (\square), pH 5,5 (Δ), pH 6,0 (\blacktriangle), pH 6,5 (\blacklozenge), pH 7,0 (O) y pH 8,0 (■). Los valores respectivos mostrados son la media \pm DE de 3 experimentos.

Ejemplo 10:

35 Ensayos de la estabilidad de complejos de ciclodextrina-landiolol, preparados por medio de suspensiones concentradas

Landiolol y α -ciclodextrina (de Cyclolab, Budapest), 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (de CTD Inc, Florida) o γ -

5 ciclodextrina (de ISP, Alemania) se suspendieron en agua purificada con una concentración de landiolol de 10% (p/v) o ciclodextrina de 80% (p/v) y se agitaron durante dos horas a temperatura ambiente. Después de tratar durante 5 minutos con ultrasonidos, las suspensiones se diluyeron por etapas de modo que la concentración final de landiolol era de 0,25% (p/v). Estas soluciones se incubaron a 70°C y las muestras tomadas se analizaron con el método de HPLC tal y como se describe en los Ejemplos 5 y 8. Los resultados de este estudio se presentan en la Figura 9. Estos muestran la influencia de 2% de α -ciclodextrina (\blacklozenge), 2% de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (Δ) y 2% de γ -ciclodextrina (O) sobre la estabilidad de landiolol a 70°C. Los valores respectivos mostrados son la media \pm DE de 3 experimentos.

Ejemplo 11:

10 Efecto vasoprotector de la ciclodextrina sobre antagonistas del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida administrados por vía intravenosa

15 Soluciones de dichos antagonistas del receptor β -adrenérgico, con o sin ciclodextrina se infundieron de forma crónica en ratas a través de la vena yugular durante un largo periodo de tiempo. Se muestra que dichos antagonistas de receptores β -adrenérgicos en soluciones que contienen ciclodextrina, producen considerablemente menos lesiones endoteliales y vasculares que con el uso de una solución convencional.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una ciclodextrina y/o un derivado funcional de ciclodextrina seleccionados entre el grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)- β -ciclodextrina y (sulfobutiléter)-7 β -ciclodextrina y mezclas de las mismas, para mejorar la estabilidad de un antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, seleccionado entre el grupo que consiste en esmolol, landiolol, flestolol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una solución acuosa, adecuada para la administración parenteral y estable durante el almacenamiento.
2. Composición farmacéutica para la administración parenteral de un antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida en forma de una solución estable durante el almacenamiento, que consiste esencialmente en
- a) un antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida, seleccionado entre el grupo que consiste en esmolol, landiolol, flestolol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- b) agua,
- c) una ciclodextrina y/o un derivado funcional de ciclodextrina, seleccionado entre el grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)- β -ciclodextrina y (sulfobutiléter)-7 β -ciclodextrina.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que contiene además otros excipientes seleccionados entre tampones, agentes conservantes, disolventes miscibles en agua, sales, alcoholes de azúcar y/o azúcares.
4. Uso o composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque el valor del pH de la solución es de 3 a 7,5, preferentemente de 5 a 7.
5. Uso o composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque la concentración de la ciclodextrina o del derivado funcional de la misma es de 0,1% a 20% (p/v), preferiblemente de 0,25% a 7% (p/v), especialmente preferido de 0,5% a 4%.
6. Uso o composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque la concentración del antagonista del receptor β -adrenérgico de acción ultrarrápida o de la sal del mismo es de 0,1% a 30%.
7. Uso o composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque la solución tiene una osmolaridad de 270 mOsmol/l hasta 310 mOsmol/l, más preferiblemente de 280 mOsmol/l hasta 300 mOsmol/l.
8. Uso o composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición está presente en forma de unidad de venta seleccionada entre el grupo que consiste en - 1 ml de solución que contiene 10-20 mg de esmolol o una sal del mismo, - 2 ml de solución que contiene 10-100 mg de esmolol o una sal del mismo, - 5 ml de solución que contiene 50-500 mg de esmolol o una sal del mismo, - 10 ml de solución que contiene 50-5000 mg, en particular 2500 mg de esmolol o una sal del mismo, - 50 ml de solución que contiene 50-5000 mg de esmolol o una sal del mismo, - 100 ml de solución que contiene 50-5000 mg de esmolol o una sal del mismo, - 250 ml de solución que contiene 50-5000 mg de esmolol o una sal del mismo.
9. Uso o composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición está presente en forma de una unidad de venta seleccionada entre el grupo que consiste en - 1 ml de solución que contiene 5-20 mg de landiolol o flestolol o una sal de los mismos, - 2 ml de solución que contiene 5-100 mg de landiolol o flestolol o una sal de los mismos, - 5 ml de solución que contiene 10-500 mg de landiolol o flestolol o una sal de los mismos, - 10 ml de solución que contiene 10-5000 mg de landiolol o flestolol o una sal de los mismos, - 25 ml de solución que contiene 25-2500 mg de landiolol o flestolol o una sal de los mismos, - 50 ml de solución que contiene los 50-5000 mg de landiolol o flestolol o una sal de los mismos, - 100 ml de solución que contiene 50-5000 mg de landiolol o flestolol o una sal de los mismos, - 250 ml de solución que contiene 50-5000 mg de landiolol o flestolol o una sal de los mismos.
10. Uso o composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, para la preparación de un medicamento para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular, aleteo auricular y en el caso de taquicardia sinusal, de taquicardia atrioventricular y AV nodal, de arritmias taquicárdicas supraventriculares y ventriculares, de taquicardia y/o hipertensión, antes, durante y después de operaciones quirúrgicas, así como en otros casos de urgencias, y para la prevención y la terapia de isquemias perioperatorias, para la terapia de una angina de pecho inestable y de infarto agudo de miocardio.

Fig. 1

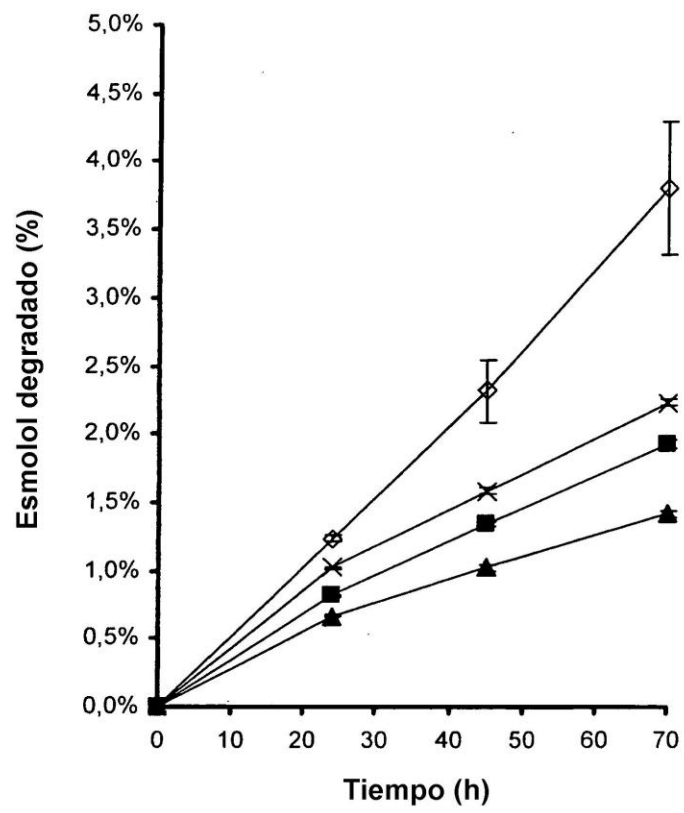


Fig. 2

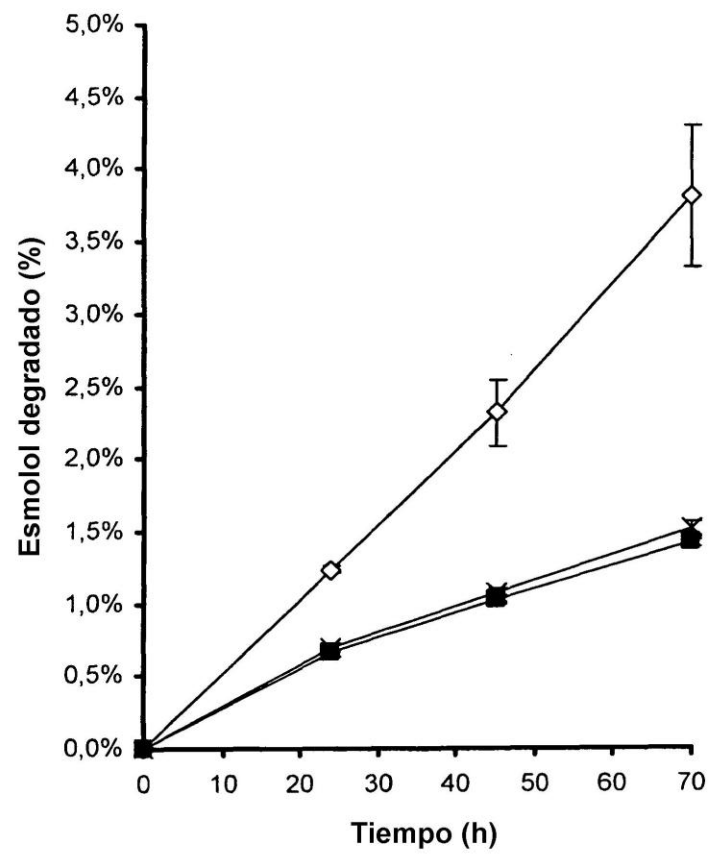


Fig. 3

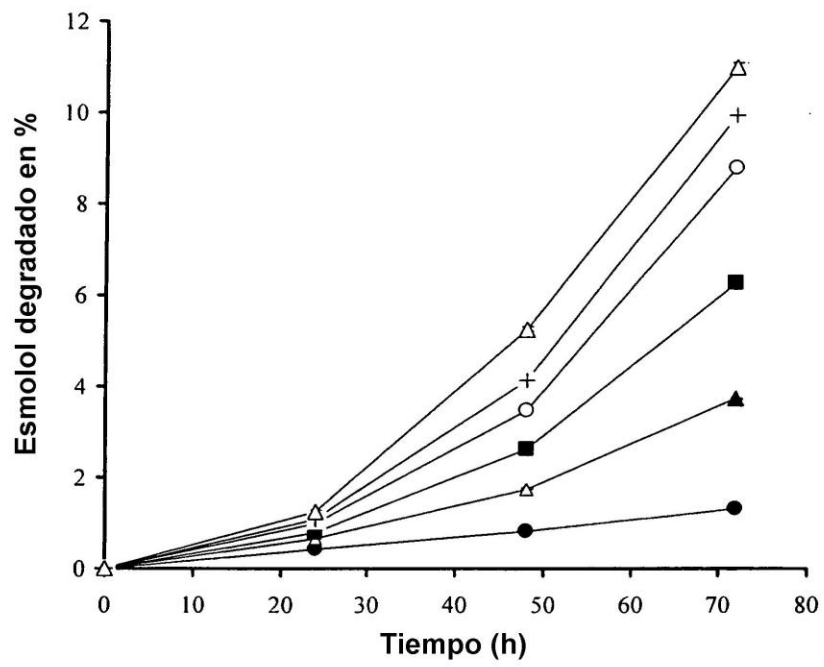


Fig. 4

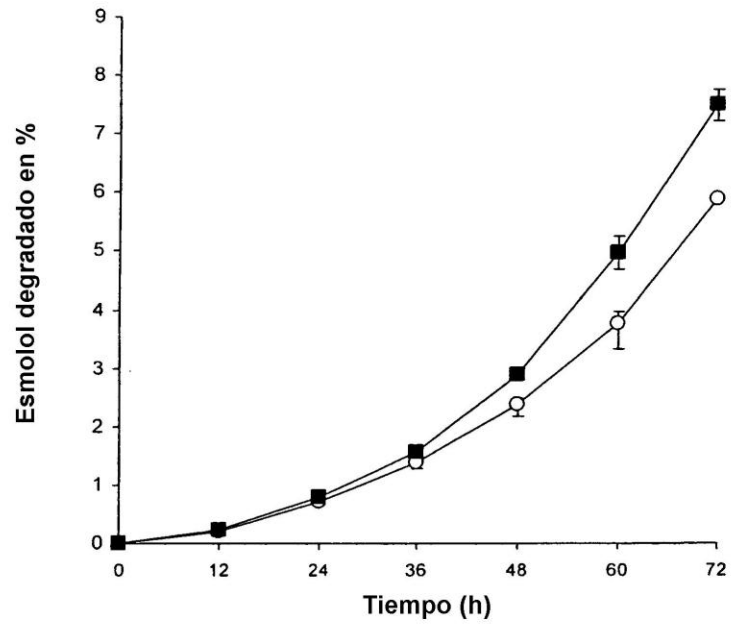


Fig. 5

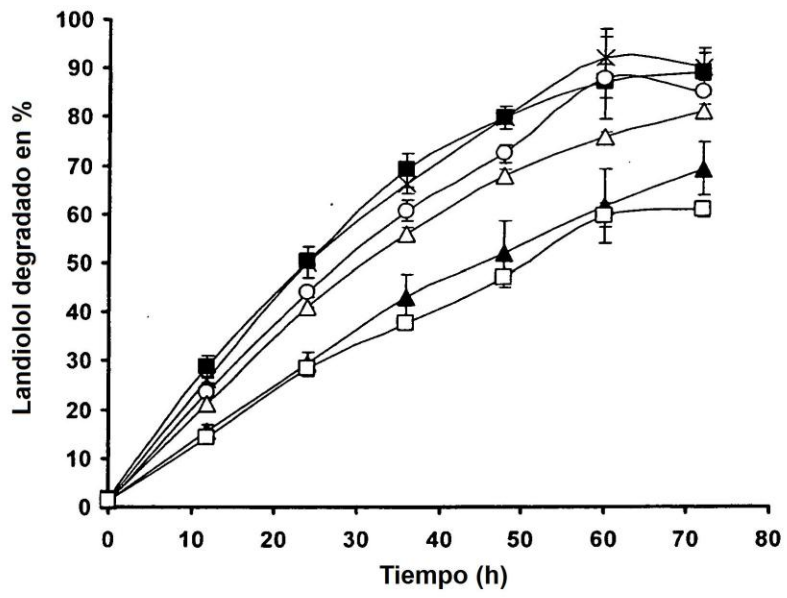


Fig. 6

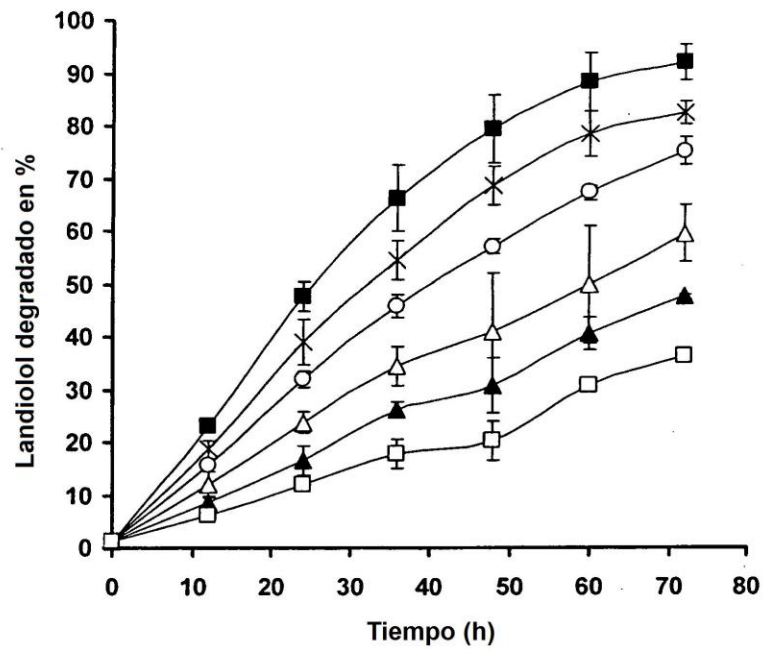


Fig. 7

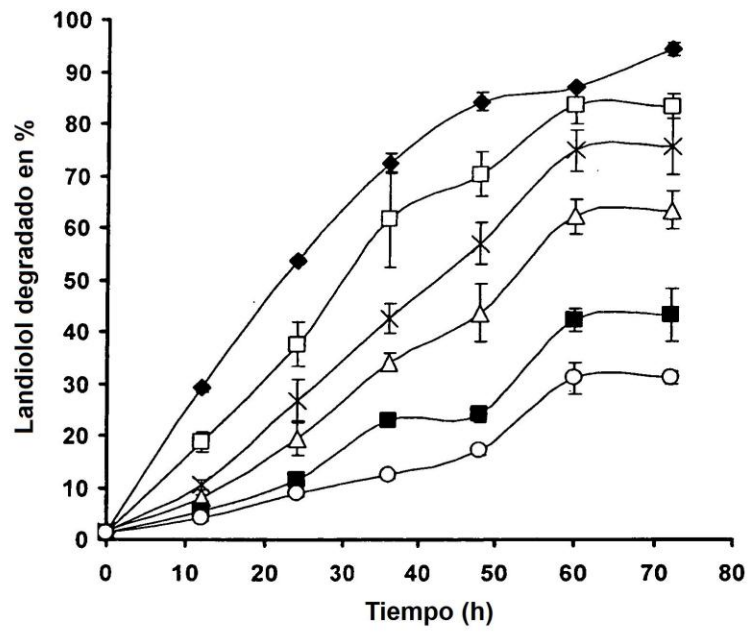


Fig. 8

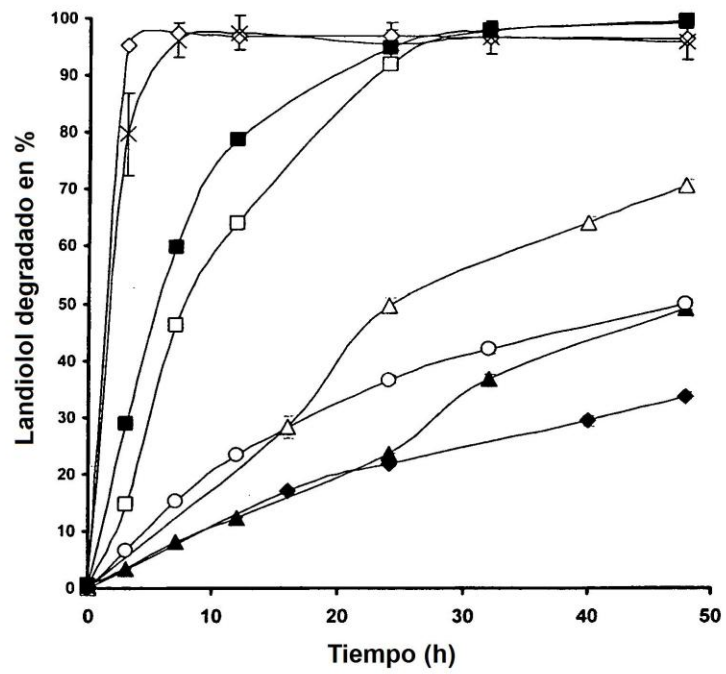


Fig. 9

