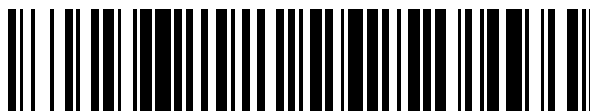


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 164**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2010 E 10722704 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2437781**

54 Título: **Composición estabilizada que comprende al menos un compuesto adrenérgico**

30 Prioridad:

**04.06.2009 DK 200900705**

**04.06.2009 US 184066 P**

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

**02.12.2013**

73 Titular/es:

**ALK AG (100.0%)  
Industriestrasse 30  
8604 Volketswil, CH**

72 Inventor/es:

**BAILLIE, ALAN J.;  
MACDONALD, KENNETH;  
PORTEOUS, PAMELA y  
HENDRY, SIMON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 432 164 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 estabilizada que comprende al menos un compuesto adrenérgico

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición estabilizada que tiene una estabilidad del período de caducidad significativamente mejorada con una susceptibilidad sustancialmente reducida a la degradación oxidativa, térmica e inducida por la luz. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición estabilizada que comprende al menos un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito.

**Antecedentes de la invención**

10 Las soluciones de compuestos adrenérgicos, en particular, de epinefrina y modificaciones de la misma, encuentran una amplia aplicación para fines medicinales. La epinefrina es una de las hormonas neuronales responsables de la regulación del corazón, la presión arterial, la resistencia de las vías respiratorias y el metabolismo energético. La epinefrina genera un efecto inotrópico, en el que aumenta el ritmo cardíaco y la fuerza de contracción del corazón,  
15 estrecha los vasos sanguíneos, aumentando así la presión arterial, reduce la resistencia de las vías respiratorias para que sea más fácil respirar, y eleva la glucosa y los ácidos grasos en sangre para suministrar la energía del cuerpo durante el estrés. Sus usos incluyen, al menos, combatir la baja presión arterial durante un choque hemorrágico, alérgico o anafiláctico; abrir las vías respiratorias durante un ataque de asma; restringir la distribución de fármacos administrados a nivel local tales como anestésicos locales; reducir la congestión nasal; y/o ayudar en situaciones de emergencia.

20 Los compuestos de catecol, tales como la epinefrina, son sensibles a la oxidación en o-quinonas, que pueden reaccionar después formando compuestos muy coloreados. Por tanto, la epinefrina puede reaccionar para formar adrenocromo, un derivado de indol muy coloreado. La velocidad de esta reacción aumenta con el pH, la temperatura y con la presencia de iones metálicos, tales como el aluminio de diversos cauchos y el hierro de material de vidrio  
25 ámbar. Las soluciones de epinefrina también pueden perder potencia como resultado de la racemización, y la protección de la luz minimiza esta forma de inestabilidad.

30 La modificación o degradación de las aminas de catecol no es deseable por una serie de razones. La modificación de la amina de catecol genera la pérdida de título del principio activo, la formación de compuestos que pueden tener efectos fisiológicos no deseados y la aparición de un color oscuro, lo que convierte la solución en desagradable y no comercializable. La pérdida inicial de compuesto activo debido a la autooxidación del compuesto durante la preparación y el envasado de dicha solución es considerable a pesar del hecho de que dichos procedimientos se llevan a cabo en la medida de lo posible a efectos prácticos en una atmósfera inerte, y dicha solución se debe almacenar en refrigeración para disminuir la velocidad de deterioro del compuesto y así prolongar su período de caducidad.

35 Es una práctica convencional, con el fin de estabilizar los compuestos adrenérgicos tales como las aminas de catecol contra la autooxidación, combinar los mismos con un antioxidante. Los diversos antioxidantes que se han usado para estabilizar la solución de amina de catecol en una variedad de formulaciones, tales como aerosoles, gotas oculares, inyecciones, etc., incluyen: metabisulfito, bisulfito, sulfito, ácido ascórbico, tiglicolato, tioglicerol, cisteína, galato de propilo y sulfoxilato de formaldehído.

40 Una formulación de epinefrina disponible en el mercado es la formulación Epipen®. La composición de la formulación Epipen®, diseñada para administrar un mínimo de 0,3 g de epinefrina en un volumen de inyección de 0,3 ml, es la siguiente:

Epinefrina	1,1 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Metabisulfito de sodio	1,7 mg
Ácido clorhídrico	c.s. pH 3,4
Agua para inyección	c.s. 1 ml

45 El documento GB 425.678 divulga un procedimiento para producir una solución anestésica para la anestesia local sustancialmente estable que contiene una sal de ácido de un anestésico, epinefrina o un equivalente fisiológico que normalmente requiere un ácido para mantenerse estable y un antioxidante, que comprende ajustar el valor de pH de la solución con un tampón, de modo que la solución tenga un valor de pH en un intervalo de aproximadamente 5,7 a aproximadamente neutro. Se menciona el bisulfito de sodio como antioxidante.

Los documentos GB 930.452 y US 3.149.035 divulgan soluciones farmacéuticas estables de una amina de catecol que comprenden una solución acuosa de la amina de catecol junto con oxina, ácido bórico y bisulfito de sodio,

teniendo dichas soluciones un pH de 6,5-6,8.

El documento US 3.966.905 divulga soluciones de amina de catecol estabilizadas que comprenden una amina de catecol, una polivinilpirrolidona, borato y un antioxidante fisiológicamente aceptable seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido eritórbito, acetilcisteína y tioglicerol, a un pH sustancialmente neutro o ligeramente básico.

El documento CA 981182 divulga la estabilización de l-epinefrina en una solución de anestésico local mediante el uso de una combinación de tres antioxidantes específicos, es decir, bisulfito, ácido ascórbico y tioglicerol, comprendiendo dicha solución un anestésico local seleccionado de entre mepivacaína, bupivacaína y lidocaína, l-epinefrina, bisulfito, ácido ascórbico y tioglicerol, y en el que dicha solución es de un pH de aproximadamente 4.

El documento US 2008/0269347 A1 divulga formulaciones de epinefrina que comprenden epinefrina, EDTA y al menos un antioxidante, en las que el antioxidante se selecciona de entre el grupo que consiste en cisteína, ácido cítrico, tioglicerol, acetilcisteína y una combinación de los mismos.

El documento DD-A1-150 694 divulga una formulación que contiene bitartrato de epinefrina y metabisulfito de sodio.

El documento WO 94/13274 divulga formulaciones que contienen clorhidrato de dobutamina y metabisulfito de sodio.

El documento WO 97/16196 divulga una formulación que contiene epinefrina y metabisulfito de sodio.

El documento WO98/20869 divulga una formulación que contiene epinefrina y metabisulfito de sodio.

El documento JP 6 298640 A se dirige a una composición estable para inyección intravenosa que comprende clorhidrato de ritodrina l.a.

El documento US-A-4 734 438 divulga una formulación que contiene norepinefrina y bisulfito de sodio.

Sigue existiendo la necesidad de una composición estabilizada que tenga una mejor estabilidad del período de caducidad con una susceptibilidad sustancialmente reducida a la degradación oxidativa, térmica e inducida por la luz.

### **Objeto de la invención**

Es un objeto de las realizaciones de la invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma que tiene una mejor estabilidad y, por consiguiente, un mayor período de caducidad.

### **Sumario de la invención**

El/los presente/s inventor/es ha/n descubierto que es posible obtener una mejor estabilidad, en particular, una estabilidad frente a la autooxidación y una estabilidad térmica, mediante el uso de al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en el que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante y el pH se encuentran en un intervalo especificado.

Así pues, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, se encuentra en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

La invención se basa en el sorprendente hallazgo experimental de que la estabilidad de la adrenalina se mejora en el intervalo de proporción de adrenalina con respecto a sulfito de 0,70-1,30 en comparación con las proporciones usadas en los productos comerciales convencionales y otras formulaciones de la técnica anterior.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para estabilizar una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, que comprende las etapas de i) proporcionar una solución de un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma; ii) añadir al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito; iii) ajustar el pH de la misma hasta un valor en el intervalo de 2,0-5,0 opcionalmente mediante la adición de un ácido o una base, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo 0,70-1,30.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un uso de al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito para la estabilización de una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, se encuentra en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende:

- i) una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0 y
- ii) un dispositivo de administración.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida para su uso en la mejora de al menos un síntoma de una afección médica que requiera un compuesto adrenérgico en un individuo en necesidad del mismo que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un uso de una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0, para la fabricación de un medicamento para tratar la anafilaxia en un individuo.

### **Leyenda de las figuras**

La Figura 1 es una gráfica que ilustra el cambio en el contenido de epinefrina durante cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C frente a la proporción molar de metabisulfito/epinefrina;

la Figura 2 es una gráfica que ilustra la suma de los contenidos de epinefrina durante cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C frente a la proporción molar de metabisulfito/epinefrina;

la Figura 3 es una gráfica que ilustra el cambio en el pH de la solución durante cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C frente a una proporción molar de metabisulfito/epinefrina;

la Figura 4 es un diagrama que ilustra el cambio en el contenido de adrenalina durante el estrés térmico a 60 °C a diferentes proporciones molares de metabisulfito/epinefrina para cada una de las semanas 0, 1, 2 y 4;

la Figura 5 es un diagrama que ilustra el cambio en el contenido de adrenalina durante el estrés inducido por la luz a 60 °C a diferentes proporciones molares de metabisulfito/epinefrina para cada una de las semanas 0, 1, 2 y 4;

la Figura 6 es un diagrama que ilustra el cambio en el contenido de impurezas totales durante el estrés térmico a 60 °C a diferentes proporciones molares de metabisulfito/epinefrina para cada una de las semanas 0, 1, 2 y 4;

la Figura 7 es un diagrama que ilustra el cambio en el contenido de impurezas totales durante el estrés inducido por luz a 60 °C a diferentes proporciones molares de metabisulfito/epinefrina para cada una de las semanas 0, 1, 2 y 4;

la Figura 8 es un diagrama que ilustra el cambio en el contenido de adrenalina durante el estrés térmico a 60 °C a diferentes proporciones molares de metabisulfito/epinefrina para cada una de las semanas 0, 1, 2 y 4; y

la Figura 9 es un diagrama que ilustra la formación de ácido sulfónico de epinefrina (ASE) a 60 °C a diferentes proporciones molares de metabisulfito/epinefrina para cada una de las semanas 0, 1, 2 y 4.

Definiciones

5 La expresión "compuesto adrenérgico" significa cualquier compuesto capaz de estimular los nervios adrenérgicos con el mismo efecto o un efecto similar al de la epinefrina. El mecanismo de acción de los compuestos adrenérgicos es de acción directa mediante la interacción con receptores específicos, y se clasifican como agonistas de los receptores adrenérgicos que estimulan a los receptores  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos o como agonistas dopaminérgicos que estimulan al receptor D1.

El término "epinefrina" se refiere a (*R*)-4-(1-hidroxi-2-(metilamin)etil)benceno-1,2-diol, y se usa indistintamente con la expresión "adrenalina".

10 El término "antioxidante" se refiere a una sustancia capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras sustancias. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres, que inician reacciones en cadena que pueden ser perjudiciales. Los antioxidantes terminan estas reacciones en cadena mediante la eliminación de radicales libres intermedios, e inhiben otras reacciones de oxidación mediante su propia oxidación.

La expresión "un bisulfito" significa cualquier sal que comprende el anión  $\text{HSO}_3^-$ .

La expresión "un metabisulfito" significa cualquier sal que comprende el anión  $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ .

15 La expresión "un sulfito" significa cualquier sal que comprende el anión  $\text{SO}_3^{2-}$ .

La expresión "equivalentes de sulfito" significa el equivalente molar de los iones sulfito generados mediante el uso de una sal de bisulfito, metabisulfito o sulfito. Por lo tanto, una sal de metabisulfito genera 2 equivalentes de sulfito por cada molécula del respectivo compuesto, mientras que una sal de bisulfito o una sal de sulfito generan 1 equivalente de sulfito por cada molécula de sal de sulfito.

20 El término "autoinyector" se refiere a un aparato o dispositivo de inyección que comprende un mecanismo de despliegue automático de la aguja que el usuario del autoinyector puede accionar a mano.

El término "ampolla" se refiere a un pequeño vial de vidrio cerrado herméticamente hecho para que contenga una composición farmacéutica.

Divulgación detallada de la invención25 Composición farmacéutica

La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la invención comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, se encuentra en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

La presente invención proporciona una mejor estabilidad y, por lo tanto, un mayor período de caducidad de la composición farmacéutica con el uso de un nivel inferior de antioxidante que el de la formulación Eplpen® actualmente disponible en el mercado en comparación con el nivel de adrenalina.

35 La composición farmacéutica de la invención es particularmente ventajosa para aplicaciones en las que no sea posible o muy poco práctico mantener la composición refrigerada, por ejemplo, para usos preventivos de emergencia, cuando el usuario siempre porta la composición en todo tipo de climas con el fin de permitir la administración inmediata en caso de una emergencia, tal como un choque anafiláctico. Una ventaja adicional de la composición farmacéutica de la presente invención es que permite una reducción del nivel de antioxidante. En particular, esto es una ventaja, ya que, de hecho, algunos pacientes son extremadamente sensibles a los niveles elevados de antioxidantes basados en bisulfito, metasulfito y sulfito.

El compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

45 Como ejemplos no limitantes de sales fisiológicamente aceptables se pueden mencionar sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fórmico y ácido múico.

50 Se entenderá que, como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos bisulfito y metabisulfito significan ión bisulfito ( $\text{HSO}_3^-$ ) e ión metabisulfito ( $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ ), respectivamente, que se pueden obtener de cualquier fuente o precursor farmacéuticamente aceptable, estando dicha fuente o precursor ilustrado, sin limitar lo anterior, por sales de amonio, de metal alcalino, de metal alcalinotérreo y de amina, y sales mixtas de un metal alcalino y un compuesto orgánico. Las sales de metales alcalinos incluyen sales de sodio y potasio; las sales de metales alcalinotérreos incluyen sales de calcio, magnesio, estroncio y bario; y las sales de amina incluyen sales de una amina, en las que la amina es una alquilamina inferior primaria, secundaria o terciaria, tal como metilamina, etilamina, isopropilamina,

*n*-butilamina, dietilamina, trietilamina y similares. Los ejemplos no limitantes de sales de bisulfito y metabisulfito incluyen sales tales como bisulfito de sodio (NaHSO<sub>3</sub>) y metabisulfito de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), y bisulfito de metal alcalino de acetona tal como bisulfito sódico de acetona [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OH)OSO<sub>3</sub>Na].

5 En una realización de la presente invención, el al menos un antioxidante es bisulfito de sodio o metabisulfito de sodio.

En una realización de la presente invención, el al menos un antioxidante es metabisulfito de sodio.

En una realización de la presente invención, la proporción molar del al menos un compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante está en el intervalo de 0,75 a 1,25.

10 En una realización de la presente invención, la proporción molar del al menos un compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante está en el intervalo de 0,80-1,20.

En una realización de la presente invención, la proporción molar del al menos un compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante está en el intervalo de 0,85-1,15.

En una realización de la presente invención, la proporción molar del al menos un compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante está en el intervalo de 0,90-1,10.

15 En una realización de la presente invención, la proporción molar del al menos un compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante está en el intervalo de 0,95 a 1,05.

En una realización de la presente invención, el pH de la composición farmacéutica está en el intervalo de 2,5-4,5, preferentemente 3,0-4,0, más preferentemente de 3,1-3,7, y lo más preferentemente de 3,2 a 3,6.

20 En una realización de la presente invención, el pH está en el intervalo de 3,3-3,5, siendo más preferentemente de aproximadamente 3,4.

Los compuestos adrenérgicos, en particular, la epinefrina, son susceptibles a la degradación por autoxidación que implica la formación de adrenalina-*o*-quinona, que a su vez se convierte en adrenocromo. La velocidad de esta reacción aumenta con el pH y se ha encontrado que el pH para la máxima estabilidad de la epinefrina en la solución es de aproximadamente 3,4.

25 Por otro lado, los propios bisulfito y metabisulfito contribuyen al deterioro de los compuestos adrenérgicos de forma independiente del procedimiento autoxidativo, ya que reaccionan con los mismos, formando un derivado de ácido sulfónico biológicamente inactivo. De acuerdo con la presente invención, se ha demostrado que la velocidad de formación de los mismos depende de la proporción molar de compuesto adrenérgico con respecto al antioxidante, tendiendo una alta proporción a suprimir la formación. De acuerdo con la presente invención, la proporción óptima  
30 de compuesto adrenérgico y antioxidante es, por lo tanto, un equilibrio cuidadosamente seleccionado entre diferentes influencias.

Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende:

Tartrato ácido de epinefrina	2,0 mg/ml
Cloruro sódico	6,0 mg/ml
Metabisulfito de sodio	0,57 mg/ml
HCl/NaOH	c.s. pH 3,4
Agua para inyección	c.s. 1,0 ml

35 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes o aditivos. Los ejemplos no limitantes de los mismos incluyen agentes de ajuste de la osmolalidad, agentes de ajuste del pH, agentes quelantes tales como EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), vehículos, etc.

#### Procedimiento de estabilización de una composición farmacéutica

40 Una realización de la presente invención es un procedimiento para estabilizar una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, que comprende las etapas de i) proporcionar una solución de un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma; ii) añadir al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito; iii) ajustar el pH de la misma hasta un valor en el intervalo de 2,0-5,0 opcionalmente mediante la adición de un ácido o una base, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo 0,70-1,30.

Uso de un antioxidante para la estabilización

Una realización de la presente invención es un uso de al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito para la estabilización de una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, se encuentra en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

Dispositivos que contienen la composición farmacéutica

La presente invención proporciona un kit que comprende:

- 10 i) una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0 y
- 15 el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0 y
- ii) un dispositivo de administración.

En una realización de la invención, el dispositivo de administración es una ampolla o un autoinyector.

En realizaciones específicas, el autoinyector administra una sola dosis. En otras realizaciones específicas parte o la totalidad del autoinyector es desechable y/o portátil. En realizaciones alternativas, se puede suministrar un autoinyector por separado de la composición farmacéutica. El autoinyector, o cualquier dispositivo de inyección, puede comprender un recipiente intercambiable para reponer la composición farmacéutica, tal como un inserto, cartucho, vial, etc. Dicho recipiente intercambiable puede ser, por ejemplo, de vidrio o de plástico. Un autoinyector comprende un volumen de la composición farmacéutica que se va a inyectar. En general, dichos inyectores incluyen un depósito para contener la solución, que está en comunicación fluida con una aguja para administrar el fármaco, así como un mecanismo para el despliegue de la aguja, la inserción de la aguja en el paciente y la administración de la dosis en el paciente.

En una realización específica, el kit de la invención es un autoinyector desechable llenado previamente con la composición farmacéutica.

Procedimiento de tratamiento

30 Se describe un procedimiento para mejorar al menos un síntoma de una afección médica que requiere un compuesto adrenérgico en un individuo en necesidad del mismo, que comprende administrar al individuo una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

La composición de acuerdo con la invención se puede emplear para cualquier afección médica para la que sea útil la epinefrina. En realizaciones particulares, el compuesto adrenérgico se usa, por ejemplo, para la anafilaxia, paro cardíaco o asma.

Se describe un procedimiento para tratar la anafilaxia en un individuo que comprende administrar al individuo una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

Una realización de la invención es una composición farmacéutica líquida para su uso en la mejora de al menos un síntoma de una afección médica que requiere un compuesto adrenérgico en un individuo en necesidad del mismo, que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

5 Una realización de la invención es un uso de una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0, para la fabricación de un medicamento para tratar la anafilaxia en un individuo.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

10 Se preparó la siguiente formulación.

Ingrediente	Cantidad (mg/ml)
Tartrato ácido de epinefrina	2,0
Cloruro sódico	6,0
Metabisulfito de sodio	0,57
HCl/NaOH	c.s. pH 3,4
Agua para inyección	c.s. 1,0 ml

15 Se pipeteó la mitad del volumen final de la solución madre (cloruro sódico al 1,2 %) en un vaso de precipitados de vidrio, se añadió el metabisulfito de sodio y se agitó suavemente para disolver. Se añadió tartrato ácido de epinefrina, se agitó la solución suavemente para disolver y mezclar, y se ajustó el pH, cuando fue necesario, hasta  $3,4 \pm 0,2$ . Se completó el volumen de la solución con agua desgasificada para inyección y se agitó suavemente la solución durante 10 minutos para mezclar.

### Ejemplo 2

Prueba de estabilidad de diferentes proporciones de metabisulfito:epinefrina.

20 Se usaron 1,1 mg/ml de solución de adrenalina ( $6,004 \times 10^{-3}$  M), en forma del tartrato, pH 3,4 y que contenía cloruro sódico al 0,6 %. Se analizó un intervalo de concentraciones de antioxidante de metabisulfito, con y sin mezcla de edetato disódico al 0,25 % como agente quelante. Las proporciones molares de metabisulfito/adrenalina analizadas fueron de 0,1; 0,2; 0,5; 1,0 y 1,5, que se correspondían con las proporciones molares de sulfito/adrenalina de 0,2; 0,4; 1,0; 2,0 y 3,0, respectivamente. Para facilitar la referencia a la descripción general y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, dichos valores corresponden a una proporción molar de adrenalina con respecto a sulfito de 5,0; 2,5; 1,0; 0,5 y 0,33, respectivamente.

25 La temperatura del ensayo acelerado fue de 60 °C, protegido de la luz, y las muestras se retiraron a los 0, 7, 14, 21 y 28 días. En cada punto de retirada, se evaluó la aparición de la solución de ensayo, se midió el pH y se analizó el contenido de adrenalina de la solución. La aparición de los productos de degradación se indicó como el % de superficie.

30 La Figura 1 muestra la diferencia en el contenido de adrenalina,  $d[ADR]$ , entre  $T = 0$  y  $T = 4$  semanas representada frente a la proporción molar de metabisulfito/adrenalina.  $[adr]^+$  se refiere a muestras que contienen edetato disódico al 0,025 %, mientras que  $[adr]$  se refiere a muestras que no contienen agente quelante. La Figura 2 muestra la suma de los contenidos de adrenalina durante cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C frente a la proporción molar de metabisulfito/adrenalina. La Figura 3 muestra el cambio en el pH de la solución entre  $T = 0$  y  $T = 4$  semanas representado frente a la proporción molar de metabisulfito/adrenalina.  $dpH^+$  se refiere a muestras que contienen edetato disódico al 0,025 %, mientras que  $dpH$  se refiere a muestras que no contienen agente quelante.

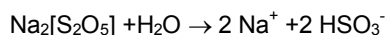
35 De las Figuras 1, 2 y 3, se desprende que se produjo una ruptura o un mínimo en una proporción molar de metabisulfito/adrenalina inferior o igual a 0,5. Una proporción molar de 0,5 para metabisulfito/adrenalina corresponde a una proporción molar de 1,0 para sulfito/adrenalina, pues se generan dos moles de iones de sulfito (la verdadera especie antioxidante) por cada mol de metabisulfito de sodio. En otras palabras, había una proporción molar de metabisulfito/adrenalina óptima para la estabilidad de la solución de adrenalina ante el desafío de los 60 °C. Además, por encima de esta proporción, a concentraciones más altas de metabisulfito, el aumento del pH durante el período de almacenamiento de cuatro semanas estaba directamente relacionado con la concentración de metabisulfito.

Los resultados presentados en la presente memoria indican dos mecanismos: a bajas concentraciones de

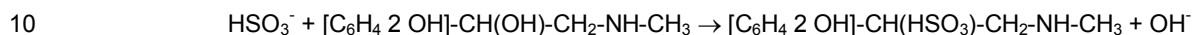


metabisulfito (proporción molar de metabisulfito/adrenalina  $\leq 0,5$ ), donde el pH de la solución y la adrenalina se mantuvieron estables, pero la tendencia a la (presunta) formación de adrenocromo fue superior; y a altas concentraciones de metabisulfito (proporción molar de metabisulfito/adrenalina  $> 0,5$ ), donde el pH de la solución aumentó, disminuyó el contenido de adrenalina y no hubo (presunta) formación de adrenocromo.

- 5 Es interesante tener en cuenta las posibles reacciones en las que participa el metabisulfito en solución. En agua, el metabisulfito de sodio se disocia en iones sodio y sulfito.



El ión sulfito reduce los grupos carbonilo y alcohol, siendo la estructura probable del complejo de ácido sulfónico de epinefrina (ASE), ácido 1-(3,4-dihidroxifenil)-metilamin-metanosulfónico, como se muestra.



El consumo de ión sulfito debería aumentar el pH, lo que se observó en este caso. Cabe señalar que se generan dos moles de ión sulfito por cada mol de metabisulfito de sodio. Por lo tanto, las diversas gráficas que muestran, por ejemplo, una proporción molar de metabisulfito:adrenalina de casi 0,5 también se pueden interpretar como una proporción molar de sulfito:adrenalina de casi 1. Esta última proporción es posiblemente más relevante, ya que se basa en la concentración de la verdadera especie antioxidante y la especie implicada en la formación de ASE.

- 15 A los niveles de metabisulfito contemplados, no parece haber ninguna ventaja en el uso de un agente quelante tal como edetato disódico.

### Ejemplo 3

Otra prueba de estabilidad de diferentes proporciones de metabisulfito:epinefrina.

- 20 Los siguientes ensayos divulgan más información sobre la proporción molar óptima de metabisulfito de sodio con respecto a adrenalina para la estabilidad de esta última.

25 Las soluciones de formulación se prepararon a un nivel de 1,0 mg/ml de adrenalina (en forma del tartrato), pH 3,4 que contenían cloruro de sodio al 0,6 %, con diversas proporciones molares (0,25-0,59) de metabisulfito de sodio añadido. Las proporciones molares de metabisulfito/adrenalina analizadas fueron 0,25; 0,34; 0,42; 0,5 y 0,59, que corresponden a proporciones de sulfito/adrenalina de 0,5; 0,68; 0,84; 1,0 y 1,18, respectivamente. Para facilitar la consulta de la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, dichos valores corresponden a una proporción molar de adrenalina con respecto a sulfito de 2,0; 1,47; 1,19; 1,0 y 0,85, respectivamente.

30 Se dividió cada solución de muestra en dos lotes. Por cada solución de muestra, se colocó un lote a la temperatura de ensayo acelerado de 60 °C, protegido de la luz, y el otro lote se colocó en un armario de fotoestabilidad a 25 °C, que proporcionó 13.400 lux de luz visible, 1,50 W·h/m<sup>2</sup> de radiación UV. Se extrajeron las muestras de las dos condiciones a los 0, 7, 14 y 28 días. En cada punto de retirada, se evaluó la aparición de la solución de ensayo, se midió el pH y se midió el contenido de adrenalina junto con las impurezas.

La Fig. 4 muestra el contenido de adrenalina, con respecto a T = 0, durante el estrés térmico a 60 °C, mientras que la Fig. 5 muestra el contenido de adrenalina, con respecto a T = 0, durante el estrés inducido por luz.

- 35 Se pueden observar claramente los efectos protectores del metabisulfito frente a la pérdida de adrenalina causada por cualquier estrés. Teniendo en cuenta ambos tipos de estrés, la primera elección de contenido de metabisulfito, en base a las proporciones molares estudiadas en la presente memoria, fue de la mitad con respecto a la adrenalina.

40 La Fig. 6 muestra el contenido total de impurezas, es decir, el contenido de productos de degradación, durante el estrés térmico a 60 °C, mientras que la Fig. 7 muestra el contenido total de impurezas durante el estrés inducido por la luz.

45 Los resultados del contenido de impurezas en las muestras sometidas a estrés inducido por la luz coincidieron bastante con los correspondientes a la pérdida de adrenalina en que el aumento dependiente del tiempo en el contenido de impurezas a bajos contenidos de metabisulfito refleja, al menos cualitativamente, la pérdida de adrenalina dependiente del tiempo.

Para las muestras sometidas a estrés térmico, la correlación entre la pérdida de adrenalina y la aparición de impurezas fue menos evidente. Las muestras sometidas a estrés térmico sin antioxidante tuvieron entre los niveles más bajos de impurezas totales, pero la mayor pérdida de adrenalina y el nivel más alto de impurezas totales fue en 0,59 M, una muestra que presenta una de las menores pérdidas de adrenalina en el almacenamiento.

- 50 En base a las impurezas totales del estrés térmico, la mejor proporción de metabisulfito:adrenalina fue de 0,42 y en base a las impurezas totales del estrés inducido por luz, de 0,5.

La Figura 8 resume los resultados divulgados en los Ejemplos 2 y 3, y muestra el contenido de adrenalina, con respecto a  $T = 0$ , durante el estrés térmico a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La figura 9 muestra la formación de ácido sulfónico de epinefrina (ASE), uno de los principales productos de degradación de adrenalina/epinefrina, a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  a diferentes proporciones molares de metabisulfito:adrenalina.

- 5 Las Fig. 8 y 9 muestran claramente los efectos nocivos de las altas concentraciones de metabisulfito. Por supuesto, ya que en solución, se generan dos moles de ión sulfito, la verdadera especie antioxidante y la especie implicada en la formación de ASE, por cada mol de metabisulfito de sodio, parecería que lo importante es la proporción subyacente de sulfito:adrenalina, que resultó tener un valor óptimo de aproximadamente 1,0.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 1,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antioxidante está seleccionado de entre el grupo que consiste en bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el antioxidante es metabisulfito de sodio.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción molar del al menos un compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante está en el intervalo de 0,75 a 1,25, preferentemente de 0,80 a 1,20, más preferentemente de 0,85 a 1,15, más preferentemente de 0,90 a 1,10, y lo más preferentemente de 0,95 a 1,05.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene un pH en el intervalo de 2,5-4,5, preferentemente 3,0-4,0, más preferentemente 3,1-3,7, y lo más preferentemente 3,2 a 3,6.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el pH está en el intervalo de 3,3-3,5, más preferentemente 3,4.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además uno o más excipientes o aditivos.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- |                              |             |
|------------------------------|-------------|
| Tartrato ácido de epinefrina | 2,0 mg/ml   |
| Cloruro sódico               | 6,0 mg/ml   |
| Metabisulfito de sodio       | 0,57 mg/ml  |
| HCl/NaOH                     | c.s. pH 3,4 |
| Agua para inyección          | c.s. 1,0 ml |
9. Una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de 2,0-5,0, para su uso como un medicamento.
10. Un procedimiento para estabilizar una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, que comprende las etapas de i) proporcionar una solución de un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma; ii) añadir al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito; iii) ajustar el pH de la misma hasta un valor en el intervalo de 2,0-5,0 opcionalmente mediante la adición de un ácido o una base, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo 0,70-1,30.
11. Uso de al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito para la estabilización de una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, se encuentra en el intervalo de 0,70-1,30, y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.
12. Un kit que comprende:
- i) una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30, y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0 y

ii) un dispositivo de administración.

13. El kit de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el dispositivo de administración es una ampolla o un autoinyector.

5 14. Una composición farmacéutica líquida para su uso en la mejora de al menos un síntoma de una afección médica que requiere un compuesto adrenérgico en un individuo en necesidad del mismo, que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

10 15. Una composición farmacéutica líquida para su uso en el tratamiento de la anafilaxia en un individuo en necesidad de ello, que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0.

15 16. Uso de una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto adrenérgico, en la que el compuesto adrenérgico es epinefrina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo que consiste en un bisulfito, un metabisulfito y un compuesto de sulfito, en la que la proporción molar del compuesto adrenérgico con respecto al al menos un antioxidante, medida como equivalentes de sulfito, está en el intervalo de 0,70-1,30 y en la que el pH de dicha composición líquida está en el intervalo de aproximadamente 2,0-5,0, para la fabricación de un medicamento para tratar la anafilaxia en un individuo.

20

Fig. 1

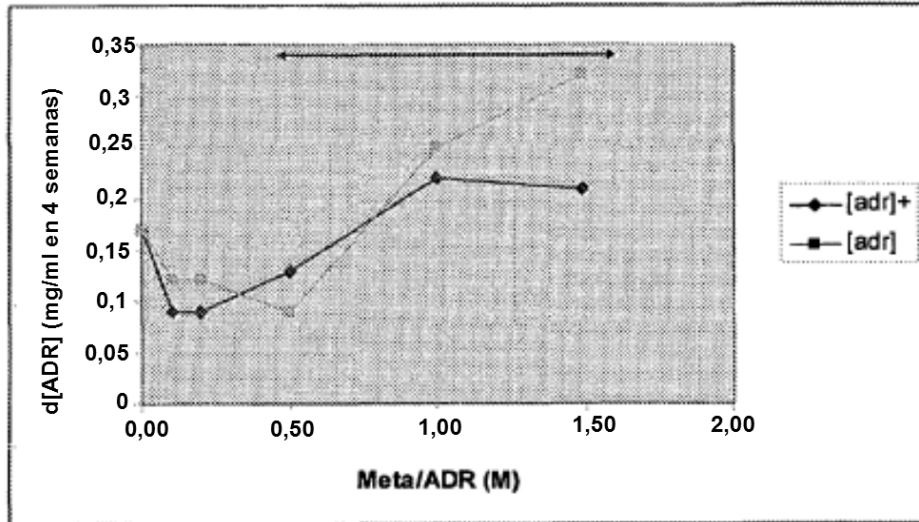


Fig. 2

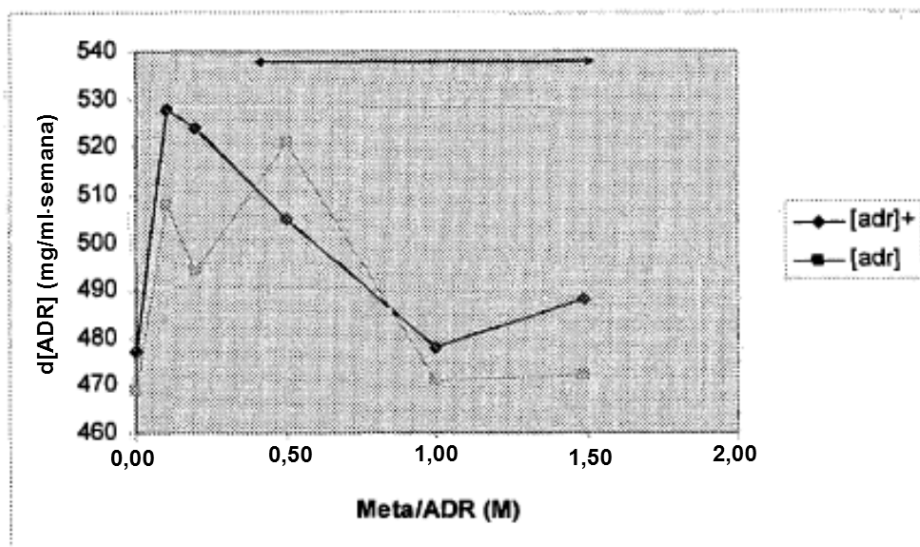


Fig. 3

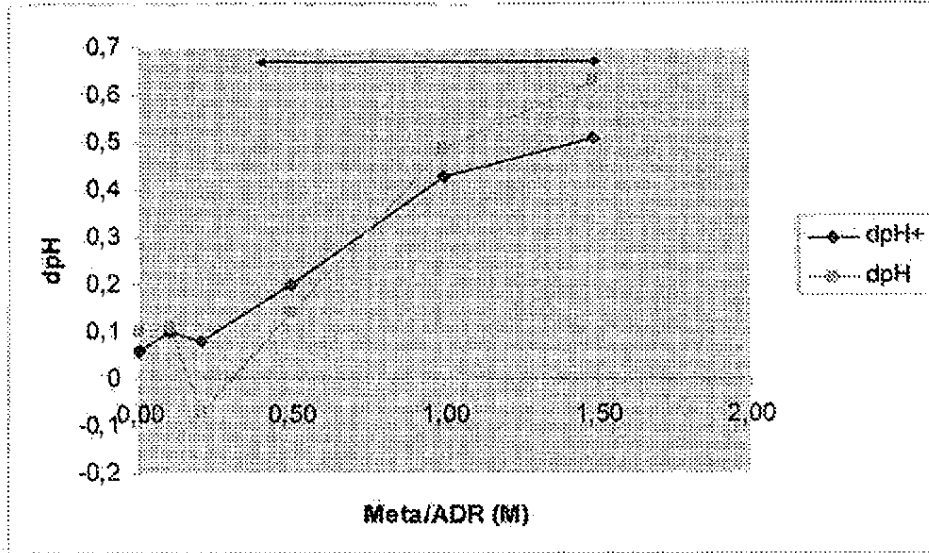


Fig. 4

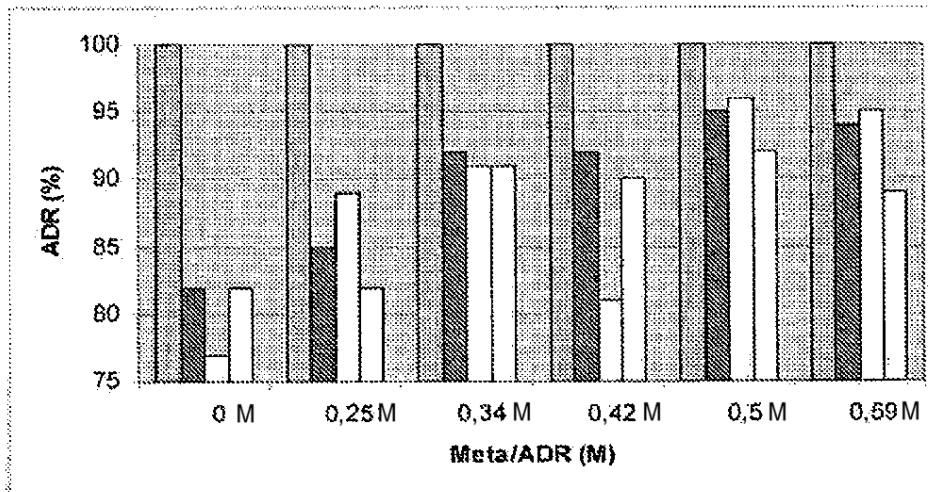


Fig. 5

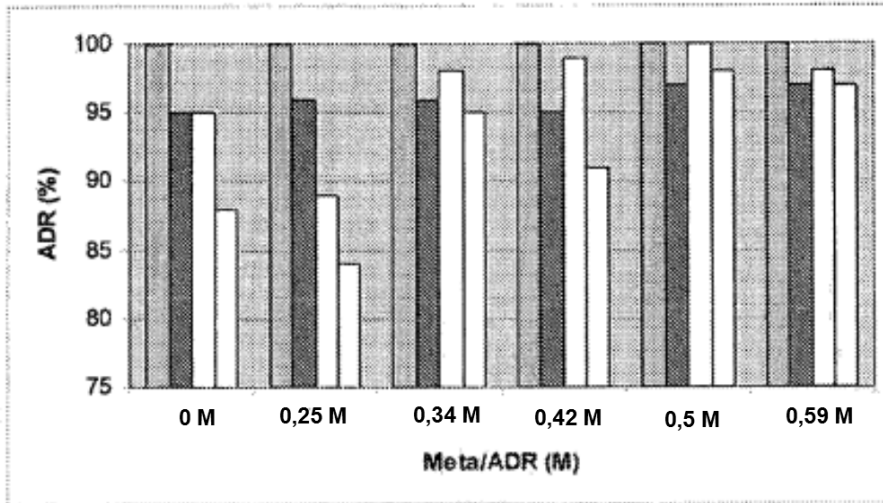


Fig. 6

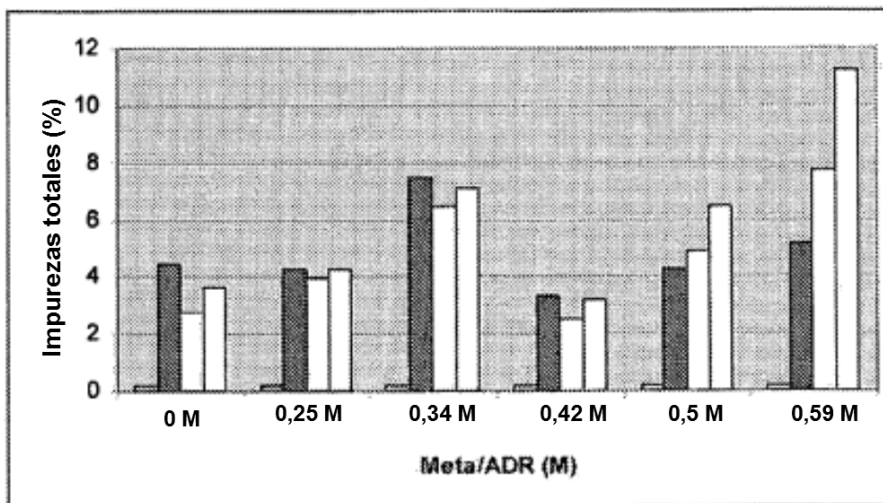


Fig. 7

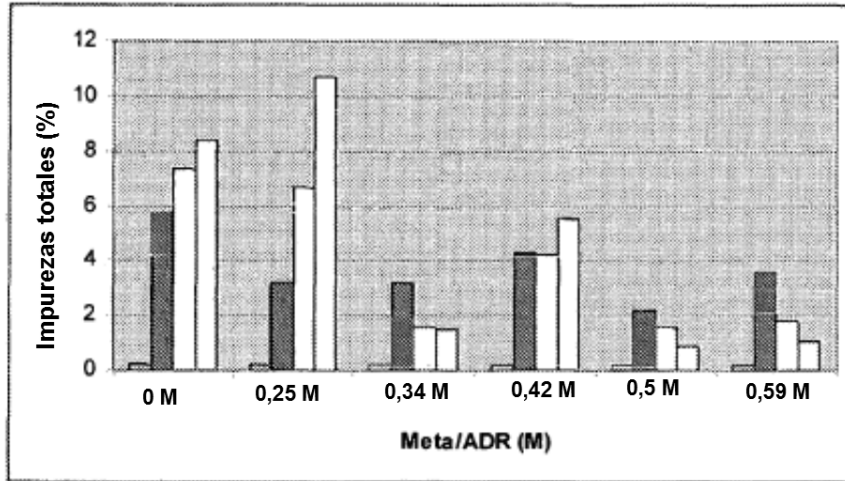


Fig. 8

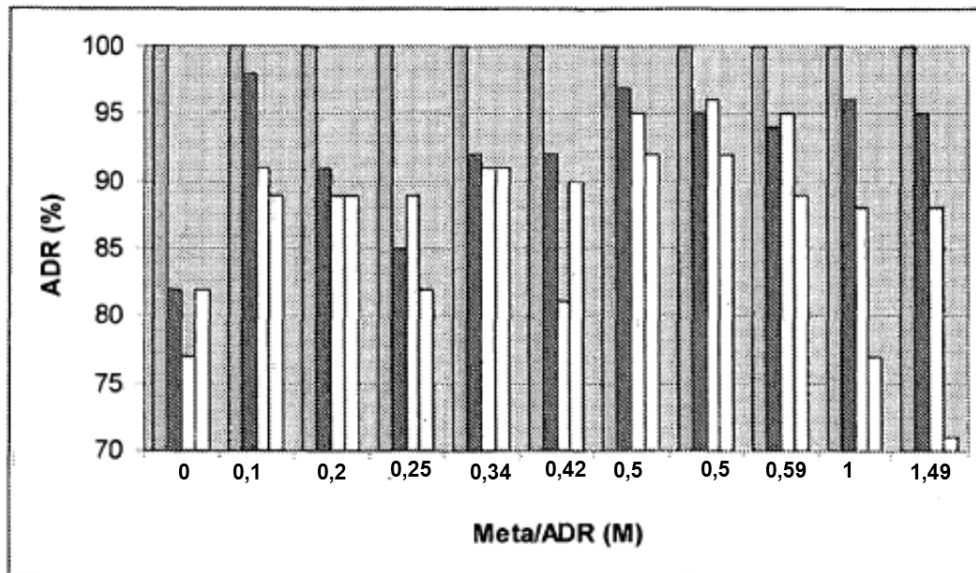




Fig. 9

